



Percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali Tumori della mammella

Elenco gruppo di lavoro per definizione PDTA mammella

Coordinatore Dr. Angelo Di Leo

Gruppo di lavoro	Nominativo	Qualifica professionale
Screening e diagnosi		
Redattore	Beniamino Brancato	radiologo
Redattore	Giovanni Angiolucci	radiologo
Redattore	Paola Mantellini	oncologa
Revisore	Alessandra Buonavia	radiologo
Revisore	Beatrice Forzoni	radiologo
Revisore	Jacopo Nori	radiologo
Revisore	Federica Fantozzi	radiologo
Revisore	Maria Antonietta Mazzei	radiologo
Revisore	Maria Cristina Cossu	radiologo
Revisore	Anna Valchera	radiologo
Revisore	Andrea Marrucci	radiologo
Anatomia Patologica		
Redattore	Simonetta Bianchi	patologo
Revisore	Maria Caterina Truglia	patologo
Revisore	Andrea Cavazzana	patologo
Revisore	Alessandro Ginori	patologo
Revisore	Michela Stumpo	patologo
Revisore	Tiziana Megha	patologo
Revisore	Giuseppe Naccarato	patologo
Revisore	Cristian Scatena	patologo
Genetica		
Redattore	M. Antonietta Mencarelli	genetista
Revisore	Alessandra Renieri	genetista
Revisore	Caterina Congregati	genetista
Revisore	Laura Papi	genetista
Chirurgia ed Oncoplastica		
Redattore	Manuela Roncella	chirurgo
Redattore	Donato Casella	chirurgo
Redattore	Massimo Tosti Balducci	Medico nucleare/endocrinologo
Revisore	Claudio Caponi	chirurgo
Revisore	Andrea Herd-Smith	chirurgo
Revisore	Tommaso Amato	chirurgo
Revisore	Maria Grazia Pieraccini	chirurgo
Revisore	Giorgio Bastregghi	chirurgo
Revisore	Lorenzo Orzalesi	chirurgo
Revisore	Alessandro Neri	chirurgo
Revisore	Andrea Bernini	chirurgo
Revisore	Luca Grimaldi	chirurgo plastico
Revisore	Matteo Ghilli	chirurgo
Revisore	Annamaria Soro	infermiera

Terapia medica		
Redattore	Laura Biganzoli	oncologo
Revisore	Francesca Martella	oncologo
Revisore	Luigi Coltelli	oncologo
Revisore	Carmelo Bengala	oncologo
Revisore	Tiziana Baglioni	oncologo
Revisore	Catia Angiolini	oncologo
Revisore	Stefania Marsili	oncologo
Revisore	Salvatora Miano	oncologo
Revisore	Andrea Fontana	oncologo
Revisore	Andrea Michelotti	oncologo
Radioterapia		
Redattore	Lorenzo Livi	oncologo radioterapista
Redattore	Icro Meattini	oncologo radioterapista
Redattore	Francesca Rossi	radioterapista
Revisore	Manrico Bosio	radioterapista
Revisore	Marcello Mignogna	radioterapista
Revisore	Giuseppina Iovini	radioterapista
Revisore	Monica Crociani	radioterapista
Revisore	Vannini Marta	radioterapista
Revisore	Sabrina Montrone	radioterapista
Follow-up		
Redattore	Giovanni Angiolucci	radiologo
Redattore	Massimo Tosti Balducci	medico nucleare/endocrinologo
Redattore	Andrea Michelotti	oncologo
Revisore	Luca Vaggelli	medico nucleare
Revisore	Dionisa Mazzotta	radiologo
Fisioterapia		
Redattore	Elena Fiaschi	fisiatra
Redattore	Cristina Laddaga	fisiatra
Revisore	Federico Posteraro	fisioterapista
Revisore	Sandra Rossi Baroni	fisioterapista
Psicologia		
Redattore	Silvia Peruzzi	psicologa
Revisore	Assunta Basile	psiconcologa
Menopausa		
Redattore	Mauro Gambacciani	ginecologo
Fertilità		
Redattore	Elisabetta Coccia	ginecologo
Osteoporosi		
Redattore	Maria Luisa Brandi	endocrinologo
Redattore	Silva Ottanelli	ginecologo

Medicina Integrata		
Redattore	Sonia Baccetti	agopuntore
Revisore	Simonetta Bernardini	omeopata
Revisore	Elisabetta Barbara Cortesi	agopuntore
Revisore	Franco Cracolici	agopuntore
Revisore	Fabio Firenzuoli	agopuntore
Revisore	Elio Rossi	omeopata
Ulteriori contributi		
Revisore	Serenella Civitelli	chirurgo
Revisore	Luisa Fioretto	oncologo
Revisore	Giacomo Allegrini	oncologo
Revisore	Prisca Nisi	chirurgo
Revisore	Gina Tassinari	chirurgo
Revisore	Duilio Francesconi	chirurgo
Revisore	Aroldo Marconi	chirurgo
Revisore	Daniela Onofri	chirurgo

Indice

Il programma di screening mammografico in Regione Toscana	6
Percorso per la valutazione delle donne ad alto rischio eredo-familiare per tumore alla mammella	8
Diagnostica Senologica Clinica	14
Diagnostica citologica/istopatologica	21
Trattamento chirurgico	24
La Radioterapia	27
Terapia sistemica	30
Il follow-up del carcinoma mammario	35
Malattia avanzata	37
Ulteriori percorsi di supporto per pazienti con carcinoma mammario	39
- Assistenza psicologica	39
- Problematiche osteo-articolari	41
- Sintomi da deprivazione estrogenica	47
- Preservazione della fertilità	50
- Medicina integrata per il trattamento degli effetti collaterali della terapia	58
Bibliografia	59

IL PROGRAMMA DI SCREENING MAMMOGRAFICO IN REGIONE TOSCANA

Il programma di screening mammografico in Toscana è ormai in atto da molti anni e prevede l'invito attivo e gratuito ogni due anni per una mammografia nelle donne di età compresa tra i 50-69.

Recentemente la regione Toscana con la Delibera n. 875 del 6 settembre 2016 ha esteso l'offerta del test di screening anche alle donne della fascia 45-49 e 70-74. Tale delibera ha previsto in tutte le Aziende USL l'estensione dell'invito attivo con cadenza biennale al programma a tutte le donne della fascia 70-74 che hanno partecipato ad almeno uno dei 2 inviti precedenti e alle donne della coorte delle 45enni con cadenza annuale. Recentemente è stato previsto che le donne operate di tumore della mammella che hanno completato il percorso di follow up attivo, ma che sono ancora in fascia di età per lo screening, possano essere anche esse invitate a fare la mammografia con gli intervalli stabiliti per lo screening. Nella Flow chart n.1 è illustrato lo schema di questo percorso.

Nella succitata delibera è stato inoltre previsto un percorso di reingegnerizzazione allo screening delle donne 50-69enni precedentemente uscite da questo percorso. Nella fase di implementazione della estensione ai fini di un passaggio graduale verso la fase a regime è previsto che vi sia un riassorbimento nello screening delle donne 46-49enni che si presentano spontaneamente con richiesta medica. Questo percorso, associato a quelli definiti in delibera per le donne fuori fascia, per quelle sintomatiche o per quelle che seguono specifici protocolli, è schematizzato nella tabella che segue:

1	Percorso organizzato di screening	• Graduale invito attivo delle coorti delle 45enni nell'arco dei cinque anni, con cadenza annuale • Donne 46-49enni a presentazione spontanea e con impegnativa del MMG • Donne in fascia di screening 50-69 anni con invito attivo a cadenza biennale • Donne 70-74enni se aderenti ad almeno uno dei due inviti precedenti con invito attivo a cadenza biennale
2	Percorso dedicato senologico	• Donne sintomatiche di qualsiasi età • Donne asintomatiche fuori fascia screening (< 45 e > 74 anni) • Donne con alto rischio eredo-familiare

Il programma di screening regionale per il tumore della mammella aderisce alle Linee Guida europee per l'Assicurazione di qualità dello screening mammografico e segue le indicazioni contenute nel Documento pubblicato dal Consiglio Sanitario Regionale (CSR) nel 2015 (SNLG – Regioni - Linee guida di prevenzione oncologica - Percorsi organizzativi e diagnostici. 2015)

Primo livello

Le donne vengono invitate attivamente a partecipare allo screening mammografico utilizzando le anagrafi assistiti aziendali (donne residenti e con domicilio sanitario) con l'invio di una lettera riportante la data, l'ora e il luogo previsto per l'esecuzione del test di screening nonché i recapiti telefonici da contattare per l'eventuale spostamento dell'appuntamento e/informazioni aggiuntive.

Il test di screening impiegato per lo screening del tumore della mammella è la mammografia eseguita in doppia proiezione (cranio-caudale e medio laterale obliqua) che viene letta da due radiologi adeguatamente formati per la lettura delle mammografie di screening e, in caso di discordanza tra le due letture, da un terzo radiologo. Indicazioni sulla formazione dei radiologi e sui requisiti richiesti per il mantenimento della qualità professionale sono esplicitati nel Documento del CSR del 2015.

Al momento dell'esecuzione del test mammografico la donna viene accolta/accettata dal Tecnico sanitario di radiologia medica (Flow chart n.2). Egli oltre a fornire alla donna le informazioni sulla modalità di esecuzione del test, sulla modalità di consegna della risposta e sui limiti esame nel caso di protesi, valuta la corretta compilazione delle informazioni anamnestiche richieste alla donna nella scheda anamnestica e, dopo l'esecuzione dell'esame, verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte ripetendo eventualmente la proiezione non correttamente eseguita.

Se l'esame mammografico di screening non evidenzia lesioni, viene inviata la risposta negativa al domicilio della donna.

Se l'esame risulta dubbio/sospetto, invece, la donna viene chiamata telefonicamente da parte del personale formato per fissare un appuntamento per ulteriori esami di approfondimento. (vedere flow-chart n.1)

Secondo livello

Durante la seduta di approfondimento in molti casi è necessario eseguire un approfondimento radiologico quale un ingrandimento in presenza di microcalcificazioni, una proiezione medio laterale per corretta localizzazione della sede nei casi sospetti, particolari mirati oppure proiezioni aggiuntive nei casi dubbi. La tomosintesi può essere utile in tali circostanze.

In alcuni casi si rende necessario eseguire anche un esame clinico ed ecografico e un prelievo citologico o microbiotico sotto guida ecografia o stereotassica.

La micro-istologia del nodulo mammario è sempre da preferire rispetto al prelievo citologico. La citologia andrebbe limitata ai linfonodi.

Se al termine degli approfondimenti, che per evitare disagi per la donna andrebbero possibilmente eseguiti tutti nella stessa seduta, non emergono elementi di sospetto la donna viene riavviata al normale controllo di screening. Talora può rendersi necessario il ricorso a controlli ravvicinati (6-12 mesi), ma tale evento deve essere limitato a casi particolari (<1% delle donne esaminate).

Nel caso all'esame istologico e/o citologico emerga invece una neoplasia mammaria la donna viene inviata alle cure del caso e alla valutazione multidisciplinare del Centro di Senologia (Breast Unit) di riferimento.

PERCORSO PER LA VALUTAZIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO EREDO-FAMILIARE PER TUMORE ALLA MAMMELLA

Anche se la maggior parte dei tumori della mammella insorge in maniera sporadica circa un 20% riconosce una predisposizione familiare mentre un 5-10% una predisposizione ereditaria. Quest'ultimi tumori vedono coinvolti in particolare il gene BRCA1 ed il gene BRCA2. Le donne portatrici di una mutazione a carico di uno di questi geni hanno un rischio circa 6 o 7 volte maggiore di quello della popolazione generale di sviluppare un tumore della mammella nel corso della vita e generalmente in un'età più giovanile rispetto a quella in cui si manifesta il tumore mammario cosiddetto sporadico. Tale condizione si trasmette con modalità autosomica dominante, pertanto i figli dei soggetti affetti presentano un rischio a priori del 50% di ereditare la mutazione familiare e quindi risultano a rischio di sviluppare neoplasie.

Per tali motivazioni si rende necessario garantire a tali donne ad alto rischio eredo-familiare per tumore alla mammella una presa in carico complessiva e con essa il miglior sistema di sorveglianza e profilassi. Con la Delibera 1370 del 10-12-2018 la Regione Toscana ha recepito la DGR 875/2016 e la Mozione 1158 dell'11-04-2018 del Consiglio Regionale, definendo i "Programmi di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2 ed alla relativa esenzione dal pagamento del ticket per le prestazioni sanitarie inserite nei protocolli di sorveglianza periodica in favore di tali soggetti", istituendo a tal proposito il codice regionale di esenzione D97, che garantisce ai pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 l'accesso gratuito alle prestazioni previste dal protocollo regionale. Nella Flow chart n. 3 è illustrata una proposta di percorso per le donne con possibile rischio eredo-familiare.

Il percorso dedicato parte da una prima valutazione ad opera del Medico di medicina generale, di un eventuale specialista o del centro di screening che, sulla base della riferita storia familiare della donna, la indirizzano al Centro Senologico di riferimento territoriale.

Presso il Centro senologico di riferimento territoriale è istituito un Ambulatorio di I° Livello del Servizio Rischio Eredo-Familiare (SeRF) al quale la donna accede con impegnativa in formato elettronico SSN (MMG o specialista) o con prenotazione diretta dal programma di screening.

I criteri di invio alla visita presso l'ambulatorio di I livello sono riportati nella tabella a pag. 18 (consulenza genetica e test molecolare).

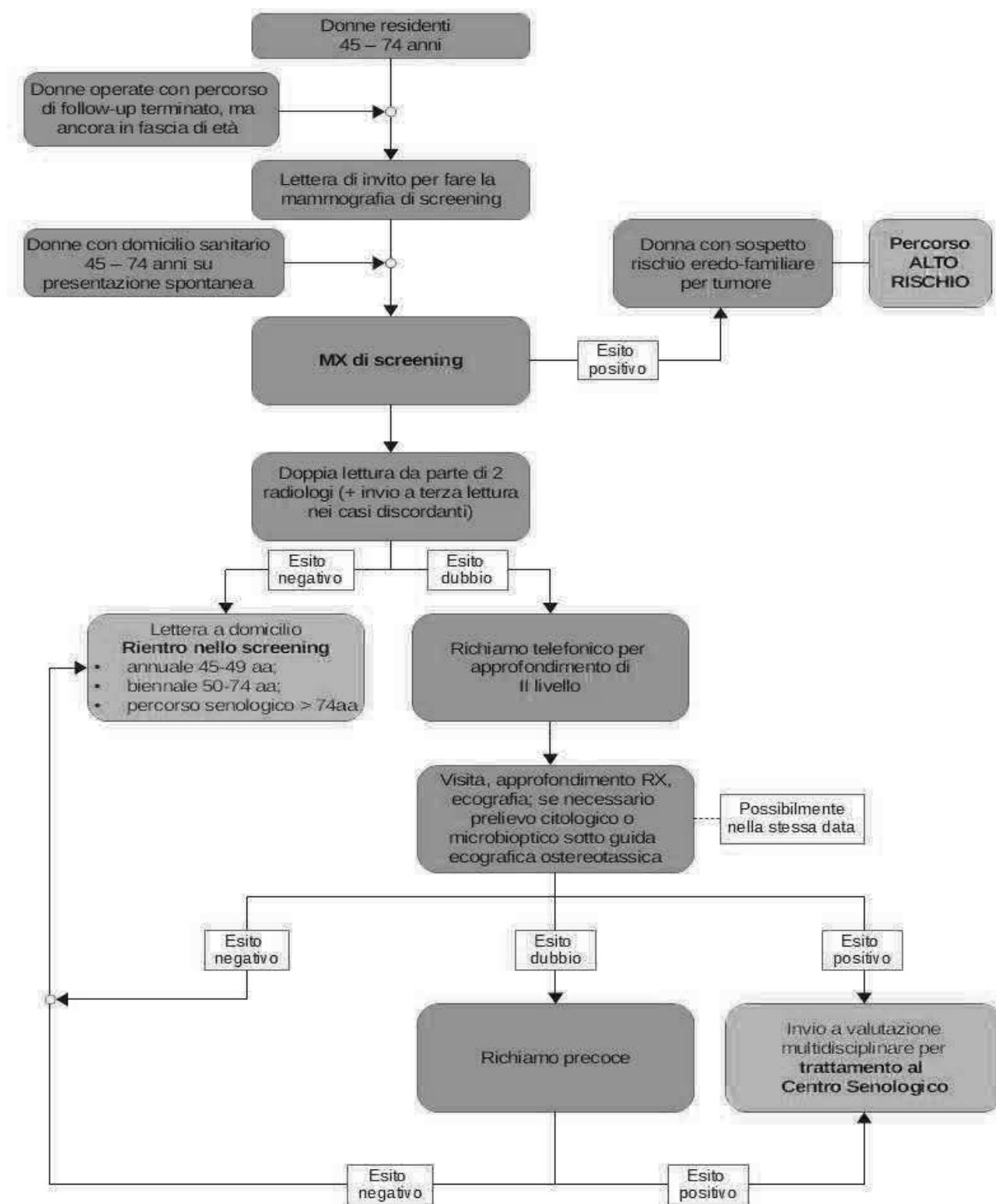
L'ambulatorio di I livello effettua una prima valutazione sul rischio genetico (triage) approfondendo la storia familiare della donna e la presenza di ulteriori fattori di rischio e grazie a tale valutazione identifica il livello di rischio oncologico/ereditario entro cui la donna si trova.

Le donne risultate dalla visita a "basso rischio" vengono reinserite nel percorso di screening, se in fascia di età, riservato al resto della popolazione target. Le donne che vengono definite a "rischio medio ed alto", vengono inviate all'ambulatorio di II livello.

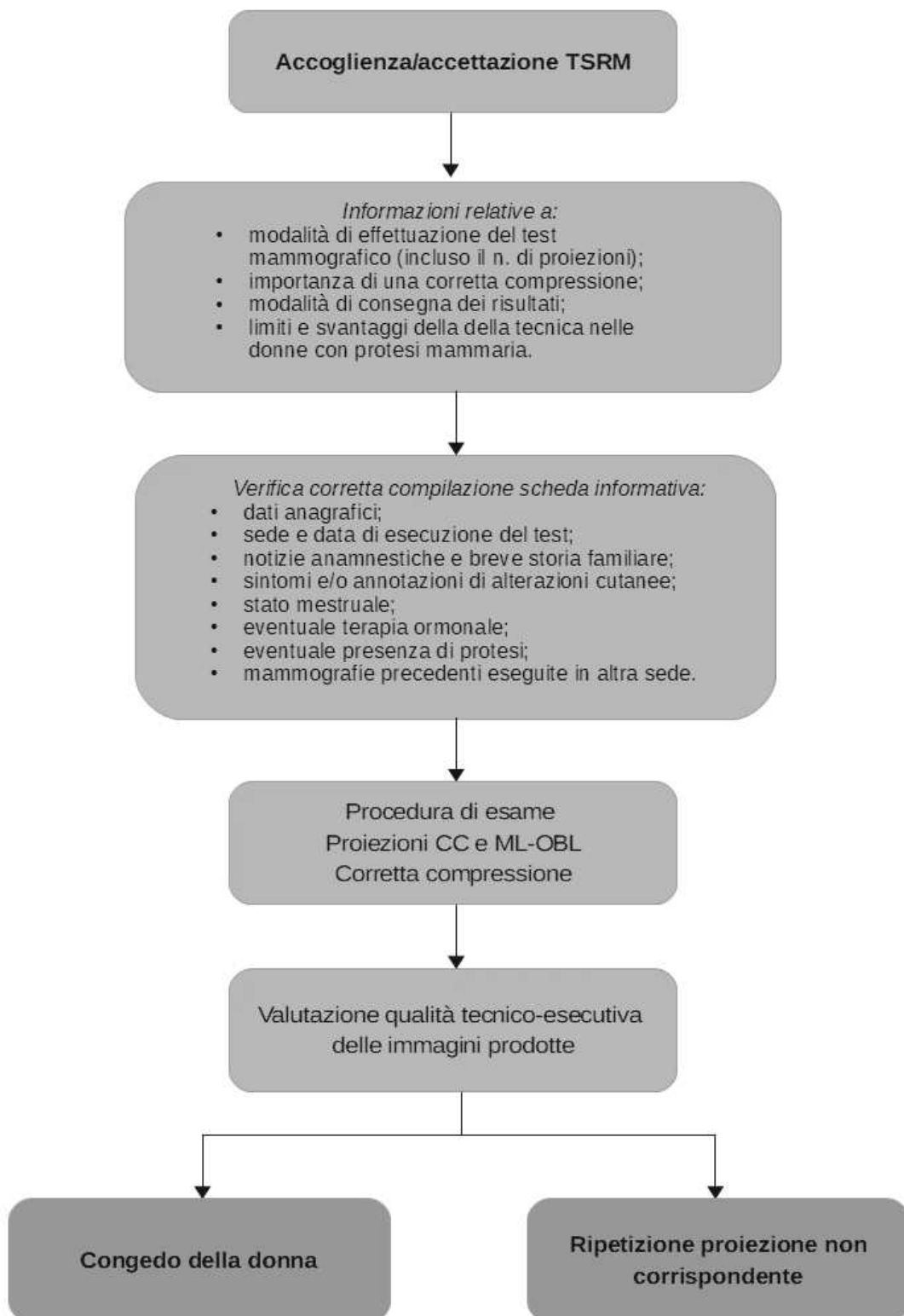
L'ambulatorio di II livello è la struttura che prevede il coinvolgimento di un medico genetista, e che ha il compito di:

- verificare la presenza di una possibile predisposizione ereditaria e di proporre il test genetico,
- definire il rischio individuale, dopo preliminare valutazione già eseguita presso l'ambulatorio di I livello
- adottare specifici ed integrati percorsi diagnostico-terapeutici e/o di farmaco-prevenzione e un adeguato percorso di sorveglianza clinica intensifica alle donne con una significativa storia familiare di cancro e/o con mutazione identificata pur in assenza di storia familiare significativa (es. follow-up strumentale attivo della mammella).

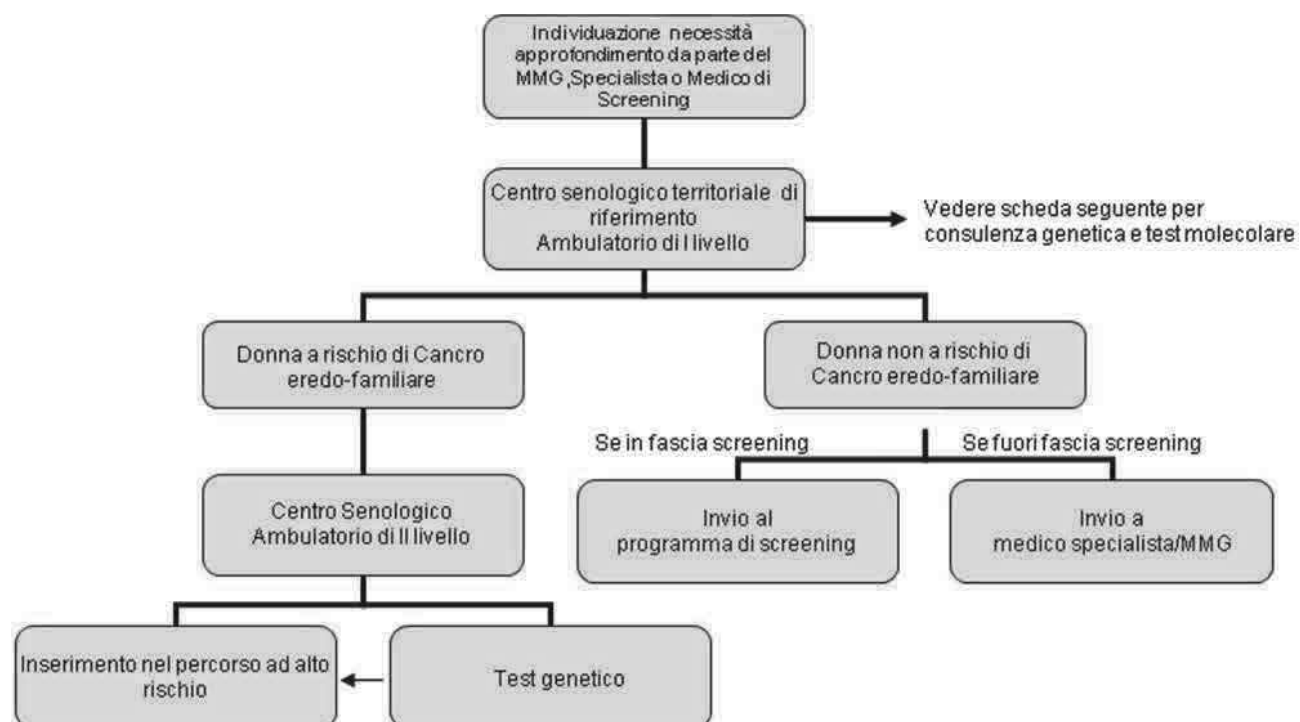
Flow chart n 1



Flow chart n. 2 Accettazione TSRM



Flow-chart n.3 Percorso Donne ad alto Rischio per tumore della mammella



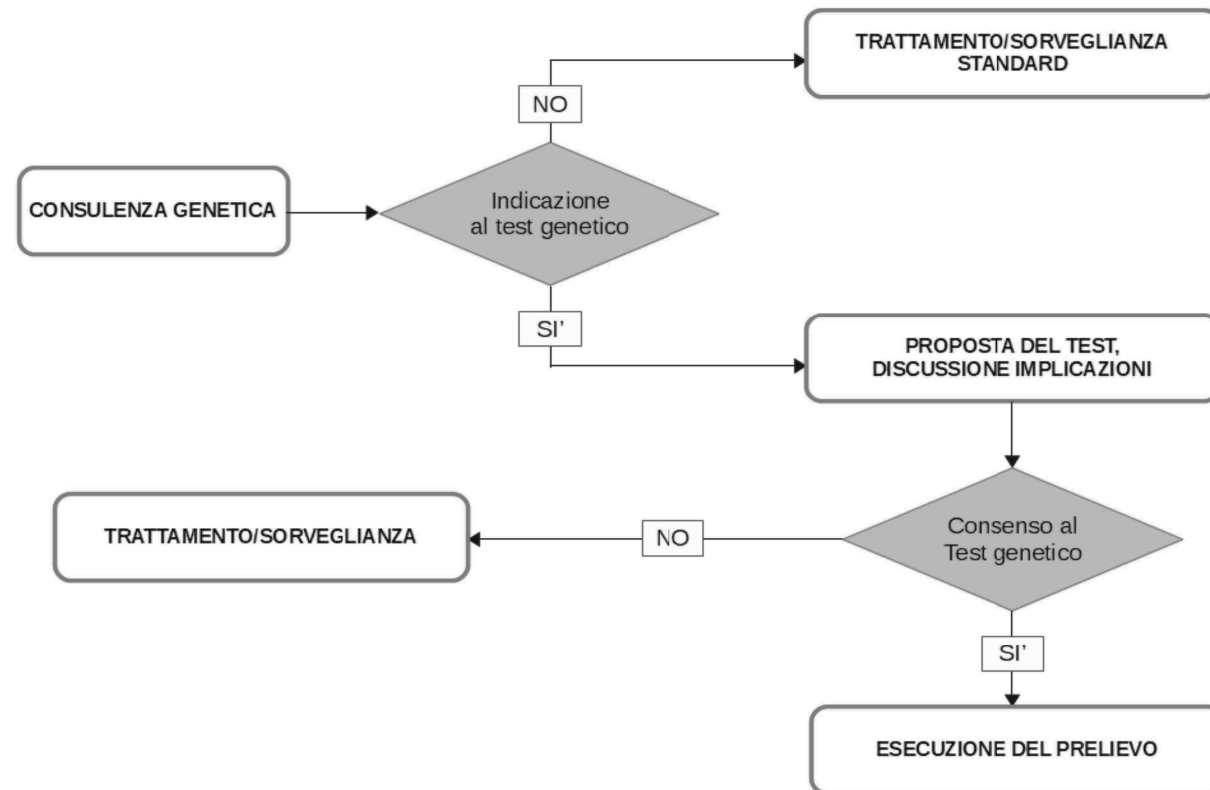
CONSULENZA GENETICA E TEST MOLECOLARE

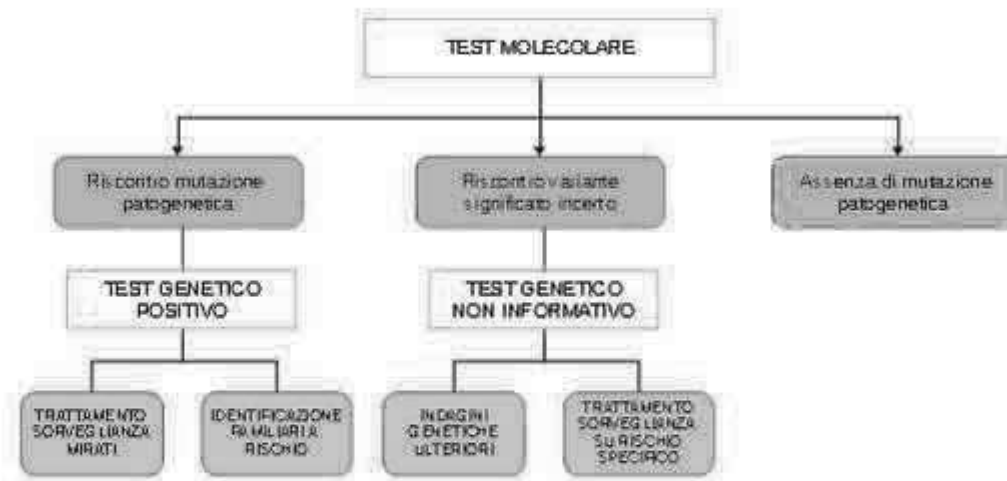
Il 75% dei tumori mammari è sporadico, ovvero si sviluppa nella popolazione generale in assenza di familiarità ed è per lo più correlato a fattori ambientali. Le forme familiari, ovvero quelle in cui sono presenti più soggetti affetti nella stessa famiglia, rappresentano circa il 15-20% dei casi. Solo una percentuale molto bassa di tumori della mammella è dovuta alla presenza di una singola alterazione genetica ereditabile, in grado di conferire un alto rischio di tumore, anche in giovane età.

L'indicazione alla consulenza genetica deve essere posta sulla base dei criteri più aggiornati che tengano conto della storia personale e familiare e delle caratteristiche isto-patologiche della neoplasia. È auspicabile che la consulenza venga effettuata in un momento del percorso tale da consentire alla paziente di poter godere di tutte le strategie terapeutiche, in particolare chirurgiche.

Donne con:

- Carcinoma mammario <45 anni
- Carcinoma mammario triplo negativo <60 anni
- 2 primitivi della mammella
- Donne con carcinoma mammario e almeno un familiare (primo, secondo, o terzo grado) nel ramo materno o paterno con carcinoma mammario <50 anni
- Carcinoma mammario e almeno un familiare (primo, secondo, o terzo grado) nel ramo materno o paterno con carcinoma ovarico
- Carcinoma mammario e storia familiare positiva per:
 - ☐ Carcinoma mammario
 - ☐ Carcinoma prostatico
 - ☐ Carcinoma pancreatico
 - ☐ Melanoma
 - ☐ Sarcoma
 - ☐ Carcinoma gastrico diffuso
 - ☐ Carcinoma della tiroide
 - ☐ Neoplasie gastrointestinali
 - ☐ Leucemia
- Carcinoma mammario in paziente di sesso maschile
- Donna con storia di carcinoma mammario ed ovarico (sincroni o metacroni)





DIAGNOSTICA SENOLOGICA CLINICA

Introduzione

Per Senologia Clinica si intende l'attività diagnostica svolta in pazienti al di fuori del programma di screening mammografico (donne asintomatiche ad accesso spontaneo, pazienti sintomatiche, controlli periodici dopo intervento per carcinoma mammario, controlli periodici in pazienti ad alto rischio su base familiare).

Allo scopo di ottimizzare le risorse, è opportuno differenziare sia le prenotazioni che le tipologie ambulatoriali in rapporto al motivo dell'esame. Inoltre, i tempi d'attesa vanno modulati con criterio di priorità. Devono essere inoltre rispettati i criteri di appropriatezza diagnostica.

In particolare, si rende necessario adottare:

- tempi d'attesa differenziati in rapporto al motivo dell'esame, con priorità per le pazienti urgenti e sintomatiche;
- assegnazione delle pazienti a percorsi e ad ambulatori differenti in rapporto al motivo dell'esame.
- iter diagnostici differenziati e ottimizzati in rapporto al motivo dell'esame.

Modalità di accesso

Le possibili modalità d'accesso sono le seguenti: prenotazione tramite CUP metropolitano o aziendale; prenotazione del controllo successivo alla fine dell'esame corrente; infine, invito attivo mediante lettera con modalità analoghe a quelle dello screening.

Donne asintomatiche spontanee

Questa categoria di donne comprende utenti con richiesta medica di mammografia, nella quale sia indicato che l'esame ha finalità di tipo preventivo.

La DGR n. 875/2016 prevede di *“promuovere l'utilizzo della ecografia mammaria come esame per la valutazione senologica di donne sintomatiche e di donne inserite in percorsi per alto rischio eredo-familiare e di non autorizzarne invece l'uso come esclusivo esame di prevenzione”*. Inoltre, le Raccomandazioni Cliniche ITT 2015 non prevedono per le donne con età <40 anni *“nessun esame di prevenzione se non nei gruppi ad elevato rischio familiare e nelle Pazienti con storia personale di carcinoma della mammella”*. A tal proposito la Delibera 1370/2018 definisce all'allegato A il programma di sorveglianza per i soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2, inclusa la fascia di età inferiore ai 40 anni.

Coerentemente con tali documenti, non dovrebbero essere accettate richieste di ecografia mammaria a scopo preventivo.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

Asintomatiche 45-74enni

La DGR n. 875/2016 prevede di *“proporre alle donne nelle fasce 46-49 anni e 50-69 anni che accedono spontaneamente ad una mammografia di prevenzione e con impegnativa del medico di medicina generale di essere indirizzate al servizio di screening che si farà carico di re-immetterle nel programma con invito a cadenza annuale per le donne 46-49enni e biennale per quelle 50-69enni”*.

A questo scopo, è opportuno che i servizi CUP:

- identifichino l'assenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “prevenzione”, “screening”, “profilassi”, ecc.), in modo da evitare che nel percorso delle donne asintomatiche accedano pazienti sintomatiche;
- comunichino alla donna il re-indirizzamento della sua richiesta verso il percorso dello screening;
- prenotino l'esame direttamente o indichino alla donna le modalità per accedere a tale percorso (es., chiamata al “call center” dello screening).

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

Asintomatiche di età <45 anni e >74 anni

La DGR n. 875/2016 prevede di *“indirizzare ad un bilancio senologico le donne asintomatiche di età inferiore ai 45 anni e superiore ai 74 anni che richiedano spontaneamente una mammografia di prevenzione con impegnativa del medico di medicina generale ai servizi di diagnostica senologica pubblici o privati accreditati presenti sul territorio entro 90 giorni dalla richiesta”*.

A questo scopo, è opportuno che:

- i servizi CUP, anche per queste fasce d'età identifichino l'assenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “prevenzione”, “screening”, “profilassi”, ecc.), in modo da evitare che nel percorso delle donne asintomatiche accedano pazienti sintomatiche;
- parallelamente, le strutture di diagnostica senologica organizzino ambulatori “dedicati” alle donne asintomatiche spontanee di queste fasce d'età.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

Pazienti sintomatiche

Questa categoria di donne comprende utenti con richiesta medica, non distinte per fascia d'età, nella quale sia indicata la presenza di un sintomo in ambito mammario o ascellare. In questi casi, la priorità della prestazione indicata dal Medico prescrittore può essere “urgente” o “breve”.

La DGR n. 875/2016 prevede di *“indirizzare a valutazione senologica tutte le donne di qualsiasi età con urgenze immediate o differibili o sintomatiche presso i servizi di diagnostica senologica pubblici o privati accreditati presenti sul territorio e con i criteri temporali già precedentemente stabiliti”*.

Nella Regione Toscana sono presenti realtà che prevedono l'accesso diretto alla prenotazione da parte del MMG (es., “urgenze telefoniche”).

Al di fuori di queste modalità, è opportuno che:

- i servizi CUP, anche per queste fasce d'età identifichino la presenza di sintomi mediante la rilevazione di parole chiave presenti nella richiesta medica (es., “nodulo”, “addensamento”, “secrezione”, ecc.), in modo da indirizzarle nel percorso delle pazienti sintomatiche;
- parallelamente, le strutture di diagnostica senologica organizzino ambulatori “dedicati” alle donne sintomatiche.

Gli A.I.U.T.O. Point rappresentano una risorsa importante per un primo inquadramento delle donne in quanto ad essi afferisce il personale infermieristico in grado di rilevare anche telefonicamente la presenza di eventuali sintomi sospetti da un punto di vista senologico.

Follow-up Donne operate

Secondo la DGR n. 1068/2016, *“per Follow up oncologico si intende la sorveglianza clinico-strumentale dei pazienti sottoposti a trattamento radicale e come non presentano sintomi riferibili a ripresa di malattia”*. La stessa delibera prevede che *“ai pazienti affetti da patologia oncologica già in cura presso le strutture di Oncologia vanno garantite prescrizione e prenotazione diretta della visita specialistica successiva e delle principali indagini previste dal relativo protocollo in tutte le sedi in cui avviene la presa in carico”* e che *“presso ogni CORD viene istituito un Punto Servizi che rappresenta il punto di riferimento del paziente in termini di assistenza, orientamento e supporto del paziente ed unica interfaccia per la prenotazione degli accertamenti previsti dal Follow-up per i pazienti oncologici seguiti dalla struttura che non dovranno più quindi rivolgersi ai sistemi di prenotazione delle prestazioni di primo accesso”*. Inoltre, che *“vengono assicurate modalità per la generazione e gestione delle prenotazioni per il Follow-up oncologico, anche mediante la creazione di agende dedicate ...”*. Infine che *“deve essere effettuata una revisione ed aggiornamento dei protocolli ...”*.

La successiva DGR n. 1096/2017 indicava le modalità di creazione di agende anche per strutture diverse dai CORD che effettuino attività di follow-up oncologico, con *“presa in carico da parte della struttura con prenotazione diretta da parte dello specialista o tramite AIUTO POINT, senza che il paziente debba rivolgersi al CUP”*.

A integrazione di quanto previsto dalle delibere anzidette, può essere considerata altrettanto valida la modalità di follow-up che prevede l'invito periodico mediante lettera delle donne operate e l'esame svolto in unica sessione dal clinico (visita oncologica) e dal radiologo (mammografia ed eventuali esami di approfondimento diagnostico).

La revisione dei protocolli di follow-up oncologico indica tipologia e cadenza degli esami di controllo. Nella tabella seguente sono riportati gli esami loco-regionali previsti per le donne operate per neoplasie della mammella.

Primi 3 anni	4°-5° anno	Oltre 5 anni	Dopo 10 anni
Anamnesi ed Esame obiettivo ogni 3-6 mesi	Anamnesi ed Esame obiettivo ogni 6-12 mesi	Anamnesi ed Esame obiettivo annuale *	Anamnesi ed Esame obiettivo annuale *
Rx Mammografia: una dopo 12 mesi da quella diagnostica (dopo almeno 6 mesi dalla RT in caso di chirurgia conservativa), quindi annuale.	Rx mammografia annuale	Rx mammografia annuale	Rx mammografia ogni 2 anni se età > 50 anni.

* non necessariamente da eseguire in ambiente specialistico

È fortemente auspicabile che, dopo i 10 anni dall'intervento chirurgico, le pazienti con età >50 anni vengano reinserite nel programma di screening mammografico.

Donne ad elevato rischio eredo-familiare

Con la Delibera n.1370 del 10-12-2018 la Regione Toscana ha definito programmi di sorveglianza specifici, volti alla diagnosi precoce del tumore al seno e del tumore ovarico, per i soggetti portatori di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, demandando alle Aziende Sanitarie l'attuazione dei programmi di sorveglianza, come indicato nello specifico atto.

Normativa

La DGR n. 272/2014 tratta dei “...primi indirizzi alle Aziende Sanitarie per la costituzione della Rete dei Centri di Senologia e requisiti organizzativo-assistenziali degli stessi “ e delibera “di procedere all'istituzione della rete dei Centri di Senologia all'interno della rete oncologica toscana prevedendo l'istituzione di un Centro con bacino d'utenza non inferiore a 250.000-300.000 abitanti”. Nell'allegato “A” individua i requisiti quali-quantitativi dei Centri di Senologia. In particolare, per ciò che concerne la Radiologia prescrive che:

“Il servizio di radiologia deve avere almeno 2 radiologi che dedicano almeno il 50% della propria attività alla patologia della mammella. Ogni radiologo deve refertare di norma 1.000 mammografie, deve eseguire di norma 250 ecografie mammarie, eseguire di norma 100 procedure tra agoaspirati e agobiopsie e almeno 25 procedure microbiotiche con tecnica vuoto assistita (VABB) in un anno. Ogni radiologo che esegue risonanza magnetica mammaria (RM) ne deve refertare almeno 50 per anno.

Gli altri radiologi del servizio di radiologia che non riuscissero a raggiungere il numero di procedure richieste devono essere supervisionati da un medico radiologo che soddisfi tali requisiti. Gli esami di diagnostica per immagini eseguiti dalle pazienti al di fuori del servizio di radiologia devono essere rivisti dai radiologi del servizio stesso.

Il radiologo deve partecipare al GOM per la discussione dei casi preoperatori e alle riunioni di audit.

Il servizio di radiologia deve possedere, anche funzionalmente, tutte le apparecchiature necessarie per la diagnostica senologica:

- mammografi preferibilmente digitali
- sistemi mammografici dedicati per la stereotassi
- dispositivi per prelievi citologici e microistologici
- ecografi dedicati con sonde lineari ad alta frequenza

Il Centro deve disporre di apparecchiatura per risonanza magnetica mammaria con caratteristiche adeguate secondo le più recenti linee guida europee.

Se la risonanza magnetica non è disponibile all'interno del presidio, come pure i dispositivi per prelievi biotici eco guidati o stereotassici, il centro deve avere un accordo formale con un centro diagnostico di secondo livello fornito di tali apparecchiature.”

PDTA diagnostico

Una organizzazione ottimale può essere fonte di notevoli vantaggi:

- riduzione del rischio clinico;
- miglioramento della qualità e della quantità delle prestazioni;
- miglioramento dell'immagine della struttura.

L'attività di diagnostica senologica deve prevedere la completa presa in carico delle pazienti, con espletamento di tutte le indagini e manovre necessarie per giungere a una conclusione diagnostica e per consentire un corretto approccio terapeutico nei casi che necessitino di trattamento.

Locali e percorsi

I locali dove si svolge la diagnostica senologica devono essere dedicati e non condivisi con le altre attività radiologiche.

È indispensabile uno studio preventivo dei flussi diagnostici e dei percorsi fisici del personale e delle pazienti, allo scopo di:

- porre in contiguità due locali se si prevede uno scambio continuativo di Personale e/o di Pazienti;
- progettare i singoli locali con gli ingombri;
- disporre gli ingombri secondo i flussi diagnostici.

La presenza di un sistema informatizzato di gestione delle code può essere molto utile per:

- garantire l'anonimato nella chiamata delle pazienti;
- razionalizzare e velocizzare i flussi interni (chiamata progressiva delle pazienti dall'accettazione e dagli ambulatori senza spostamenti di personale).

Personale

L'attività di diagnostica senologica richiede un'elevata specializzazione a tutti i livelli e necessita, pertanto, di personale dedicato (medici, TSRM, Infermieri, ma anche Personale di accettazione e di retro sportello).

La presenza di Infermieri/e, spesso insufficienti nei centri di diagnostica senologica, risulta di particolare importanza per la completa presa in carico delle pazienti:

- in ambulatorio, consentono di incrementare il numero e la qualità delle prestazioni effettuabili (supporto nell'analisi della documentazione pregressa; nell'espletamento dei prelievi con ago; nella compilazione dei documenti cartacei e informatici; counseling delle pazienti);
- nell'attività extra-ambulatoriale, possono effettuare i richiami per l'esecuzione di approfondimenti diagnostici, per la comunicazione delle diagnosi di benignità, per l'inserimento delle pazienti nei percorsi speciali (follow-up; alto rischio familiare), ecc.

Dotazione di attrezzature

Si fa riferimento alla DGR n. 272/2014, già citata, che individua i requisiti minimi in ambito di attrezzature senologiche.

A integrazione di questa, si propone che ciascun ambulatorio ove si effettui diagnostica senologica sia dotato di work-station mammografica dedicata e di un'area per lo svolgimento di ecografie e di procedure di prelievo con ago.

Informatizzazione

Nella diagnostica per immagini, il sistema informatico per la visualizzazione e la gestione delle immagini è rappresentato dal RIS-PACS. Tuttavia, questo tipo di sistemi risultano poco adatti per l'elevata specificità dell'attività di diagnostica senologica, per i seguenti motivi:

- le stazioni di refertazione (WS) fornite non dispongono di protocolli di visualizzazione né di tools hardware (tastierini dedicati) né software che consentano una visualizzazione rapida e accurata delle immagini e il loro confronto con esami precedenti;
- il RIS non consente l'immissione di dati diagnostici strutturati di tipo clinico, diagnostico e gestionale per la produzione di referti strutturati, la gestione dei controlli successivi e la rilevazione dei parametri qualitativi dell'attività.

Come sta già avvenendo presso ISPRO, si rende quindi necessario l'adattamento di tali sistemi mediante:

- integrazione del RIS nelle WS mammografiche dedicate: ciò è facilmente attuabile e consente l'utilizzo su una sola macchina del RIS e della WS mammografica;
- l'adattamento del software RIS all'attività senologica mediante creazione di una cartella clinica senologica integrata (cioè non esterna al RIS)

Si propone pertanto l'acquisizione a livello regionale di un unico RIS-PACS, ciò che potrebbe anche consentire lo scambio di dati e di immagini inter-aziendale, ove, ovviamente, le norme sulla privacy lo consentano.

Inoltre è auspicabile l'integrazione tra i diversi software attualmente utilizzati in ambito di screening radiologico e di anatomia patologica.

Ambulatori differenziati per priorità e per motivo dell'esame

Un approccio ambulatoriale per priorità e per motivo dell'esame è possibile se, come previsto sopra nelle modalità di accesso, tale differenziazione avvenga in fase di prenotazione.

L'esame delle pazienti per tipologie omogenee (sintomatiche, asintomatiche, follow-up, ecc.) consente l'ottimizzazione delle risorse, con migliore previsione dei tempi di indagine, della tipologia di personale impegnato e delle attrezzature necessarie.

Ad esempio, per le pazienti sintomatiche si possono prevedere tempi d'esame più lunghi e la presenza contemporanea di Medico, TSRM e Infermiere. Per contro, per le mammografie di donne asintomatiche spontanee (nelle realtà in cui non sia stato ancora attuato il loro re-indirizzamento verso lo screening), si può prevedere una loro lettura con modalità analoga a quella dello screening (doppia lettura ed eventuale richiamo telefonico).

Allo scopo di quantificare il numero di ambulatori da predisporre per ogni tipologia di pazienti, è opportuno che ogni Centro di Senologia (Breast Unit) registri per un periodo di circa un mese la "domanda" di esami proveniente dal centro di prenotazione. Ad esempio, se si registrano 120 richieste di donne sintomatiche al mese, si dovrà dare priorità a questo tipo di ambulatori e, a scalare, agli esami di follow-up e alle asintomatiche spontanee.

Iter diagnostico

Tutti gli esami diagnostici dovrebbero essere svolti, tranne eccezioni, in un'unica sede e in un'unica sessione.

A questo scopo, ogni Centro di Senologia deve poter eseguire gli esami clinico-strumentali di base (visita senologica, mammografia, ecografia mammaria, galattografia) e i prelievi con ago eco-guidati (esame citologico su ago-aspirato; esame istologico su microbiopsia; localizzazione pre-operatoria eco-guidata).

Nelle realtà in cui non sia possibile effettuare ulteriori esami diagnostici (prelievi con ago stereo-guidati; localizzazione pre-operatoria stereo-guidata; RM mammaria; ecc.), è necessario stipulare accordi preventivi con strutture in grado di eseguire tali esami.

La successione delle metodiche diagnostiche va compiuta con criteri che rispettino le Raccomandazioni Cliniche ITT e tenendo conto della loro efficacia ed efficienza.

L'iter diagnostico deve comprendere la comunicazione della diagnosi alle donne operande da parte del Radiologo e, quando necessario, lo svolgimento delle procedure peri-operatorie (localizzazione eco-guidata o stereo-guidata delle lesioni non palpabili; radiografia del pezzo operatorio).

Nei casi risultati positivi per lesione neoplastica maligna o che, comunque, necessitino di terapia, il Radiologo deve offrire uno sbocco terapeutico e partecipare attivamente al consulto interdisciplinare per contribuire alle decisioni sul trattamento.

La diagnostica senologica deve mirare a fornire iter diagnostici brevi e conclusivi. A questo scopo, si evidenziano qui di seguito alcuni punti delle Raccomandazioni Regionali ITT, la cui osservanza può facilitare un PDTA efficace ed efficiente:

- È opportuno limitare la RM mammaria ai soli casi per i quali vi siano precise indicazioni. In particolare, la RM non può essere considerata un esame sostitutivo del prelievo agobiottico. È necessario altresì identificare in ambito regionale i centri diagnostici in grado di effettuare prelievi agobiottici RM-guidati nel caso di lesioni apprezzabili solo con RM.
- Per l'esame citologico su ago-aspirato eco-guidato, è necessario, per ogni centro diagnostico, verificare la percentuale di prelievi inadeguati (C1) e dubbi (C3). Le Linee Guida Europee sulla Assicurazione di Qualità dello screening mammografico, Quarta Edizione, propongono, in particolare, il monitoraggio del tasso di inadeguati. Relativamente agli standard si individuano due modalità di calcolo: quando valutato su tutte le lesioni si riconosce un valore accettabile $<25\%$ e desiderabile $<15\%$, quando calcolato sulle lesioni che risulteranno cancro lo standard accettabile di è $<10\%$ e desiderabile $<5\%$
- È da evitare il ricorso a tecniche diagnostiche di non provata utilità nella caratterizzazione delle lesioni mammarie (elastosonografia; eco-color-Doppler, ecc.).
- Il consiglio di controlli a breve distanza di tempo non deve sostituire il prelievo agobiottico e andrebbe limitato alle sole lesioni con predittività inferiore al 3%.
- Le pazienti operande per neoplasia maligna devono ottenere una diagnosi pre-operatoria citologica o, preferibilmente, microbiottica positiva (C5/B5). Relativamente a questo indicatore le Linee Guida Europee sulla Assicurazione di Qualità dello screening mammografico, Quarta Edizione, propongono i seguenti standard: accettabile $>70\%$ e desiderabile $>90\%$. Il completamento dell'iter diagnostico è da considerarsi concluso con il raggiungimento della diagnosi pre-operatoria positiva e non è pertanto opportuno procedere, in fase pre-operatoria, alla ripetizione degli esami diagnostici già effettuati.

Infine, il referto diagnostico deve essere redatto in maniera chiara e riportare sia il motivo dell'esame che le conclusioni diagnostiche.

DIAGNOSTICA CITOLOGICA/ISTOPATOLOGICA

L'inquadramento diagnostico della patologia mammaria mediante procedure minimamente invasive con ago è propedeutico alla corretta programmazione del trattamento terapeutico.

Fino a qualche anno fa l'agoaspirato con ago sottile (**Fine NeedleAspiration - FNA**), coadiuvato da un quadro clinico e strumentale, ha rappresentato una procedura di semplice e rapida esecuzione, ben tollerata dalla paziente, a basso costo, permettendo una diagnosi accurata nella maggior parte delle lesioni mammarie "sintomatiche".

La diffusione dello screening mammografico, portando alla individuazione di un ampio spettro di lesioni mammarie screen detected, ha determinato la necessità di introdurre nuove procedure minimamente invasive con ago (**MinimalInvasive Biopsy - MIB**) idonee ad ottenere frustoli tissutali sui quali poter effettuare una diagnosi istologica anziché citologica; questo ha determinato una maggiore specificità e sensibilità diagnostica.

Gli aghi di maggior calibro, rispetto a quelli della FNA, utilizzati nella MIB, consentono di ottenere frustoli tissutali (**NeedleCore Biopsy - NCB**), possono inoltre essere supportati da procedure automatizzate e informatizzate (**VacuumAssistedBreastBiopsy - VABB**). Tali metodiche hanno consentito di ridurre gli esami inadeguati, di effettuare una diagnosi istologica di benignità nella maggior parte delle lesioni proliferative mammarie, di chiarire il substrato patologico delle microcalcificazioni e, nell'ambito delle neoplasie maligne, la possibilità di differenziare le forme preinvasive da quelle invasive e su queste ultime di poter effettuare il profilo biologico con metodica immunoistochimica in caso di chemioterapia neoadiuvante.

Requisiti specifici per la effettuazione del profilo biologico su MIB in caso di carcinoma invasivo da sottoporre a trattamento neoadiuvante:

Per una accurata valutazione del profilo biologico è opportuno che vengano prelevati più frustoli in aree diverse della neoplasia (dati della letteratura supportano il prelievo di almeno sei frustoli), in particolare in caso di neoplasia di grosse dimensioni.

Qualora il trattamento neoadiuvante venga deciso dopo il risultato istologico della MIB e si abbia a disposizione un solo frustolo, in considerazione della eterogeneità tumorale, va ripetuta la MIB al fine di ottenere frustoli multipli della neoplasia per una maggiore accuratezza della caratterizzazione biologica.

Diagnosi istopatologica su campione chirurgico

Nel referto istopatologico devono essere riportate tutte le informazioni utili per l'inquadramento prognostico-predittivo della neoplasia

per le neoplasie INVASIVE:

- Diametro massimo
- Istotipo sec. WHO 2012
- Grado istologico sec. Elston-Ellis
- Molteplicità tumorale
- Carcinoma duttale in situ (CDIS) peritumorale; segnalare la presenza di una estesa componente intraduttale (quando CDIS >25%);
- Invasione vascolare
- ER, PgR, Ki67 e stato di HER2
- Stato dei margini

- TNM patologico

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR, Ki-67 e dello stato di HER2 dopo trattamento neoadiuvante, questi parametri devono essere determinati nuovamente sulla neoplasia invasiva in caso di risposta parziale o di non risposta .

per le neoplasie IN SITU-CDIS:

- Diametro massimo
- Grado nucleare
- Tipo architetturale sec. WHO 2012
- Presenza o assenza di necrosi (presente centrale tipo comedo; presente focale)
- Molteplicità tumorale
- ER e PgR
- Stato dei margini
- TNM patologico

Procedure per la diagnosi istopatologica su campione chirurgico

Modalità di invio del campione chirurgico

Per ottenere un adeguato orientamento il chirurgo deve posizionare dei punti di repere (numero e sede: la metodologia viene concordata con il patologo) ed in caso di assenza di exeresi cutanea deve inoltre indicare il margine superficiale (noto come versante cutaneo).

Per quanto concerne l'esame macroscopico ed il campionamento si rimanda alle linee guida nazionali (GIPaM, Senonetwork) ed internazionali.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

GOM preoperatorio

Ogni caso con sospetta o confermata diagnosi cito-istologica di carcinoma mammario deve essere discusso in un contesto multidisciplinare nell'ambito del GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare). Il percorso di cura di ogni singolo caso (operabile e non) verrà stabilito in ambito di una riunione del GOM.

Esami preparatori

Prima dell'intervento: ECG, RX torace, esami emato-chimici, visita anestesiológica, eventuale visita integrata oncoplastica. Per la stadiazione vedi NOTA D.

Intervento conservativo

Una chirurgia di tipo conservativo deve essere preferita ogniqualvolta si possa ottenere un risultato estetico superiore a quello ottenibile con la mastectomia, oppure qualora sia indicato un intervento a minor impatto anestesiológico. La ricerca del linfonodo sentinella viene fatta prescindendo dal tipo di intervento. Viene generalmente eseguita contestualmente all'intervento (unico tempo chirurgico). L'imaging scintigrafico per la ricerca del linfonodo sentinella precede l'intervento e consente una migliore definizione dell'area di drenaggio, fornendo al chirurgo informazioni utili circa la regione da esplorare. Viene eseguito di solito il giorno stesso dell'intervento secondo procedure condivise. Le procedure associate sono:

1. Imaging linfoscintigrafico pro-operatorio, sia con modalità planare che con eventuale tecnica SPECT/TC.
2. Ricerca radioguidata intraoperatoria del linfonodo/i sentinella (raccomandato asportare tutti i linfonodi radioattivi con radioattività $\geq 10\%$ del linfonodo sentinella più "caldo" – cut off al 10% -) [McMasters KM, reintgen DS, Ross MI et al, Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? Ann surg Oncol. 001, Apr;8(3):192-7].
3. Esame istologico secondo protocolli condivisi.

In caso di più di una micrometastasi, la decisione se procedere alla dissezione ascellare va discussa caso per caso tenendo conto anche delle caratteristiche biologiche della neoplasia.

In caso di lesione in situ la ricerca del linfonodo è raccomandato solo in casi ad alto rischio o quando la paziente è candidata a mastectomia.

Valutazione oncoplastica

Alle pazienti deve essere garantito un approccio integrato fra concetti di chirurgia oncologica e plastica in modo da offrire il trattamento chirurgico più adeguato.

Salvo specifiche controindicazioni, la ricostruzione immediata della mammella, contestuale alla demolizione, è l'opzione di prima scelta.

Le opzioni ricostruttive devono poter prevedere

- La ricostruzione con materiale protesico quali espansori, protesi, membrane biologiche e reti sintetiche, da realizzarsi in uno o due tempi chirurgici,
- La ricostruzione con tessuti autologhi quali lembi muscolari, muscolo cutanei o fascio cutanei ed innesti di tessuto adiposo,
- Interventi di ricostruzione del complesso areola- capezzolo e di adeguamento della mammella sana contro laterale.
- Utilizzo di lipofilling per correzioni cosmetiche

E' comunque indispensabile che le Pazienti siano correttamente informate sulle differenti opzioni terapeutiche, con particolare riferimento alle tecniche ricostruttive, e ciò è possibile solo attraverso una stretta collaborazione nell'ambito di un contesto multidisciplinare, che non può prescindere

dalla valutazione del rischio di recidiva locale/sistemico e della eventuale indicazione al trattamento radioterapico (e quindi possibili sequele).

Verifica competenza pezzo operatorio

Nel caso di lesioni non palpabili, alla localizzazione preoperatoria deve seguire Rx intraoperatoria del pezzo in due proiezioni correttamente orientato secondo protocolli condivisi scritti.

L'ecografia intra-operatoria va considerata in caso di lesioni visibili solo ecograficamente.

Un reperi chirurgico è posizionato in corrispondenza della direzione areolare.

Tipi di intervento

Nessun intervento chirurgico è giustificato senza che prima la paziente sia stata sottoposta ad un adeguato iter diagnostico preferibilmente in strutture "dedicate" Interventi chirurgici sulla mammella.

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia conservativa Vs. demolitiva dipende dalle dimensioni del tumore (rapporto tra volume tumorale e volume mammario), dalla presenza di controindicazioni alla radioterapia, dal volere della paziente, da pregressa chirurgia mammaria.

Procedure chirurgiche:

- a) Resezione mammaria limitata (biopsia/tumorectomia) Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.
- b) Ampia exeresi Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano.
- c) Quadrantectomia Asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale. L'intervento chirurgico conservativo per carcinoma mammario (Tis-Infiltrante) richiede il posizionamento di clips radio-opache nel letto tumorale per consentire un corretto trattamento radioterapico.
- d) Mastectomia totale Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.
- e) Mastectomia con asportazione di uno (Patey) od entrambi i muscoli pettorali (Halsted)
- f) Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.
- g) Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo
- h) In mammelle di volume maggiore si rende necessaria una riduzione del mantello cutaneo (skin reducing mastectomy) con cicatrice finale a T rovesciata.

In tali casi la mammella controlaterale potrà essere sottoposta allo stesso trattamento o ad una mastoplastica di simmetria (mastoplastica riduttiva o mastopessi).

La ricostruzione può avvenire anche mediante l'impiego di tessuti autologhi di "riempimento" utilizzati con tecnica microchirurgica, quali i lembi liberi TRAM o DIEP disepitelizzati.

Ricostruzione mammaria

La Ricostruzione mammaria può essere eseguita sia dopo chirurgia conservativa (rimodellamento) che dopo chirurgia demolitiva.

Oggi è parte integrante del percorso terapeutico della paziente. Può essere eseguita dai chirurghi oncologi con esperienza di chirurgia mammaria ricostruttiva e/o dai chirurghi plastici.

Ricostruzione mammaria dopo chirurgia conservativa

- In caso di escissione inferiore al 20% del volume mammario nessuna procedura ricostruttiva o correzione del difetto residuo con flap dermo-ghiandolari di scorrimento.
- In caso di escissione ghiandolare superiore al 20% considerare approccio oncoplastico. (Monolaterale o bilaterale in base alle caratteristiche delle mammelle, alla sede della neoplasia, alla eventuale presenza di neoplasia bilaterale, al volere della paziente).

Ricostruzione mammaria dopo mastectomia

- La ricostruzione mammaria dopo mastectomia può essere eseguita con tessuti autologhi con protesi, o con la combinazione tra tessuto autologo e protesi.
- Spazio sempre crescente sta incontrando la ricostruzione protesica con impiego di matrici biologiche o sintetiche. Queste matrici possono consentire ricostruzioni con risparmio completo del muscolo grande pettorale e serrato o possono prevedere l'utilizzo del solo grande pettorale con le matrici impiegate per completare la parte infero laterale della tasca protesica.
- Alcune di queste matrici possono essere impiegate anche con espansori tissutali sia con tecnica dual plane che con tecnica prepettorale.
- L'innesto di tessuto adiposo può permettere di completare le ricostruzioni eseguite sia con tessuto autologo che con tessuto eterologo ed in casi selezionati può consentire una ricostruzione completa della mammella.

Trattamento dell'ascella

La biopsia del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario invasivo, stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo.

La Linfadenectomia ascellare è l'asportazione dei linfonodi del cavo.

La linfadenectomia ascellare qualora indicata deve comprendere dieci o più linfonodi.

Le indicazioni sono:

- Linfonodo sentinella non identificato
- Linfonodi positivi alla FNAC, NCB ecoguidate
- Linfonodo sentinella metastatico(*)
- Carcinoma infiammatorio

(*) Per micrometastasi nel linfonodo sentinella o per tumori T1 o T2 con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi se viene effettuato un intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia sulla mammella, quando non è stata effettuata una chemioterapia neoadiuvante, la dissezione ascellare può essere omessa. Queste indicazioni derivano da Linee Guida ASCO, non ancora ufficialmente recepite in Italia. Si ribadisce la necessità di discutere ogni singolo caso in ambito multidisciplinare al fine di personalizzare ogni decisione terapeutica.

Continuità ospedale - territorio

Prima della dimissione deve essere programmata l'attivazione di una visita Fisiatrica tempestiva, attraverso un percorso dedicato, e consegnato un opuscolo, per informare le pazienti sulle possibili strategie di recupero funzionale e prevenzione degli esiti (Linfedema) e con le indicazioni relative alle sedi Riabilitative delle Strutture Territoriali di riferimento.

La riabilitazione risulta fondamentale anche per il trattamento delle complicanze e degli esiti tardivi della malattia.

Deve essere anche valutata l'opportunità di un trattamento di medicina integrata per eventuali sintomi postchirurgici (dolore, in particolare alla spalla, linfedema, aderenze cicatriziali..) e consegnata una brochure informativa su tale offerta terapeutica.

Visita fisiatrica - riabilitazione

Prima della dimissione deve essere programmata l'attivazione di una visita Fisiatrica tempestiva, attraverso un percorso dedicato, e consegnato un opuscolo, per informare le pazienti sulle possibili strategie di recupero funzionale e prevenzione degli esiti (Linfedema) e con le indicazioni relative alle sedi Riabilitative delle Strutture Territoriali di riferimento.

La riabilitazione risulta fondamentale anche per il trattamento delle complicanze e degli esiti tardivi della malattia.

La valutazione Fisiatrica può essere attivata ogni qualvolta il medico specialista dell'equipe chirurgica-oncologica-radioterapica o il medico di Medicina generale lo ritenga necessario.

Il Fisiatra effettua una valutazione di base e potrà elaborare, se necessario, un progetto riabilitativo individualizzato per la presa in carico riabilitativa.

Il trattamento riabilitativo in pazienti affette da carcinoma mammario, è focalizzato fondamentalmente, su questi aspetti :

- a) la prevenzione/cura delle patologie di spalla (dolore, limitazioni funzionali, riduzione della mobilità articolare del cingolo scapolo omerale fino alla congelatio spalla, alterazioni posturali, scapola alata),
- b) la gestione delle complicanze vascolari: Axillary Web Syndrom, tromboflebite superficiale, sindrome di Mondor, il linfedema quale complicanza, precoce o tardiva, del trattamento chirurgico e radioterapico (fibrolinfosclosi, linfangite)
- c) valutazione/trattamento delle aderenze e fibrosi capsulari periprotetiche, aderenze cicatriziali, ematomi
- d) lesioni del sistema nervoso periferico, parestesie, polineuropatie sensitivo motorie, plessopatia brachiale post attinica,
- e) la gestione della fatigue.

Altre figure professionali, quali quelle del fisioterapista, del chirurgo vascolare, e dell'angiologo, possono intervenire in questa parte del percorso.

Quindi è compito del Dipartimento di Riabilitazione organizzare una rete sanitaria che permetta una adeguata presa in carico della paziente sul territorio, assicurando la qualità e l'omogeneità delle prestazioni, nell'appropriatezza ed in relazione alle necessità della paziente.

LA RADIOTERAPIA

Appropriatezza organizzativa:

1) Tempi di Attesa (timing RT):

E' auspicabile iniziare la RadioTerapia adiuvante in un range di 12-20 settimane dalla chirurgia, in caso di nessuna chemioterapia adiuvante. In caso di chemioterapia sistemica adiuvante, la radioterapia è generalmente sequenziale e deve essere iniziata entro massimo 2 mesi dal termine del trattamento farmacologico.

2) Accesso al Centro di Radioterapia:

Le modalità di accesso ai centri di Radioterapia possono essere tramite GOM, richiesta del MMG, accesso diretto del paziente, infine tramite prenotazione CUP ma solo in alcuni centri. Dopo la prima visita radioterapica, la paziente viene inserita nella lista di programmazione del centro ed avviata alla procedura di simulazione e, con tempistiche diverse a seconda dei centri, all'approvazione del piano di cura personalizzato ed all'inizio del trattamento. Ciascuna di queste fasi di processazione prevede il coinvolgimento di diverse figure professionali indispensabili in ogni centro di radioterapia e prevede l'uso di Acceleratori Lineari che hanno una vita media di 8-10aa.

Ambiente Lavorativo	Personale coinvolto
Accettazione Radioterapia	Infermieri, Oss, Personale amministrativo
Ambulatorio	Medico*, Infermiere professionale
TC Simulazione	TSRM, Medico*
Treatment Planning (TPS)	Fisico Sanitario, TSRM, Medico*
Sala di Terapia	OSS, TSRM, Medico*, Fisico sanitario (trattamenti complessi)

* *Medico Radioterapista Clinico con Expertise*

3) Personale:

L'attività della Radioterapia Senologica richiede una elevata specializzazione a tutti i livelli e necessita di personale dedicato alla patologia almeno per una parte della giornata lavorativa (Medici, TSRM, Infermieri, Fisici sanitari, etc); i medici Radioterapisti devono essere almeno 2 con esperienza specifica per la patologia senologica per ogni centro. Necessita quindi anche di un aggiornamento continuo per garantire qualità delle prestazioni.

4) **Le risorse strumentali** del servizio di radioterapia devono includere, anche funzionalmente, almeno:

- 2 unità di trattamento di megavoltaggio (da sostituire ogni 8-10aa)
- TC e simulatore (preferibilmente una TC simulatore)
- un sistema di pianificazione per trattamenti conformazionali 3D
- sistemi di immobilizzazione a garanzia di un posizionamento corretto e riproducibile
- un sistema di recording e reporting dei trattamenti radianti effettuati

- un sistema di verifica del posizionamento mediante acquisizione di immagini in corso di trattamento.

Appropriatezza Clinica

Chirurgia Upfront

1. Radioterapia dopo chirurgia conservativa

- La RT sulla mammella residua (*whole breast irradiation*, WBI) è indicata sia per forme invasive che in situ (DCIS).

Il trattamento radioterapico limitato al letto operatorio (*partial breast irradiation*, PBI) può rappresentare una valida alternativa alla radioterapia WBI in un gruppo selezionato di pazienti affetti da neoplasia mammaria invasiva come specificato di seguito.

In sintesi:

- a) Donne con età ≥ 50 anni, T ≤ 3 centimetri, recettore per gli estrogeni positivo (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negativo (HER2-), stato ascellare linfonodale postoperatorio negativo (pN0), con almeno 2 millimetri come margini chirurgici finali, possono essere considerate per trattamento con PBI
- b) È consigliato seguire strettamente le raccomandazioni della Società Europea (ESTRO) ed Americana (ASTRO) di radioterapia oncologica.

- Il frazionamento può essere convenzionale o ipofrazionato

2. Radioterapia dopo mastectomia

La RT su parete con o senza espansore/protesi ed indipendentemente dalla strategia ricostruttiva è fortemente raccomandata se $\geq pT3$ e indicata se $\geq pN2a$. La RT su parete e stazioni linfonodali può essere valutata anche nelle pazienti in stadio pT1-2 e pN1 se coesistono più fattori di rischio sfavorevoli (i.e. giovane età, T ≥ 3.5 -4 cm, G3, LVI+, ER-), dopo discussione multidisciplinare ed attenta valutazione dei rischi benefici.

Il volume di irradiazione includerà sempre la parete toracica $\pm$ le stazioni di drenaggio linfonodale di III° e IV° livello (laddove sia stata eseguita una dissezione ascellare di I-II livello).

Il frazionamento da preferire è quello convenzionale, può essere utilizzato ipofrazionamento nell'ambito di trial clinici.

3. Drenaggi linfonodali

La RT delle stazioni linfonodali di III° e IV° livello è indicata indipendentemente dal tipo di chirurgia (conservativa o radicale), se $\geq pN2a$. Per quanto riguarda l'irradiazione aggiuntiva della catena mammaria interna (*internal mammary nodes*, IMN), alcuni importanti studi randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) nelle pazienti ad alto rischio (pT3-pT4, N+, quadranti mediali) ma non della sopravvivenza assoluta (*overall survival*, OS). Quindi la RT delle IMN deve essere valutata attentamente ed effettuata in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare e valutazione dei rischi/benefici.

Per quanto riguarda l'irradiazione dei drenaggi di I° e II° livello questa è da riservare, al di fuori di studi clinici, a quelle situazioni in cui vi sia controindicazione alla dissezione ascellare, ma indicazione ad una terapia locale ascellare. Infatti, il trattamento standard dell'ascella è a tutt'oggi la linfadenectomia ascellare (*axillary lymph node dissection*, ALDN) nei casi pN1+ anche con minimo interessamento linfonodale (cN0). Numerosi studi fase 3 controllati sono in corso per chiarire la necessità di una terapia locoregionale sulla regione ascellare nei pazienti pN1.

I 2 studi randomizzati Z0011 (856 pazienti) ed AMAROS (1400 pazienti BLS+) avevano reclutato tutte pazienti con basso carico di malattia (cT1-2cN0) prevalentemente con caratteristiche biologiche favorevoli (80% del totale, T1; ER+; 40% micrometastasi; 20% RT su drenaggi in violazione da protocollo)

Chirurgia dopo terapia primaria

Radioterapia dopo terapia sistemica primaria (*primary systemic therapy*, PST)

4. Radioterapia dopo chirurgia conservativa

La RT sulla mammella residua WBI è indicata indipendentemente dalla risposta al trattamento chemioterapico completa o parziale; la PBI è controindicata indipendentemente dalla risposta alla terapia sistemica.

5. Radioterapia dopo mastectomia

La RT su parete con o senza espansore/protesi ed indipendentemente dalla strategia ricostruttiva è indicata se $\geq cT3$ oppure se $\geq ypT3$.

Se $cT1$ - $cT2$ multifocale può essere presa in considerazione la RT su parete se esistono 2 o più fattori di rischio sfavorevoli (i.e. età giovanile, $cT2 \geq 3.5$ -4cm, G3, LVI+, ER-), dopo discussione multidisciplinare ed attenta valutazione dei rischi benefici. Negli stadi clinici III° (**EBCCTG Lancet 2014**), indipendentemente dalla risposta ai trattamenti PST, insieme alla parete toracica si irradiano anche i drenaggi di III e IV livello.

6. Radioterapia dei drenaggi linfonodali

Le indicazioni a RT sui drenaggi linfonodali dovranno tenere conto dello stadio di malattia iniziale e patologico dopo chemioterapia, della risposta al trattamento chemioterapico, e dei fattori di rischio. I livelli III e IV linfonodali devono essere irradiati negli stadi clinici III ($\geq cT3N1$; $\geq cT2N2$) insieme a parete o corpo mammario, indipendentemente dalla risposta al trattamento sistemico.

Se $cN0$ e $ypN0$ non indicazione a RT sui drenaggi linfonodali

Se $cN1$ e $ypN0$ valutare se estendere la RT ai drenaggi linfonodali (III e IV livello) in base a stadio iniziale e fattori di rischio (età, dimensioni T, stato recettoriale ormonale, LVI, grading). In caso di $cN1$ e $ypN0$ dopo solo BLS, si può considerare radioterapia su I-II livello ascellare.

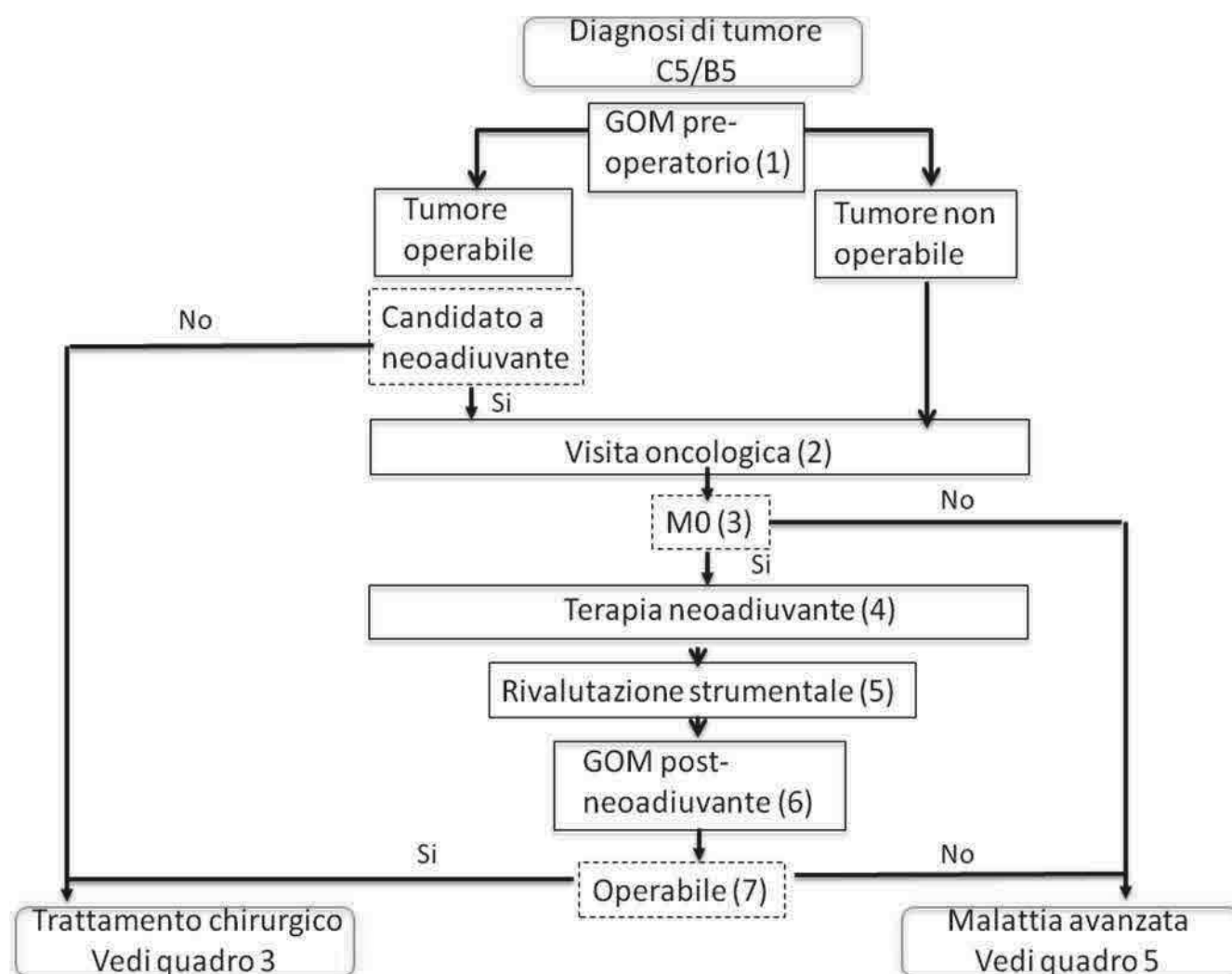
Se $cN1$ e $ypN+$ considerare RT sui drenaggi di III° e IV° livello

Per quanto riguarda l'irradiazione aggiuntiva della catena mammaria interna IMN, gli studi randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della DFS nelle pazienti ad alto rischio ($pT3$ - $pT4$, $N+$, quadranti mediali) ma non della OS. Quindi la RT delle IMN deve essere valutata attentamente ed effettuata in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare.

TERAPIA SISTEMICA

- Terapia neoadiuvante
- Terapia adiuvante

Valutazione preoperatoria/Terapia neoadiuvante



Il gruppo oncologico multi-disciplinare (GOM)

Un appropriata gestione del malato oncologico non può prescindere da un approccio multiprofessionale e multidisciplinare al paziente. Al paziente affetto da neoplasia va assicurata una presa in carico globale fin dall'inizio del percorso terapeutico, con il contributo di tutti gli specialisti interessati alle diverse problematiche connesse alla malattia, al fine di garantire un piano personalizzato di intervento integrato. Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) è costituito dai membri del core team del centro di senologia: radiologo, chirurgo senologo, patologo, oncologo medico, radioterapista, infermiere case manager, data entry. A queste figure, a seconda delle necessità, si devono affiancare altre professionalità ie: chirurgo plastico, psico-oncologa, genetista, medico nucleare, fisioterapista, medico di medicina integrata (agopuntore, fitoterapeuta, omeopata),etc. Tutti i membri del core team devono partecipare al GOM, momento in cui avviene la

valutazione multidisciplinare prechirurgica (GOM pre-chirurgico) e postoperatoria (GOM post-chirurgico) del caso e la formulazione della strategia diagnostico- terapeutica.

La frequenza del GOM e' di regola settimanale.

Una relazione contenente le caratteristiche clinico-patologiche del paziente e la decisione multidisciplinare deve essere completata alla fine di ogni GOM. Tale relazione deve identificare anche il professionista che sarà responsabile della successiva presa in carico del paziente, ie. chirurgo, oncologo medico, etc. Qualora nel centro di senologia fossero attivi dei protocolli clinici, l'«eleggibilità» del paziente allo studio dovrebbe essere segnalata nella relazione. La relazione GOM deve essere conservata nella documentazione clinica.

Note

- 1) GOM preoperatorio: Tutte le nuove diagnosi di tumore mammario vengono portate in discussione. In tale sede si valuta l'«operabilità» del tumore.

a) In tumori operabile si valuta l'indicazione alla chirurgia come primo approccio o, qualora sussistano le indicazioni previste dalle linee guida, l'indicazione a una terapia sistemica primaria (neoadiuvante). In caso di indicazione a chirurgia si definisce l'approccio terapeutico ie. intervento conservativo o demolitivo e il paziente viene affidato al chirurgo senologo.

b) I tumori non operabili sono direttamente candidati a terapia neoadiuvante. Per i pazienti candidati a terapia sistemica primaria viene richiesta una stadiazione strumentale (vedi nota 3) e fissata una prima visita oncologica.

In sede GOM viene valutata la necessità di counseling oncogenetico e di preservazione della fertilità in donne in premenopausa candidate a terapia potenzialmente gonadotossica. Le pazienti desiderose di attuare possibili interventi di preservazione della fertilità devono essere inviate per counselling presso un centro specializzato per la fertilità. Una consulenza nutrizionale e di stili di vita viene richiesta se il servizio è disponibile presso il centro di senologia

- 2) Prima visita oncologica: Viene fissata direttamente in sede GOM preferenzialmente entro una settimana dalla discussione multidisciplinare. Al paziente viene presentata la proposta terapeutica formulata in sede GOM. In caso di accettazione, si fissa appuntamento in ambulatorio per l'inizio della terapia con esito della stadiazione, se non disponibile al momento della prima visita. Qualora in sede di prima visita si rendesse necessario una modifica della decisione GOM, i motivi di tale modifica devono essere riportati nella cartella clinica. Una relazione che contenga sia la relazione GOM che eventuali modifiche a questa deve essere consegnata al paziente al termine della visita con indicazione a condividerla con il MMG e conservata nella documentazione clinica.
- 3) La stadiazione strumentale (TAC torace-addome, scintigrafia ossea) deve essere eseguita prima della terapia neoadiuvante per escludere la presenza di metastasi (M0). L'indicazione ad eseguire esami più approfonditi come PET viene decisa in sede di valutazione GOM.
- 4) Terapia sistemica primaria (neoadiuvante): è la terapia sistemica (chemioterapia, anticorpi monoclonali anti HER2, ormonoterapia) che si pratica prima dell'intervento chirurgico. Indispensabili per la proposta di terapia neoadiuvante e' la diagnosi istologica completa di profilo biologico che deve comprendere lo stato dei recettori ormonali (estrogeni e progesterone), lo stato di HER2 e la determinazione dell'indice proliferativo (Ki-67/MIB-1).
- 5) Per la diagnosi è necessaria almeno una core/cm di tumore (in caso di tumori > 2 cm i prelievi vanno eseguiti in aree diverse del tumore). Qualora la decisione sul trattamento NAC venga deciso dopo l'esito istologico della *core-biopsy* diagnostica su un unico

frustolo, occorre se possibile ripetere i prelievi prima del trattamento per conservare più materiale a disposizione per eventuali ulteriori indagini

Obiettivi della terapia neoadiuvante sono:

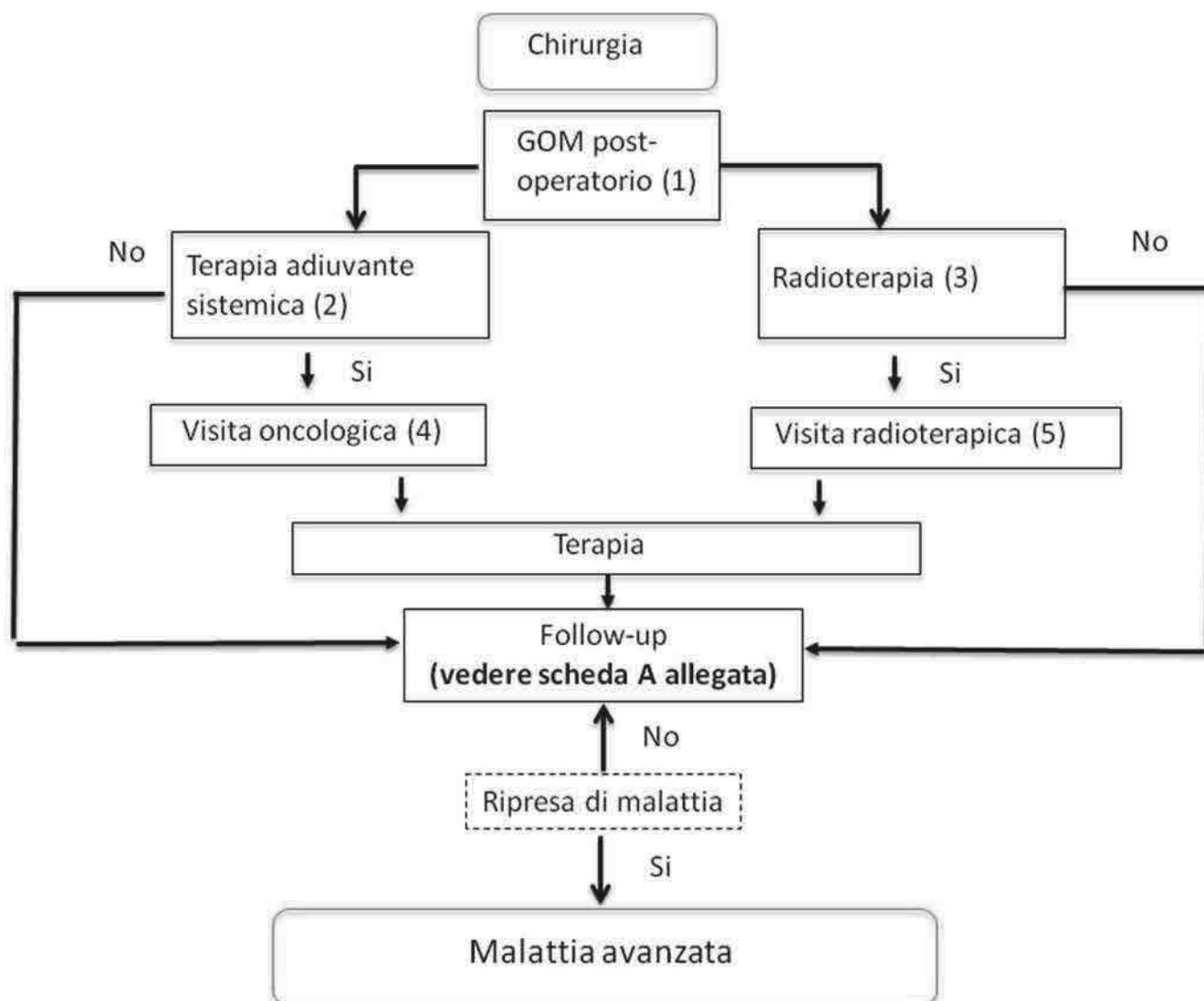
- a) Rendere operabili pazienti che al momento della diagnosi non lo sono
- b) Rendere operabili con chirurgia conservativa pazienti che al momento della diagnosi dovrebbero subire la mastectomia
- c) Anticipare una terapia sistemica in pazienti con tumori a biologia aggressiva e dimensioni superiori a 1 cm o con linfonodi positivi e comunque candidati a chemioterapia adiuvante
Prima dell'inizio del trattamento deve essere posizionato un repere che consente di localizzare la sede di malattia; tale opzione è fondamentale nei casi in cui la paziente dovesse ottenere una risposta completa al trattamento. I farmaci che si impiegano nella terapia neoadiuvante sono gli stessi utilizzati in fase adiuvante. Ancora dibattuto nei tumori triplo negativi, ma sempre più emergente nei tumori BCRA mutati, è il ruolo dei sali di platino. Per tale motivo, nelle pazienti per cui è stata posta l'indicazione ad eseguire test genomico per la mutazione di BCRA, l'esito del test dovrebbe essere disponibile prima del completamento del programma di terapia neoadiuvante (idealmente entro 12 settimane dall'inizio della terapia). In caso di chemioterapia neoadiuvante e'consigliabile fare tutta la chemioterapia prima dell'intervento. Al di fuori di studi clinici la terapia neoadiuvante ha una durata variabile tra 12 – 24 settimane.

L'ormonoterapia adiuvante viene di regola proseguita per 4-6 mesi. In casi selezionati ie. pazienti con tumori HR+ che per comorbidità hanno una breve aspettativa di vita e/o presentano una controindicazione al trattamento chirurgico o che rifiutano la chirurgia, si può instaurare una terapia ormonale primaria esclusiva.

E' richiesto un attento monitoraggio clinico (esame obiettivo) delle pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante per modificare la strategia terapeutica in caso di chiara inefficacia del trattamento.

- 6) Rivalutazione strumentale: In caso di lesioni non palpabili o sospetta progressione si ripete l'esame strumentale più significativo per la diagnosi (ecografia, mammografia o RM). Nella valutazione finale (al termine della terapia neoadiuvante) viene ripetuto l'esame strumentale completo +/-RM
- 7) GOM post-neoadiuvante: al completamento del programma di terapia neoadiuvante, sulla base della risposta clinico-strumentale, si discute in maniera multidisciplinare l'approccio chirurgico più adeguato e le eventuali proposte ricostruttive. Nelle pazienti per cui e' stato posta l'indicazione ad eseguire test genomico per la mutazione di BCRA, l'esito del test deve essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.

Trattamento adiuvante e follow-up



Nella tabella sovrastante, ai punti (4) e (5) va considerato anche il possibile invio della paziente ad una visita, con eventuale relativa terapia, di medicina integrata.

- 1) GOM post-chirurgico: tutti i casi sottoposti a chirurgia sono valutati durante il GOM una volta disponibile l'esame istologico definitivo, comprensivo della caratterizzazione biologica. Durante il GOM vengono valutati:
 - a) appropriatezza dell'intervento chirurgico
 - b) necessità di esami di stadiazione ie. in pazienti cN0 risultati pN+ (far riferimento a capito ad hoc
 - c) indicazione a terapia adiuvante sistemica
 - d) indicazione a radioterapia complementare
 - e) valutazione indicazione a consulenza genetica (qualora non fosse stata posta in sede di GOM preoperatorio)
 - f) valutazione della necessità di preservazione della fertilità in donne in pre-menopausa candidate a terapia adiuvante potenzialmente gonadotossica

g) valutazione della necessità di trattamenti di medicina integrata

Le decisioni assunte in sede GOM verranno comunicate al e discusse con il paziente dallo specialista di riferimento ie. l'oncologo medico la terapia adiuvante sistemica, il radioterapista il trattamento radioterapico complementare, etc.

2) Terapia adiuvante: le terapie sistemiche adiuvanti attualmente disponibili sono la chemioterapia, la terapia endocrina e la terapia anti-HER2. La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di:

- a) fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa;
- b) fattori predittivi di risposta ai trattamenti (HR, HER2)
- c) benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
- d) attesa di sopravvivenza del paziente;
- e) comorbidità;
- f) preferenza del paziente.

Per la scelta delle diverse strategie terapeutiche e la loro durata si rimanda alle linee guida nazionali (linee guida AIOM).

In pazienti già sottoposti a chemioterapia neoadiuvante Il trattamento citotossico dovrebbe essere stato completato prima della chirurgia (vedi nota 4 relativa a quadro 2). Un trattamento citotossico adiuvante può essere discusso in pazienti con tumori triplo negativi che non hanno ottenuto una risposta patologica completa. Negli altri casi la terapia adiuvante proposta prevede la continuazione della terapia antiHER2 nei tumori HER2+ e dell'ormonoterapia nei tumori HR+.

Se un paziente è candidata a chemioterapia adiuvante si suggerisce che il trattamento citotossico sia avviato non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio e comunque entro 60 giorni dall'intervento. In caso il paziente sia candidato a chemioterapia e terapia ormonale la terapia ormonale viene iniziata al termine del trattamento chemioterapico.

- 3) Radioterapia e visita radioterapica: una volta deciso in sede di GOM che la paziente è candidata a trattamento radioterapico in funzione dello stadio della malattia e del tipo di chirurgia eseguita, il programma di trattamento radioterapico viene illustrato alla paziente in occasione di una specifica prima visita di radioterapia.
- 4) Visita oncologica: questa visita viene fissata in sede GOM postoperatorio per presentare e discutere con il paziente la proposta terapeutica. Durante la visita vengono programmati gli esami necessari all'attivazione del trattamento stesso. Ai pazienti candidati a un trattamento chemioterapico +/- terapia antiHER2 sarà fissato un successivo appuntamento in ambulatorio di day hospital. Al termine del programma di terapia in regime di day hospital i pazienti verranno inseriti nel percorso di follow-up. I pazienti candidati a terapia ormonale esclusiva verranno inseriti nel percorso di follow-up. Qualora si rendesse necessario una modifica della proposta del GOM, i motivi di tale modifica devono essere riportati nella cartella clinica. Al termine della visita al paziente verrà rilasciata una relazione clinica che riassume il programma terapeutico proposto con indicazione a condividerla con il MMG.
- 5) Visita di medicina integrata: dopo la scelta del trattamento da parte del GOM, il paziente viene avviato ai servizi di agopuntura, fitoterapia e omeopatia in relazione ai possibili effetti collaterali del trattamento prescelto, tenendo conto del gradimento del paziente e in base alle linee guida regionali sulle MI in oncologia.

IL FOLLOW UP DEL CARCINOMA MAMMARIO

Il follow-up della persona assistita affetta da carcinoma della mammella prevede uno specifico PDTA relativo alla sorveglianza clinico strumentale della paziente libera da malattia, da effettuare al termine della terapia oncologica primaria. Questo viene condotto attivamente per i primi 10 anni successivi alla diagnosi di tumore mammario e comunque fino al completamento dell'eventuale ormonoterapia adiuvante.

La gestione del follow-up è in carico allo specialista al quale la paziente è stata affidata dal gruppo oncologico multidisciplinare nell'ambito della "Breast Unit". Qualora la paziente abbia effettuato la terapia primaria presso la "Breast Unit" di un ospedale diverso da quello di riferimento in base al proprio domicilio, potrà comunque proseguire i controlli presso l'oncologia più vicina nell'ambito della rete oncologica regionale.

Lo specialista condivide le informazioni relative alla paziente con il medico di medicina generale (MMG), al quale, trascorsi 5-10 anni di follow-up, può essere nuovamente affidata la gestione della persona assistita per proseguire i controlli periodici (mammografia annuale e visita clinica).

Obiettivi

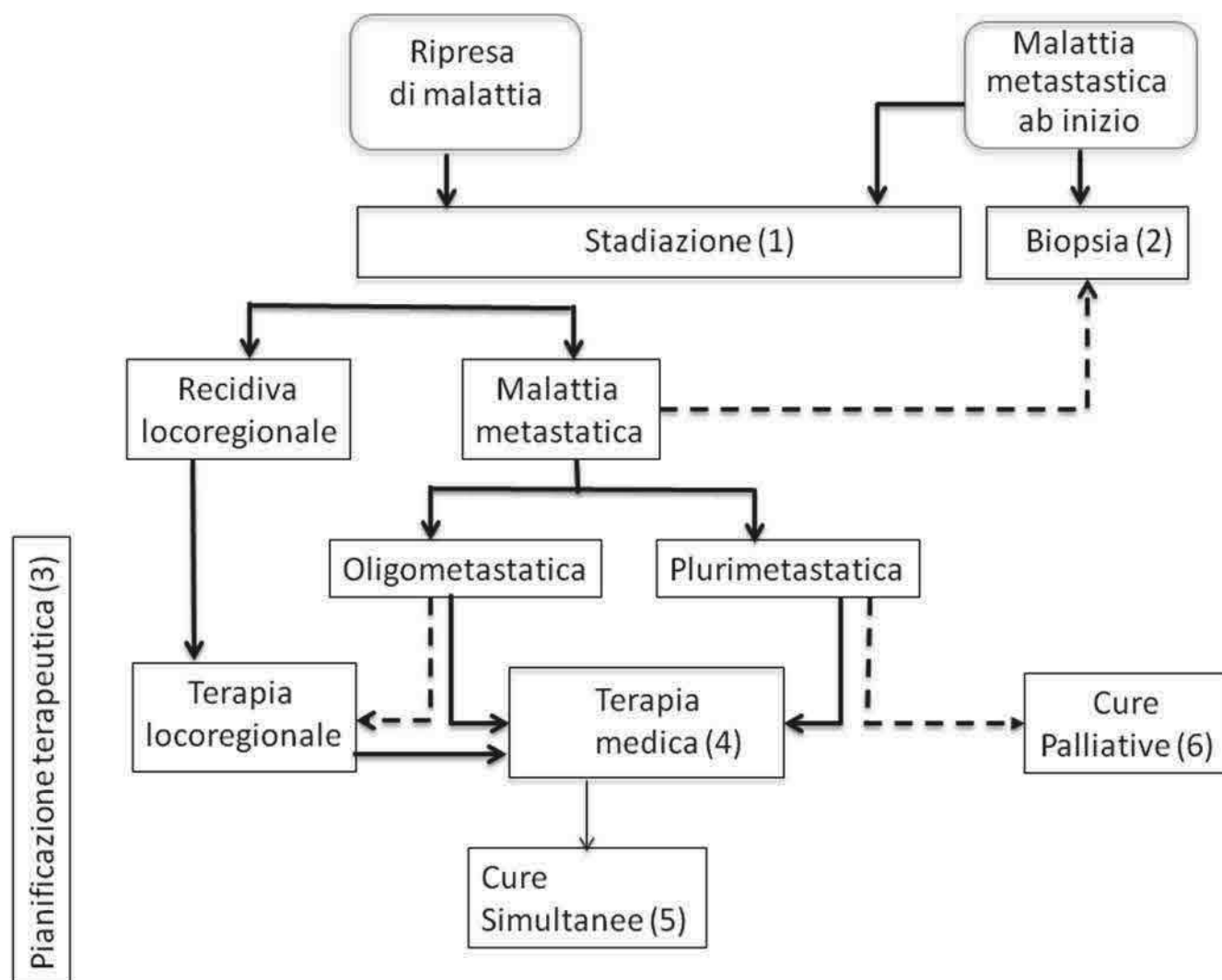
• Promuovere uno stile di vita adeguato anche attraverso visite specialistiche in ambito dietologico e nutrizionale – Promuovere regolare attività fisica
• Diagnosticare precocemente le recidive locali e/o il tumore contro-laterale
• Riconoscere, prevenire e controllare le complicanze correlate ai trattamenti
• Monitorare e dare supporto all'aderenza al trattamento adiuvante ormonale
• Aggiornare periodicamente la storia familiare oncologica
• Offrire un adeguato supporto psicologico
• Proporre un trattamento di medicina integrata per ridurre gli effetti collaterali delle terapie effettuate

Follow-up clinico/radiologico

Esame clinico	ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dal trattamento primario, ogni 6-12 mesi per 4° e 5° anno, e poi annuale
Imaging mammario (indicato anche per i carcinomi duttali in situ)	<u>MAMMOGRAFIA</u> -Annuale per i primi 10 anni. In seguito, se la persona assistita si trova nell'età interessata, deve essere reinserita nel programma di screening. -Non deve essere eseguita prima di 6 mesi dal completamento della radioterapia, quando indicata. <u>ECOGRAFIA</u> E' complementare alla mammografia a giudizio del radiologo/senologo
Imaging/indagini laboratorio	Non sono raccomandati per la ricerca di localizzazioni secondarie a distanza nelle persone assistite asintomatiche. Tuttavia l'argomento è controverso in rapporto al fatto che vi è una carenza di dati provenienti da studi randomizzati recenti. Pertanto, la programmazione degli esami da eseguire è a discrezione del medico responsabile del follow-up di ciascuna paziente, e dovrà tenere conto della biologia del tumore, delle condizioni cliniche della paziente, della sua età, e del rischio stimato di recidiva a distanza.

Nota: vedere anche delibera GR n. 1068/2016 e decreto n. 14254/2016

MALATTIA AVANZATA



Note

- 1) Valutazione estensione di malattia. Al momento della ripresa di malattia il paziente viene sottoposto a stadiazione strumentale di malattia che ha l'obiettivo di verificare se la ripresa è loco-regionale o la malattia è metastatica.
- 2) Biopsia. L'esecuzione di una biopsia per diagnosi e caratterizzazione biologica deve essere eseguita in tutti i casi con esordio metastatico. In caso di ripresa di malattia la biopsia può essere considerata soprattutto se vi è discrepanza tra le caratteristiche biologiche del tumore iniziale e il suo andamento clinico o quando vi sia il dubbio clinico di una seconda neoplasia. Una biopsia deve essere eseguita in caso di lesione unica.
- 3) Pianificazione terapeutica. La definizione della strategia terapeutica dipende dall'obiettivo clinico, che deve essere opportunamente discusso in ambito multidisciplinare, in particolare nei casi di recidiva loco-regionale, di malattia oligometastatica, dove potrebbero trovare indicazioni anche approcci chirurgici o radioterapici e di specifiche sedi di malattia quali metastasi a livello del SNC e metastasi ossee.

Importante al momento di diagnosi di malattia metastatica è la valutazione di un'integrazione precoce delle cure palliative in pazienti sintomatici e/o a prognosi infausta nel breve-medio periodo.

- 4) Terapia medica. La scelta del trattamento sistemico, dipende da diversi fattori: caratteristiche biologiche di malattia, carico tumorale, presenza di sintomi, presenza di malattia indolente o rapidamente evolutiva, condizioni generali del paziente, preferenza del paziente. In caso di recidiva locoregionale il trattamento sistemico può seguire o sostituire i trattamenti locali, in rapporto alla estensione della recidiva ed alle sue caratteristiche biopatologiche. Per la scelta del trattamento medico della malattia avanzata e delle sequenze terapeutiche si fa riferimento alle linee guida AIOM.
- 5) Cure simultanee: sono quelle terapie di supporto da praticare a pazienti che ricevono trattamenti oncologici, con l'obiettivo di prevenire/contenere gli effetti collaterali dei trattamenti stessi, e con la finalità di controllare in modo ottimale i sintomi dovuti alla malattia oncologica
- 6) Cure palliative esclusive. Per i pazienti il cui tumore non risponde più ai trattamenti attivi o che per condizioni generali non sono in grado di riceverne si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative.

ULTERIORI PERCORSI DI SUPPORTO PER PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO

- Assistenza psicologica
- Problematiche osteo-articolari
- Sintomi da deprivazione estrogenica
- Preservazione della fertilità
- Proporre un trattamento di medicina integrata per ridurre gli effetti collaterali delle terapie effettuate

ASSISTENZA PSICOLOGICA

Lo psiconcologo, è integrato nel gruppo multidisciplinare senologico fin dalla fase diagnostica, partecipa all'audit della Breast Unit integrando alla discussione medica dei casi, i bisogni psicologici, sociali e comunicativi delle pazienti/caregiver.

La diagnosi di tumore alla mammella rappresenta un evento altamente stressante e traumatico per una donna a qualsiasi età, per quanto le giovani donne si scontrino con problematiche specifiche e gli studi abbiano dimostrato quanto queste siano particolarmente vulnerabili.

La malattia richiede di riorganizzare sé stesse, le proprie attività, il proprio tempo e la famiglia, organizzare la propria vita compatibilmente con i tempi che l'iter di malattia richiede, adattarsi emotivamente e psicologicamente ai cambiamenti del proprio corpo, del proprio futuro e della propria vita.

Le fasi caratterizzate da particolari criticità, a cui va prestata attenzione per le specifiche dimensioni psicologiche, sociali e spirituali determinanti livelli di distress psicologico più o meno severi sono:

- diagnosi e condivisione del piano terapeutico: processo di decision-making;
- post trattamento chirurgico: adattamento ai cambiamenti dell'immagine corporea;
- terapia pre e/o post-operatoria: percorso di orientamento e counselling sulla preservazione della fertilità, adattamento agli effetti collaterali, impatto sul benessere psicologico e sulla qualità di vita;
- processo del counselling genetico: gestione eventuale condizione di ereditarietà, richiesta di chirurgia profilattica preventiva;
- survivorship: recupero traiettoria di vita e riabilitazione psico-sociale;
- recidiva/cure palliative: interventi centrati su bisogni specifici, conversazioni di fine vita.

Il percorso psicologico, inserito in una rete di riferimento unica e costante all'interno dell'iter personalizzato diagnostico-terapeutico-assistenziale, prevede:

- La presenza di uno psiconcologo (psicologo-psicoterapeuta, medico-psicoterapeuta) adeguatamente formato in psicologia oncologica tra i costituenti del team;
- la rilevazione precoce da parte del team multidisciplinare del distress psicologico della paziente (o del caregiver) in tutte le diverse fasi della malattia (primo accesso presso la struttura, fase pre e postoperatoria, fase dei trattamenti medici, fase di follow-up, fase terminale) e ad ogni cambiamento nello stato di malattia (remissione, ripresa, progressione).
- invio allo psiconcologo delle pazienti con evidenza di complessità (es. in presenza di fattori di rischio psicologico, rilevabili dall'anamnesi: disagio psichico pregresso, elevata conflittualità familiare, isolamento sociale, concomitanti eventi di vita stressanti – lutti, perdita lavoro, altre malattie, ecc).

Lo psiconcologo proporrà un percorso di intervento psicologico con livelli differenziati sulla base delle complessità evidenziate (counselling psicologico o psicoterapeutico individuale, di gruppo, di coppia, familiare) durante tutte le fasi della malattia con l'intento di: -facilitare scelte terapeutiche condivise, costruire una relazione terapeutica individualizzata e sostenere l'empowerment;

- aiutare la paziente a contenere i sintomi psicologici (distress, ansia, depressione, incertezza sul futuro, difficoltà decisionali, cambiamenti dell'immagine corporea, comunicazione con partners/ figli piccoli, etc.);
- promuovere una elaborazione cognitiva ed affettiva dell'esperienza di malattia favorendo modalità di coping attive, e il mantenimento di una adeguata rete di supporto socio-relazionale;
- mettere in atto interventi di counselling e supporto relativi alle problematiche della immagine corporea, della sessualità, della fertilità e della riabilitazione fisica, psicologica, sociale e lavorativa;
- supportare il processo di decision-making relativo al test genetico;
- formare e supervisionare il team multidisciplinare relativamente alle problematiche comunicativo-relazionali della paziente nelle diverse fasi della malattia.

Nel caso in cui dall'assessment emergano segni/sintomi indicativi di un disagio psicopatologico che necessità di terapia farmacologica è compito del clinico informare l'équipe medica con cui si valuterà l'opportunità di prescrivere adeguata terapia psicofarmacologica o di avvalersi di una consulenza psichiatrica attivando percorsi di invio dedicati e condivisi da tutta l'équipe multidisciplinare. Altresì può avviare la paziente agli ambulatori di medicina integrata per il trattamento dei disturbi lievi dell'umore e del sonno.

La richiesta di intervento psicologico può essere espressa:

- direttamente dalla persona interessata (paziente/caregiver): per specifici bisogni e/o condivisione dell'esperienza;
- dal personale del Gruppo Multidisciplinare della Breast Unit qualora emergano segni/sintomi indicativi di un potenziale disagio psicologico: tali segni vengono rilevati principalmente dai medici durante le visite.

Per quanto riguarda specificatamente l'informazione/educazione lo psicologo:

- collabora con le associazioni ed enti nella realizzazione di progetti;
- indirizza alle associazioni di volontariato in base a bisogni rilevati ed i servizi offerti nel periodo;
- può indirizzare ai servizi sociali per specifici supporti necessari/utili alle donne ed ai loro familiari;
- può realizzare interventi psicoeducazionali e/o formativi rivolti alle stesse donne, ai familiari ed agli stessi operatori del gruppo;
- osserva le dinamiche di interazione fra i vari membri del gruppo multidisciplinare e supporta gli operatori a vario livello al fine di implementare le abilità comunicative, narrative e le medical humanities;
- effettua attività di coordinamento, collegamento e monitoraggio degli interventi offerti.

Obiettivi generali: screening routinario del distress, miglioramento della qualità della vita delle pazienti/caregiver, migliorare la qualità percepita del servizio, interazione e integrazione tra gli attori coinvolti (servizi ospedalieri e territoriali, associazioni di volontariato), implementazione dell'aderenza al trattamento.

PROBLEMATICHE OSTEOARTICOLARI

I considerevoli progressi degli ultimi decenni in oncologia, hanno migliorato significativamente la sopravvivenza, determinando la necessità di valutare gli effetti a lungo termine delle terapie antitumorali.

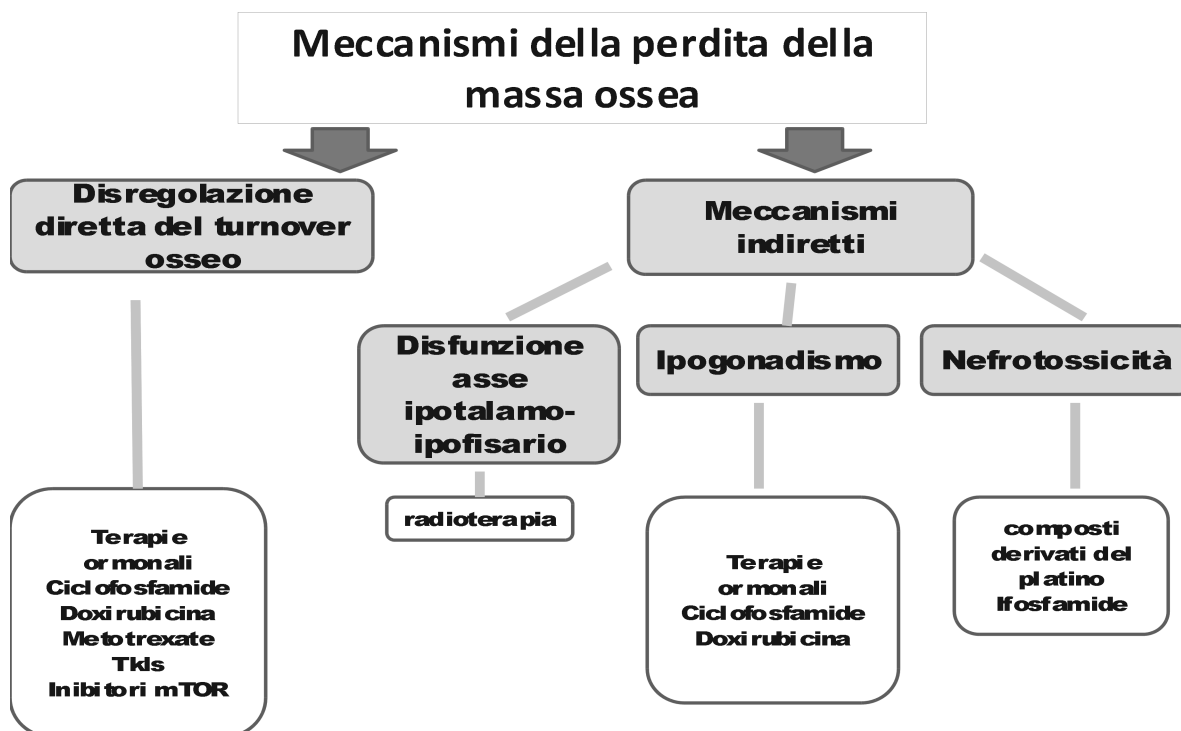
Nelle pazienti affette da tumore della mammella la salute delle ossa e il cancro sono intimamente correlati, costituendo il problema maggiore sia per il rischio di metastasi ossee che per l'uso frequentemente prolungato di terapie ormonali che alterano il fisiologico turnover osseo aumentando il rischio di osteoporosi e di fratture ad essa correlate.

La terapia endocrina instaurata dopo la chirurgia per il tumore della mammella che nel 95% dei casi è positivo per il recettore estrogenico (ER), può indurre la perdita di massa ossea.

Similmente a quanto accade nel periodo menopausale nel quale la carenza estrogenica aumenta il rischio di ridotta BMD, di fragilità ossea e di frattura (Hadjj et al, 2007) che nel corso della vita nelle donne oltre i 50 anni di età è di circa il 40%.

Peraltro, poiché la diagnosi di tumore è frequente in età fertile, la terapia adiuvante nelle diagnosi precoci in premenopausa si associa a rapida perdita di massa ossea (Shapiro et al, 2001). In questi casi sei mesi di terapia con analogo Gn RH determinano la riduzione della BMD del 10,5% (Jonat et al., 2002) con il suo recupero dopo 12 mesi dalla sua cessazione (Fogelman et al, 2003). Anche sei mesi di trattamento chemioterapico determinano la riduzione della BMD del 6,5%, ma alla sua sospensione non si ha recupero (Fogelman et al, 2003). Inoltre, diverso è il comportamento del tamoxifene sulla salute dell'osso a seconda di quando viene prescritto. Se la paziente è in premenopausa esso determina riduzione della BMD dell'1,4% per ogni anno di trattamento (Powles et al, 1996). Mentre la somministrazione in postmenopausa esercita una azione agonistica sull'osso, determinando un incremento della BMD (Ward et al, 1993).

In tabella riportiamo i meccanismi che determinano la perdita di massa ossea con i differenti trattamenti.



In effetti è ormai provato che il rischio assoluto di frattura nelle donne trattate con un inibitore dell'aromatasi (IA) per 5 anni va dall'1% al 18% [Schmidt et al, 2016] e tale rischio è aumentato indipendentemente dal tipo di IA utilizzato. Uno studio che valuta gli effetti delle terapie con IA versus placebo – lo studio ABCSG-18- riporta un tasso di frattura che è il 9,6% dopo tre anni e il 26% dopo sette anni di trattamento. Lo studio BIG1-98, che mette a confronto letrozolo e tamoxifene, evidenzia che i tassi di frattura erano rispettivamente l'8,6 e il 5,8%. Similmente a quanto avviene con l'uso di exemestane, il rischio di frattura è 2-4 volte più alto nelle donne trattate con terapia IA adiuvante rispetto al tamoxifene o al placebo. Peraltro capire quanto l'età di questi soggetti interagisca con gli effetti deleteri sulla massa ossea è limitato dal fatto che in tutti questi trials l'età media delle pazienti oggetto dello studio era inferiore ai 65 anni di età.

E' stato rilevato poi che le percentuali più alte di perdita di massa ossea si osservano nelle pazienti più giovani (al di sotto dei 55 anni di età) rispetto alle ultrasessantacinquenni; tuttavia, nei soggetti più anziani la terapia endocrina adiuvante si sovrappone alla fisiologica perdita di massa ossea che induce un aumento del rischio di frattura [Kanis et al, 2013].

Infatti all'inizio della terapia con IA la riduzione della densità minerale ossea (BMD) al femore è l'1,6% nelle più giovani e lo 0,8% nelle più anziane mentre al rachide è rispettivamente l'1,5% vs lo 0,5% . Durante il trattamento con IA al femore è ridotta rispettivamente per l'1,4% vs l'1,2% e al rachide è ridotta del 2,4% vs 0,001% (Kwan et al, 2018).

Quindi, i rischi a lungo termine di queste terapie devono essere attentamente bilanciati rispetto agli indubbi benefici (Becker et al, 2012) e l'inizio di un trattamento farmacologico che induce perdita di massa ossea deve essere preso in considerazione dai medici che devono applicare routinariamente le linee guida più recenti (Handforth et al, 2018). In questi casi è necessario valutare la salute dell'osso all'inizio della terapia e successivamente applicare un follow-up periodico, per identificare le pazienti ad elevato rischio di osteoporosi e di fratture da essa indotte con lo scopo di prevenirle, somministrando supplementi di calcio e di vitamina D, consigliando modificazioni dello stile di vita e prescrivendo farmaci antirassorbitivi.

Metodiche di diagnosi utilizzate.

Come è noto, l'osteoporosi viene diagnosticata dalla valutazione quantitativa della densità minerale ossea (BMD) mediante mineralometro a raggi X a doppia energia (DXA) e da un T-score inferiore a 2,5 al di sotto del picco di massa ossea.

La terapia con farmaci inibitori dell'aromatasi (IA) è associata a una perdita media della BMD del rachide lombare pari al 2% per ogni anno di terapia (Guisé et al, 2006). Nei soggetti anziani essa è in media lo 0,5% l'anno.

Tuttavia, poiché il rischio di frattura è influenzato anche da altri fattori, la sola valutazione della BMD può avere una sensibilità relativamente bassa [Johnell et al, 2005] e gli effetti delle terapie con IA sull'osso corticale e sulla forza dell'osso non vengono correttamente stimati dalla DXA (Cheung et al, 2012). L'identificazione di altri fattori di rischio indipendenti, compresa l'età, la storia personale e familiare di fragilità (in particolare di frattura del femore), la comorbidità, l'uso prolungato di corticosteroidi, il tabagismo e l'uso smodato di bevande alcoliche, ha portato allo sviluppo della valutazione del rischio di frattura con lo strumento (FRAX) (Kanis et al, 2005). FRAX calcola la probabilità di una frattura maggiore da osteoporosi o della sola frattura dell'anca a 10 anni. Un limite dello strumento FRAX è la non validazione nelle pazienti oncologiche e quindi sottovaluta gli effetti dei trattamenti con inibitori dell'aromatasi (Hadjji et al, 2008).

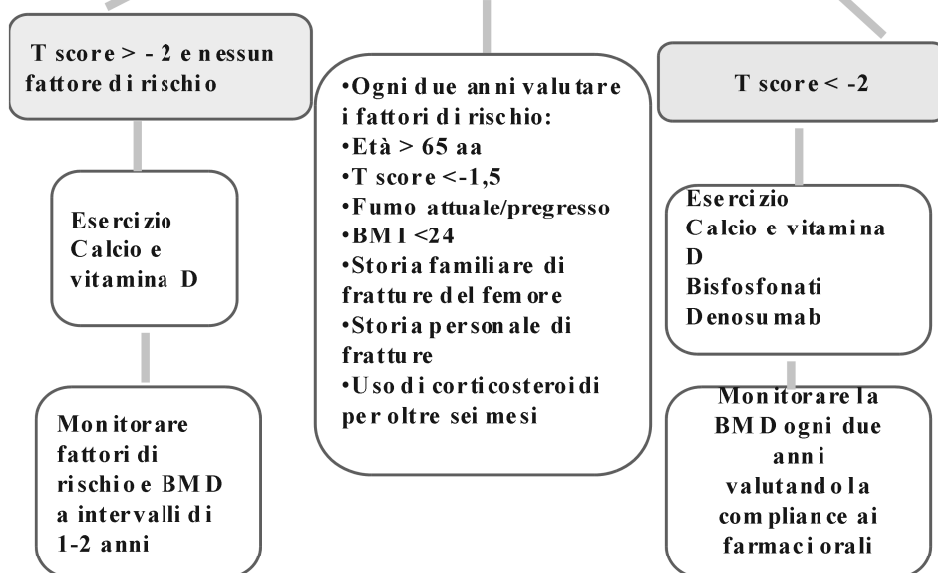
Linee guida attuali per prevenire la perdita ossea in soggetti in postmenopausa trattati con terapia endocrina.

Tutti i casi di tumore della mammella in cui viene indotta una condizione endocrina menopausale (MIRF: menopausa- indotta-radiologica-farmacologica) dovrebbero essere valutati in relazione al

rischio individuale di frattura mentre le terapie utilizzabili, sono i farmaci antiriassorbitivi usualmente impiegati per l'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture.

L'algoritmo ESMO suggerisce che ogni paziente in terapia endocrina adiuvante deve essere gestita in base al rischio individuale di frattura (Coleman et al, 2014). In tabella riportiamo le linee guida più recenti, relative alla gestione della paziente in terapia endocrina cronica.

Pazienti con cancro in terapia endocrina cronica che accelera la perdita di massa ossea



Pazienti con un T-score maggiore di 2 e nessun altro fattore di rischio dovrebbero fare attività fisica e ottimizzare l'apporto alimentare o farmacologico di calcio e vitamina D, monitorando ogni uno-due anni BMD e fattori di rischio di osteoporosi.

Se il T score è inferiore a 2 o ci sono due o più fattori di rischio, che includono età oltre i 65 anni, fumo, storia familiare e uso di steroidi, questi dovrebbero avere le stesse indicazioni comportamentali relativamente a calcio e vitamina D, ma dovrebbero iniziare una terapia o con BP (alendronato, risedronato o ibandronato o AZ) o con denosumab.

Queste indicazioni scaturiscono dai risultati dello studio ABCSG-18 (Gnant et al, 2015) e della meta-analisi dell'EBCTCG (2012), che ha confrontato i risultati in coloro ai quali erano stati assegnati BP adiuvanti di qualsiasi tipo o durata rispetto a quelli che non li assumevano.

D'altra parte i casi in cui il tumore della mammella è insorto dopo la menopausa, tutte le pazienti trattate con IA dovrebbero seguire un trattamento con farmaci antiriassorbitivi, indipendentemente dal valore del T-score. Inoltre, dato il rischio fortemente aumentato di fratture dell'anca dopo i 70-75 anni, la prevenzione della perdita ossea con BP o denosumab dovrebbe essere raccomandata in tutti i casi di età superiore ai 75 anni (Hadjj et al, 2016).

I farmaci con effetto antiriassorbitivo.

Studi validati, riportano l'efficacia terapeutica di preparati e formulazioni utilizzabili in questi casi. L'acido zoledronico sembra prevenire la perdita di massa ossea nei pazienti con carcinoma mammario in postmenopausa che, in osteopenia o in osteoporosi iniziano un trattamento con letrozolo. Questi risultati vengono mantenuti a 5 anni e supportano l'inizio concomitante di bisfosfonati e terapia con inibitori dell'aromatasi in questa popolazione ad alto rischio (Majithia et al, 2016).

Lo studio ZO-FAST, condotto in pazienti in postmenopausa affette da tumore della mammella e trattate con letrozolo 2,5 mg / di per cinque anni, rileva che l'inizio concomitante di un trattamento infusionale con acido zoledronico 4 mg ogni sei mesi, aumenta sia la BMD totale dell'anca che della colonna vertebrale lombare. Se invece il BP viene somministrato a distanza dall'inizio della terapia con IA, si ha una riduzione progressiva della BMD nei due siti (Coleman et al, 2013). Più recentemente l'impiego di Denosumab - che inibisce specificamente il RANK ligando e quindi sia l'osteoclastogenesi che la funzione osteoclastica- lo indica quale trattamento altamente efficace per contrastare la perdita di massa ossea indotta da IA [Ellis et al, 2008; Gnant et al, 2015]. Lo studio randomizzato ABCSG-18, condotto su soggetti in postmenopausa che assieme all'IA utilizzavano per tre anni denosumab 60 mg o placebo, ha dimostrato che il trattamento attivo determina aumento della BMD lombare e femorale (Gnant et al, 2015]. Inoltre, il rischio della prima frattura clinica, che era l'endpoint primario) è stato anch'esso significativamente ridotto (HR 0,50) dopo cinque anni, divenendo poco più del 5% nei pazienti trattati con IA e denosumab rispetto al 15% dei casi trattati con IA e placebo. Inoltre, è stato osservato un effetto protettivo significativo sia nelle donne con un T score basale inferiore a 1 sia in quelle con un T score pari o superiore a 1 indipendentemente dall'età.

Ad oggi, non vi è alcuna indicazione per quanto riguarda l'uso di denosumab nelle donne con carcinoma mammario in fase precoce, anche se è stato dimostrato che la perdita di tessuto osseo è prevenibile e prolunga il tempo di insorgenza della prima frattura in postmenopausa trattate con IA (Gnant et al, 2015). Diversi aspetti devono ancora essere esaminati per quanto riguarda la durata del trattamento, poiché la sospensione di denosumab è stata associata ad aumento transitorio nel rimodellamento osseo e ad una rapida perdita ossea (Boonen et al, 2012). Ci sono, inoltre, alcune preoccupazioni sul fatto che la sospensione della terapia possa anche aumentare la proliferazione di cellule tumorali presenti. Nelle donne in premenopausa, l'acido zoledronico deve essere preferito, poiché è l'unico bisfosfonato validato per prevenire la perdita ossea associata a goserelin. + tamoxifene / anastrozolo (Gnant et al, 2015) o con o a chemioterapia (Shapiro et al, 2011). Nelle donne in postmenopausa, bisfosfonati orali o acido zoledronico IV, qualunque sia il regime, comprese le dosi anti-osteoporotiche, è efficace nel ridurre il calo della BMD indotto dall'IA.

Infine, nel 2015 l'AIFA ha recepito la condizione di rischio associata alle terapie endocrine nelle pazienti con tumore della mammella, ritenendo possibile l'impiego di terapie quali Alendronato, Risedronato, Zoledronato o Denosumab per la prevenzione primaria in donne in menopausa di età $\geq$ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di un trattamento in corso di blocco ormonale in donne con carcinoma mammario (modifiche alla nota 79, Gazzetta ufficiale, 2015).

Altri effetti delle terapie

Oltre alla perdita di massa ossea indotta dalle terapie, ci sono prove crescenti che esse possono interferire sulla diffusione del cancro per gli effetti sul microambiente del midollo osseo. Pertanto, gli agenti capaci di modificare la massa ossea possono influenzare direttamente la sopravvivenza dal cancro (Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group - EBCTCG, 2015).

La metanalisi di EBCTCG, elaborando dati di pazienti con carcinoma mammario in postmenopausa, rileva che ZA e clodronato adiuvanti potrebbero ridurre il numero di recidive prolungando la sopravvivenza [Coleman et al, 2015]. L'effetto protettivo di questi farmaci può verificarsi perché il cancro stimola il turnover osseo e attira le cellule cancerose nelle ossa stimolandone la crescita. Tuttavia non è chiaro perché questo effetto antitumorale sia osservabile solo nelle donne in postmenopausa. Peraltro, complessivamente i BP non avrebbero mostrato effetti significativi sulle recidive del cancro (RR 0,94) e sulla mortalità (RR 0,91) anche se nei soggetti in postmenopausa sono stati rilevati comunque effetti benefici clinicamente importanti quali la ridotta ricorrenza generale del cancro (RR 0,86), la riduzione delle recidive a distanza in qualsiasi sito (RR 0,82), la riduzione delle recidive nell'osso (RR 0,72) e una ridotta mortalità specifica per questa patologia (RR 0,82). Questi benefici erano più pronunciati nelle donne anziane. Tuttavia, non sono ancora

disponibili dati sufficienti sull'impiego di alendronato o risedronato ed un loro potenziale effetto preventivo sull'insorgenza di metastasi. Alcuni BP e forse il denosumab, potrebbero mantenere dormienti le cellule che hanno metastatizzato, riducendone la probabilità di diffusione. I primi risultati dello studio ABCSG-18 in donne trattate con denosumab sono incoraggianti in tal senso, ma è necessario un periodo più lungo di follow up prima di raccomandarne l'impiego a questo fine. Infine, con l'inizio della terapia con antiaromatizzante la paziente può manifestare dolore osteoarticolare anche importante, diffuso a piccole e grandi articolazioni, talora di intensità tale da determinare la richiesta di modificare o sospendere la terapia. Probabilmente può accadere che la condizione di depauperamento estrogenico induca un inizio più precoce di un processo artrosico in individui predisposti, similmente a quanto può avvenire in maniera più graduale con l'esordio di una menopausa naturale.

Percorso assistenziale per la prevenzione o per la cura delle patologie osteoarticolari in corso di terapie con IA o gonadotossiche.

Il GOM postchirurgico o il professionista che prende in carico la paziente, deve richiedere una mineralometria ossea di rachide e femore, gli esami di turnover osseo (calcemia, calciuria, fosforemia, 25OHD3, fosfatasi alcalina ossea, deossipiridinolina urinaria o in alternativa CTx plasmatico, creatininemia) e fare una valutazione anamnestica dei fattori di rischio di frattura del singolo soggetto. In alternativa, la richiesta di esami potrà essere eseguita da uno specialista di malattie del metabolismo osseo presso il quale la paziente sarà stata inviata dal professionista che ha in carico la paziente.

Gli esiti di questi accertamenti potranno essere valutati dall'oncologo stesso in accordo con le linee guida attuali sulla gestione del rischio di frattura in questi soggetti. Se si individua la necessità di impostare una terapia con bsf per os ed integrazione con calcio e vitamina D, potrà essere questo specialista a provvedere al caso. In alternativa, laddove sia disponibile un servizio specialistico ad hoc, tali accertamenti potranno essere valutati in questo ambito per il trattamento terapeutico ed il follow up del caso.

Laddove si individuino necessità terapeutiche differenti dalla via orale, quale l'uso di un bsf in infusione endovenosa (che necessità della somministrazione attraverso un ambulatorio terapeutico) o di denosumab la cui prescrivibilità è limitata dalla redazione di un piano terapeutico ad alcune figure specialistiche individuate da AIFA (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo, Universitari o delle Aziende Sanitarie) la paziente dovrà essere indirizzata e seguita nel follow-up per l'osteoporosi presso una struttura specialistica ad hoc. Prima dell'inizio di una delle terapie farmacologiche ad effetto antirassorbitivo, lo specialista dovrà valutare preliminarmente e nel corso della terapia, alcune condizioni ed alcuni parametri che consentiranno di utilizzarle in sicurezza e che riportiamo di seguito.

Inoltre, sarà opportuno indicare a tutte le pazienti che potrebbero manifestare sintomatologia osteoarticolare una valutazione preliminare, che nei soggetti che diverranno francamente sintomatici, dovrà essere seguita da opportuna diagnostica e terapia.

Valutazione osteo-articolare nella paziente con carcinoma mammario in terapia antiormonale:

- valutazione parametri del metabolismo minerale osseo (esami I livello per valutazione di osteoporosi), indici infiammatori (al fine di escludere osteoartriti)
- MOC vertebrale e femorale
- Morfometria vertebrale (preferibilmente con metodica DEXA, oppure con radiologia convenzionale)
- Esame obiettivo articolare
- Valutazione del dolore (scala WOMAC)

- Valutazione qualità di vita (SF36)
- Ecografia articolare
- Radiografia delle principali sedi articolari (ginocchia e mani) con metodica BMA (bone microarchitecture analysis) che, con radione limitata, fornisce immagini ad alta definizione da cui derivare la qualità dell'osso) (quest'ultima metodica, solo in centri specializzati).

Trattamento:

- consigli al fine del miglioramento dello stile di vita (cessazione del fumo, dell'eventuale abuso alcolico) con incremento dell'attività fisica, modica ma costante
- Attuare in tutte le pazienti un intervento nutrizionale adeguato, con eventuale prescrizione di supplementi di calcio ove l'introito di calcio non possa essere adeguato con i soli consigli alimentari
- Supplementazione con vitamina D in base ai livelli di 25(OH) vitamina D, obbligatoria ove si inizi una terapia antifratturativa
- Monitoraggio dei valori della calcemia in corso di trattamento con antiriassorbitivi di ultima generazione (bisfosfonati endovena, denosumab) nei pazienti con insufficienza renale
- Mantenimento di una buona igiene orale soprattutto nel corso di trattamenti con antiriassorbitivi, con adeguata protezione antibiotica ove si attuino interventi chirurgici che coinvolgano l'osso mandibolare e/o mascellare
- Utilizzo di medicine integrate per il dolore artropatico da antiaromatasi: come terapia aggiuntiva possibile nei casi resistenti al trattamento convenzionale.

Quando infine la paziente in terapia a protezione della massa ossea cesserà il trattamento con IA o comunque con terapie di blocco ormonale, il soggetto potrà essere reinserito in un percorso assistenziale diverso, con l'invio al medico curante, agli specialisti di riferimento, o alle strutture di secondo livello che si occupano della gestione dell'osteoporosi presenti nel territorio.

SINTOMI DA DEPRIVAZIONE ESTROGENICA

Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è una controindicazione assoluta all'impiego di estrogeni e progestinici per la terapia contraccettiva che ormonale sostitutiva in menopausa. Pertanto nelle donne con menopausa fisiologica o iatrogena (indotta da trattamenti farmacologici, radianti o chirurgici) dopo tumore della mammella dobbiamo preservare la qualità di vita ricorrendo a terapie non ormonali.

Trattamento della Sindrome Vasomotoria

Fitoestrogeni: I fitoestrogeni sono un ampio gruppo di composti con diverse strutture chimiche presenti nel mondo vegetale. Il loro meccanismo d'azione è definito *fito-estrogenico* poiché possiedono un'attività simile agli estrogeni, legata alla loro capacità di modulare i recettori per gli estrogeni (ER). Possono agire con effetti sia agonisti che antagonisti, legandosi sia al recettore ER α che ER β ed attivando la trascrizione genica ER-dipendente. L'affinità di legame è maggiore per ER β minore per ER α ma varia molto da prodotto a prodotto. La possibilità che prodotti contenenti soia e derivati possano determinare effetti avversi è veramente molto limitata. Effetti collaterali frequenti sono il gonfiore addominale, flatulenza e feci eccessivamente morbide.

In merito al rischio neoplastico, soprattutto mammario, esistono pochi studi di sicurezza. Alcuni studi sperimentali in vitro su linee cellulari neoplastiche ed in vivo sull'animale, hanno evidenziato un aumento della proliferazione delle cellule mammarie con dosaggi elevati di genisteina ed equolo. In considerazione della mancanza di solidi studi di sicurezza specifici in donne con tumore della mammella, i supplementi con fitoestrogeni non sono consigliati nelle donne con tumore della mammella.

Cimicifuga racemosa: La cimicifuga racemosa (Black cohosh, o *Actaea racemosa*, CR), utilizzata come pianta medicinale dai nativi Americani, attualmente è il prodotto più diffuso e studiato in USA e nei paesi del Nord Europa per i disturbi della menopausa.

La CR in origine possiede diversi principi attivi inclusi composti fenolici della categoria degli isoflavoni (formononetina) ad azione fitoestrogenica. Infatti, con le metodiche classiche di estrazione (non alcoliche), i prodotti in commercio possono contenere fitoestrogeni, rendendoli non indicati nelle donne con storia clinica di tumore della mammella.

Al contrario, l'estratto alcolico isopropilico (iCR) è ottenuto con un metodo estrattivo che elimina la componente fitoestrogenica fenolica della formononetina. Il fitocomplesso iCR, privo di fitoestrogeni, è tra i più utilizzati in fitoterapia, ed è tra i più studiati nella letteratura internazionale. La somministrazione di iCR non modifica i livelli circolanti di LH, FSH o estradiolo, non determina un aumento dello spessore endometriale, e non stimola la proliferazione di linee cellulari mammarie neoplastiche. Pertanto il suo meccanismo d'azione non è legato all'attivazione del recettore estrogenico. Il meccanismo di azione non è completamente chiaro. Studi preclinici dimostrano che l'estratto iCR possiede una azione GABAergica e modula il sistema serotoninergico centrale con inibizione del re-uptake della serotonina, oltre ad avere azioni antiossidanti ed antinfiammatorie.

Esistono diversi lavori clinici in letteratura sulla sicurezza in vivo sull'utilizzo dell'estratto iCR in donne operate per un tumore mammario. L'assenza di recidive e l'assenza di interferenze nelle pazienti in trattamento con Tamoxifene o inibitori delle aromatasi, rende l'estratto iCR una possibile presidio per attenuare la sindrome vasomotoria nelle donne con tumore della mammella.

Estratti di polline: Il prodotto in commercio è costituito dall'estratto citoplasmatico di polline (GC Fem) e dall'estratto di pistillo (PI 82), oltre alla Vitamina E. Studi condotti in vitro ed in vivo dimostrano l'assenza di legame con i recettori estrogenici e la totale assenza di effetti estrogenici di questi prodotti. L'efficacia del prodotto è stata dimostrata da alcuni studi di coorte e da alcuni studi randomizzati, con una significativa riduzione delle vampate di calore ed un miglioramento complessivo della qualità della vita delle pazienti.

Studi in vitro non evidenziano crescita di linee cellulari neoplastiche mammarie umane (MCF7 e T47B) con l'uso di questo prodotto. Vi sono studi in corso per verificare la sicurezza d'uso nelle donne con tumore mammario. Allo stato attuale i dati disponibili sono limitati, ma dato il meccanismo d'azione non fitoestrogenico, tali fitocomplessi non sembrano incidere sulla mammella.

Trattamenti non farmacologici:

Agopuntura

Numerosi studi dimostrano che l'agopuntura ha un ruolo nel ridurre i sintomi secondari della menopausa iatrogena ed può essere utile soprattutto in quelle pazienti che non possono assumere la terapia ormonale. I pazienti possono essere indirizzati all'ambulatorio di agopuntura e Medicina Tradizionale Cinese di riferimento per una valutazione e per iniziare un eventuale ciclo di agopuntura. Tale trattamento può essere effettuato anche in concomitanza ad altre terapie convenzionali.

Farmaci non Ormonali: In letteratura sono presenti risultati contrastanti sull'efficacia terapeutica della **clonidina** che non sembra diversa dal placebo alla dose di 0.05 mg/die per os. Per via transdermica qualche effetto è stato osservato con il rilascio di 100 mcg/settimana. Come effetti collaterali sono segnalati insonnia, bocca secca e ipotensione ortostatica. Al contrario, dopo iniziali segnalazioni positive la **alfa-metil-dopa** non ha effetti diversi dal placebo alla dose di 500 mg/die è che comporta però nausea e senso di affaticamento. Per quanto riguarda la **veralipride** farmaco antidopaminergico con proprietà neurolettiche, l'effetto iperprolattinizzante la rende controindicata nelle donne con storia di tumore mammario.

Antidepressivi: Alcuni studi controllati con placebo hanno mostrato una discreta efficacia clinica contro le vampate di calore di alcuni farmaci antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina e/o della norepinefrina, utilizzati a basso dosaggio. Se non ci sono controindicazioni di altro genere, possono essere indicate la venlafaxina (37.5-75 mg/die), la paroxetina (12.5-25 mg/die), la fluoxetina (20 mg/die). Per tutti i farmaci che non hanno l'indicazione sul foglietto illustrativo per i sintomi vasomotori la prescrizione deve essere preceduta da adeguata informazione e consenso della paziente.

Uno studio randomizzato ha mostrato l'efficacia del gabapentin, un farmaco normalmente impiegato per la terapia degli attacchi di panico.

Per i disturbi del sonno la **melatonina** risulta efficace, mentre per i disturbivasomotori, i suoi dati sono inconsistenti.

Il trattamento dell'atrofia vaginale

Gli estrogeni sono i principali regolatori della fisiologia vaginale; recettori estrogenici sono presenti a livello di vulva, vagina, muscolatura del pavimento pelvico, uretra e vescica. L'atrofia vaginale può incidere negativamente sulla qualità di vita, specialmente nelle pazienti in menopausa iatrogena; donne in trattamento chemioterapico, in particolare con agenti alchilanti, presentano nel 19% dei casi una secchezza vaginale grave con dispareunia e importanti ripercussioni sulla libido. Inoltre, nell'ambito dei trattamenti per il carcinoma mammario, l'uso di inibitori dell'aromatasi sembra essere maggiormente associato ad atrofia vaginale ancora più severa.

Trattamenti non ormonali/lubrificanti: Le terapie non ormonali devono rappresentare la prima scelta nelle pazienti con neoplasie estrogeno dipendenti. Il trattamento dell'atrofia vaginale prevede l'uso di terapie non ormonali quali lubrificanti (a base di acqua, olio, silicone, acido ialuronico, gel di aloe vera) o idratanti (polimeri bioadesivi a base di policarbofil) o potenzialmente stimolanti il trofismo vaginale (vitamina A, E, colostro).

Trattamenti Ormonali Locali: la terapia estrogenica locale è poco studiata nelle donne con tumore della mammella. Gli scarsi dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che possa essere somministrata in modo sicuro nelle donne in trattamento con tamoxifene, mentre non dovrebbe essere utilizzata in donne in terapia con inibitori dell'aromatasi. Tuttavia, l'uso della terapia estrogenica anche locale a basse dosi non è attualmente raccomandata da alcuna Società Scientifica, e sono assolutamente necessari studi a lungo termine per definirne la sicurezza prima di poterne prevedere un utilizzo di routine.

Ospemifene: L'ospemifene è un Modulatore Selettivo dei Recettori Estrogenici (Selective Estrogen Receptors Modulators, SERM) che sulla mammella agisce come antiestrogeno, mentre in vagina ha una azione estrogenica stimolando la proliferazione dell'epitelio, la vascolarizzazione e la lubrificazione vaginale. Per questa sua azione l'ospemifene (la dose raccomandata è una compressa da 60 mg una volta al giorno) è approvato sia per tutte le donne che lamentano secchezza vaginale ma non sono candidate alla terapia ormonale e rifiutano la terapia locale vaginale. Ospemifene non è stato studiato in donne in trattamento per carcinoma mammario, e non sono disponibili dati sull'uso concomitante con medicinali utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario. Pertanto, l'uso dell'Ospemifene nelle donne con pregresso tumore della mammella deve essere consigliato solo dopo che sia stato completato il trattamento, inclusa la terapia adiuvante.

Trattamento Laser: Il trattamento dell'atrofia vaginale può avvalersi dell'utilizzo del laser, già ampiamente utilizzato in vari settori della medicina e della chirurgia. L'aumento della temperatura delle pareti vaginali stimola la vasodilatazione, con aumento del fluido vaginale e del trofismo tissutale. L'uso di laser non ablativi evita effetti lesivi e necrotizzanti sui tessuti. Il trattamento, effettuato introducendo in vagina un manipolo che emette una luce laser a intensità e potenza controllate, è molto ben accettato dalla donna, essendo praticamente indolore. I vari protocolli prevedono generalmente un ciclo di 3 trattamenti a distanza di un mese l'uno dall'altro. Gli effetti sulla riduzione della secchezza e della dispareunia sono presenti in circa l'85% delle donne e si mantengono per circa 12-18 mesi dalla fine del ciclo di trattamento.

L'efficacia terapeutica è stata dimostrata non solo nella menopausa fisiologica ma anche nelle donne con grave ipoestrogenismo indotto dalle terapie per il carcinoma della mammella. Utilizzando laser non ablativi come l'Erbium con la tecnologia Smooth®, non provocando lesioni tissutali è possibile prevedere nelle donne anche molto giovani la ripetizione di cicli annuali di trattamento, mantenendo negli anni la salute vaginale per garantire una normale vita sessuale ed un'adeguata qualità di vita.

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

Secondo i recenti dati AIOM/ AIRTUM, ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale (364.000 nuovi casi nel 2012 - stima AIRTUM); nonostante l'aumento dell'incidenza del numero di casi di tumori nelle fasce d'età <40 anni, grazie ai progressi raggiunti nell'ambito delle terapie oncologiche, la prognosi della maggior parte dei tumori che affligge la popolazione giovanile/adulta è in netto miglioramento, con tassi di sopravvivenza elevati. In questi casi le strategie terapeutiche compromettono, a volte anche in modo permanente, la funzione riproduttiva.

Preservazione fertilità femminile

Il maggior rischio di infertilità iatrogena è associato agli agenti alchilanti. Un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi. Il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età; la reversibilità della soppressione ovarica con LHRH analoghi dipende fortemente dall'età della paziente. Per quanto riguarda l'utilizzo della radioterapia nelle donne, una dose compresa tra 15 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne con età inferiore ai 26 anni.

La possibile comparsa d'infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psicosociale ad essa legato, sono temi di importanza rilevante.

Le giovani donne presentano generalmente due preoccupazioni principali: i possibili effetti nocivi dei pregressi trattamenti antitumorali su una futura gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa in particolare nei casi di neoplasie endocrino-sensibili. Si sottolinea che spetta al clinico coinvolto nel percorso di tali patologie, orientare le pazienti con una corretta informazione.

Nelle Linee Guida AIOM si sottolinea che tutti/e le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva, devono essere adeguatamente informati/e sia del rischio di riduzione/perdita della fertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio; inoltre nei casi in cui si decida di applicare una tecnica di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) a pazienti che hanno avuto un tumore, è necessaria una corretta comunicazione, fra l'oncologo e il medico specialista in riproduzione umana al fine di definire un corretto timing della gravidanza che tenga conto del rischio di recidiva e della prognosi oncologica.

Come stabilito dalle linee guida dell'ASCO e da Lee e Loren il counselling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici andrebbe **proposto subito dopo la diagnosi** e la successiva stadiazione della malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per condividere le migliori strategie di preservazione della fertilità, che variano a seconda della prognosi oncologica e riproduttiva.

Durante i primi accertamenti oncologici, è indicato:

- eseguire un profilo ormonale di base e un dosaggio di **AMH** a tutte le pazienti in età riproduttiva che dovranno sottoporsi a trattamenti potenzialmente gonadotossici sia per poter effettuare un più accurato counselling riproduttivo, sia per valutare l'effetto della terapia sulla successiva fertilità.
- Il counselling riproduttivo che va eseguito da un medico che abbia adeguate competenze oncologiche e di medicina della riproduzione. Il counselling richiede comunque un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione. Durante il counselling va indagato l'interesse del paziente ad una futura maternità. Va dunque stimato il rischio di infertilità del trattamento proposto e la prognosi

oncologica; qualora il paziente fosse interessato, vanno illustrate le diverse metodiche di preservazione dei gameti o di riduzione della tossicità gonadica a disposizione.

Con Delibera n. 809 del 4 agosto 2015 la Regione Toscana ha approvato il “Programma di preservazione della fertilità nei pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa”. La Regione Toscana ha ritenuto di disciplinare, in modo uniforme in tutto il territorio regionale, le modalità che consentano di preservare la propria fertilità, alle donne e agli uomini affetti da neoplasie maligne o con patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e alle donne affette da endometriosi severa; l’Allegato A alla DGR 809/2015 reca le indicazioni inerenti le tecniche, i relativi protocolli di esecuzione delle metodiche ed i criteri di inclusione ed esclusione, prevedendo che le prestazioni necessarie siano erogate con oneri a carico del SSR;

Le raccomandazioni Italiane per la conservazione della fertilità femminile sono rappresentate dalla crioconservazione degli ovociti e dalla crioconservazione del tessuto ovarico e non includono la crioconservazione di embrioni.

Tecniche di preservazione fertilità femminile

Crioconservazione di tessuto ovarico (AIOM)

E’ una tecnica ancora sperimentale, ha il vantaggio di non richiedere né un partner né una stimolazione ormonale, e consente potenzialmente di preservare sia la funzione riproduttiva sia l’attività steroidogenica. Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, evita il ritardo nell’inizio del trattamento chemioterapico stabilito, ma necessita di una laparoscopia per il prelievo di frammenti di corticale ovarica.

Le controindicazioni assolute sono le patologie ad elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo) ed elevato rischio chirurgico.

L’intervento chirurgico laparoscopico, effettuato in anestesia generale e consiste nella asportazione di circa la metà del tessuto ovarico. I follicoli primordiali possono essere crioconservati, ma a causa dell’iniziale ischemia a cui vanno incontro durante il prelievo, una parte non trascurabile di questi follicoli può andare perduto, pertanto la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia. Il reimpianto può essere effettuato ortotopicamente (nelle sede ovarica dove è stato effettuato il prelievo) o eterotopicamente lontano dalle ovaie in siti particolarmente vascolarizzati (per esempio sotto la pelle dell’avambraccio). Per il reimpianto ortotopico sono necessarie due laparoscopie a distanza di pochi giorni una dall’altra, la prima per creare il sito d’impianto e stimolare la neoangiogenesi, la seconda per disporre nel sito di impianto i frammenti di tessuto scongelati. La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene dopo entrambi i tipi di reimpianto nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). Ad oggi sono nati più di 40 bambini dopo reimpianto di tessuto ovarico.

Crioconservazione ovocitaria

Dal gennaio 2013 la crioconservazione di ovociti non è più considerata una tecnica sperimentale. Questo approccio rappresenta un’importante strategia di preservazione della fertilità anche per quelle pazienti che non hanno un partner o che per motivi etico-religiosi non accettano il congelamento degli embrioni. E’ indicato in pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di circa 12-15 giorni con una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti.

La metodica prevede due fasi cliniche e una fase di laboratorio:

1) Induzione della crescita follicolare multipla (stimolazione): trattamento farmacologico con gonadotropine a dosi personalizzate per via sottocutanea associate ad una eventuale farmaco analogo antagonista del LHRH, per evitare l’ovulazione spontanea precoce.

La durata della stimolazione può variare da 9 a 13-15 giorni e deve essere “monitorata” con ecografie trans-vaginali seriate (circa ogni 2-3 giorni) e possibilmente con dosaggi di 17-beta estradiolo, per modulare i dosaggi di gonadotropine in relazione alla risposta; in presenza di follicoli del diametro adeguato (17-18 mm di $\varnothing$) si induce l'ovulazione con hCG e si programma il prelievo eco-guidato degli ovociti a 36 ore.

Nei protocolli standard l'induzione della crescita follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia.

Per le pazienti oncologiche, sono stati quindi proposti dei “protocolli di emergenza” che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa. Per donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o letrozolo, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni.

L'utilizzo di letrozolo nei cicli di stimolazione è molto limitato, specialmente in Italia, perché “off label” e per non chiari rischi di aumento di incidenza di malformazioni nei nati post letrozolo.

La sindrome da iperstimolazione ovarica è una temibile complicanza della fase di “stimolazione” che nelle forme più gravi (1% dei cicli di riproduzione assistita), si manifesta con eccessivo aumento del volume ovarico, versamento pelvi-peritoneale, emoconcentrazione con possibile rischio trombotico, alterazione della funzionalità epatica e renale.

In queste situazioni può rendersi necessario il ricovero e terapie specifiche.

2) Prelievo eco guidato di ovociti: è una procedura invasiva della durata di circa 10 minuti che viene eseguita in regime di chirurgia ambulatoriale in sedoanalgesia.

Le complicanze legate a questa fase (emorragie e perforazioni di organi addominali) sono estremamente rare.

3) Valutazione, selezione e crioconservazione degli ovociti: gli ovociti prelevati vengono valutati dal biologo e quelli in metafase II vengono crioconservati o con tecnica slow-freezing (in passato) con tassi di sopravvivenza del 60-70% o con la vitrificazione. L'applicazione clinica della crioconservazione degli ovociti è stata più lenta e difficile di quella degli embrioni perché la cellula uovo è molto più sensibile ai danni da congelamento e per molto tempo i tassi di sopravvivenza ovocitaria allo scongelamento e di fertilizzazione sono stati bassi. Recentemente è stata messa a punto la tecnica di vitrificazione degli ovociti con cui sono riportati tassi di sopravvivenza del 90%. I tassi di successo del congelamento ovocitario come strategia di preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche vanno estrapolati da altre popolazioni in quanto, per il momento, in letteratura sono segnalati solo case report e piccole serie di gravidanze ottenute in pazienti oncologiche.

Criopreservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro

Fra le strategie “emergenti”, va compresa anche la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro. Questa metodica prevede di effettuare un prelievo di ovociti senza stimolazione o con una minima stimolazione di 3-5 giorni. Gli ovociti immaturi possono essere maturati in vitro e crioconservati o crioconservati allo stadio di vescicola germinale (GV) o non maturi (MI) e poi maturati in vitro allo scongelamento prima della inseminazione. Il prelievo di ovociti immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione. Al momento i risultati della crioconservazione di ovociti maturati in vitro e ancor di più quelli della crioconservazione di ovociti immaturi, sono inferiori a quelli ottenuti con gli ovociti Metafase II.

Scopo

La presente procedura ha lo scopo di definire le modalità di gestione del percorso nei soggetti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori donne

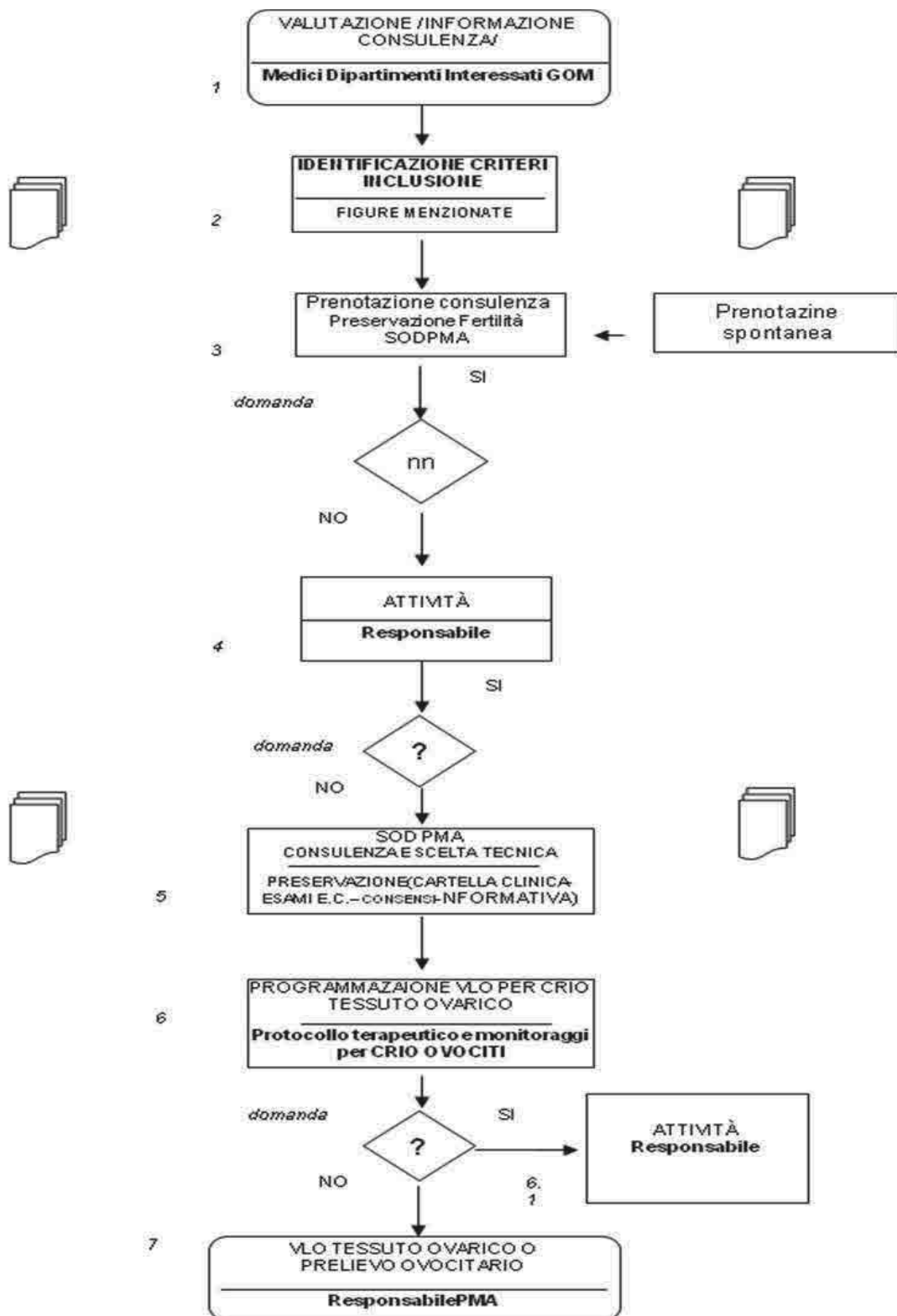
e uomini e nelle donne affette da endometriosi severa secondo le DGR n. 809/2015, n. 72/2018 e del decreto n. 991/2019.

Lo scopo è descrivere il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) in accordo a quanto previsto dagli atti regionali ed in particolare:

- supportare e guidare tali soggetti all'interno dei servizi in modo da poter affrontare in modo rapido e diretto le problematiche cliniche legate alla malattia e la possibilità di preservare la fertilità
- ottimizzare l'integrazione delle diverse figure professionali coinvolte nelle varie patologie dalle oncologiche, alle malattie reumatiche e all'endometriosi con quelle cliniche e biologiche del Centro di PMA al fine di "informare" con tempestività i soggetti coinvolti.
- programmare la consulenza con gli specialisti del Centro per Preservazione Fertilità di riferimento territoriale per l'Area Vasta (CPF) che prenderà in carico il caso entro un tempo max di 24-72 ore
- attivare prontamente, in caso di conferma, la tecnica di preservazione stabilita senza compromettere l'iter terapeutico stabilito per la malattia
- ottimizzare la continuità assistenziale dopo l'effettuazione della procedura

Tale strumento potrà essere messo a disposizione per eventuali interazioni in ottica di rete.

Percorso per la donna



Modalità operative

Il percorso assistenziale dei soggetti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa si avvale del coinvolgimento di diverse figure professionali che compongono una équipe multidisciplinare

dedicata alla gestione della patologia nelle diverse fasi evolutive della malattia. L'équipe multidisciplinare è composta dai seguenti professionisti: Ginecologo della PMA, Gruppo Oncologico Multidisciplinare, Radiologi senologi, Chirurghi oncologi, Chirurghi oncologici e ricostruttivi, Ematologi, Oncologi medici, Radioterapisti, Ginecologici Oncologici, Genetisti, Farmacisti, Anestesisti, Psicologi.

Da questa collaborazione nasce la possibilità di intercettare prontamente i casi che sono eleggibili per la preservazione della fertilità e si potrà garantire un trattamento adeguato della malattia primaria e lasciare la speranza della fertilità grazie alla preservazione dei gameti.

Percorso di preservazione della fertilità in pazienti di sesso femminile

Ai fini di una preservazione della fertilità femminile nelle pazienti affette da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori potenzialmente gonadotossici e nelle donne affette da endometriosi severa, viene offerta in prima istanza la **Criopreservazione degli ovociti**.

I criteri d'inclusione ed esclusione rispettano quanto dettato nella delibera RT n. 809 / 2015:

Criteri d'inclusione

- Donna in età fertile con età ≤ 40 (per le donne con età inferiore a 18 aa le procedure devono prevedere il consenso scritto dei genitori o del tutore legalmente riconosciuto).
- Diagnosi di:
 1. Neoplasia maligna da sottoporre a terapia antitumorale potenzialmente tossica a livello gonadico
 2. Endometriosi severa
 3. Patologie croniche recidivanti che richiedano terapie con immunosoppressori o farmaci gonadotossici
- Piena informazione e consapevolezza dello stato di malattia, della prognosi e del programma terapeutico.
- Consapevolezza dei rischi legati alle procedure per il prelievo degli ovociti.

Criteri d'esclusione

- Età > 40 anni;
- Patologie concomitanti che possono interferire con le procedure collegate al prelievo dei gameti/tessuto
- Malattia oncologica a prognosi quoad vitam infausta

Accesso al programma

- a) La paziente viene individuata dai medici del GOM e/o dalle figure specialistiche che si occupano di pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e di donne affette da endometriosi severa a conoscenza della possibilità di preservare la fertilità, verificano, informano su possibilità anche sulla base dello stato clinico della paziente e della possibilità di una finestra di 15-30 gg
- b) La paziente è accolta dal ginecologo del Centro di del Centro per Preservazione Fertilità di riferimento territoriale per l'Area Vasta (CPF) . I clinici valutano il caso sulla base della documentazione sanitaria in possesso, si riverifica la presenza di criteri di inclusione secondo delibera, con valutazione dello staging della malattia e degli esami strumentali e/o esame istologico, nei casi di patologia tumorale; nei casi

delle altre patologie si verifica la sussistenza delle indicazioni e il programma terapeutico stabilito dal collega inviante.

- c) Si effettua un counseling con la compilazione di una cartella clinica dedicata e l'inserimento dei dati nella cartella informatizzata, con rilevazione della anamnesi clinica, esame fisico e stato di salute.
- d) al termine della consulenza viene valutata la fattibilità o meno della tecnica di preservazione, si informa la paziente sulle tecniche di esecuzione della crioconservazione di ovociti o, nei casi idonei da protocollo, del tessuto ovarico; inoltre vengono specificate le probabilità di successo della tecnica di congelamento e di scongelamento degli ovociti o del tessuto ovarico.
- e) La paziente viene informata sulla metodica, viene spiegata la tempistica, i farmaci e gli accessi in ospedale per i controlli di monitoraggio ecografico e di dosaggio ormonale di Estradiolo.
- f) Si concorda, con il clinico inviante, la fattibilità in relazione ai tempi d'inizio del programma terapeutico definito per la malattia, si consegnano il consenso informato, l'informativa specifica
- g) Viene offerta una assistenza psicologica

Crioconservazione degli ovociti: Procedura

1a fase (al primo incontro con la paziente): in caso di assenso alla procedura si procede a :

- i. compilazione delle richieste di esami ematochimici.
- ii. Visita ginecologica ed ecografia transvaginale con valutazione anatomica di utero, ovaie e della riserva ovarica con la conta dei follicoli antrali.
- iii. prescrizione dei farmaci con compilazione della Nota 74 per i farmaci quali le gonadotropine e la prescrizione di ulteriori farmaci non in Nota (analoghi GnRH antagonisti)
- iv. Compilazione schema di trattamento farmacologico
- v. prenotazione per monitoraggio ovulazione

2a fase: La paziente inizia la **stimolazione farmacologica ovarica** con le gonadotropine a dosi personalizzate. Per le pazienti oncologiche, al fine di ridurre i tempi, è previsto anche l'uso di un protocollo di stimolazione d'emergenza che permette l'inizio della terapia in qualsiasi fase del ciclo mestruale, anche lo stesso giorno della consulenza. Per le donne con tumori ormono-responsivi sono stati sviluppati protocolli che utilizzano Letrozolo, inibitore dell'aromatasi, alla dose di 5 mg/die, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad alte concentrazioni di estrogeni.

3a fase clinica: Il prelievo ovocitario (pick-up) avviene per via transvaginale ecoguidata in sedoanalgesia e consiste nella puntura dei follicoli. E' una procedura di chirurgia ambulatoriale, ha una durata di circa 5-10 min. La dimissione della paziente è in genere possibile nell'arco di due ore.

3° fase laboratorio: Valutazione ovocitaria e cripreservazione: Il liquido follicolare viene controllato dai biologi e gli ovociti recuperati vengono valutati allo stereo microscopio al fine di identificare quelli idonei alla crioconservazione. Gli ovociti, poi, sono mantenuti in terreno di coltura sino al momento della procedura di crioconservazione secondo la metodica prevista (D/2158/39- VITRIFICAZIONE OVOCITI) che prevede il congelamento ultrarapido su supporti Cryotop stoccate nella posizione prevista nella criobanca o slow-freezing. Le due tecniche si differenziano per la concentrazione dei crioprotettori e nella velocità della curva di raffreddamento; Si procede alla crioconservazione di soli ovociti maturi, cioè allo stadio di Metafase II per lo più

utilizzando la metodica di vitrificazione. Gli ovociti crioconservati potranno essere mantenuti per anni.

Il materiale biologico (gameti e tessuti) viene conservato presso la banca autorizzata e la conservazione è a carico del SSR fino al compimento del 43° anno di età per le donne e fino al compimento del 50° anno di età per gli uomini. Ogni 3 anni comunque dovrà essere rinnovato il consenso per la conservazione del materiale.

Crioconservazione tessuto ovarico o di ovaio in toto

La **crioconservazione di tessuto ovarico** è, come precedentemente descritto, una tecnica ancora in fase sperimentale ha il vantaggio di non richiedere né un partner né una stimolazione ormonale, e offre importanti prospettive per preservare sia la funzione riproduttiva sia l'attività steroidogenica. Rappresenta l'unica tecnica al momento disponibile per preservare la fertilità in pazienti in età prepuberale.

Crioconservazione del tessuto ovarico: Procedura

Si prosegue come nelle fasi 1 della procedura della crioconservazione degli ovociti. Nella fase di somministrazione del **consenso informato** sono illustrate le varie fasi della metodica di crioconservazione del tessuto ovarico, ed esplicitati in particolare i rischi connessi all'intervento chirurgico di laparoscopia. Vengono specificati le probabilità di successo della tecnica, i rischi connessi alla tecnica di scongelamento del tessuto ovarico e di ripresa di attività del tessuto ovarico (molto variabile). Vengono inoltre dettagliate alcune specifiche procedure, in particolare la necessità di reintervento chirurgico per il trapianto dei frammenti di ovaio al momento dello scongelamento, la necessità di rinnovo triennale del consenso alla crioconservazione.

L' **intervento di prelievo del tessuto ovarico** viene effettuato in laparoscopia. Si prelevano frammenti di corticale ovarica. I frammenti di ovaio sono asportati tramite endobag per evitare la contaminazione. La degenza in ospedale è di circa 1-2 gg.

Valutazione dei frammenti ovarici e congelamento

La biopsia verrà immersa in 3-5 ml di una soluzione di terreno tamponato specifico a 4°C. Nel laboratorio biologico il campione biotico viene dissezionato in sottili strip e si procede alla sua crioconservazione secondo la metodica D/CPMA-lab/32- **CONGELAMENTO TESSUTO OVARICO** in cryo vials utilizzando lo strumento di congelamento programmabile (Planner) o altra tecnica validata. Alla fine del ciclo di congelamento le cryovials saranno stoccate in azoto liquido, nella posizione prevista nella criobanca. Di questi frammenti 1 campione (corticale+midollare) viene inviato all'esame istologico anche per valutare la densità follicolare e l'eventuale presenza di metastasi, nei casi di indicazione per tumore.

Analoghi Del GnRH

Il razionale dell'utilizzo degli analoghi Gn-RH (triptorelin, goserelin, buserelin, leuprolide) allo scopo di ridurre la tossicità ovarica della chemioterapia, è basato sull'osservazione che la chemioterapia colpisce maggiormente i tessuti con rapido turn-over cellulare e che, pertanto, l'inibizione dell'attività ovarica durante la terapia antitumorale potrebbe proteggere le ovaie stesse dall'effetto della chemioterapia. La somministrazione di analoghi del GnRH sopprime quindi la funzione ovarica, determinando una riduzione potenziale dell'effetto tossico della chemioterapia.

MEDICINA INTEGRATA PER IL TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA

La DGR n. 418/2015 ha definito le modalità di integrazione dei trattamenti complementari nella rete oncologica regionale stabilendo il diritto dei cittadini a essere curati con le medicine complementari (MC) dimostrate efficaci.

Successivamente la DGR 1224/2016 ha invitato le Aziende USL e AOU toscane a prevedere l'utilizzo delle medicine complementari nei PDTA del paziente oncologico, dato che l'oncologia viene considerata settore prioritario di intervento a livello regionale nel quale dovrà essere garantita l'attività di medicina complementare e integrata.

Secondo la normativa nazionale l'agopuntura, la fitoterapia e l'omeopatia sono discipline di pertinenza medica mentre altre tecniche di Medicina Tradizionale Cinese (auricoloterapia, fior di Prugna, digitopressione ecc) possono essere effettuate da altro personale sanitario opportunamente formato. Pertanto si propone un modello organizzativo che prevede:

- **interventi di primo livello** - esclusivamente con tecniche di MTC, realizzati, previa indicazione del medico responsabile del percorso assistenziale, da personale infermieristico o di altro profilo sanitario dei dipartimenti oncologici, opportunamente formato per il trattamento dei seguenti sintomi: nausea, vomito, dolore, insonnia, ansia, lievi disturbi dell'umore e qualità della vita. L'attività di MTC dovrà entrare a far parte della regolare attività del reparto, coprendo l'intero orario di cura.
- **interventi di secondo livello** - trattamento presso gli ambulatori di MC dei seguenti sintomi:
 1. agopuntura e MTC: dolore post chirurgico, caldane e dolore da inibitori dell'aromatasi.
 2. fitoterapia: dolore resistente a terapia standard; depressione
 3. omeopatia: caldane

BIBLIOGRAFIA (selezione)

- Brancato B, Crocetti E, Bianchi S, Catarzi S, Risso Gg, Bulgaresi P, Pisciolli F, Scialpi M, Ciatto S, Houssami N. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: Audit of fine needle versus core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. *Breast*. 2012 Aug;21(4):449-54.
- Bucci L, Belli P, Benelli E, Bernardi D, Brancato B, Calabrese M, Carbonaro LA, Caumo F, Cavallo-Marincola B, Clauser P, Fedato C, Frigerio A, Galli V, Giordano L, Golinelli P, Mariscotti G, Martincich L, Montemezzi S, Morrone D, Naldoni C, Paduos A, Panizza P, Pediconi F, Querci F, Rizzo A, Saguatti G, Tagliafico A, Trimboli RM, Zuiani C, Sardanelli F. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med*. 2016 Dec;121(12):891-896.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(1): 47–56.
- Jones HA, Antonini N, Hart AA et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast- conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4939–4947.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2382–2387.
- Blamey RW, Bates T, Chetty U et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer* 2013; 49(10): 2294–2302.
- Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 266–273.
- Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(4): 307–316.
- Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(4): 317–327.
- Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H et al. DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 34(4): 314– 320.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1086–1094.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 513–520.
- Giuliano MD, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis - a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569–575.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open- label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303–1310.

- Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048-60.
- Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451-63.
- Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017; 76: 17-26.
- Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4038-45.
- Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1-9.
- Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-38.
- Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 259-68.
- Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77.
- Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-13.
- Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD007077.
- Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-73.
- Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-9.
- Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1--ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3787-92.
- The Royal College of Radiologists. Postoperative radiotherapy for breast cancer: UK consensus statements. London: The Royal College of Radiologists, www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco2016_breast-consensus-guidelines.pdf; 2016 [accessed 7 December 2017].
- Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 90-118.
- Meattini I, Livi L, Pallotta S, L. Marrazzo. "Partial breast irradiation: The time is there!". *The Breast* 2018; [in press].

- Linee guida AIOM, <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1>.
- Linee guida AIRO, <https://www.radioterapiaitalia.it/linee-guida-raccomandazioni/>.
- AIOM Linee guida assistenza psicosociale dei malati oncologici. Passalacqua R, Grassi L, Annunziata MA, Costantini A et al. 2017.
- Documento del Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia. Ministero della Salute (Maggio 2014).
- Galway K, Black A, Cantwell M, et al. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11.
- Grassi L, Caruso R, Nanni MG. Psycho-oncology and optimal standards of cancer care: developments, multidisciplinary team approach and international guidelines. In Wise T.N., Biondi M., Costantini A. (Eds.), *Clinical Manual of Psycho-Oncology*. American Publishing Press, Washington, 2012.
- ITT, Regione Toscana - Psiconcologia: percorsi strumenti prospettive di ricerca, 2010.
- SIPO - Standard, opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psico-oncologica, 2012.
- AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2016. Intermedia editore.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66
- Gatta, Gemma, Giulia Zigon, et al. 2009. “Survival of European Children and Young Adults with Cancer Diagnosed 1995-2002.” *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990) 45 (6) (April): 992–1005.
- Documento Conclusivo Approvato Dalla Commissione Sull'indagine Conoscitiva Sulle Malattie Ad Andamento Degenerativo Di Particolare Rilevanza Sociale, Con Specifico Riguardo Al Tumore Della Mammella, Alle Malattie Reumatiche Croniche Ed Alla Sindrome Hiv (Doc. Xvii, N. 9) Senato Della Repubblica XVI Legislatura
- Partridge, A. H. et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 4174–4183 (2004).
- Ruddy, K. J. et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32, 1151–1156 (2014)
- Penrose, R., Beatty, L., Mattiske, J. & Koczwara, B. Fertility and cancer--a qualitative study of Australian cancer survivors. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* 20, 1259–1265 (2012)
- Lee, S. J. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24, 2917–2931 (2006).
- Loren, A. W. et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 31, 2500–2510 (2013).
- Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. *Clin. Obstet. Gynecol.* 53, 787–796 (2010).
- Oktay, K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 1907–1908 (2002).
- Donnez, Jacques, Belen Martinez-Madrid, et al. “Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation: a Review.” *Human Reproduction Update* 12 (5) (October): 519–535 (2006).
- Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Ovarian tissue freezing: current status. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 27, 222–230 (2015)

- Revelli, A. et al. Oocyte cryostorage to preserve fertility in oncological patients. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012, 525896 (2012). 222. Noyes, N. et al. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod. Biomed. Online* 23, 323–333 (2011).
- Demeestere, I, F Moffa, F Peccatori, C Poirot, and E Shalom-Paz. 2012. “Multiple Approaches for Individualized Fertility Protective Therapy in Cancer Patients.” *Obstetrics and Gynecology International* 2012.
- Michaan, N. et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 149, 175–177 (2010)
- Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I. & Rosen, M. P. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil. Steril.* 100, 1673–1680 (2013)
- Revelli, A. et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 29, 993–996 (2013).
- Humaidan, P., Quartarolo, J. & Papanikolaou, E. G. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil. Steril.* 94, 389–400 (2010).
- Linee Guida Preservazione Della Fertilità Nei Pazienti Oncologici Aiom 2016
- Preservazione della fertilità per i pazienti affetti da neoplasie maligne o patologie con previsione di chemio/radioterapia o immunosoppressori e nelle donne affette da endometriosi severa. Aggiornamento nomenclatore regionale. Delibera n. 809, 4 agosto 2015. Regione Toscana
- Manuale SIERR: "Manuale per la gestione di un laboratorio PMA. Strumenti per l'applicazione dei D. Lgs. 191/2007 e 16/20100 nei laboratori di procreazione medicalmente assistita - 2012 sito: www.sierr.it
- Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. “Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion.” *Fertility and Sterility* 99 (1) (January): 37–43. 2014.
- Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, and American Society for Assisted Reproductive Technology. 2013. “Mature Oocyte Cryopreservation: a Guideline.” *Fertility and Sterility* (February 26-27. 1–7. 2014)
- Baccetti S, Di Stefano M, Rossi E. *Le medicine complementari per il paziente oncologico*; Felici edizioni 2015
- Deng G, Vickers A, Yeung S, Cassileth B. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients *J. Clin. Oncol* 2007;25(35):5584-5590.
- Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, Paquette J. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 30;7:CD007410.
- Greenlee H,