

■ 1. Carcinoma mammario

Coordinatori

Luigi Cataliotti (Firenze)
Angelo Di Leo (Prato)

Comitato di redazione

Catia Angiolini (Firenze), Simonetta Bianchi (Firenze), Beniamino Brancato (Firenze),
Maria Luisa Brandi (Firenze), Leonardo Fei (Firenze), Lorenzo Livi (Firenze), Ivo Noci
(Firenze), Jacopo Nori (Firenze), Lorenzo Orzalesi (Firenze), Laura Papi (Firenze),
Pietro Pasquetti (Firenze), Luca Vaggelli (Firenze)

Partecipanti che hanno collaborato alla stesura:

Nome e cognome	Ente di appartenenza
Giacomo Allegrini	ASL 5 Pisa
Domenico Amoroso	ASL 12 Versilia
Gianni Amunni	ISPO Firenze
Antonio Andrei	ASL 9 Grosseto
Catia Angiolini	ASL 10 Firenze
Giovanni Angiolucci	ASL 8 Arezzo
Massimo Arrighi	AOU Pisa
Rita Bagnoli	ASL 10 Firenze
Gianni Baldetti	ASL 1 Massa Carrara
Editta Baldini	ASL 2 Lucca
Manuela Balzi	AOUC Firenze
Alessandro Battaglia	ASL 4 Prato
Alessandro Battaglia	ASL 12 Versilia
Generoso Bevilacqua	AOU Pisa
Simonetta Bianchi	AOUC Firenze
Beniamino Brancato	ISPO Firenze
Maria Luisa Brandi	AOUC Firenze
Joseph Bruno	ASL 12 Versilia
Enzo Buccianelli	ASL 3 Pistoia
Alessandra Buonavia	ASL 9 Grosseto
Claudio Calabrese	AOUC Firenze
Gianluca Carassale	AOUC Firenze
Giuseppe Cariti	ASL 8 Arezzo
Donato Casella	AOUC Firenze
Luigi Cataliotti	ITT Firenze
Sandra Catarzi	CSPO Firenze
Ilaria Cattalini	ASL 12 Versilia
Cristina Chiarugi	ASL 10 Firenze
Grazia Collini	ASL 10 Firenze
Luigi Coltelli	AOU Pisa
Monica Crociani	AOU Siena
Marco Culli	ASL 1 Massa Carrara
Francesco D'Elia	ASL 8 Arezzo
Carla De Luca Cardillo	AOUC Firenze

Nome e cognome	Ente di appartenenza
Filomena De Luca	ASL 12 Versilia
Francesco Di Costanzo	AOUC Firenze
Alderico Di Ienno	ASL 3 Pistoia
Angelo Di Leo	ASL 4 Prato
Sara Donati	ASL 12 Versilia
Laura Doni	AOUC Firenze
Paola Erba	ASL 12 Versilia
Fabrizio Erra	ASL 12 Versilia
Leonardo Fei	AOUC Firenze
Alessandro Filomena	ASL 10 Firenze
Luisa Fioretto	ASL 10 Firenze
Duilio Francesconi	ASL 12 Versilia
Giovanna Franchi	Ce.Ri.On. -LILT
Costanza Galli	ASL 6 Livorno
Lorenzo Galli	ASL 10 Firenze
Riccardo Gelli	ASL 10 Firenze
Matteo Ghilli	AOU Pisa
Piergiorgio Giannessi	ASL 11 Empoli
Vanni Giannotti	ASL 10 Firenze
Simona Giovannelli	ASL 2 Lucca
Riccardo Giuliani	ASL 12 Versilia
Simona Giustini	AOUC Firenze
Elisa Grechi	Ce.Ri.On. -LILT
Morando Grechi	ASL 9 Grosseto
Carlo Greco	ASL 5 Pisa
Andrea Herd-Smith	ASL 10 Firenze
Chiara Iacconi	ASL 1 Massa Carrara
Giorgio Lambruschi	ASL 1 Massa Carrara
Elena Lazzeri	ASL 12 Versilia
Lorenzo Livi	AOUC Firenze
Cristina Lombardi	Ce.Ri.On. -ISPO Firenze
Simonetta Magnanini	ASL 8 Arezzo
Salvatore Manai	ASL 12 Versilia
Giampiero Manca	ASL 12 Versilia

Nome e cognome		Ente di appartenenza
Stefania	Marsili	AOU Siena
Leonardo	Martini	ASL 12 Versilia
Alice	Maruelli	Ce.Ri.On. -LILT
Roberto	Mazzanti	AOUC Firenze
Tiziana	Megha	AOU Siena
Guido	Miccinesi	Ce.Ri.On. -ISPO
Marcello	Mignogna	ASL 2 Lucca
Doralba	Morrone	ISPO Firenze
Valiano	Mungai	Libero professionista
Maria Grazia	Muraca	Ce.Ri.On. -ISPO Firenze
Maria Pia	Muttini	ASL 1 Massa Carrara
Giuseppe	Naccarato	AOU Pisa
Alessandro	Neri	AOU Siena
Ivo	Noci	AOUC Firenze
Jacopo	Nori	AOUC Firenze
Lorenzo	Orzalesi	AOUC Firenze
Francesca	Papi	Ce.Ri.On. -LILT Firenze
Laura	Papi	AOUC Firenze
Piero	Pasquetti	AOUC Firenze
Eugenio	Pattarino	ASL 10 Firenze
Fulvia	Perillo	ASL 9 Grosseto
Maria Grazia	Pieraccini	ASL 9 Grosseto
Enrico	Pinto	AOU Siena
Luigi	Pirtoli	AOU Siena
Paolo	Puccinelli	ASL 12 Versilia
Francesco	Renzi	ASL 8 Arezzo
Michela	Rinaldini	ASL 8 Arezzo
Anna Iolanda	Rispoli	AOUC Firenze
Manuela	Roncella	AOU Pisa
Francesca	Rossi	ASL 10 Firenze
Luis José	Sanchez	AOUC Firenze
Roberta	Sarnelli	ASL 6 Livorno
Aurora	Scarfantoni	ASL 12 Versilia
Vieri	Scotti	AOUC Firenze
Roberta	Simoncini	AOUC Firenze
Michela	Stumpo	ASL 9 Grosseto
Tommaso	Susini	AOUC Firenze

Nome e cognome		Ente di appartenenza
Angiolo	Tagliagambe	ASL 1 Massa Carrara
Lucia	Tanganelli	ASL 2 Lucca
Roberto	Tarchi	CFO Firenze
Renzo	Taschini	CFO Firenze
Gina	Tassinari	ASL 1 Massa Carrara
Ketty	Tavella	AOUC Firenze
Galliano	Tinacci	ASL 10 Firenze
Piero	Tosi	AOU Siena
Luca	Vaggelli	AOUC Firenze
Anna	Valchera	ASL 12 Versilia
Vania	Vezzosi	AOUC Firenze
Paola	Viacava	ASL 12 Versilia
Carla	Zanchini	AOUC Firenze

1.1. Introduzione

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nel sesso femminile ed è la principale causa di morte nelle donne occidentali fra i 40 ed i 50 anni. Negli ultimi anni si è registrata nella nostra Regione, come in molti Paesi Occidentali, una significativa riduzione della mortalità. Questo risultato è stato raggiunto grazie ai progressi terapeutici ed alla diagnosi precoce, alla quale ha contribuito la diffusione degli screening mammografici. Dal tempo di Halsted, il trattamento chirurgico del carcinoma mammario è radicalmente cambiato. Il numero degli interventi chirurgici demolitivi si è progressivamente ridotto e sono stati attuati approcci chirurgici conservativi sia a livello mammario che linfonodale. Questi risultati sono stati raggiunti anche attraverso una costante integrazione con la chirurgia plastica e da ciò è nata la chirurgia oncoplastica che ha come obiettivo di soddisfare tutti i principi della buona cura, che vanno dalla corretta informazione alla programmazione multidisciplinare, all'esecuzione di un intervento integrato che conduca alla radicalità oncologica con un ottimo risultato estetico e che si dimostri, alla luce degli indicatori oncologici, sicuro e stabile.

L'eccellente controllo della malattia e l'ottimo risultato estetico è stato possibile anche grazie all'utilizzo di una moderna radioterapia sempre più "targeted" legata alla innovazione tecnologica avvenuta in questo campo (radioterapia tridimensionale conformata, radioterapia stereotassica, radioterapia ad intensità modulata, radioterapia intraoperatoria, radioterapia guidata dall'immagine e tomoterapia).

Contemporaneamente all'evoluzione tecnologica si è assistito anche ad una evoluzione della terapia medica (ormonoterapia, chemioterapia, terapie antiangiogenetiche e terapie a target molecolare) divenuta "tailored" che, in associazione con le altre due metodiche sopracitate, ha contribuito al miglioramento della qualità della cura.

Tutto questo è stato confermato da recenti meta-analisi di Trials randomizzati.

La paziente affetta da una patologia mammaria deve essere seguita in tutto il suo percorso da un gruppo multidisciplinare e la corretta programmazione terapeutica deve scaturire da una valutazione collegiale.

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare, costituito da operatori con un adeguato livello di formazione, comprende i seguenti specialisti:

- Anatomopatologo
- Psicologo
- Chirurgo
- Infermiere
- Chirurgo plastico
- Radiologo
- Genetista
- Radioterapista
- Medico nucleare
- Tecnico di radiologia
- Medico di medicina generale
- Terapista della riabilitazione
- Oncologo medico
- Ginecologo
- Endocrinologo

Tra questi specialisti, alcuni possono essere disponibili anche come consulenti esterni e quindi operare in diverse strutture.

Il gruppo deve favorire la conduzione di studi clinici e monitorare i risultati attraverso la verifica degli indicatori di qualità raccomandati sia a livello nazionale che europeo.

Gli **indicatori di qualità** ai quali si fa riferimento nel testo sono tratti da "*Quality indicators in breast cancer care EJC 46 (2010) 2344-2356*" e dalla pubblicazione dell'ITT "*La valutazione di qualità nella rete oncologica toscana*" (vedi http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/valutazione_qualita.pdf)

Questi ultimi verranno indicati come Indicatore ITT.

I livelli di evidenza presenti nel testo sono tratti da AIOM, Linee-guida per neoplasia della mammella (www.aiom.it/lineeguida).

1.2. Screening

Link

<http://www.ittumori.it/ITA/prevenzione/screening-oncologici.shtml>

⚠ Indicatore ITT 1

Proporzione di nuovi casi di carcinoma invasivo identificati dal programma di screening nella popolazione target, sul totale dei casi incidenti del Registro Tumori.

1.3. Diagnosi

Indicatori 1-2-3

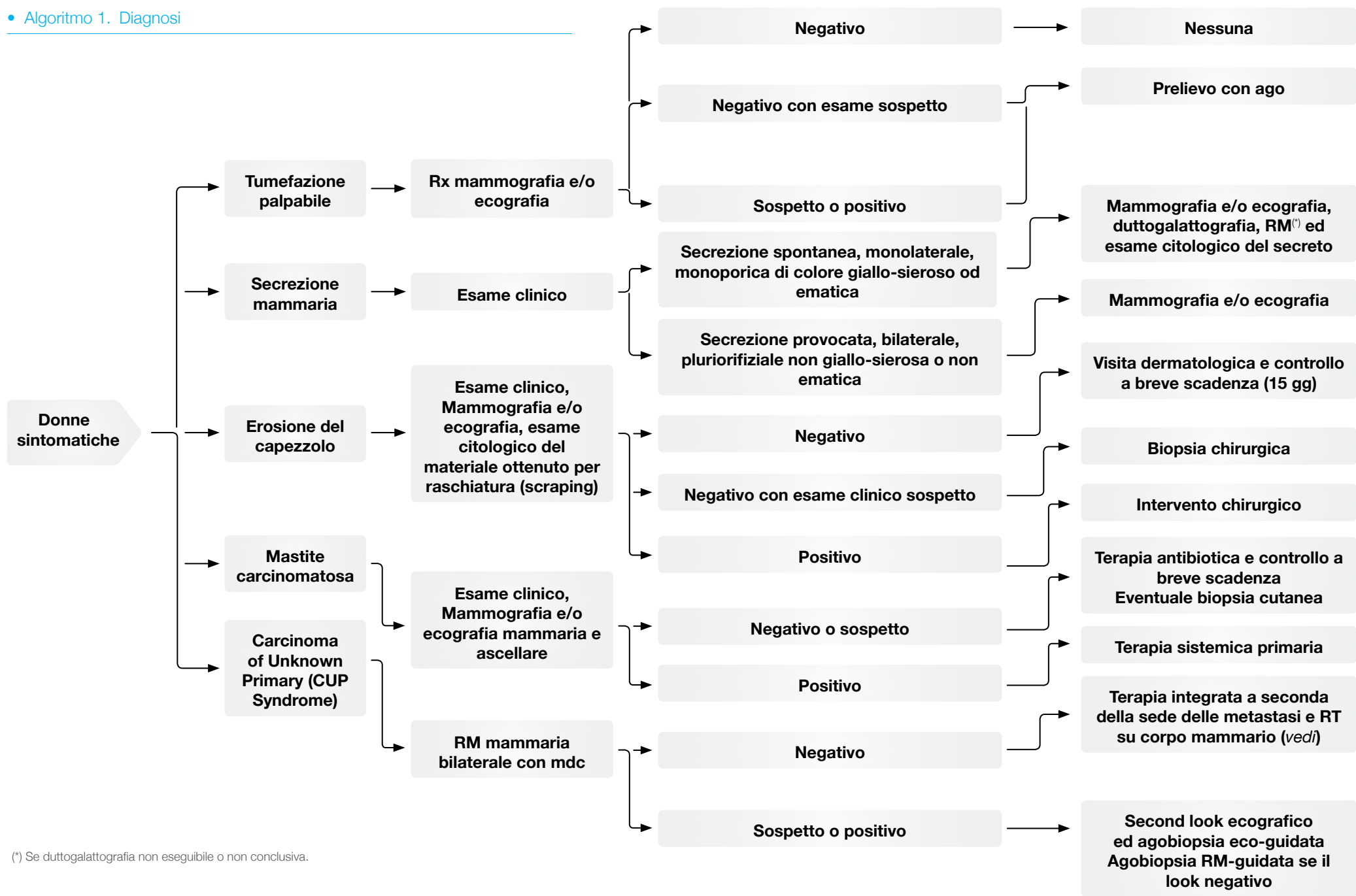
Donne asintomatiche	
Età < 40 anni	Nessun esame di prevenzione se non nei gruppi ad elevato rischio familiare
Età 40 – 49 anni	Mammografia ogni 12 mesi ^(*)
Età 50 – 75 anni	Mammografia ogni 24 mesi
Età > 75 anni	Mammografia ogni 24 mesi

(*) A causa della minore durata della fase preclinica della malattia e della minore sensibilità della mammografia.

Le donne di età compresa tra i 45 e 75 anni rientrano nei programmi di screening mammografico.

Nota: esame clinico ed ecografia sono in grado di aumentare in maniera ridotta la sensibilità della mammografia specialmente in donne con mammella radiologicamente densa. Non esistono studi controllati che abbiano dimostrato una riduzione della mortalità con l'aggiunta di tali esami aggiuntivi alla mammografia.

• Algoritmo 1. Diagnosi



(*) Se duttogalattografia non eseguibile o non conclusiva.

1.3.1. Mammografia

a) Note tecniche

Le proiezioni mammografiche standard sono la proiezione cranio-caudale e la proiezione obliqua medio-laterale. Il mammografo deve essere corredato di accessori utili per lo studio di dettaglio e per l'ingrandimento radiografico diretto. Deve essere incoraggiata la diffusione della tecnologia digitale, che è in grado di consentire un miglioramento qualitativo e gestionale, e che ha dimostrato accuratezza diagnostica uguale, se non superiore, rispetto alla mammografia convenzionale.

b) Confronto con mammogrammi precedenti

Si sottolinea l'importanza del confronto con le mammografie precedenti poiché in molti casi ciò consente di risolvere il dubbio mammografico senza ricorrere ad ulteriori approfondimenti diagnostici.

c) Lesioni nodulari

Le lesioni nodulari chiaramente benigne (fibroadenomi calcifici, lipomi, amartomi, ecc.) non necessitano di indagini ulteriori. In caso di lesione nodulare radiopaca non calcifica, si deve procedere all'esame clinico ed all'ecografia ed, in presenza di struttura ecografica solida, a prelievo con ago ecoguidato; il prelievo potrà essere evitato quando i caratteri clinico-strumentali della lesione siano tutti tipici di benignità (opacità a margini netti alla mammografia; nodulo liscio e mobile alla palpazione; lesione piatta, omogenea e a margini netti all'ecografia).

d) Microcalcificazioni

Le microcalcificazioni dubbie o sospette per patologia maligna (pulverulente, granulari, lineari, ramificate) devono essere studiate con ingrandimento radiografico diretto, sempre in proiezione laterale (che consente di identificare le calcificazioni "a latte di calcio"). Qualora l'ingrandimento confermi il sospetto, ne è necessario il prelievo con microbiopsia.

e) Gestione dei segni mammografici di patologia in rapporto al loro valore predittivo per cancro

Per le lesioni non palpabili con predittività inferiore al 2-3% (microcalcificazioni puntiformi; piccoli noduli a margini netti non apprezzabili con ecografia; modeste asimmetrie di densità; ecc.) è in genere sufficiente un controllo a distanza di tempo: 6 mesi per le lesioni nodulari; non meno di 8-12 mesi per le microcalcificazioni.

Nelle lesioni non palpabili con predittività superiore al 2-3% (microcalcificazioni granulari o lineari; masse con margini sfumati o spiculati; ecc.) il prelievo con ago va sempre praticato, preferibilmente in ecoguida. In caso di lesioni non palpabili apprezzabili solo con mammografia, per il prelievo con ago risulta ovviamente necessaria la centratura su guida radiostereotassica.

1.3.2. Ecografia

a) Lesioni cistiche

In assenza di vegetazioni intra-cistiche non è indicata la citologia del liquido cistico. Per contro, in presenza di vegetazioni può essere opportuno l'esame citologico del liquido cistico o, meglio, la microbiopsia eco-guidata della vegetazione. L'agocentesi è indicata per le cisti in tensione.

b) Lesioni solide con aspetto tipicamente benigno

Le lesioni solide tipicamente benigne (morfologia appiattita, margini netti e struttura omogenea) non necessitano di ulteriori esami.

c) Lesioni solide con aspetto dubbio, sospetto o maligno

In tale fattispecie rientrano quelle lesioni i cui caratteri ecografici, da soli o unitamente ai caratteri clinici e mammografici, pongano dubbio, sospetto o certezza di malignità. In questi casi, vi è necessità di effettuare il prelievo eco-guidato con ago.

1.3.3. Refertazione

Nel referto radio-senologico devono comparire i seguenti elementi formali:

- intestazione dell'Azienda Sanitaria, usando preferibilmente carta intestata;
- dati anagrafici e numero di cartella della paziente;
- elenco di tutte le metodiche effettuate, comprese quelle di tipo interventistico, con loro data;
- testo del referto, corredato preferibilmente di motivo dell'esame, conclusioni diagnostiche e di eventuale consiglio di esami di controllo successivi;
- timbro del medico;
- firma del medico;
- data del referto.

Il referto va dattiloscritto o, se scritto a mano, redatto con grafia comprensibile. Vanno evitate le abbreviazioni.

Le lesioni vanno sempre descritte, anche quando presenti ad un esame precedente; ciò potrà agevolare la diagnosi a chi effettua l'esame successivo.

Di ogni lesione citata nel referto vanno indicati i seguenti elementi descrittivi minimi:

- sede nella mammella;
- dimensioni (assolutamente necessarie in caso di lesione inviata al Chirurgo);
- giudizio di natura (in caso di certezza diagnostica) o grado di sospetto; a tal proposito le lesioni maligne da operare devono essere corredate, di un prelievo citologico o microbioptico positivo;
- descrizione dello studio clinico-ecografico dell'ascella (ed eventualmente citologico) nelle pazienti con tumore primitivo della mammella.

1.3.4. Risonanza magnetica

Indicazioni	
Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico	
In presenza di:	
Multifocalità, Multicentricità o di Tumore controlaterale	LdE III, GdR B
Carcinoma Lobulare infiltrante	
Alto rischio di carcinoma mammario	
Discordanza dimensionale all'imaging convenzionale in pz < 60anni	
Candidate alla RT parziale	LdE VI, GdR B
Valutazione dell'effetto della chemioterapia neoadiuvante	
Carcinoma of Unknown Primary (CUP syndrome)	
Mammella secernente	
Valutazione dello stato delle Protesi	
Sospetto clinico di rottura protesica con imaging convenzionale negativo o non conclusivo	LdE I, GdR A
Approfondimento diagnostico dopo imaging convenzionale positivo o dubbio per rottura	

a) Timing

- Onde ridurre il più possibile il rischio di falsi positivi, nelle donne fertili si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con MdC nella seconda settimana del ciclo mestruale ovvero dal 7° al 14° giorno dall'inizio delle mestruazioni (anche in caso di uso di contraccettivi orali).
- In caso di terapia sostitutiva post-menopausale si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con MdC dopo 2–3 mesi dalla sospensione del trattamento. Deroghe a tali raccomandazioni sono possibili nei casi ritenuti urgenti.

b) Protocollo di imaging minimo

- Studio morfologico bilaterale (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) con almeno una sequenza ad alto contrasto (fast o turbo spin-echo T2-pesata, short time inversion recovery – STIR – o spectral presaturation with inversion recovery – SPIR) e piano di scansione scelto dal radiologo.

- Acquisizione bilaterale dinamica prima e dopo 2', 4', 6', 8' dall'iniezione di mezzo di contrasto endovena (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) tridimensionale gradient-echo T1-pesata con o senza saturazione del grasso, con spessore di strato ≤ 2 mm, risoluzione spaziale nel piano $\leq 1,5$ mm (meglio se ≤ 1 mm), risoluzione temporale ≤ 120 s, piano di scansione scelto dal radiologo

c) Interpretazione

Devono essere utilizzati sistemi standardizzati di codifica dei reperti come quelli previsti dal sistema BI-RADS anche per la Risonanza Magnetica mammaria.

d) Documentazione

Si deve allegare al referto ed all'eventuale CD, una selezione di immagini stampate (su carta o pellicola) che documentino ciò che viene descritto nel corpo del referto stesso.

e) Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico

La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia), nella stadiazione locale del carcinoma mammario (dimensioni delle lesioni indice, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali). La non altrettanto ottimale specificità rende tuttavia spesso necessari approfondimenti diagnostici aggiuntivi (second look ecografico con agobiopsia ecoguidata; eventuali biopsie RM-guidate in caso di lesioni visibili alla sola RM). La frequenza di modificazione del planning terapeutico riportata è di circa un quinto dei casi a fronte di un tasso conosciuto di recidive locali dopo trattamento conservativo e radioterapia senz'altro inferiore. A fronte di una più completa stadiazione locale di malattia, sussiste quindi un rischio di overtreatment chirurgico. Non vi sono ad oggi evidenze da studi controllati né in favore né contro un positivo impatto della RM prechirurgica sulla sopravvivenza libera da malattia o sulla sopravvivenza globale. I risultati dell'indagine RM prechirurgica devono sempre essere considerati in funzione degli esami clinico, mammografico ed ecografico e adeguatamente verificati (mediante second look ecografico ed eventuale agobiopsia RM-guidata in caso di lesioni visibili alla sola RM) presso lo stesso centro in cui è stata eseguita la RM diagnostica. Si raccomanda infine che eventuali modificazioni dell'approccio chirurgico secondarie all'esecuzione della RM vengano decise mediante valutazione da parte del team multidisciplinare.

f) Valutazione dell'effetto della chemioterapia (CT) neoadiuvante

Sebbene la RM rappresenti la tecnica più accurata nella valutazione dell'effetto della CT neoadiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, il suo impatto sull'outcome non è ancora stato dimostrato. Tuttavia, poiché l'utilizzo della RM non modifica l'iter terapeutico di queste pazienti in termini di potenziale overtreatment, considerato anche il limitato numero di soggetti potenzialmente candidati, si ritiene possa essere eseguita sulla base di protocolli che prevedano la valutazione RM prima, durante e al termine della CT neoadiuvante. Un protocollo ottimizzato dovrebbe essere basato sulle seguenti raccomandazioni: A. La prima RM sia eseguita non oltre due settimane prima dell'inizio della CT. B. L'esame RM intermedio, qualora vengano attuati schemi di CT con

sequenze di farmaci, sia eseguito circa due settimane dopo la fine del ciclo intermedio (2–4 cicli, a seconda del programma terapeutico). C. L'ultima RM sia eseguita circa due settimane dopo l'ultimo ciclo di CT e preceda l'intervento chirurgico di non oltre due settimane. **(LdE I, GdR A)**

g) Carcinoma of unknown primary (CUP syndrome)

In caso di diagnosi biptica di metastasi (linfonodale o in altra sede) da probabile primitivo mammario con clinica e imaging convenzionale negativi, la RM ha mostrato livelli elevati di sensibilità, visualizzando la lesione primitiva nel 50% circa dei casi, consentendo di procedere al trattamento più adeguato. La CUP syndrome rappresenta quindi un'indicazione elettiva alla RM mammaria.

Se viene evidenziata una lesione sospetta alla RM si procederà a second look ecografico e agobiopsia eco guidata (RM-guidata se la lesione non è visibile ecograficamente).

Se la RM è negativa, considerato l'elevato valore predittivo negativo nei confronti del carcinoma infiltrante, si conferma l'attuale orientamento chirurgico a non intervenire sulla mammella in presenza di clinica e imaging negativi. In tale caso può essere indicato un follow-up sia con imaging convenzionale che con RM (con cadenza da definire in relazione al caso specifico). **(LdE II, GdR A)**

h) Mammella secernente

La letteratura ha fornito evidenze di elevata performance della RM nell'individuare lesioni in pazienti con secrezione dal capezzolo dubbia o sospetta, anche non identificate alle tecniche tradizionali. La RM mammaria può essere indicata, dopo mammografia ed ecografia, nei casi in cui la galattografia sia non eseguibile o non conclusiva. **(LdE V, GdR C)**

i) Protesi

La RM è notevolmente più accurata, rispetto all'esame clinico e all'imaging convenzionale, nella valutazione dello stato dell'impianto e delle complicanze periprotetiche, sia per le protesi a scopo cosmetico, sia per le ricostruzioni dopo interventi oncologici.

Lo studio RM (senza MdC) degli impianti protesici deve essere effettuato con sequenze specifiche (alcune delle quali attenuano selettivamente il segnale di grasso, acqua o silicone) secondo almeno due piani di scansione perpendicolari (sagittale e assiale o coronale), a strato sottile.

L'effettuazione dell'indagine richiede la conoscenza preliminare del tipo di protesi impiantata e del suo contenuto, esigenza ineludibile dopo la recente introduzione di impianti definiti RM-incompatibili dall'azienda produttrice.

L'effettuazione della RM con MdC a complemento dello studio RM delle protesi senza MdC, sia nella medesima sessione d'indagine, sia con modalità differita, trova indicazione in caso di: a) Positività clinica periprotetica con mammografia ed ecografia non conclusive. b) Programmato reintervento di rimozione della/delle protesi, con o senza impianto di nuove protesi.

Costituisce indicazione alla RM senza e con MdC in unica sessione il sospetto clinico o all'imaging convenzionale di rottura di protesi, di residui di materiale protesico o di nodulo parenchimale in mammelle già sottoposte ad espanto di protesi senza o con successivo impianto di nuove protesi. **(LdE IV, GdR C)**

Non vi sono evidenze a favore dell'impiego della RM senza e/o con MdC nel controllo periodico di donne asintomatiche portatrici di protesi.

1.3.5. Citologia con ago sottile e micro biopsia.

⚠ Indicatore ITT 2

a) Indicazioni al tipo di prelievo

Le metodiche disponibili sono l'esame citologico (denominato anche Fine Needle Aspiration Cytology: FNAC), la microbiopsia (denominata anche Needle Core Biopsy: NCB) e la microbiopsia con retro-aspirazione (denominata anche Vacuum Assisted Needle Core Biopsy: VANCB). Il prelievo con ago può essere effettuato senza alcuna guida strumentale, con guida ecografica, con guida stereotassica o sotto guida RM.

Al fine di ridurre il rischio di prelievi inadeguati, è sempre opportuno ricorrere alla guida ecografica anche quando la lesione è palpabile, sempre che sia apprezzabile all'ecografia.

Per il prelievo di lesioni focali apprezzabili con ecografia, si può fare utilmente ricorso sia alla FNAC che alla NCB, tenendo tuttavia presente la minore sensibilità della FNAC (maggiore numero di prelievi inadeguati e di false negatività). L'uso della NCB dopo una FNAC è indicato in caso di prelievo inadeguato (C1), di risultato citologico dubbio (C3), sospetto (C4) o anche in caso di risultato citologico di benignità (C2) quando la lesione sia sospetta. È necessario ricorrere alla NCB per la diagnosi differenziale tra fibro-adenoma e filloide e quando sia necessaria una definizione istologica pre-terapeutica (ad esempio, per la programmazione del linfonodo sentinella o della chemioterapia neoadiuvante).

Per il prelievo di lesioni apprezzabili solo con mammografia (in primo luogo, le microcalcificazioni), per le quali è ovviamente necessaria la guida stereotassica, la FNAC non è appare indicata, poiché vi è dimostrazione scientifica che la citologia stereo-guidata soffre di bassa sensibilità. In queste evenienze si può fare utilmente ricorso sia alla NCB che alla VANCB. Quest'ultima metodica risulta avere sensibilità diagnostica lievemente superiore rispetto alla NCB, ma a un costo nettamente più elevato. Sarà il Radiologo a decidere se adottare in questi casi la NCB ovvero la VANCB, in base al caso clinico e alla propria esperienza.

I frustoli prelevati da focolai di microcalcificazioni vanno sottoposti a controllo radiografico per verificare la presenza di elementi calcifici nel loro contesto.

La VANCB è indicata in particolare nei casi in cui la NCB stereo-guidata abbia dato luogo a: 1) risultato istologico normale/inadeguato (B1); 2) microcalcificazioni assenti alla radiografia dei frustoli, con risultato istologico di benignità (B2).

Dopo VANCB, nel caso in cui venga inserita la clip metallica amagnetica e venga consigliato l'intervento chirurgico, è opportuno l'espletamento di radiogrammi in 2

proiezioni (CC e ML), allo scopo di valutare la posizione della clip rispetto alla lesione e di documentare l'entità del residuo lesionale.

Per quanto riguarda l'agobiopsia sotto guida RM va eseguita con bobine a radiofrequenza e dispositivi di centratura dedicati, ufficialmente approvati per tale procedura. Si raccomanda che i centri che eseguono RM mammaria, qualora non siano dotati di apparecchiatura dedicata alle biopsie-RM guidate, siano connessi funzionalmente mediante accordi predefiniti con centri dotati di tale apparecchiatura ai quali verranno inviate, dopo second look ecografico, le pazienti con reperti visibili alla sola RM per i quali vi è indicazione all'agobiopsia.

1.3.6. Indicazioni al controllo a breve distanza di tempo

Numerosi lavori scientifici dimostrano che il controllo a breve distanza di tempo (3 o 6 o 12 mesi) è un metodo valido per lesioni a bassa predittività (VPP <3%). Tuttavia, esistono importanti problemi legati ai controlli a breve distanza, dovuti a 1) scarsa riproducibilità della diagnosi radiologica che rende difficile l'assegnazione di un corretto VPP; 2) bassa velocità di accrescimento di molti tumori, che rende inaffidabile il reperto di mancata variazione dimensionale nel tempo; 3) rischio che la paziente non rispetti la scadenza del controllo.

Casi in cui è sconsigliabile il controllo nel tempo:

- Lesioni dubbie sottoposte a esame citologico con risultato "inadeguato-C1", a meno che non si ritenga tale risultato legato alla natura fibrosa della lesione; in ogni caso, il controllo a distanza non può costituire surrogato di una tecnica di prelievo insufficiente; l'inadeguatezza del prelievo dovrebbe portare alla sua ripetizione o, meglio, al prelievo microbiotico.
- Lesioni sottoposte a esame microbiotico con risultato "tessuto normale/inadeguato-B1; anche in questi casi è indicata la ripetizione del prelievo.
- Aree di microcalcificazioni sottoposte a prelievo microbiotico, senza evidenza radiografica di calcificazioni nei frustoli e con risultato B1-2.

Indicazioni al controllo nel tempo:

- Lesioni con aspetto clinico-strumentale di benignità per le quali la paziente rifiuti il prelievo con ago.
- Lesioni considerate a bassa predittività dopo prelievo con ago negativo (C2 o B2).
- Lesioni multiple con caratteri ecografici di benignità, che non sarebbe possibile sottoporre tutte a prelievo con ago (per esempio, fibro-adenomi multipli).

1.3.7. Localizzazione preoperatoria

La localizzazione preoperatoria va effettuata in tutte le lesioni non palpabili da sottoporre a intervento chirurgico, ad esclusione dei casi in cui sia prevista una mastectomia. Tutte le metodiche di localizzazione attualmente in uso sono da ritenersi valide filo metallico, traccia di carbone, Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL).

In caso di localizzazione stereo-guidata, bisogna adoperare la proiezione mammografica che permetta il tragitto più breve dell'ago, in quanto ciò consente un intervento chirurgico più facile.

Quando con agobiopsia stereo-guidata sia stato completamente asportato un focolaio di microcalcificazioni, deve essere inserita una clip metallica (con successiva verifica mammografica di posizionamento in due proiezioni), senza la quale non sarebbe più possibile reperire la sede della lesione. In tutti i casi di lesioni non palpabili, verrà sempre fornita nella documentazione una proiezione medio-laterale, che consenta di precisare la posizione spaziale della lesione, meglio di quanto non faccia la proiezione obliqua ed una mammografia CC e ML post-biopsia.

1.3.8. Linfoscintigrafia per ricerca del linfonodo sentinella

Indicatore 9c

Indicazioni	
Carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale (Ecografia±FNAC o NCB)	
T1, T2	LdE II, GdR A
T3, T4	LdE V, GdR C
Tumori multicentrici	LdE III, GdR A
Prima o dopo chemioterapia se N0 prima della chemioterapia	LdE VI, GdR B
Carcinoma duttale in situ	
Forme ad alto rischio per grado, dimensioni e palpabilità	LdE III, GdR A
Se mastectomia od exeresi in una sede che compromette una futura ricerca del LS	
Controindicazioni	
Carcinoma infiammatorio	LdE VI, GdR E

a) Preparazione del paziente

Nessuna.

b) Radiofarmaci e dosi

Particelle colloidali di albumina umana marcate con 99mTc o altri microcolloidi di dimensioni comprese fra 20 e 80 nanometri.

L'inoculo deve essere eseguito da 2 a 24 ore prima dell'intervento.

Dose: 0.2 mCi / 1.0 mCi in 0.2-1.0 ml sol.fisiol

c) Sede

Subdermica per lesioni superficiali, peri-areolare o sub-areolare per lesioni multifocali, multicentriche e non palpabili, peri-tumorale per lesioni palpabili o non palpabili profonde.

d) Acquisizione

La linfoscintigrafia va eseguita il giorno precedente l'intervento chirurgico o il giorno stesso almeno 2-3 ore prima. Acquisizioni scintigrafiche dopo almeno 15 min dall'inoculo e se necessario dopo 3 e 24 ore. Proiezione OAS 45° per linfonodo sentinella ascellare, ed eventuale laterale; proiezione anteriore per la catena mammaria interna. In caso di mancata visualizzazione del LS la re-iniezione va effettuata almeno 2-3 ore dopo la prima iniezione ma l'ottimale sarebbe dopo 15 ore. Non è consigliabile insistere ulteriormente.

e) Marcatura

La proiezione cutanea del linfonodo sentinella viene attuata sulla cute con un pennarello.

f) Fase intra-operatoria

Asportazione di tutti quei linfonodi caldi che hanno un conteggio superiore al 10% del LS, oppure asportazione di tutti quei linfonodi che hanno un rapporto col fondo > 10/1.

Descrizione fase intra-operatoria con conteggi misurati all'esterno, in vivo, ex vivo e nel campo operatorio residuo.

Per quanto riguarda la ROLL si inietta sotto guida ecografica o mammografica con stereotassi un macro-aggregato di albumina umana oppure nano colloide sempre di albumina umana marcata con Tc99 da 2 a 24 ore prima dell'intervento. La verifica dell'area di inoculo si effettua con scintigrafia (2-6 ore post iniezione) nelle proiezioni anteriore e laterale.

- Storia clinica rilevante
- Diagnosi clinica e/o mammografica e/o ecografica
- Tipo di procedura (es: FNAC)
- Sede della lesione (es: mammella dx, QSE, retroareolare)
- Tipo di campione (es: secrezione dal capezzolo, agoaspirato)

e) La descrizione macroscopica del referto citologico deve contenere le seguenti informazioni:

Esame macroscopico

1. Campione
 - Non fissato/fissato (specificare il tipo di fissativo)
 - Numero di vetrini ricevuti (se appropriato) o dei contenitori nel caso di liquidi
 - Altro (es: preparato citologico per apposizione)
2. Materiale per l'esame microscopico (es: striscio; citocentrifugato, apposizione, thin prep, cell block)

c) Il referto citologico deve essere espresso secondo le 5 categorie diagnostiche previste dalle Linee Guida Europee:

C1	inadeguato
C2	benigno/negativo
C3	atipia/probabilmente benigno
C4	sospetto di malignità
C5	maligno/positivo

1.4. Anatomia patologica

Indicatori 4a-b-c

1.4.1. Esame citologico

Per le indicazioni all'esame citologico *vedi* al paragrafo "1.3.5. Citologia con ago sottile e micro biopsia." pag. 22

a) La richiesta di esame citologico deve contenere le seguenti informazioni:

Informazioni cliniche

1. Dati identificativi paziente
 - Nome-Cognome
 - Numero di identificazione
 - Data e luogo di nascita
 - Sesso
2. Medico di riferimento
3. Data della procedura
4. Notizie cliniche

Nel caso di campioni prelevati con FNAC sotto guida stereotassica, quando la lesione è rappresentata da microcalcificazioni mammografiche, è molto utile per il radiologo che venga annotata nel referto la presenza, nel preparato citologico, di microcalcificazioni. Se la calcificazione è presente nel materiale prelevato, il radiologo può essere certo che la lesione è stata campionata accuratamente e che la probabilità di un falso negativo dovuto ad un errore di centratura della lesione è bassa. Questo può consentire di decidere con maggior sicurezza se la paziente debba essere richiamata routinariamente o "re-screened" entro breve tempo piuttosto che essere sottoposta a biopsia. È preferibile inoltre che sia specificato il tipo di calcificazione (idrossiapatite o weddellite). Le calcificazioni da sole non rappresentano un elemento discriminante fra patologia benigna o maligna.

1.4.2. Core biopsy

La biopsia percutanea nota come "core biopsy" (CB), a prescindere dal tipo di strumentazione usato per la sua esecuzione (ago tranciante a scatto tipo "tru-cut", cosiddetta Needle Core Biopsy/NCB o con retro-aspirazione automatica, cosiddetta Vacuum Assisted

Needle Core Biopsy/VANCB) è una pratica diagnostica ormai validata da anni. Si può eseguire indifferentemente su lesioni palpabili (a mano libera o sotto guida ecografica) o non palpabili (sotto guida stereotassica o ecografica), consente una diagnosi istologica accurata.

La CB consente di avere una diagnosi istologica di neoplasia maligna “in situ” o invasiva per lo meno nel 95% dei carcinomi palpabili e nel 90% di quelli non palpabili.

La categoria diagnostica B3-lesioni a potenziale di malignità indeterminato rappresenta circa il 10% delle core biopsy (percentuale che può variare dipendendo dal tipo di lesioni, cliniche o precliniche sottoposte ad accertamento diagnostico). Il tasso di neoplasia maligna su biopsia chirurgica dopo una diagnosi di lesione B3 su core biopsy è intorno al 25%.

Rientrano nella categoria diagnostica B3 le seguenti lesioni: la proliferazione epiteliale atipia di tipo duttale, la neoplasia lobulare intraepiteliale, le lesioni a cellule colonnari con atipia citologica (cosiddetta “FEA - flat epithelial atypia”), le lesioni papillari, il tumore filloide, la radial scar o lesione scleroelastotica focale, la lesione mucocele-like.

È indubbio che chi usa la CB deve essere consapevole dei suoi limiti: quelli legati alla “parzialità” del campionamento (mancata diagnosi di focolai di DCIS in caso di proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale o di focolaio di carcinoma microinvasivo/invasivo associato a DCIS, possibile associazione delle lesioni a cellule colonnari con atipica citologica (FEA) con DCIS e/o carcinoma invasivo, frequentemente di tipo tubulare), difficoltà diagnostiche in lesioni complesse che richiedono una valutazione istologica della lesione nel suo insieme (ad es. radial scar e lesioni sclerosanti in generale, lesioni papillari, tumore filloide, lesione mucocele-like).

Problemi, soprattutto nei casi di prelievi multipli particolarmente numerosi, possono essere rappresentati sia dal dislocamento di cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago che possono determinare aspetti di pseudoinfiltrazione sul pezzo operatorio, sia dalle possibili alterazioni architettoniche soprattutto nel caso di lesioni piccole.

In alcuni casi, in presenza di lesioni di piccole dimensioni, qualora venga effettuato un numero elevato di prelievi, si può verificare l'asportazione completa della lesione mediante CB.

I vantaggi della CB rispetto all'esame citologico sono rappresentati dalla possibilità di effettuare in fase preoperatoria una diagnosi di carcinoma invasivo o di carcinoma in situ e dalla possibilità di determinare in fase preoperatoria le caratteristiche biologiche (ER, PgR, ki-67 ed HER2) della neoplasia su frammenti tissutali qualora sia necessario procedere ad una terapia neoadiuvante.

La determinazione dei parametri biologici su preparati citologici va riservata esclusivamente a quei casi in cui non è possibile disporre di frammenti tissutali.

Per quanto concerne la sottostima della diagnosi di DCIS mediante CB, questa risulta ridursi qualora si utilizzi il metodo della retro-aspirazione automatica (VANCB) anziché il tru-cut (NCB). Il diverso calibro dell'ago (11 gauge versus 14 gauge) con conseguente maggiore asportazione di tessuto, il diverso metodo di campionamento (per contiguità nella aspirazione automatica), il maggior numero di prelievi che normalmente si ha nella aspirazione automatica, spiegano la possibilità di ridurre la sottostima.

Rimane tuttavia il fatto che il problema della sottostima non potrà essere completamente eliminato poiché il target della CB sono i focolai di microcalcificazioni ma la componente invasiva associata a carcinoma duttale in situ è spesso priva di microcalcificazioni.

a) La richiesta di esame istologico di CB deve contenere le seguenti informazioni:

Informazioni cliniche

1. Dati identificativi paziente
 - Nome-Cognome
 - Numero di identificazione
 - Data e luogo di nascita
 - Sesso
2. Medico di riferimento
3. Data della procedura
4. Notizie cliniche
 - Storia clinica rilevante
 - Diagnosi clinica e/o mammografica e/o ecografica
 - Tipo di procedura (es: tru cut/NCB, vacuum assisted needle core biopsy/VANCB sotto guida stereotassica o ecografica)
 - Sede della lesione (es: mammella dx, QSE, retroareolare)
 - Presenza di microcalcificazioni alla RX dei frustoli

b) La descrizione macroscopica del referto deve contenere le seguenti informazioni:

Esame macroscopico

1. Campione
 - Non fissato/fissato (specificare il tipo di fissativo)
 - Numero dei frustoli
2. Tessuto per l'esame microscopico
 - Tutti i frustoli vengono inclusi in paraffina per l'esame istologico

c) Il referto istologico della CB deve essere espresso secondo le 5 categorie diagnostiche previste dalle Linee Guida Europee:

B1 tessuto normale o campione inadeguato^(*)

B2 lesione benigna

B3 lesione a potenziale di malignità incerto

B4 lesione sospetta

B5 lesione neoplastica maligna (carcinoma duttale in situ, carcinoma invasivo, altro)

^(*) Questo può indicare che la lesione non è stata correttamente campionata ma non necessariamente: in caso di certe lesioni benigne quali per es. l'amartoma od il lipoma possono essere compatibili con un quadro di tessuto normale alla CB. Si sottolinea a questo proposito che la diagnosi di “prelievo inadeguato” dovrebbe scaturire da una discussione collegiale con il radiologo e non semplicemente sulla base del quadro istologico.

1.4.3. Esame istologico intraoperatorio

L'utilizzo della CB nella diagnosi preoperatoria ha pressochè eliminato la necessità di ricorrere alla biopsia intraoperatoria al congelatore (BIC) per definire il tipo di lesione (benigna vs maligna, carcinoma in situ vs invasivo).

Qualora la BIC fosse tuttora richiesta con questa finalità, le Linee Guida Europee raccomandano di non effettuare la BIC in caso di microcalcificazioni ed in caso di opacità di diametro inferiore a 10 mm.

La BIC dovrebbe essere pertanto richiesta solo nei casi di sospetta neoplasia, di diametro uguale o superiore a 10 mm, in cui non sia stato possibile pervenire ad una diagnosi preoperatoria di certezza (esame citologico C5 + radiologia e clinica positive o esame istologico su CB B5).

Se il chirurgo, per motivi medico legali, non ritiene sufficiente l'esame citologico positivo C5 dovrebbe richiedere al radiologo l'impiego routinario della core biopsy.

In caso di citologia dubbia o sospetta, l'iter diagnostico deve essere approfondito con core biopsy.

I quadri patologici che comportano maggiori difficoltà interpretative nella BIC sono rappresentati da: lesioni papillari benigne versus carcinoma papillare; lesioni iperplastiche atipiche duttali e/o lobulari versus carcinoma in situ; carcinoma in situ versus carcinoma microinvasivo; lesioni sclerosanti versus carcinoma invasivo; tumore mesenchimale benigno versus maligno.

1.4.4. Esame istologico pezzo operatorio

Il chirurgo deve fornire una descrizione dettagliata del tipo di intervento e del materiale che viene inviato al Laboratorio di Anatomia Patologica.

È opportuna la circostanza per ribadire il principio che solo al patologo spetta il compito di trattare il pezzo operatorio asportato.

Il materiale deve essere inviato nel più breve tempo possibile, senza fissativo, al Laboratorio di Anatomia Patologica. Qualora questo non sia possibile, il materiale da inviare al patologo dovrà essere fissato in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10%, o suoi sostituti, in rapporto minimo di 1:5.

Nel caso di lesione non palpabile è raccomandabile allegare sempre le radiografie, in due proiezioni, del pezzo operatorio per facilitarne l'orientamento e guidarne il campionamento.

Il corretto invio del materiale chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica è il presupposto per un accurato studio dei margini di sezione e un'accurata valutazione morfobiologica; l'applicazione di punti di repere in sedi prefissate è requisito indispensabile al corretto orientamento dell'ampia exeresi e/o quadrantectomia: in presenza di losanga cutanea porre uno o più reperi che ne consentano l'orientamento, in assenza di losanga cutanea porre almeno due o più reperi per l'orientamento. In caso di mastectomia semplice o "skin sparing mastectomy" senza dissezione ascellare, porre un repere verso l'ascella.

a) La richiesta di esame istologico deve contenere le seguenti informazioni:

1. Dati identificativi paziente
 - Nome-Cognome
 - Numero di identificazione
 - Data e luogo di nascita
 - Sesso
2. Medico di riferimento
3. Data dell'intervento chirurgico
4. Notizie cliniche
 - Storia clinica rilevante
 - Diagnosi clinica e/o mammografica e/o ecografica
 - Tipo di intervento chirurgico
 - Sede della lesione (es.: mammella dx, QSE, retroareolare)

b) Metodologie per l'esame istologico del materiale di exeresi chirurgica

L'esame istologico del materiale di exeresi chirurgica inviato al Laboratorio di Anatomia Patologica (staging patologico) ha valore determinante ai fini della accuratezza diagnostica, dell'impostazione della terapia, della valutazione prognostica e, infine, della verifica dei risultati. Sotto questo profilo si è delineato sempre più precisamente il "ruolo" del patologo come elemento coordinatore di tutte le indagini che servono a caratterizzare la neoplasia sia del punto di vista morfologico che da quello biologico.

Premessa indispensabile per una valutazione comparativa di gruppi di casi sia nell'ambito di un determinato Centro sia tra Centri diversi è l'adozione di procedure di esame uniformi, nonché l'uso di una terminologia standardizzata che corrisponda nei limiti del possibile a quella utilizzata dalla generalità delle istituzioni.

Il primo quesito a cui il patologo è chiamato a rispondere nell'ambito della terapia chirurgica conservativa attiene all'adeguatezza o meno dell'intervento chirurgico, concerne cioè lo studio morfologico dei margini di sezione. Prima di proseguire al campionamento del parenchima asportato, la superficie relativa ai margini di sezione deve essere asciugata con carta assorbente e successivamente marcata con un colorante quale l'inchiostro di china che rimanga visibile sulle sezioni istologiche definitive; questo faciliterà la valutazione microscopica dei margini di sezione. Dopo l'applicazione dell'inchiostro di china, la superficie va di nuovo asciugata con carta assorbente; in alternativa si può immergere il frammento inchiostro in liquido di Bouin per circa 30 secondi, questo agisce come mordente e fissa l'inchiostro sulla superficie del tessuto, successivamente il tessuto va sciacquato in acqua fredda ed asciugato. Va sottolineato che lo studio morfologico dei margini di sezione può offrire notevoli difficoltà tecniche in quanto:

- a) la neoplasia mammaria può presentare sia un margine di crescita espansivo, sia più spesso di tipo infiltrativo con invasione radiale nel parenchima circostante;
- b) la superficie relativa all'escissione è irregolare ed il colorante può diffondere nelle sepiamentazioni del tessuto rendendo difficile l'esatta individuazione dei margini microscopici;

c) la superficie relativa all'escissione può essere molto estesa per cui l'inclusione in toto può non essere possibile.

Pur non esistendo linee guida standardizzate per il campionamento dei margini di sezione, si raccomanda il metodo descritto da Fisher et al. (Cancer 1986; 57: 1717-1724) che prevede l'inchiostatura della superficie di sezione e campionamento perpendicolare alla lesione.

L'intrinseca possibilità di un errore di campionamento nello studio dei margini di sezione, la natura spesso adiposa di questi, l'elevato numero di sezioni necessarie per un esame accurato fanno sì che l'esame intraoperatorio al congelatore non sia perseguibile per lo studio dei margini. Solo in casi particolari, come già ricordato, per esempio su un'area segnalata dal chirurgo come macroscopicamente sospetta, può essere indicata una biopsia intraoperatoria al congelatore.

c) La descrizione macroscopica del referto deve contenere le seguenti informazioni:

Tipo di intervento chirurgico.

Esame macroscopico

1. Campione

- Non fissato/fissato (specificare il tipo di fissativo)
- Frammento/i inviato/i
- Ricevuto sezionato/non sezionato
- Dimensioni del campione (3 dimensioni, se asportato in un unico pezzo)
- Orientamento, se specificato dal chirurgo; identificazione dei margini con inchiostro (per gli interventi conservativi)
- Tumore singolo o multiplo
- Risultato dell'esame istologico intraoperatorio (se effettuato)

2. Tumore

- Dimensione (diametro maggiore)
- Correlazione con esame mammografico e/o ecografico, inclusa la radiografia del pezzo operatorio
- Rapporto con i margini di sezione chirurgica (per gli interventi conservativi)

3. Linfonodi regionali, se presenti

- Numero identificato
- Livelli, se specificati dal chirurgo

4. Caratteristiche patologiche addizionali se presenti (es. precedente biopsia, presenza di protesi, mastopatia fibrocistica)

5. Frammento/i campionati per l'esame istologico

- Tumore
- Margini, per gli interventi conservativi
- Capezzolo (se presente)
- Campioni di tessuto mammario dai quadranti non coinvolti dalla neoplasia (in caso di mastectomia)
- Altre lesioni

- Linfonodi
- Frammento/i esaminati in intraoperatoria (se effettuata)

d) La valutazione microscopica del referto deve contenere:

Tipo di intervento chirurgico.

Esame microscopico

1. Tumore

1.1 Invasivo

- Tipo istologico in accordo alla classificazione WHO 2012
- Grado istologico
- Carcinoma duttale in situ associato (DCIS)
- Microcalcificazioni
- Conferma istologica della dimensione del tumore
- Estensione della invasione
- Invasione vascolare
- Coinvolgimento della cute e/o parete toracica (in caso di mastectomia)

1.2 Tumore in situ (DCIS)

- tipo architetturale
- grado nucleare
- presenza o assenza di necrosi
- dimensione

2. Stato dei margini di sezione chirurgica, (per gli interventi conservativi)

- Assenza di tumore (specificare la distanza del carcinoma invasivo e/o del DCIS dal margine più vicino)
- Presenza di DCIS sul margine (specificare il margine)
- Presenza di carcinoma invasivo sul margine (specificare il margine) (specificare il tipo di coinvolgimento: macroscopico o solo microscopico/dimensione)

3. Patologia associata, se presente

4. Linfonodi regionali

- Numero totale di linfonodi esaminati (specificare il livello, se indicato dal chirurgo)
- Numero di linfonodi metastatici (specificare la presenza di estensione extranodale)

5. Metastasi a distanza (specificare la sede)

6. Risultato parametri biologici

- Recettori ormonali (nel carcinoma invasivo e nel DCIS)
- Attività proliferativa (nel carcinoma invasivo)
- Espressione dell'oncogene C-erbB2 (nel carcinoma invasivo)

1.4.5. Linfonodo sentinella

È necessario che l'esame istologico dei linfonodi identificati come sentinella sia approfondito e la diagnosi accurata. L'esame istologico viene effettuato di norma sui linfonodi fissati in formalina ed inclusi in paraffina.

I linfonodi sentinella vanno esaminati nella loro completezza, mediante l'effettuazione di coppie di sezioni seriate ad intervalli massimi di 150-200 micron. Ciò comporta l'allestimento e l'esame di un elevato numero di sezioni istologiche per ogni linfonodo, in relazione alle dimensioni dei linfonodi stessi. Una sezione per ogni coppia viene colorata con ematossilina-eosina, mentre l'altra sezione viene riservata all'analisi immunocitochimica con anticorpi anticitocheratine, che verrà effettuata di routine qualora le corrispondenti sezioni colorate con ematossilina-eosina risultino negative o dubbie.

L'esame intraoperatorio convenzionale del linfonodo sentinella non è raccomandabile poiché comporta una irrimediabile perdita di materiale ed espone al rischio di falsi negativi in una percentuale di casi che va dal 15 al 30%. Una metodica alternativa di tipo molecolare è il sistema OSNA (One Step Nucleic Acid amplification, Sysmex®) che consente di analizzare l'intero linfonodo e quindi di formulare una risposta definitiva durante l'intervento chirurgico con sensibilità e specificità superiore al 96%. I risultati sono visualizzati in tre diverse categorie, macrometastasi (++), micro metastasi (+) ed assenza di metastasi (-). Il sistema OSNA è conforme alla direttiva europea per la diagnostica in-vitro 98/79/CE. (Marchio CE-IVD).

1.4.6. Esame istopatologico per intervento di Nipple Sparing Mastectomy

Tratto da "Documento di Consensus sulla Nipple Sparing Mastectomy" www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf

Esame del parenchima retroareolare

Per l'esame istologico del parenchima retroareolare (intraoperatorio e/o definitivo), è necessario che il chirurgo invii separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio, con diametro corrispondente al diametro dell'areola, in considerazione del fatto che i dotti si aprono anche in corrispondenza dell'areola la cui estensione è valutabile solo dal chirurgo in sala operatoria.

Il chirurgo deve inviare il frammento discoidale (di spessore 0,5 - 1 cm) marcandolo sul versante verso il capezzolo (vero margine) con filo-repere o con clip metallica. L'esame del parenchima retroareolare può essere eseguito durante l'intervento chirurgico come esame intraoperatorio (esame estemporaneo al congelatore) oppure successivamente all'intervento chirurgico come esame definitivo.

Modalità di studio istopatologico del disco retroareolare

Il disco retroareolare, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) ed il margine verso il capezzolo viene chinato.

Lo studio istopatologico può essere eseguito mediante:

- esame di sezioni coronali (perpendicolari all'asse del capezzolo) ottenute sezionando il versante verso la mammella del frammento discoidale "a piatto" (con recupero del vero margine mediante ulteriori sezioni sino quasi ad esaurimento del frammento).
- esame di sezioni sagittali ottenute dopo aver sezionato sagittalmente (dal versante verso il capezzolo a quello mammario, parallelamente all'asse del capezzolo) l'intero frammento discoidale in fette di 3-5 mm di spessore, interamente incluse. Si possono prevedere 3 sezioni al congelatore a livelli di 200-300 micron e una ulteriore sezione al definitivo del frammento/i precedentemente valutato/i oppure 4 sezioni ogni 200-300 micron per l'esame definitivo. Lo stato del margine di sezione chirurgica retroareolare (esaminato mediante esame intraoperatorio al congelatore o esame istologico definitivo) viene riportato come:
 - a) negativo per neoplasia indicando la distanza minima tra tumore DCIS/invasivo e margine retroareolare se la distanza è inferiore a 10 mm, se superiore si può indicare che la neoplasia dista oltre 10 mm dal margine retroareolare
 - b) presenza di neoplasia in situ (DCIS)
 - c) presenza di neoplasia infiltrante
 e deve quantificare l'estensione della componente neoplastica in situ e/o invasiva (in mm) e la distanza dal margine verso il capezzolo (vero margine).

Esame della mammella

La mammella (senza il disco retroareolare se già inviato per l'esame intraoperatorio al congelatore o inviato a parte qualora non sia stato effettuato l'esame intraoperatorio), viene inviata al Laboratorio di Anatomia Patologica, con fili di reperi per permetterne l'orientamento: 1 filo nella sede da dove è stato asportato il disco retroareolare, 2 fili verso l'ascella ed un reperi in corrispondenza della sede della lesione, nella sua proiezione sulla superficie della ghiandola per valutare i rapporti della lesione con il tessuto sottocutaneo sovrastante, con il piano profondo e con il restante parenchima retroareolare dopo asportazione del disco retroareolare. È importante che la richiesta di esame istologico riporti esattamente la sede (quadrante) della lesione o le sedi in caso di lesioni multiple (eventualmente allegando uno schema-disegno).

1.5. Stadiazione

Indicatore 14a-b

Stadio	Esami di stadiazione	
0	Non indicati	
I	Non indicati	LdE III, GdR A
II	Possono essere indicati	
III e IV	Raccomandati	LdE III, GdR A

ESAMI DI STADIAZIONE	
I livello	
Standard: Rx Torace, Ecografia addome completo e Scintigrafia ossea total body	
Non Standard: Tc cranio, torace ed addome con mdc	
II livello	
RMN, PET	

La radiografia del torace e l'ecografia epatica vengono impiegati routinariamente, come esami di primo livello, a causa del loro relativo basso costo.

Alcuni preferiscono impiegare di base la tomografia computerizzata o per alcune situazioni cliniche particolari o per valutare reperti equivoci agli esami strumentali standard.

Risonanza magnetica e PET sono da considerarsi esami di secondo livello.

1.6. Terapia

⚠ Indicatore ITT 8

“Effettuazione dell'intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna, entro 30 giorni dal momento in cui è stata posta l'indicazione all'intervento da parte dello specialista.” (www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=23964)

“Inizio del trattamento chemioterapico e/o radioterapico per neoplasia e, comunque, in accordo alle indicazioni previste nel singolo caso, entro 30 giorni dal momento indicato da parte dello specialista.” (www.saluter.it/documentazione/leggi/nazionali/linee-guida/decreto-del-presidente-del-consiglio-dei-ministri-del-16-4-2002)

1.6.1. Terapia chirurgica

Indicatori 9a-b-c-d; 11a-b-c-d

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

- Resezione mammaria limitata (biopsia/tumorectomia) Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.
- Ampia exeresi Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano.
- 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.
- Mastectomia totale Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.
- Mastectomia con asportazione di uno (Patey) od entrambi i muscoli pettorali (Halsted)
- Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.
- Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy) Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

Interventi chirurgici sul cavo ascellare

- Biopsia del linfonodo sentinella Asportazione del primo/i linfonodi che ricevono la linfa dalla mammella.
- Linfoadenectomia ascellare Asportazione dei linfonodi ascellari. Può essere di I livello quando vengono rimossi i linfonodi posti lateralmente al muscolo pettorale, di I e II quando nella dissezione vengono compresi anche quelli posteriori al muscolo pettorale. La linfoadenectomia ascellare completa consiste nella rimozione, oltre al I e II livello, anche dei linfonodi dell'apice (**III Livello**).

1.6.1.1. Lesioni non palpabili

L'intervento chirurgico deve essere preceduto dal reperimento della lesione mediante una delle seguenti metodiche:

- Repere metallico
- Traccia di carbone
- ROLL

In caso di lesione focale apprezzabile con l'ecografia, se il chirurgo ha dimestichezza con l'ecografia, l'intervento potrà essere guidato da un'ecografia intraoperatoria.

Il pezzo asportato dovrà essere sempre sottoposto a radiografia o ad ecografia (per le lesioni visibili all'ecografia) per verificare l'asportazione corretta della lesione.

In caso di radiografia del pezzo operatorio devono essere rispettate le seguenti regole:

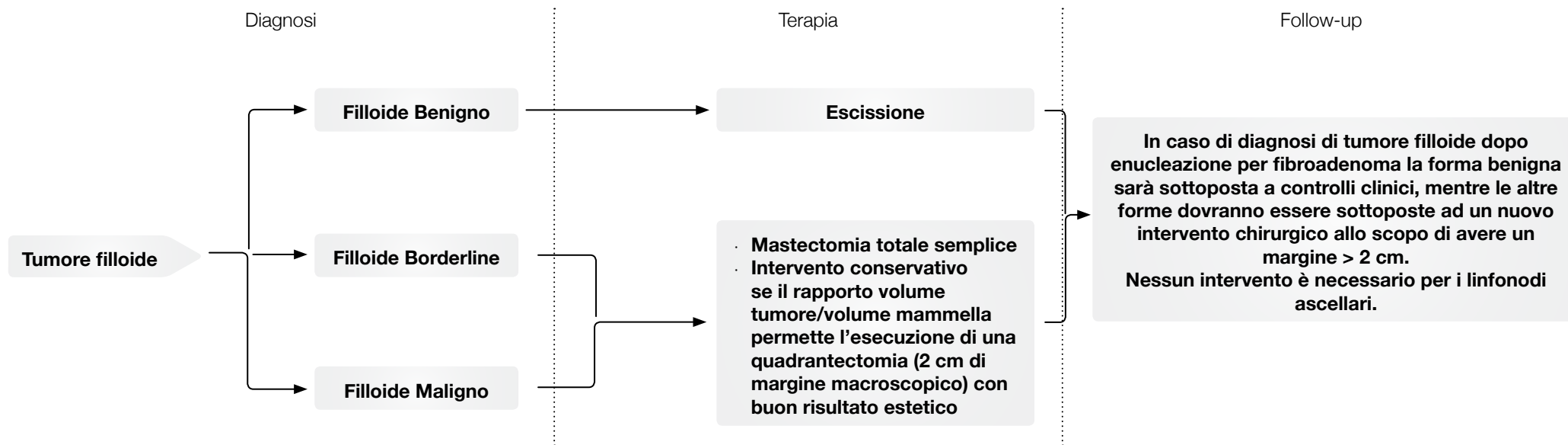
- avere a disposizione la documentazione radiografica e il referto;
- effettuare l'esame con tecnica di ingrandimento diretto;
- svolgere l'esame in 2 proiezioni per valutare la posizione della lesione rispetto ai margini se l'exeresi non si estende dalla cute alla fascia.
- descrivere nel referto se la lesione è presente e, in caso positivo, se sia stata asportata del tutto o solo in parte; indicare la distanza dal margine più vicino.

La proporzione di donne con lesioni non palpabili escisse alla prima biopsia chirurgica dovrà essere >95%.

1.6.1.2. Fibroadenoma mammario

Indicazioni all'intervento chirurgico
Rapido accrescimento
Dubbio diagnostico
Motivi psicologici
Inestetismi

• Algoritmo 2. Tumore filloide



1.6.1.3. Papilloma intraduttale

Duttogalattoforectomia selettiva
Resezione completa dei dotti retroareolari

- Rottura del dotto durante duttogalattografia
- Fallimento della manovra di incannulamento

1.6.1.4. Carcinoma lobulare in situ (LCIS) / Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN)

Il LCIS viene attualmente definito neoplasia lobulare intraepiteliale e suddiviso in tre categorie:

- LIN1: iperplasia lobulare atipica.
- LIN2: carcinoma lobulare in situ di tipo classico.

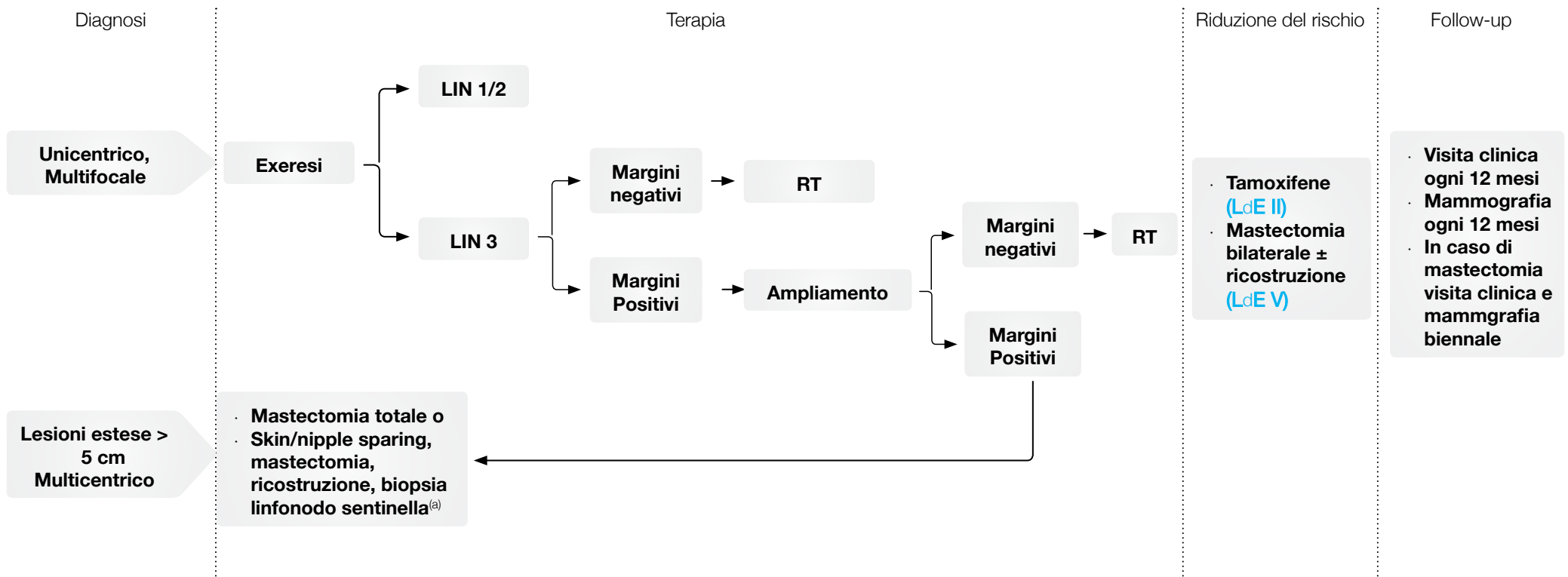
- LIN3^(*): carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale o pleomorfo od a cellule ad anello con castone.

In caso di diagnosi di carcinoma lobulare in situ dopo agobiopsia si dovrà procedere ad exeresi della lesione. La presenza di ca. lobulare in situ (LIN 1/2) sul margine di escissione non richiede il reintervento.

Poiché la donna con carcinoma lobulare in situ presenta un rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante in entrambe le mammelle del 20–30%, 5,4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (LIN1 x 4-5; LIN2-3 x 8-10) (LdE III), è opportuno che ogni caso venga valutato anche alla luce di altri fattori di rischio come la familiarità.

^(*)Dal punto di vista terapeutico e prognostico il LIN3 è sovrapponibile al carcinoma duttale in situ.

• Algoritmo 3. Carcinoma lobulare in situ (LCIS) / Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN)



1.6.1.5. Malattia di Paget

Intervento chirurgico:

Quadrantectomia centrale con asportazione del CAC e RT su mammella

1.6.1.6. Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ è attualmente classificato nell'ambito delle Neoplasie Duttali Intraepiteliali (DIN):

- DIN1a: lesione piatta con atipie.
- DIN1b: iperplasia intraduttale atipica.
- DIN1c: estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di basso grado nucleare.
- DIN2: DCIS di grado nucleare intermedio.
- DIN3: DCIS di alto grado nucleare.

Intervento chirurgico:

- intervento conservativo se il rapporto volume tumore/ volume mammella permette l'esecuzione dell'escissione della neoplasia con un margine macroscopico di 1 cm con un buon risultato estetico.

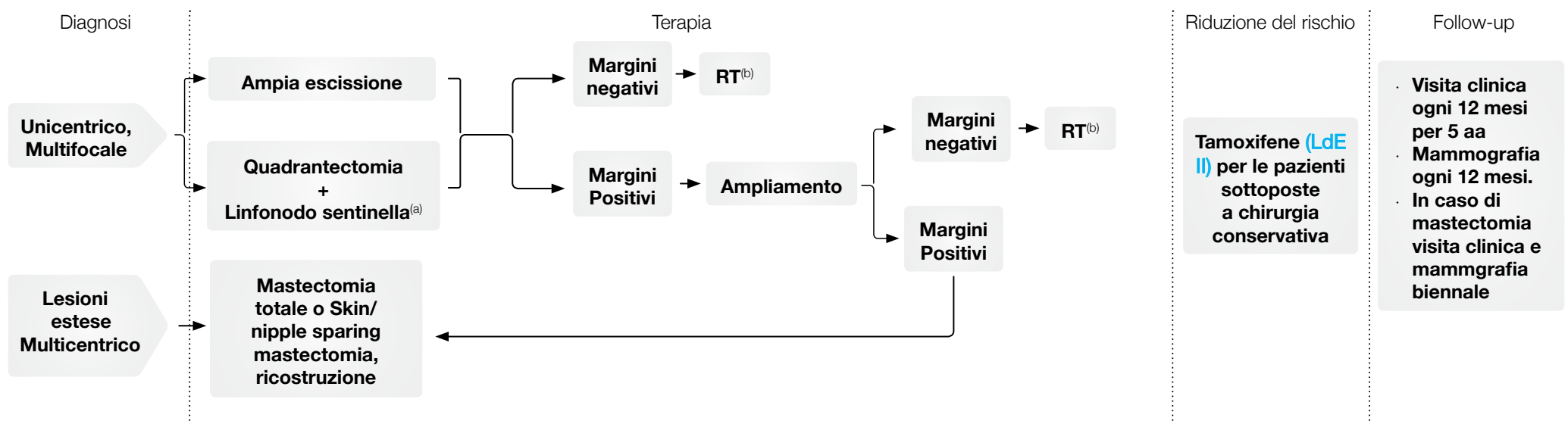
In caso di lesioni multicentriche l'intervento chirurgico potrà essere:

- Nipple/skin sparing mastectomy con ricostruzione; la possibilità di preservare o meno il capezzolo e l'areola dipende dalla distanza della lesione dal capezzolo che non deve essere minore di 2 cm alle indagini strumentali (Rx-RM)
- Mastectomia totale ± ricostruzione.

Dopo l'intervento chirurgico conservativo in caso di margine libero da neoplasia inferiore ad 1 mm è indicato il reintervento chirurgico. Dopo nipple-sparing mastectomy non esiste un sostanziale accordo su quello che dovrebbe essere il margine libero da malattia retroareolare (2, 5 o 10 mm). La radioterapia potrebbe avere un ruolo alternativo alla rimozione del complesso areola capezzolo quando all'esame istologico definitivo i margini risultino indenni ma con una distanza inferiore a quella di sicurezza suggerita.

La paziente con carcinoma duttale in situ non deve essere sottoposta a dissezione ascellare.

• Algoritmo 4. Carcinoma duttale in situ (DCIS)



(a) La biopsia del linfonodo sentinella deve essere eseguita in forme ad alto rischio per grado, dimensioni e palpabilità, quando l'escissione può compromettere una successiva biopsia del linfonodo sentinella per sede, mastoplastica o in caso di mastectomia.

(b) La radioterapia può essere omessa solo in casi selezionati (vedi il paragrafo "1.6.2.4. Situazioni particolari" pag. 39)

1.6.1.7. Carcinoma infiltrante

T1-T2

Intervento chirurgico:

- intervento conservativo se il rapporto volume tumore/ volume mammella permette l'esecuzione di una ampia exeresi (margine macroscopico di 1 cm) con un buon risultato estetico altrimenti considerare terapia sistemica primaria
- Nipple/skin sparing mastectomy con ricostruzione; la possibilità di preservare o meno il capezzolo e l'areola dipende dalla distanza della lesione dal capezzolo che non deve essere inferiore ai 2 cm alle indagini strumentali (Rx, RM od Ecografia); nel caso in cui vi siano segni di interessamento cutaneo o la lesione si trovi ad una distanza inferiore ai 5 mm, la cute soprastante la neoplasia deve essere escissa. (LdE VI, GdR A)
- Mastectomia totale ± ricostruzione

Dopo l'intervento chirurgico conservativo in caso di distanza minima tumore margine inferiore ad 1 mm è indicato il reintervento chirurgico. La presenza di ca. lobulare in situ sul margine di escissione non richiede il reintervento come pure la multifocalità della lesione con margini di exeresi liberi da malattia superiori ad un millimetro. Dopo nipple-sparing mastectomy non esiste un sostanziale accordo su quello che dovrebbe essere il margine libero da malattia retroareolare (2, 5 o 10 mm). La radioterapia potrebbe avere un ruolo alternativo alla rimozione del complesso areola capezzolo quando all'esame istologico definitivo i margini risultino indenni ma con una distanza inferiore a quella di sicurezza suggerita.

Controindicazioni assolute all'intervento conservativo sono:

- presenza di 2 o più neoplasie in quadranti diversi o ad una distanza maggiore di 4 cm.
- microcalcificazioni diffuse
- margine di exeresi positivo dopo un secondo intervento chirurgico conservativo.

Appunti

Controindicazioni relative all'intervento conservativo sono:

- I e II trimestre di gravidanza
- margine positivo e presenza di estesa componente intraduttale al primo intervento chirurgico conservativo
- collagenopatia (sclerodermia, lupus eritematoso) per l'impossibilità ad eseguire radioterapia postoperatoria.

La storia familiare positiva o BRCA 1-2 positivo non rappresenta controindicazione all'intervento chirurgico conservativo.

T3

- terapia neoadiuvante seguita da intervento chirurgico conservativo o mastectomia ricostruzione in funzione della risposta alla terapia.
- mastectomia totale

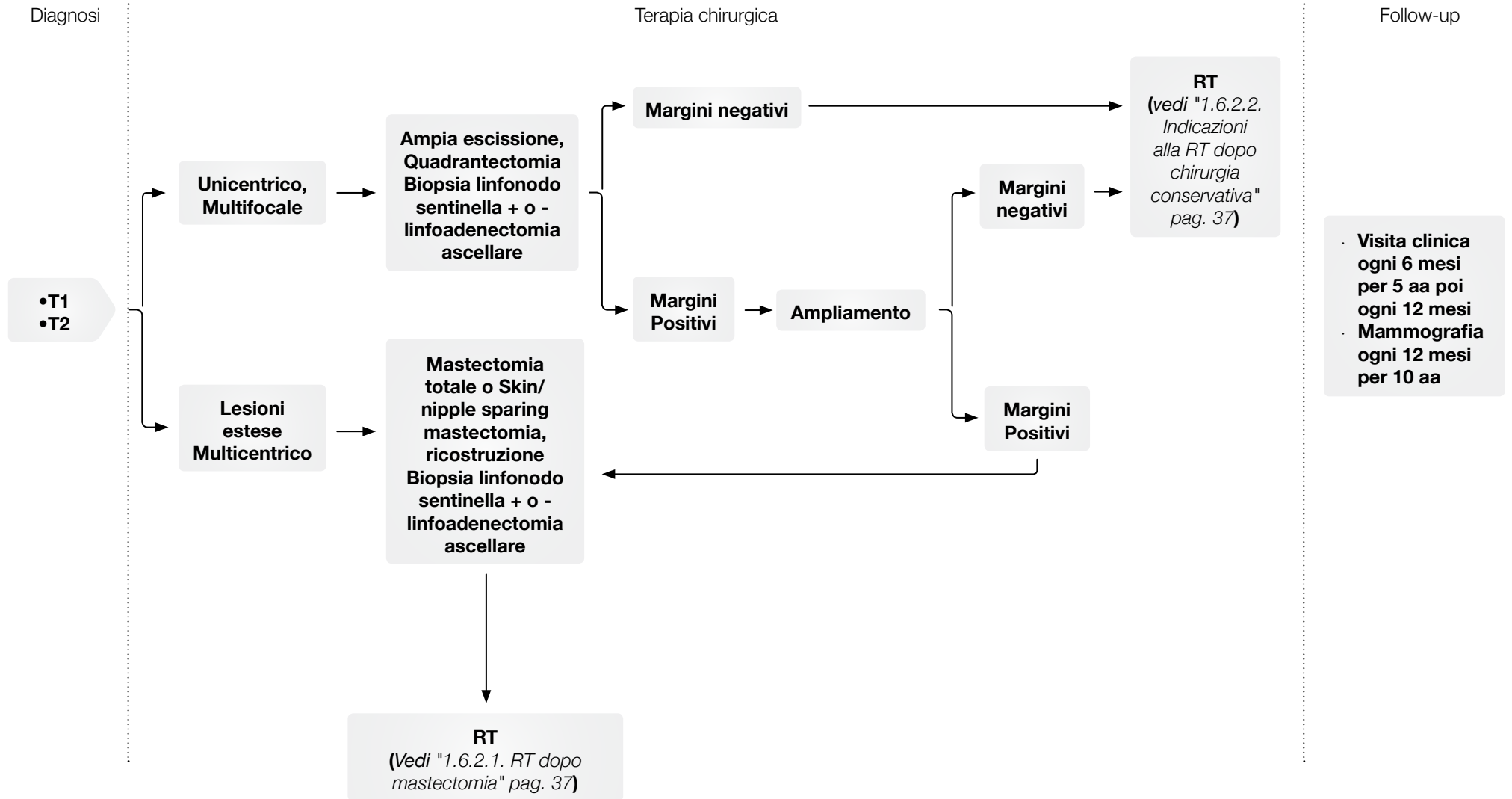
T4 neoplasie localmente avanzate e metastatiche:

- terapia sistemica primaria ed integrata da altri eventuali trattamenti a seconda delle situazioni.

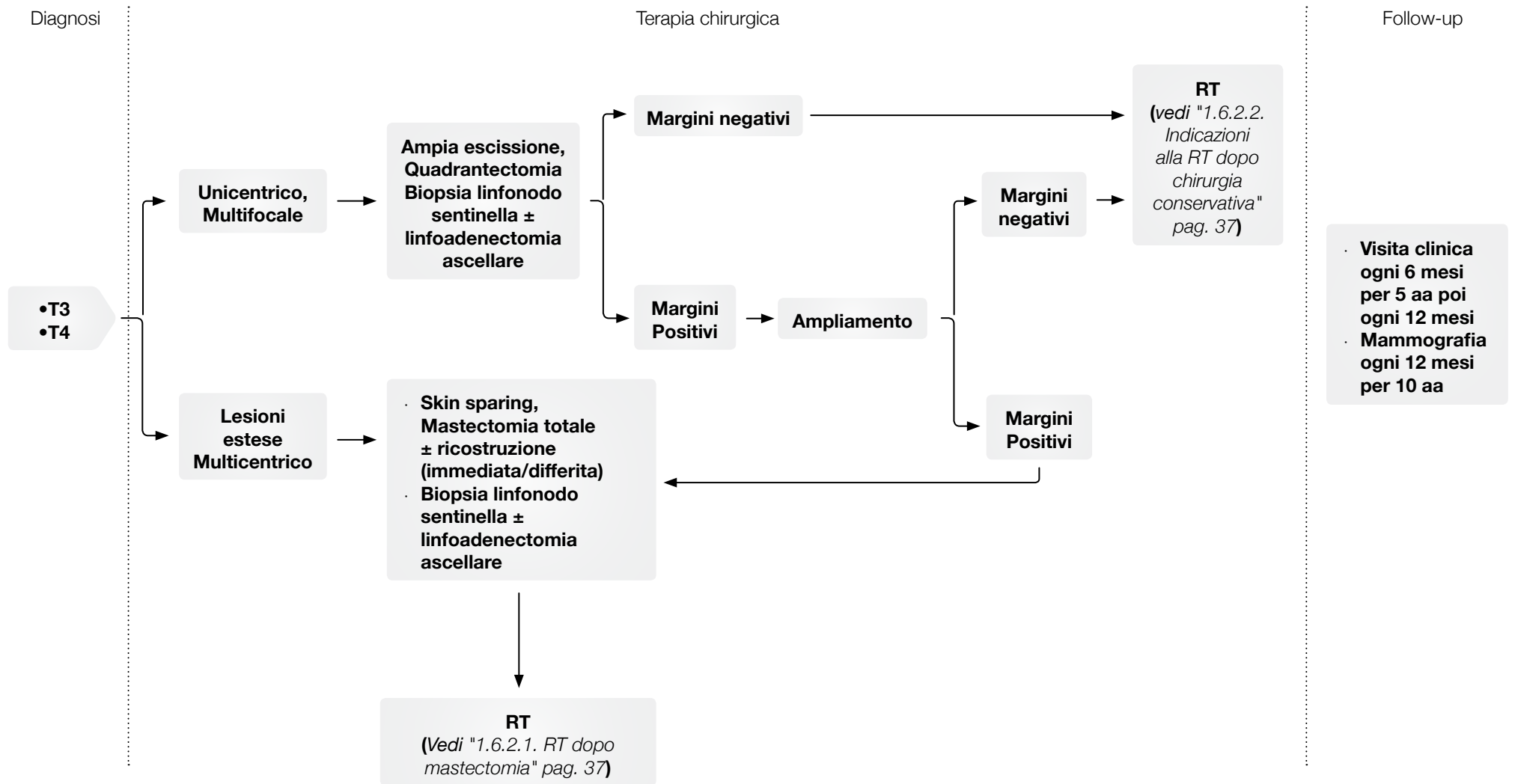
T0-N+ CUP Syndrome

Intervento chirurgico su mammella	Intervento chirurgico su ascella	RT
Nessuno	Linfoadenectomia ascellare completa	Intero corpo mammario

• Algoritmo 5. Carcinoma infiltrante T1 T2



• Algoritmo 6. Carcinoma infiltrante T3 T4 - Terapia sistemica primaria



1.6.1.8. Indicazioni chirurgiche sui linfonodi ascellari

Linfoadenectomia ascellare
Linfonodo sentinella non identificato
Linfonodi positivi alla FNAC, NCB ecoguidate
Linfonodo sentinella metastatico ^(*)
Carcinoma infiammatorio
Biopsia del linfonodo sentinella
In tutti i casi in cui non sia raccomandata la dissezione ascellare

(*) 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 un recente studio clinico randomizzato. Si ribadisce la necessità di discutere ogni singolo caso in ambito multidisciplinare al fine di personalizzare ogni decisione terapeutica.

1.6.1.9. Chirurgia oncoplastica e chirurgia plastica ricostruttiva

⚠ **Indicatore ITT 7**

Proporzione di nuovi casi che ricevono un intervento chirurgico ricostruttivo, sul totale delle operate con mastectomia

Raccomandazione ITT: alle pazienti sottoposte a mastectomia dovrebbe essere garantita, quando possibile, una ricostruzione mammaria adeguata.

Una corretta integrazione fra chirurgo oncologo e chirurgo plastico consente l'esecuzione di interventi integrati che oltre alla radicalità oncologica devono ottenere, per quanto possibile, un buon risultato estetico sicuro e stabile nel tempo.

È un diritto della paziente ottenere una ricostruzione mammaria immediata ossia contestuale alla demolizione.

La paziente che sarà sottoposta ad intervento oncologico della mammella, dovrà essere informata correttamente circa le possibilità di rimodellamento e di ricostruzione immediata da parte del chirurgo plastico: questo rende necessaria una stretta cooperazione tra chirurgo generale demolitore e chirurgo plastico ricostruttore che deve nascere già al momento della prima visita.

Qualora questo non sia possibile, è fondamentale che il chirurgo plastico visiti e informi la paziente in ogni caso prima dell'intervento chirurgico. Lo scopo finale è la programmazione dell'intervento personalizzata per ogni paziente, che deve attuarsi già a partire dal disegno pre-operatorio e dal tipo di incisioni da praticare.

La ricostruzione immediata può garantire alla paziente tre grossi vantaggi:

- attenuare il senso di mutilazione derivante dalla demolizione oncologica
- evitare un ulteriore tempo chirurgico

- in caso di rimodellamento immediato post-quadrantectomia, eseguire la radioterapia su una mammella che non dovrà più essere rimodellata chirurgicamente.

Il chirurgo ricostruttore interviene in forma immediata in caso di:

- quadrantectomia
- mastectomia con risparmio di cute o CAC (nipple/skin sparing mastectomy)
- mastectomia totale.

In caso di quadrantectomia, è possibile eseguire un rimodellamento del cono mammario utilizzando il tessuto mammario residuo con diverse tecniche di mastoplastiche cutaneo-ghiandolari. Qualora, in rari casi, si renda necessaria una integrazione di volume, è opportuno ricorrere a lembi mio-cutanei, quale il lembo mio-cutaneo di gran dorsale o a lembi fascio-cutanei quale il lembo toraco-dorsale. Contestualmente al rimodellamento oppure a distanza di alcuni mesi, può essere effettuata la correzione della mammella controlaterale mediante mirror quadrantectomy o mediante mastoplastica di simmetria.

In caso di nipple/skin sparing mastectomy in mammelle di volume piccolo o medio (fino a circa 300-350 cc di volume), la ricostruzione immediata prevede l'impianto di protesi mammarie al di sotto di una tasca muscolare (formata dai muscoli grande e piccolo pettorale e dal dentato anteriore). In alcuni casi può essere ragionevole impiantare dapprima un espansore cutaneo e successivamente sostituirlo con una protesi mammaria definitiva.

In mammelle di volume maggiore si rende necessaria una riduzione del mantello cutaneo (skin reducing mastectomy) con cicatrice finale a T rovesciata. In tutti i casi la mammella controlaterale dovrà 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.

Nei casi di mastectomia totale, la ricostruzione immediata può essere perseguita in tre modi diversi:

- impianto immediato di espansore cutaneo al di sotto di una tasca muscolare e successivamente, a distanza di alcuni mesi, la rimozione dell'espansore e l'impianto di una protesi mammaria definitiva con la correzione della mammella controlaterale mediante mastoplastica di simmetria;
- utilizzando lembi di vicinanza quali il lembo fascio-cutaneo toraco-dorsale oppure il lembo mio-cutaneo di muscolo gran dorsale nei casi in cui non si abbia una copertura cutanea sufficiente per l'espansore. A distanza di alcuni mesi l'espansore sarà rimosso e sostituito con una protesi mammaria definitiva e verrà eseguita una mastoplastica controlaterale di simmetria;
- mediante l'uso di tessuti autologhi, senza l'impiego di espansori-protesi, con tecnica microchirurgica che permette di trasferire a distanza dei tessuti. In particolare la ricostruzione si effettua con lembo libero TRAM (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous) o con lembo libero DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) che consentono di trasferire i tessuti della regione sottombelicale alla regione mammaria da ricostruire. Queste tecniche permettono di ricostruire una mammella con una protesi

fisiologica del tutto simile alla controlaterale, che pertanto non deve essere corretta; tuttavia l'intervento richiede una profonda conoscenza delle tecniche microchirurgiche e tempi operatori e degenze lunghe.

Naturalmente, tutte le tecniche descritte per la ricostruzione mammaria immediata, sono utilizzabili anche, e spesso con meno rischi e con minori difficoltà chirurgiche, nella ricostruzione differita.

Negli ultimi anni si è assistito ad un importante incremento delle tecniche di trapianto di tessuto adiposo che vengono applicate con interessanti risultati in molti settori della chirurgia plastica ed in particolare nella ricostruzione mammaria. Il tessuto adiposo, dopo essere stato prelevato da aree donatrici e trattato secondo la tecnica originale di Coleman o con metodiche alternative attualmente oggetto di studio, viene re-iniettato per effettuare rimodellamenti a seguito di pregressi interventi ricostruttivi mammari, ma anche dopo quadrantectomie od asportazioni maggiori.

L'ultimo tempo della ricostruzione mammaria è costituito dalla ricostruzione del complesso areola-capezzolo. Il capezzolo può essere ricostruito o mediante trapianto dal controlaterale (nei casi in cui quest'ultimo sia grosso e sporgente) o mediante lembi locali utilizzando numerose tecniche descritte in letteratura. L'areola può essere ricostruita mediante innesto a tutto spessore prelevato dall'areola controlaterale (nei casi in cui quest'ultima abbia un diametro maggiore di 4-5 cm) o dalla regione inguinale oppure mediante tatuaggio.

Ogni paziente che deve sottoporsi a chirurgia oncologica della mammella deve essere informata pre-operatoriamente e in modo corretto sui seguenti punti:

- che cos'è la ricostruzione
- quali sono le possibilità ricostruttive e le indicazioni specifiche
- quali sono i tempi della ricostruzione (immediata o differita)
- quali sono le indicazioni per una ricostruzione con espansore-protesi
- quali sono le problematiche e i tempi della ricostruzione con espansore-protesi
- quali sono le caratteristiche degli espansori e soprattutto delle protesi al silicone e quali sono i problemi connessi al loro utilizzo
- quali sono le complicanze della ricostruzione con espansore-protesi
- quali sono le indicazioni all'utilizzo di tessuti autologhi, quali sono le caratteristiche di questi tipi di interventi, quali risultati si ottengono e quali sono le complicanze
- come e quando si può correggere la mammella controlaterale
- quali sono le modalità di ricostruzione del complesso areola-capezzolo.

1.6.2. Radioterapia.

Indicatore 10a-b

1.6.2.1. RT dopo mastectomia

In base ai risultati di studi randomizzati, di metanalisi e di analisi di coorti di pazienti arruolate in studi randomizzati che non prevedevano l'impiego della radioterapia, si ritiene di dover suggerire l'impiego di questa sulla parete toracica dopo mastectomia nei seguenti casi **(LdE I, GdR A)**:

- tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima indipendentemente dallo stato linfonodale.
- tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
- metastasi di linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4

Per quanto riguarda la RT post-operatoria sulle stazioni linfonodali si devono tenere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- linfonodi ascellari: la RT non è indicata nelle pazienti sottoposte ad adeguata dissezione, a meno che non vi sia presenza di malattia residua
- linfonodi infra-sopraclaveari: è indicata la RT nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei T3 – T4 indipendentemente dallo stato linfonodale e nei T1 – T2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi
- linfonodi mammari interni: non esiste indicazione alla radioterapia in assenza di malattia clinica o patologica

La ricostruzione immediata con espansore tessutale o protesi non è di per sé una controindicazione al trattamento radiante. Le complicanze tardive sono tra il 30 e il 70% con estrusione della protesi tra il 25 e 35%.

L'irradiazione dopo ricostruzione con retto addominale (TRAM) dà minori complicanze rispetto all'irradiazione dopo ricostruzione con espansore o protesi definitiva.

1.6.2.2. Indicazioni alla RT dopo chirurgia conservativa

In casistiche non selezionate l'incidenza di ripresa di malattia a livello intramammario in pazienti non irradiate è nell'ordine del 30-40% a 5 anni. Il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa trova indicazione al fine di ridurre l'incidenza della recidiva mammaria. **(LdE I, GdR A)**

La recidiva intramammaria a 5 anni non dovrebbe superare l'8%.

Un approccio conservativo senza radioterapia deve a tutt'oggi essere considerato del tutto eccezionale. Le pazienti che non eseguono chemioterapia adiuvante dovrebbero iniziare la radioterapia entro 16 settimane, tale raccomandazione deve considerare lo stadio della malattia. Quelle che eseguono chemioterapia adiuvante dovrebbero iniziare la radioterapia entro 4 settimane dall'ultimo ciclo. L'analisi in funzione dei vari fattori prognostici dimostrerebbe,

in alcuni studi preliminari, la possibilità di evitare il trattamento radiante nelle donne (maggiori di 65 anni), con tumori di dimensioni inferiori a 2 cm (G1), con distanza minima tumore margine di sezione maggiore di 10 mm., unicentrico, senza estesa componente intraduttale e senza pregressa storia di K mammario controlaterale.

La radioterapia è controindicata in gravidanza, e se la paziente è incapace a mantenere la posizione del trattamento. Sono controindicazioni relative alcune malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite), un volume mammario eccessivo e la pregressa irradiazione degli stessi volumi.

Nell'ambito della radioterapia dopo chirurgia conservativa sono al momento in studio alternative alla whole breast irradiation con tecniche di accelerated partial breast irradiation (APBI).

La radioterapia parziale della mammella dovrebbe sempre essere utilizzata in studi clinici controllati, in attesa di un'adeguata definizione di sottogruppi di pazienti passibili di APBI; attualmente esistono raccomandazioni di massima delle società scientifiche radioterapiche europee (GEC-ESTRO) e americane (ASTRO).

Tra queste troviamo:

a) brachiterapia endocavitaria (mammosite)

Consiste in un palloncino connesso ad un catetere per il passaggio di una sorgente brachiterapica ad alto dose rate (Ir 192).

Lo strumento è posizionato nel letto operatorio durante o dopo la chirurgia.

Il trattamento con Mammosite prevede una dose di 34 Gy in 10 frazioni (3.4 Gy per frazione, due frazioni giornaliere).

Criteria di Inclusione: duttale infiltrante (IDC) \leq 3 cm

b) brachiterapia interstiziale

Consiste nel posizionamento nel letto tumorale di cateteri disposti in parallelo ad intervalli equivalenti. Attraverso questi cateteri l'irradiazione è fornita usando remote after loading di Ir 192.

Le dosi prescritte sono approssimativamente 50 Gy in 5 giorni per la low dose rate (LDR) e 30-40 Gy in due frazioni giornaliere per 5 giorni per la high dose rate (HDR).

I cateteri guida possono essere inseriti durante o dopo la chirurgia.

Criteria di Inclusione: carcinoma non lobulare, età superiore ai 40 anni, \leq 3 cm, pN0-N1 mi, senza estesa componente intraduttale

c) radioterapia a fasci esterni con tecnica IMRT o 3d-CRT

Consiste nel trattamento del quadrante operato, identificato opportunamente da clips metalliche posizionate durante l'intervento chirurgico sul letto operatorio, utilizza acceleratori lineari e frazionamenti di dose variabili, ma sempre un numero di frazioni ridotto rispetto al trattamento convenzionale.

Criteria di Inclusione: IDC \leq 2.5 cm, unifocali, senza estesa componente intraduttale e margini di exeresi \geq 5 mm. Pazienti arruolate in studio clinico randomizzato controllato [Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 1;77(2):509-15].

d) radioterapia intraoperatoria (IORT)

La radioterapia intraoperatoria è una metodica radioterapica basata sull'irradiazione del letto operatorio dopo la rimozione chirurgica del tumore. La dose erogata è di 21 Gy in una singola frazione di elettroni di 3-12 MeV attraverso un acceleratore lineare dedicato.

Nel letto tumorale viene disposto un applicatore connesso all'acceleratore lineare così che un margine di 1.5-3 cm è irradiato con una dose di 21 Gy.

Criteria di Inclusione: DCIS o IDC \leq 2.5 cm, unifocale e con margini di exeresi \geq 1 cm.

1.6.2.3. Regioni anatomiche da irradiare e tecniche di irradiazione

Per gli standard tecnici di riferimento per il trattamento radioterapico del carcinoma mammario si rimanda alle pubblicazioni specialistiche e ai documenti ICRU e AIRO-AIFB.

La paziente viene trattata in posizione supina e possibilmente col braccio alzato in posizione fissa e costante.

È necessario eseguire una TC multistrato per un'accurata delineazione del volume-bersaglio e degli organi critici.

Deve anche essere eseguita una simulazione di tutti i campi di trattamento.

a) Parete toracica

L'irradiazione di questa regione viene solitamente eseguita con un campo diretto con elettroni accelerati o con campi tangenti con fotoni. In generale i limiti del campo di irradiazione sono compresi tra il limite inferiore della clavicola, il solco sottomammario, la linea medio-ascellare e la linea medio-sternale. La tecnica deve tendere a minimizzare l'irradiazione agli organi critici, polmone e cuore (in caso di irradiazione della parete toracica sinistra). In profondità il limite del volume irradiato deve raggiungere la superficie anteriore del piano costale mentre superficialmente e anteriormente il limite è a 5 mm al di sotto del piano cutaneo, se la cute non è organo a rischio. Lo spessore del volume-bersaglio dovrebbe essere determinato mediante scansioni TC, al fine di limitare al massimo l'irradiazione polmonare. Eccetto per i casi con margini infiltrati o con chiara angioinvasività, la cute non dovrebbe essere trattata con il 100% della dose specificata.

La dose è generalmente 50 Gy con frazionamento standard di 200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

b) Mammella

Il volume-bersaglio clinico (CTV) è costituito dall'intera mammella, fino a 5 mm al di sotto della superficie cutanea. Come organi critici sono considerati il polmone omolaterale alla mammella irradiata ed il cuore in caso di irradiazione della mammella sinistra. La cute ed il sottocute sono presi in considerazione come organi critici ai fini del risultato

cosmetico. Il trattamento radiante della mammella può essere eseguito con intento adiuvante, come parte integrante del trattamento conservativo, o come trattamento primario nei casi inoperabili in prima istanza.

Sebbene il volume-bersaglio non differisca molto nelle due indicazioni, esistono alcune differenze che devono essere ricordate:

- la cute non è inclusa nel volume-bersaglio in caso di trattamento post-operatorio conservativo;
- la cute è sempre inclusa nel volume-bersaglio in caso di tumori localmente avanzati con infiltrazione cutanea, con noduli satelliti o nelle forme infiammatorie; nelle forme avanzate l'intero spessore della parete toracica deve essere irradiato, mentre in caso di terapia conservativa il limite profondo del campo d'irradiazione arriva fino alla superficie anteriore del piano costale. Il volume mammario viene irradiato con due campi tangenti alla parete toracica; solitamente sono usati fasci di fotoni di energia compresi tra 4 e 6 MV generati da acceleratori lineari. Quando il caso clinico lo richieda possono essere utilizzate energie superiori o miste (8-18 MV) per ottenere un'adeguata distribuzione della dose all'interno del volume trattato. Dovrebbero inoltre essere utilizzati dei modificatori del fascio di radiazione (filtri a cuneo) in modo da ottimizzare la distribuzione di dose nell'intera mammella. La dose totale prescritta al centro del CTV, generalmente lungo l'asse centrale dei fasci o in corrispondenza della loro intersezione, è 50 Gy, con frazionamento convenzionale di 200 cGy/die per 5 giorni a settimana. Selezionati regimi chemioterapici che non utilizzino antracicline o taxani possono essere somministrati in concomitanza con la radioterapia. Non esistono controindicazioni all'associazione radioterapia ed Herceptin. L'ipofrazionamento (275 cGy per 5 giorni a settimana, dose totale 44 Gy) è da considerarsi una valida alternativa al "frazionamento convenzionale" in termini di efficacia, tolleranza e risultati cosmetici.

c) Sovradosaggio (boost) su letto tumorale

Dati retrospettivi e dati recenti di studi clinici randomizzati documentano una riduzione dell'incidenza delle recidive locali di un fattore 2 per ogni incremento di 15 Gy al letto tumorale. La considerazione che la maggior parte delle recidive si manifesta in corrispondenza o in vicinanza del letto operatorio, che il sovradosaggio di fatto non aggiunga tossicità al trattamento, e che se correttamente eseguito abbia un modesto impatto sul risultato estetico, giustifica il largo ricorso a questo trattamento nella pratica quotidiana. Il volume-bersaglio del boost è valutato in rapporto alla mammografia pre-operatoria, al tipo di terapia chirurgica impiegata e all'estensione dell'asportazione (quadrantectomia, ampia escissione o tumorectomia). Importante inoltre la presenza di clip metalliche posizionate in corso di intervento dal chirurgo a delimitare il letto tumorale, il tipo istologico e la situazione microscopica dei margini.

Il boost può essere somministrato con fotoni o elettroni mediante irradiazione esterna, come più frequentemente avviene, o con tecnica brachiterapica, in rapporto al volume che si vuole irradiare e alla dose da somministrare. I dati attualmente disponibili indicano che non vi sono differenze in termini di controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e di morbilità in funzione della tecnica di somministrazione del sovradosaggio. Risultati estetici lievemente inferiori sono stati osservati nelle pazienti sottoposte a brachiterapia.

La dose totale del boost dovrebbe essere di 10 Gy nei casi con margini di resezione istologicamente negativi (≥ 5 mm) e di 16 Gy in caso di tumore in prossimità del margine di sezione (> 1 mm < 5 mm) e di 20 Gy in caso di margine ≤ 1 mm. I margini di sezione interessati dalla lesione dovrebbero sempre essere ampliati con riescisione chirurgica).

La dose boost al letto tumorale può essere erogata contemporaneamente alla dose giornaliera somministrata al volume mammario (boost concomitante).

d) Linfonodi clavo-ascellari

L'irradiazione dei linfonodi clavo-ascellari dipende dalla obiettività clinica e dalla procedura chirurgica. Le recidive ascellari dopo chirurgia radicale sono rare. L'area di irradiazione comprende sia la regione dell'apice dell'ascella (linfonodi del III livello) sia la regione sopra e sotto clavoare. Parte dell'articolazione scapolo-omeroale, l'acromion e la testa omeroale, devono essere schermati dall'irradiazione mediante blocchi di protezione. Talora, in casi selezionati con specifica indicazione, è necessario aggiungere un piccolo campo posteriormente per trattare più omogeneamente e adeguatamente il I e il II livello ascellare. La dose di 50 Gy viene somministrata con frazionamento convenzionale di 200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

e) Linfonodi della catena mammaria interna

Il volume d'irradiazione è usualmente esteso a comprendere ambedue le catene mammarie, ma è ugualmente diffuso l'uso di irradiare la sola catena omolaterale. Questa scelta può essere talora dettata dalla necessità di minimizzare gli effetti collaterali e la tossicità a livello cardiovascolare e polmonare, soprattutto nelle pazienti chemiotratate con farmaci cardiotossici. In caso di linfonodo sentinella positivo localizzato nella catena mammaria interna, è indicata la radioterapia su tale sede. Anche su questa regione la dose totale di 50 Gy viene somministrata con frazionamento di 200 cGy/die per 5 giorni a settimana.

Frazionamenti non convenzionali

Un minor numero di frazioni rispetto a quelle convenzionali (6 settimane) è stato applicato in importanti studi randomizzati (START) allo scopo di ridurre il tempo complessivo della radioterapia senza ridurre l'efficacia biologica, e controllando la tossicità cutanea. Questi studi hanno dimostrato la fattibilità di tali regimi, con pari controllo locale di malattia e paragonabile risultato estetico.

1.6.2.4. Situazioni particolari

- In stadi avanzati (T4 e Ca infiammatorio) non operabili dopo chemioterapia o ormonoterapia, la radioterapia può essere esclusiva con intento radicale su mammella e stazioni di drenaggio con campi tangenti e dose compresa tra 60 e 66 Gy.
- Nel Ca duttale in situ dopo chirurgia conservativa la dose è in genere di 50 Gy (in casi particolari può essere seguito da un sovradosaggio di 10 Gy).

La necessità dell'impiego della radioterapia dopo terapia conservativa nel carcinoma in situ è stata confermata da un recente overview dei Trials randomizzati che sono stati condotti in varie istituzioni. (LdE I, GdR A)

Permane pertanto elevata l'evidenza nell'effettuare la radioterapia postoperatoria dopo chirurgia conservativa nel carcinoma in situ della mammella; alcune esperienze sembrano evidenziare l'utilità di un sovradosaggio radioterapico sul letto operatorio in relazione allo stato finale dei margini chirurgici, ma il tema rimane dibattuto e l'indicazione controversa.

Le linee guida della University of Southern California prevedono l'impiego del Van Nuys Prognostic Index. In base a tale indice, la radioterapia sulla mammella potrà essere omessa nelle pazienti con un punteggio da 4 a 6 (*Vedi "Tab. 1 Nuys Prognostic Index Scoring" pag. 40*) Tuttavia non tutti gli Autori accettano le raccomandazioni di tale score, basato su di una casistica limitata ed un basso livello di evidenza (**LdE IV, GdR C**).

Tab. 1 Nuys Prognostic Index Scoring

Score	1	2	3
Size (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Margin width (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Pathologic classification	Nonhigh grade without necrosis (nuclear grades 1 or 2)	Nonhigh grade with necrosis (nuclear grades 1 or 2)	Nonhigh grade with or without necrosis (nuclear grade 3)
Age (yr)	> 60	40-60	< 40

1.6.2.5. Sequele da radioterapia

Le sequele possono comparire acutamente in corso di trattamento o tardivamente. Tutti gli organi a rischio devono essere accuratamente valutati tramite Dose Volume Histogram (DVH).

Polmone

Il volume polmonare incluso nel campo di irradiazione dovrebbe essere mantenuto il più piccolo possibile in ogni trattamento esterno della mammella e nel sovradosaggio, così come deve essere posta particolare attenzione nella scelta dell'energia del fascio di elettroni in caso di irradiazione della parete toracica.

La polmonite post-attinica in fase acuta e la fibrosi polmonare localizzata, sono i principali effetti collaterali che si possono osservare.

Cuore

Come per il parenchima polmonare, la dose al miocardio deve essere minimizzata, soprattutto in corso di trattamento della mammella sinistra e della regione della catena mammaria interna e di associazione con farmaci antitumorali cardiotossici, per ridurre l'incidenza di pericardite ed ischemie miocardiche.

Cute

Ad eccezione dei casi in cui la cute deve necessariamente essere inclusa nel volume bersaglio, deve essere ricercato il massimo risparmio al fine di limitare le reazioni cutanee acute e tardive.

L'arrossamento e l'infiammazione nella fase terminale del trattamento sono eventi frequenti, ma solitamente rapidamente e facilmente recuperabili con adeguato trattamento topico e con la conclusione della terapia. A volte l'effetto acuto della radioterapia sulla cute può raggiungere un grado elevato (aree di disepitelizzazione che obbligano ad una interruzione del trattamento). Talora in fase tardiva possono comparire zone di teleangectasia, soprattutto nella sede del sovradosaggio.

Tessuto connettivo

La fibrosi della ghiandola mammaria è solitamente tardiva.

Esofago

La dose dell'esofago in corso di irradiazione della catena mammaria interna può essere resa minima utilizzando tecniche miste con fotoni ed elettroni.

Plesso brachiale

Con le dosi ed i campi oggi impostati la sofferenza del plesso è rara. Quando questa insorge deve far pensare più ad una ripresa di malattia che a tossicità. Tuttavia nelle donne che hanno ricevuto il trattamento radiante da 10-15 anni e che presentano una plessopatia associata a discromie cutanee, ispessimento sottocutaneo e connettivale, retrazioni e fibrosi tendinee e muscolari, blocchi articolari, osteoporosi e fibrosi polmonare rilevabili mediante X-grafia, è possibile pensare ad una plessopatia post-attinica.

La fibrosi post-attinica, condizionante l'intrappolamento del plesso, può essere contenuta dalla terapia fisica e motoria e mediante l'intervento chirurgico di neurolisi (sbrigliamento) e/o ossigeno terapia iperbarica (OTI).

1.6.2.6. Trattamento delle metastasi

Ossee

Il trattamento a scopo sintomatico-palliativo è indicato. I frazionamenti possono andare dai 30 Gy in 10 sedute, 20 Gy a 4 Gy per frazione o 8 Gy in seduta unica.

Recenti studi hanno mostrato un elevato controllo locale di malattia in pazienti altamente selezionati (es. oligometastasi) trattati con tecniche radioterapiche ad elevato gradiente di dose e regimi di ipofrazionamento marcato

Cerebrali

La radioterapia è indicata. In relazione al numero ed alla sede delle lesioni su ogni singolo caso dovrà essere considerata la tecnica di trattamento più adeguata (encefalo a bagno, tecnica stereotassica od entrambe).

1.6.3. Terapia medica

Indicatori 12a-b; 13a-b-c-d-e

1.6.3.1. Terapia adiuvante del carcinoma invasivo (stadi I-II e III)

I risultati della metanalisi dell'EBCTCG che vengono regolarmente aggiornati ogni cinque anni, dimostrano che la terapia sistemica adiuvante migliora la prognosi del carcinoma mammario, sia in termini di riduzione del rischio di recidiva di malattia, che di mortalità. La decisione se intraprendere o meno un trattamento adiuvante, richiede un'attenta valutazione del bilanciamento fra il rischio di ripresa di malattia in assenza di terapia adiuvante, ed il vantaggio ottenuto con la terapia adiuvante, considerando anche la tossicità dei trattamenti e le eventuali comorbidità del paziente.

Fattori patologici indispensabili per la scelta del trattamento adiuvante, in quanto predittivi di sensibilità ai trattamenti sistemici sono:

- l'espressione dei recettori ormonali per gli estrogeni (ER)
- l'overespressione/amplificazione di HER2-neu

I seguenti fattori, in quanto prognostici, sono altrettanto rilevanti perchè definendo il rischio di ripresa di malattia, concorrono alla scelta del trattamento adiuvante:

- le dimensioni patologiche della neoplasia (pT)
- l'interessamento dei linfonodi (pN)
- il grado di differenziazione della neoplasia (G)
- l'eventuale presenza di invasione vascolare ematica/linfatica peritumorale (PVI)
- l'attività proliferativa della neoplasia
- l'età della paziente

Nella Consensus Conference di St Gallen tenutasi nel 2011 è stata sottolineata l'importanza di definire il trattamento adiuvante sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia, ed in particolare alla possibilità di utilizzare la caratterizzazione immunoistochimica, in assenza della analisi genetica, per definire il profilo genetico.

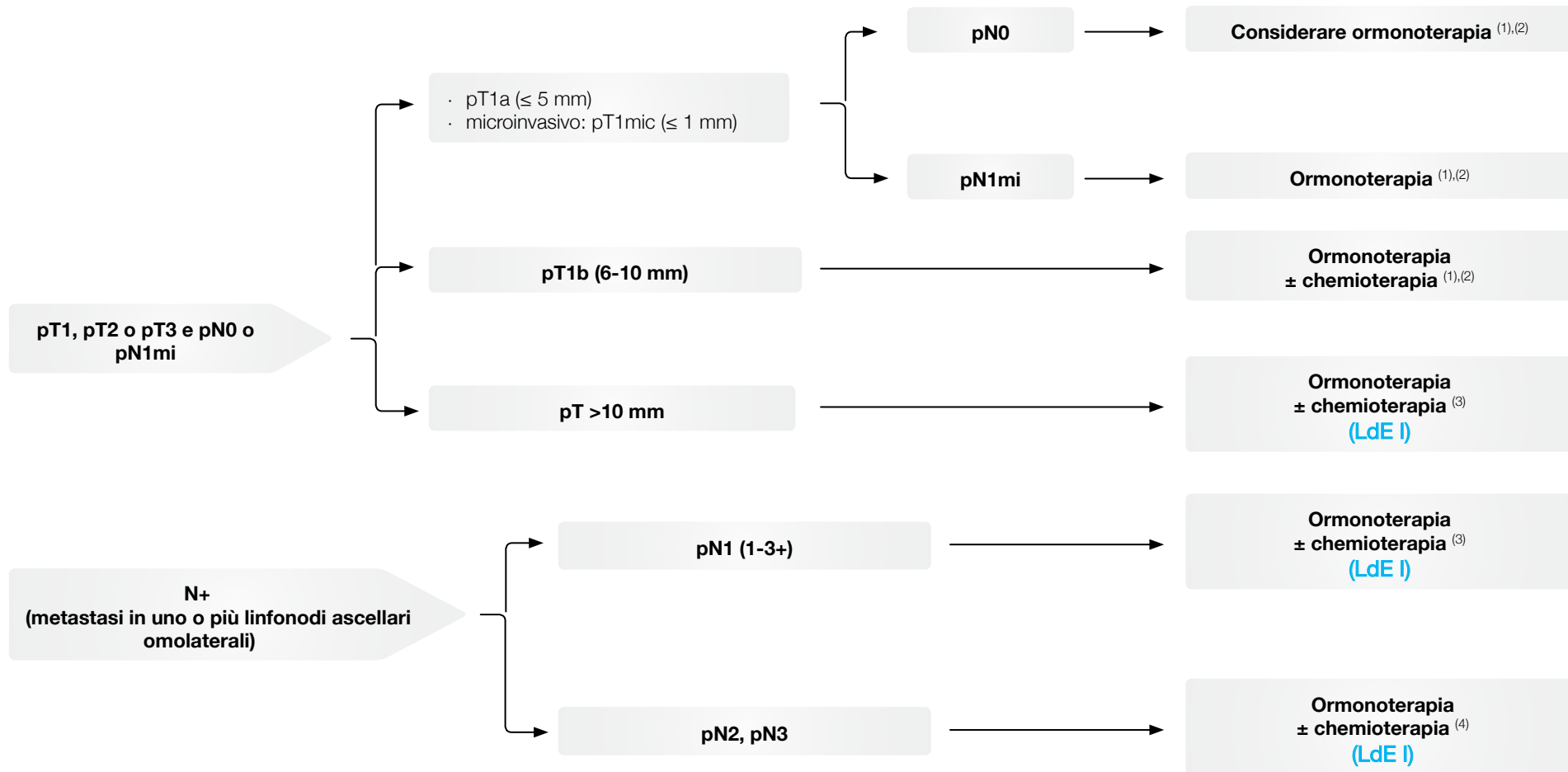
Neoplasie luminali A	ER e/o PgR + / HER2 - / basso Ki 67
Neoplasie luminali B HER-2 negative	ER e/o PgR + / HER2 - / elevato Ki 67
Neoplasie luminali B HER-2 positive	ER e/o PgR + / HER2 +)
Neoplasie HER-2 positive (non luminali)	ER e PgR neg / HER2 overespresso o amplificato
Neoplasie triplo-negative	ER - PgR e HER2 negative

In base al profilo genetico sono state di conseguenza definite le raccomandazioni cliniche per il trattamento sistemico:

Neoplasie luminali A	Endocrinoterapia (chemioterapia solo in presenza di fattori di rischio)
Neoplasie luminali B HER-2 negative	endocrinoterapia ± chemioterapia
Neoplasie luminali B HER-2 positive	chemioterapia + terapia antiHER2 + endocrinoterapia
Neoplasie HER-2 positive (non luminali)	chemioterapia + terapia antiHER2
Neoplasie triplo-negative	chemioterapia

Appunti

• Algoritmo 7. Terapia adiuvante della malattia endocrinoresponsiva (ER e/o PgR positivi); HER2 negativa



(1) Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante o solo ormonoterapia nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici associate (G1/2, bassi livelli di Ki-67 e alti livelli di ER), istologia, età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia può essere presa in considerazione in presenza di G3 o alto Ki-67 o bassi livelli di ER.

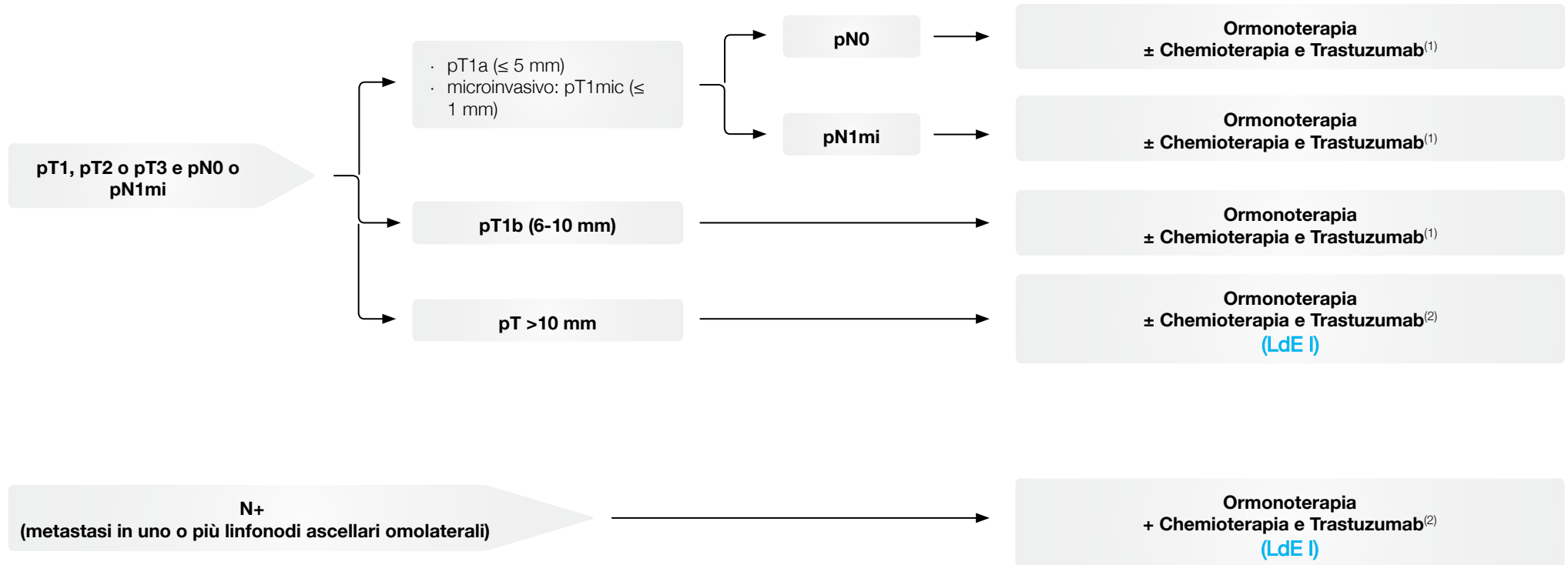
(2) Gli istotipi tubulari, mucinosi e papillari, aventi prognosi migliore rispetto ai duttali, possono anche non ricevere alcun trattamento se pN0 e se con T di diametro inferiore ad un centimetro.

(3) L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3, alto ki-67, bassi livelli di ER), istologia (duttale vs lobulare), età e comorbidità della paziente.

(4) I tumori pN2-pN3 vanno generalmente trattati con chemioterapia in aggiunta alla ormonoterapia, indipendentemente dai livelli di G, Ki-67, ER. Va considerata CT in aggiunta alla OT anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T(pT3/pT4) e dell'N(pN2/pN3).

• Algoritmo 8. Terapia adiuvante della malattia ER + e/o PgR positivi; HER2 +

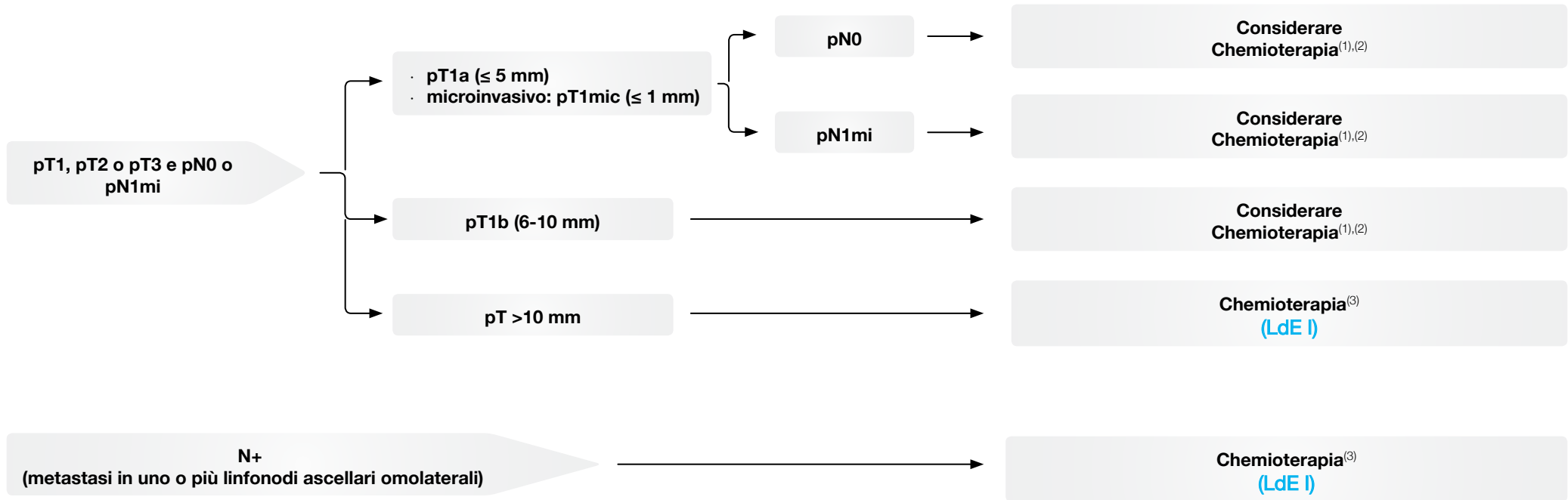
Sono candidati a terapia con Trastuzumab pazienti che overesprimono HER2.



(1) Nei tumori microinvasivi e nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente. Mancano dati da studi prospettici sulla possibilità di combinare il trastuzumab con la sola ormonoterapia adiuvante.

(2) Nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi è indicata terapia con trastuzumab e chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia adiuvante.

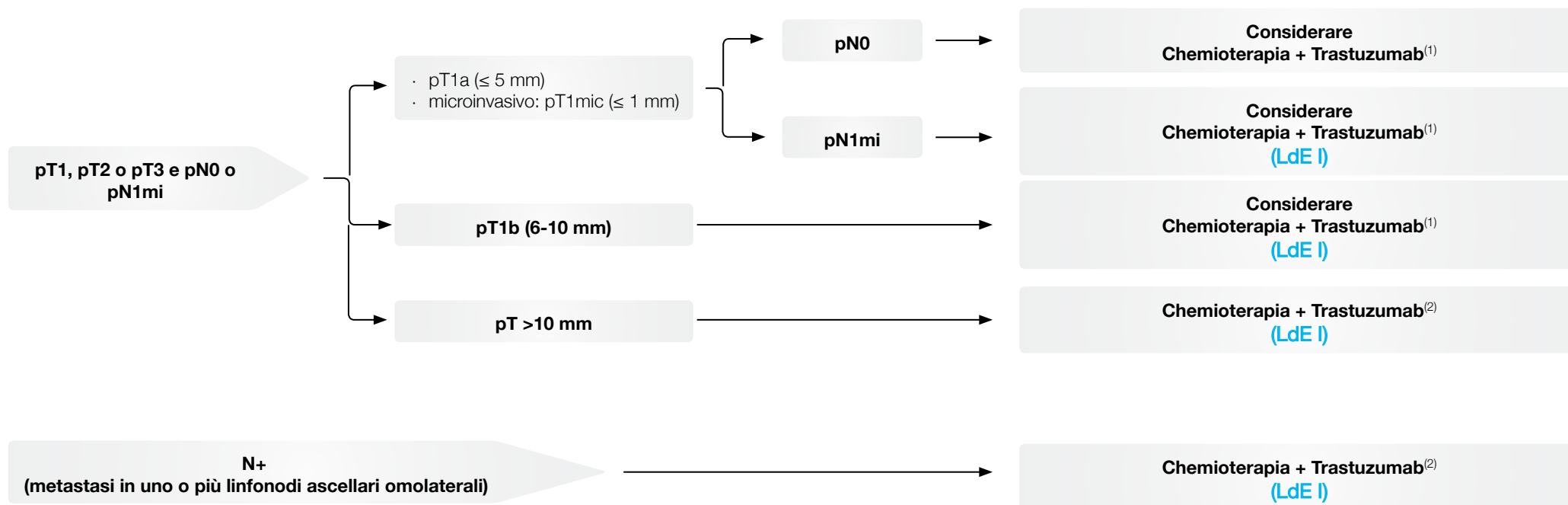
• Algoritmo 9. Terapia adiuvante della malattia ER negativi e PgR negativi; Her2-negativa



(1) Considerare l'utilizzo di chemioterapia adiuvante, se G3 o Ki-67 elevato

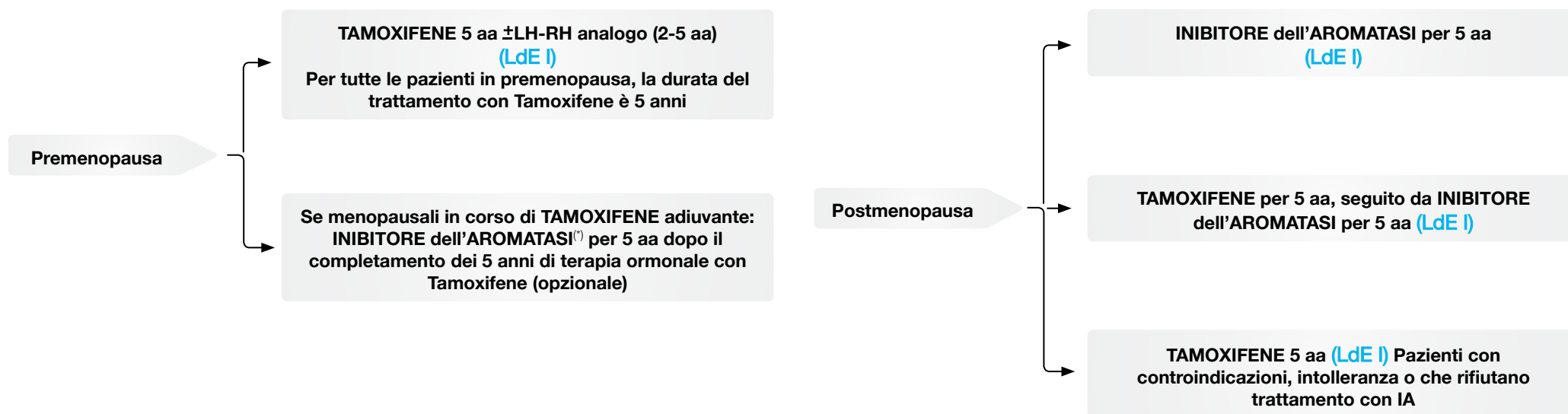
(2) Alcuni tumori "triplo negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e se di dimensioni < 1 cm e linfonodi ascellari negativi (pN0) e in assenza di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.

(3) Per i tumori di diametro >1 cm o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante.



(1) Nei tumori microinvasivi e nei tumori pT1a e pT1b, pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il trastuzumab tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente.

(2) Per i tumori di diametro >1 cm o per i tumori N+, è indicato trattamento sistemico adiuvante con chemioterapia e trastuzumab.



(*) Questa categoria di pazienti non erano incluse nei trials di terapia adiuvante sequenziale con inibitori dell'aromatasi (IA); alcune pazienti che divengono menopausali in corso di trattamento con Tamoxifene vedono ripristinata la funzionalità gonadica in corso di trattamento con IA.

In questo particolare setting di pazienti è consigliabile un attento monitoraggio dell'estradiolo plasmatico e dei livelli plasmatici di FSH, ed in caso di ripresa della funzionalità gonadica, deve essere interrotto il trattamento con IA e ripristinato il Tamoxifene

Per i suddetti motivi non è raccomandato l'utilizzo di inibitore dell'aromatasi upfront, in pazienti in menopausa chemioindotta.

Schemi di chemioterapia adiuvante

CMF classico

Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg per 6 cicli

CMF ev

Ciclofosfamide 600 mg/mq ev gg 1,8; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg per 6 cicli

AC / EC

Adriamicina 60 mg/mq o Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni per 4 cicli

TC

Docetaxel 75 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni per 4 cicli

FEC

Fluorouracile 500 mg/mq; Epirubicina 100 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni per 6 cicli A-CMF o

E-CMF

Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli, seguiti da Ciclofosfamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure da CMF classico per 4 cicli

CEF

Ciclofosfamide 75 mg/mq/die per os gg 1-14; Epirubicina 60 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 500 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg per 6 cicli

AC-P

Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni, per 4 cicli, seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale, per 12 settimane

TAC

Docetaxel 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni, per 6 cicli

FEC-D

Fluorouracile 500 mg/mq; Epirubicina 100 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni per 3 cicli, seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q 21 giorni, per 3 cicli

FEC-P

Fluorouracile 600 mg/mq; Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni per 3 cicli, seguiti da Paclitaxel 100 mg/mq q 7 giorni, per 8 settimane

Schemi di chemioterapia adiuvante comprendenti trastuzumab

AC – P- TRASTUZUMAB^(*)

Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni, per 4 cicli, seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale, per 12 settimane in associazione a trastuzumab settimanale – 4 mg/kg dose di carico alla prima infusione di paclitaxel, e successivamente 2 mg/kg - seguito da trastuzumab settimanale fino a 52 settimane complessive di trattamento; in alternativa, il trastuzumab può essere somministrato al dosaggio di 6 mg/kg ogni 3 settimane, fino al completamento di un anno di terapia

AC-P – TRASTUZUMAB^(*)

Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni, per 4 cicli, seguiti da Paclitaxel 175 mg/mq q 21gg, per 4 cicli, in associazione a trastuzumab settimanale – 4 mg/kg dose di carico alla prima infusione di paclitaxel, e successivamente 2 mg/kg – seguito da trastuzumab settimanale fino a 52 settimane complessive di trattamento; in alternativa, il trastuzumab può essere somministrato al dosaggio di 6 mg/kg ogni 3 settimane, fino al completamento di un anno di terapia

AC – D - TRASTUZUMAB^(*)

Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni, per 4 cicli, seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q 21 gg, per 4 cicli, in associazione a trastuzumab settimanale – 4 mg/kg dose di carico alla prima infusione di docetaxel, e successivamente 2 mg/kg per 11 settimane - seguito da trastuzumab al dosaggio di 6 mg/kg ogni 3 settimane, fino al completamento di un anno di terapia

TC – TRASTUZUMAB (TCH)^(*)

Docetaxel 75 mg/mq; Carboplatino AUC 6 q 21 giorni per 6 cicli in associazione a trastuzumab settimanale – 4 mg/kg dose di carico al I ciclo, e successivamente 2 mg/kg per 17 settimane – seguito da trastuzumab al dosaggio di 6 mg/kg ogni 3 settimane, fino al completamento di un anno di terapia

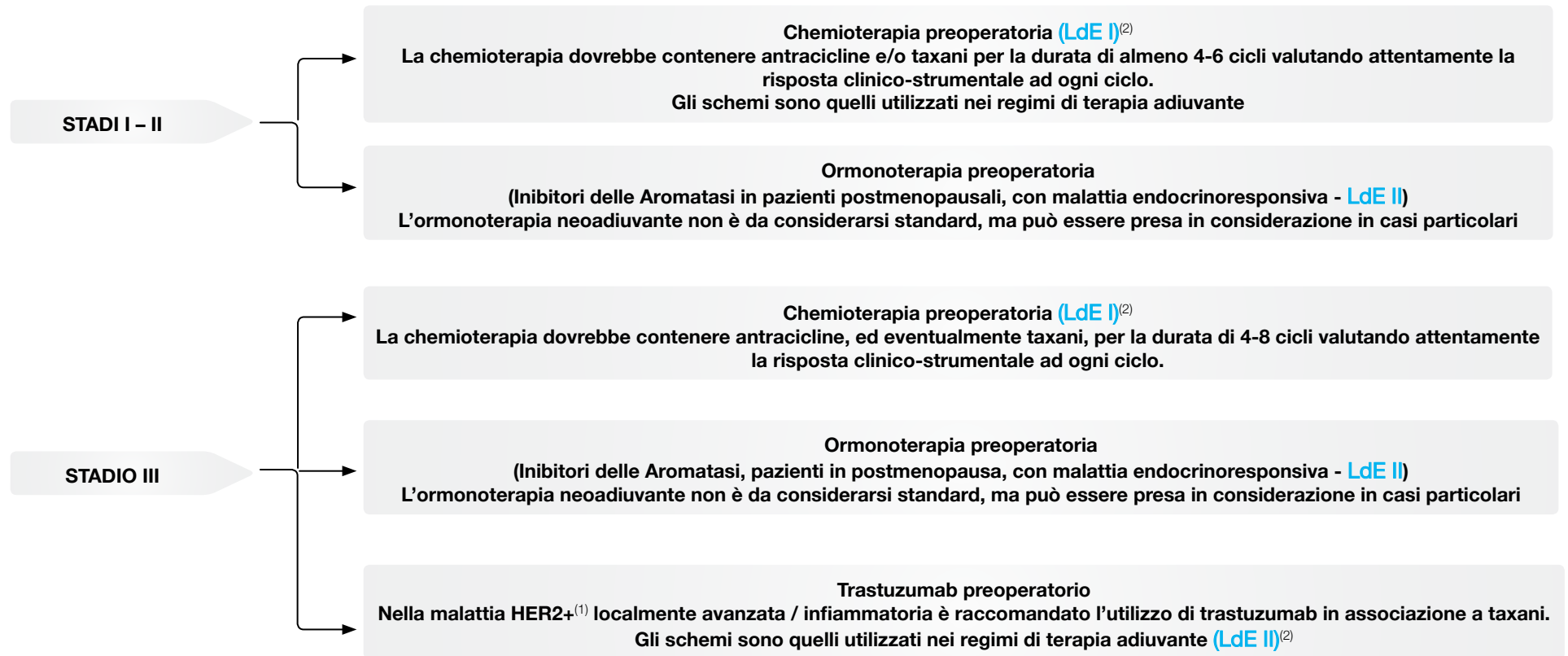
CHEMIOTERAPIA – TRASTUZUMAB^(*)

Chemioterapia adiuvante per almeno 4 cicli, seguita da trastuzumab – 8 mg/kg dose di carico e successivamente 6 mg/kg, ogni tre settimane per complessive 18 somministrazioni (un anno di terapia)

(*) È opportuno il monitoraggio cardiologico (ecocolordoppler cardiaco / miocardioscintigrafia) al basale, ovvero precedente l'inizio della chemioterapia e del trastuzumab, ed ogni 3 mesi in corso di trattamento con trastuzumab

Anche se non chiaramente confermato da studi clinici prospettici, la valutazione dei diversi studi sembrerebbe indicare un maggior beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva e morte, per i trattamenti che prevedono trastuzumab in associazione alla chemioterapia. In particolare, un'analisi ad interim non pianificata dello studio N9831 (che confrontava in pazienti HER2 positive l'efficacia dell'aggiunta alla chemioterapia esclusiva, AC-paclitaxel, di un anno di terapia con trastuzumab sequenziale al termine della chemioterapia, oppure in associazione al paclitaxel e successivamente fino al completamento dell'anno), ha evidenziato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia a vantaggio del braccio di pazienti che aveva ricevuto trastuzumab in associazione alla chemioterapia (paclitaxel) rispetto agli altri due bracci di trattamento.

- Algoritmo 12. Terapia sistemica primaria (preoperatoria) del carcinoma invasivo operabile (stadi I – II) e del carcinoma localmente avanzato o infiammatorio (stadi III)



Note

(1) Nelle pazienti con tumori che presentano una aumentata espressione di HER-2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta del trastuzumab ad una chemioterapia sequenziale con paclitaxel per 4 cicli e FEC per 4 cicli. Lo studio, che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti, è stato chiuso prematuramente con solo 42 pazienti randomizzate per un marcato aumento di pCR osservate con l'utilizzo del trastuzumab (65.2% vs 26%) anche se questo non si è tradotto in un aumento degli interventi conservativi per la difficoltà delle metodiche diagnostiche disponibili ad evidenziare la regressione completa del tumore o per scelta delle pazienti. Nonostante l'aumento di pCR, non vi è dimostrazione di un vantaggio in termini di outcome, soprattutto rispetto all'effettuare trastuzumab successivamente nella fase adiuvante.

Lo studio NOAH nelle pazienti con tumori HER2 positivi localmente avanzati o infiammatori ha confrontato la sola chemioterapia (doxorubicina-paclitaxel x 3 cicli seguita da paclitaxel x 4 cicli seguita da CMF x 3 cicli) con la stessa terapia in combinazione con trastuzumab prima del trattamento locoregionale. L'aggiunta del trastuzumab ha aumentato significativamente la percentuale di pCR sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo di pazienti con la mastite carcinomatosa (38% verso 20%). Il trattamento con trastuzumab veniva continuato dopo la chirurgia ogni 3 settimane per 7 somministrazioni. Lo studio ha inoltre dimostrato un vantaggio assoluto del 15% in sopravvivenza libera da eventi a 3 anni a favore dell'aggiunta di trastuzumab.

Sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotoxicità con i regimi che hanno impiegato il trastuzumab in combinazione con le antracicline nel trattamento primario del carcinoma HER2 positivo, ad oggi, in attesa delle autorizzazioni da parte degli organi regolatori, il regime da preferire consiste nella sequenza antracicline - taxani con il trastuzumab somministrato in concomitanza con i taxani. Globalmente il numero di cicli ottimali è 6-8.

I trattamenti sistemici effettuati successivamente alla chirurgia sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante. Il trattamento ormonale e il trattamento con trastuzumab devono essere effettuati sulla base dei fattori biologici valutati sulla biopsia iniziale poiché tali fattori possono variare dopo chemioterapia neo-adiuvante.

L'utilizzo del Lapatinib (Tyverb®) non è indicato nel trattamento adiuvante e neoadiuvante.

(2) Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia completa (6-8 cicli). Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia postchirurgica va individualizzata.

1.6.3.2. Terapia primaria

L'uso della chemioterapia preoperatoria nei tumori operabili può essere considerata in tutte le pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili in prima istanza a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia.

Nella definizione di malattia "indolente" e malattia "aggressiva" rimane fondamentale il giudizio clinico; si può fare riferimento ai seguenti parametri:

- **malattia indolente:** malattia endocrinosensibile con lungo intervallo libero da malattia, precedente risposta ad ormonoterapia, età > 35 anni, presenza di localizzazioni ossee e/o tessuti molli malattia aggressiva: breve intervallo libero da malattia,
- **malattia aggressiva:** breve intervallo libero da malattia, malattia ormonoresistente e/o HER2 positiva, età < 35 anni, presenza di metastasi viscerali

1.6.3.3. Malattia indolente ER+ / HER2 negativa

Pre-menopausa	Post-menopausa
Ormonoterapia di prima linea 1. LH-RH analogo + TAMOXIFENE (se non effettuato in precedenza) (LdE I) 2. per i trattamenti successivi le indicazioni sono analoghe a quelle delle pazienti in postmenopausa	Ormonoterapia di prima linea 1. Inibitori delle Aromatasi (se non effettuati in adiuvante) (LdE I) 2. Antiestrogeni (fulvestrant, tamoxifene) (LdE I) 3.a Exemestane (se IA non steroidei in adiuvante) 3.b IA non steroidei (se Exemestane in adiuvante)

1.6.3.3.1 Malattia indolente ER + / HER2 +

Pre-menopausa	Post-menopausa
L'impiego di Inibitori delle Aromatasi in associazione a Trastuzumab può rappresentare un'opzione terapeutica, seppure non supportata da evidenze di letteratura.	Inibitori delle Aromatasi (se non effettuati in adiuvante) in associazione a Trastuzumab (LdE I) Inibitori delle Aromatasi (se non effettuati in adiuvante) in associazione a Lapatinib (LdE I)

1.6.3.3.2 Malattia aggressiva HER2 negativa

Pre/Post-menopausa
Polichemioterapia di I linea 1. Polichemioterapia contenente antracicline (se non già effettuate antracicline in adiuvante) (LdE I) 2. Polichemioterapia contenente taxani (se già effettuate antracicline in adiuvante) (LdE I) 3. Polichemioterapia contenente Vinorelbina / 5 Fluorouracile / Capecitabina (LdE II)
Bevacizumab in associazione a Paclitaxel (I linea)
Monochemioterapia 1. Antracicline: Doxorubicina, Epirubicina Doxorubicine Liposomiali 2. Taxani: Docetaxel, Paclitaxel Nab-Paclitaxel (II linea) 3. Antimetaboliti: Capecitabina, Gemcitabina 4. Altri inibitori dei Microtubuli: Vinorelbina Eribulina (III linea) 5. Altri agenti: Ciclofosfamide, Cisplatino, Carboplatino, Etoposide p.o., 5Fluorouracile, Mitoxantrone, Vinblastina

1.6.3.3.3 Malattia aggressiva HER2 +

Pre/Post-menopausa
Trastuzumab in associazione a chemioterapia 1. Trastuzumab in associazione a taxani (docetaxel, paclitaxel) (LdE I) 2. Trastuzumab in associazione a capecitabina (LdE III) Lapatinib in associazione a inibitori dell'aromatasi (pazienti postmenopausali che non hanno ricevuto inibitori aromatasi – sebbene lo studio non avesse incluso pazienti pretrattati con trastuzumab, AIFA permette il trattamento adiuvante con trastuzumab)
Pazienti pretrattati con trastuzumab
1. Lapatinib in associazione a capecitabina (LdE II) 2. Trastuzumab in associazione a capecitabina (LdE II) 3. Trastuzumab in associazione ad altri chemioterapici

NB. La durata ottimale del trattamento con i farmaci antiHER2 non è nota.

1.6.3.4. Terapie di supporto

- **Difosfonati (Zoledronato, Ibandronato, Pamidronato)**

Nei pazienti con metastasi ossee che ricevono terapia sistemica (chemioterapia–ormonoterapia) l'utilizzo dei difosfonati (con supplemento di Calcio citrato 1200-1500 mg/die e vitamina D3 400-800 UI/die) è sempre indicato in caso di lesioni ossee litiche, quando la sopravvivenza attesa è maggiore di 6 mesi ed i valori di creatinina sono inferiori a 3mg/dL - (LdE I). È opportuna una valutazione odontoiatrica ed eventuali interventi, prima di iniziare il trattamento con i difosfonati.

La durata ottimale del trattamento non è stabilita. Il trattamento oltre i 24 mesi può essere continuato solo in casi selezionati, non essendo noti dati di efficacia e tossicità a lungo termine.

- **Fattori di crescita ematopoietici (Eritropoietina, Fattori di crescita granulocitari)**

Sebbene la disponibilità di queste citochine abbia permesso in molti casi di superare la tossicità ematologica sia della linea eritroide che mieloide, tuttavia l'indicazione clinica corretta nell'utilizzo di tali fattori di crescita trova spazio solamente in casi particolari.

1.7. Conservazione della fertilità

Tutte le donne con diagnosi di neoplasia maligna della mammella e di età inferiore a 38 anni devono essere inviate, al momento della diagnosi, per counselling presso un centro specializzato per la fertilità che sia in collaborazione con una Unità diagnostico-terapeutica di Senologia.

Se la donna, adeguatamente informata, desidera preservare la fertilità per una futura gravidanza deve essere attivato subito il percorso individuato e integrato con il trattamento per la neoplasia.

Link

<http://www.ittumori.it/ITA/cura/crioconservazione-tessuto.shtml>

1.8. Prevenzione delle fratture indotte dalle terapie anti-ormonali

Effetto collaterale dell'utilizzo di farmaci inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane) nelle donne in menopausa è la riduzione della massa ossea, che è rapida e rilevante, fino al punto da provocare fratture da fragilità (nell'11% delle pazienti trattate), che impongono in ogni caso l'esecuzione di una serie di esami diagnostici al fine di escludere che non si tratti di metastasi ossee. Le fratture che si sviluppano sono più frequentemente fratture vertebrali e fratture di polso (ma avvengono anche in altri siti scheletrici).

Il recentissimo position paper dell'ESCEO (Società Europea dell'Osteoporosi ed Osteoartrosi), sulla linea delle linee guida della società di oncologia americana (ASCO) riassume ed integra tutte le evidenze prodotte finora e raccomanda l'uso di zoledronato 4 mg e.v. ogni 6 mesi, lasciando tuttavia aperta la possibilità di un trattamento con un farmaco somministrabile per via orale o sottocutanea, sulla base di valutazioni della compliance del paziente alla terapia. Tutte le linee guida e opinioni di esperti concordano sulla necessità di somministrare farmaci antifratturativi per tutta la durata del trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Viene raccomandata un'attenta valutazione del rischio di frattura in tutte le donne per cui si propone una terapia con inibitori dell'aromatasi. Per questo motivo può risultare utile eseguire una densitometria ossea vertebrale e femorale con Dual Energy X-Ray Absorptionmetry (DXA) prima di iniziare il trattamento anti-ormonale e usare l'algoritmo FRAX per la valutazione dei fattori di rischio clinici.

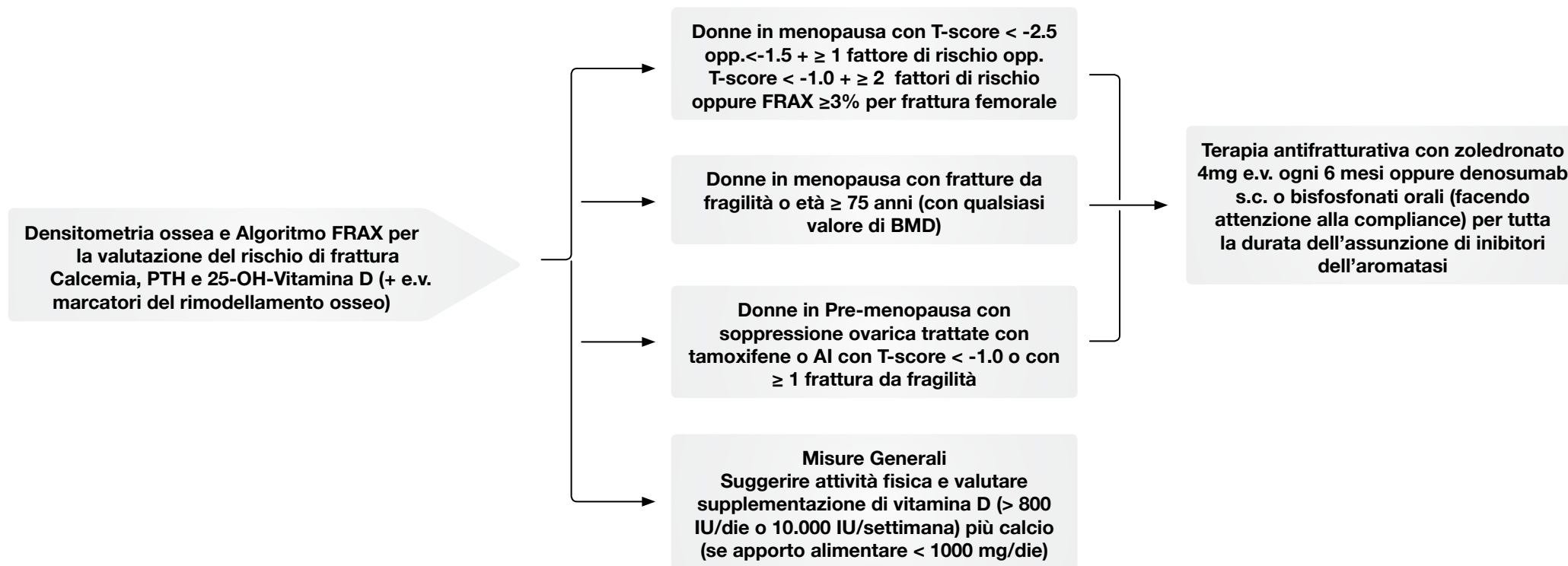
La possibilità di eseguire esami densitometrici (DXA) non è garantita nell'ambito delle esenzioni previste per la patologia neoplastica della mammella. Altrettanto utile è dosare i livelli ematici di calcio, PTH e 25-OH-Vitamina D (eventualmente anche i markers biochimici di osteoformazione o riassorbimento nel caso di risultati dubbi).

Sempre in base al recente position paper ESCEO, tra le donne con diagnosi di tumore mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi, oltre a raccomandare esercizio fisico, supplementazione con vitamina D pari a 10.000 UI a settimana (e con calcio solo se l'apporto alimentare non raggiunge 1000 mg/die), sono sicuramente da avviare a trattamento con farmaci antifratturativi:

1. le donne a partire dai 75 anni di età (con qualsiasi valore di T-score);
 2. le donne in post-menopausa con pregressa frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico);
 3. le donne in post-menopausa con DMD misurata alla DXA vertebrale espresso da un T-score inferiore a -2.5 oppure con T-score inferiore a -1.5 ma con almeno 1 fattore di rischio clinico (apporto alimentare di calcio inferiore a 1000 mg/die; ipovitaminosi D; sedentarietà o immobilità forzata; fumo di sigaretta; menopausa precoce <45 anni; familiarità per fratture femorali; utilizzo di corticosteroidi; patologie o assunzione di farmaci che aumentano il rischio di cadute; patologie che si associano ad osteoporosi);
- d) le donne con T-score appena inferiore a -1.0 ma con almeno 2 fattori di rischio clinico (come sopra);
- e) le donne con carta del rischio FRAX che esprime un rischio di frattura femorale a 10 anni $\geq 3\%$ (o rischio di fratture a 10 anni in altra sede scheletrica $\geq 20\%$);
- f) le donne non ancora in menopausa con soppressione ovarica dovuta alla chemioterapia se il T-score è inferiore a -1.0 oppure se è presente almeno 1 frattura vertebrale o un'altra pregressa frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico e indipendentemente dal T-score).

Appunti

- Algoritmo 13. Algoritmo di riepilogo delle linee guida ESCEO (Osteoporosis International 2012)



Nota

Fattori di rischio: età, storia familiare di fratture, BMI < 20 kg/m², uso di corticosteroidi, fumo, inadeguato apporto alimentare di calcio, scarsa esposizione solare, sedentarietà, tendenza a cadere, malattie che si associano ad osteoporosi.

L'attuale regolamentazione (Nota AIFA 79) non prevede la rimborsabilità dei farmaci antifratturativi alle donne con tumore al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi.

• Algoritmo 14. Carcinoma in gravidanza

1° Trimestre		
Valutare insieme alla paziente la possibilità dell'interruzione di gravidanza		
Intervento chirurgico	Terapia sistemica	RT
Mastectomia (totale, skin o nipple-sparing) Biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia ascellare a seconda dello stato linfonodale	Inizio della chemioterapia nel 2° trimestre Eventuale ormonoterapia dopo il parto	Eventuale trattamento dopo il parto
2° Trimestre		
Intervento chirurgico	Terapia sistemica	RT
Intervento conservativo Mastectomia (totale, skin o nipple-sparing) Biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia ascellare a seconda dello stato linfonodale	Chemioterapia neoadiuvante Chemioterapia adiuvante Eventuale ormonoterapia dopo il parto	Eventuale trattamento dopo il parto
3° Trimestre		
Intervento chirurgico	Terapia sistemica	RT
Intervento conservativo Mastectomia (totale, skin o nipple-sparing) Biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia ascellare a seconda dello stato linfonodale	Chemioterapia adiuvante Eventuale ormonoterapia dopo il parto	Eventuale trattamento dopo il parto

1.9. Follow-up

Indicatore 15-16

Follow-up	
Esame clinico	Semestrale per i primi 5 anni e poi annuale
Mammografia	Annuale per i primi 10 anni poi biennale se dopo i 50 anni di età
In terapia con Tamoxifene	Visita ginecologica ed ecografia trans-vaginale annuale se non isterectomizzate
In terapia con Inibitori dell'aromatasi o pazienti con menopausa precoce indotta dalla terapia	Valutazione dello stato dell'osso (MOC) prima dell'inizio della terapia e dopo periodicamente
Attività fisica e controllo del peso corporeo	

Lo scopo del follow-up nel carcinoma mammario è quello di diagnosticare precocemente le recidive locali, di controllare i disturbi causati dalla terapia e di offrire un supporto psicologico alle pazienti. Ogni paziente operata per carcinoma mammario deve essere adeguatamente educata a riconoscere eventuali sintomi legati ad una possibile ripresa di malattia come pure quelli connessi col trattamento.

Gli studi clinici randomizzati e la maggior parte di quelli retrospettivi hanno mostrato che lo screening continuativo delle metastasi a distanza non ha alcuna influenza sulla sopravvivenza

delle donne con carcinoma mammario. Se è vero che gli studi randomizzati sono stati condotti prima dei progressi più recenti nella diagnosi e nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, non esistono tuttavia evidenze che dimostrino una più lunga sopravvivenza o una migliore qualità di vita diagnosticando più precocemente le metastasi a distanza. Un follow-up più intensivo potrebbe essere giustificato soltanto nelle pazienti HER2 positive vista la potenzialità curativa delle terapie anti-HER2 ma non ci sono studi randomizzati che sostengono tale suggerimento.

Le linee guida delle maggiori società scientifiche internazionali e della Consensus Conference di St. Gallen (2011), in assenza di sintomi e segni, non raccomandano quindi l'esecuzione periodica degli esami strumentali e di laboratorio.

1.9.1. Chirurgia conservativa

In questa categoria di pazienti il tasso di recidive è sostanzialmente costante nei primi 10 anni dall'intervento (0,5-1% per anno) modificandosi soltanto il tipo di recidiva (prevalenza delle recidive "vere" nei primi 5 anni; prevalenza dei "secondi tumori" nel secondo quinquennio). Le pazienti con un cancro in una mammella hanno un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia nella mammella controlaterale con un'incidenza di 0,3-0,4% per anno. Pertanto la possibilità di diagnosticare una ripresa di malattia loco-regionale curabile è di circa 1-1,5% per anno nei primi 10 anni. L'esame clinico sarà semestrale nei primi 5 anni e annuale da 5 a 10 anni. La mammografia avrà cadenza annuale per i primi 10 anni o se la paziente ha meno di 50 anni di età. Successivamente questa avrà cadenza biennale.

In casi di iperplasia atipica (ADH o ALH), di carcinoma in situ (duttale o lobulare), la frequenza dei controlli sarà la stessa di quanto avviene per i carcinomi infiltranti, tranne che per l'esame clinico, che sarà annuale già nei primi 5 anni.

Per la sua bassa specificità, l'uso routinario dell'ecografia mammaria ed ascellare, non è raccomandato nel follow-up delle pazienti operate di carcinoma della mammella. In caso di mammelle dense, l'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia è invece consigliabile.

Non ci sono studi che hanno dimostrato un beneficio in termini di prognosi e di trattamento da giustificare l'utilizzo della RM come esame da eseguire nel follow-up nelle donne asintomatiche operate per carcinoma della mammella. La maggior parte delle recidive diagnosticate durante il follow-up sono confermate dalle tecniche di imaging convenzionali e dalla core biopsy. Nel ristretto numero di casi in cui è difficile escludere una recidiva locale attraverso gli esami convenzionali la RM può essere indicata data la sua alta sensibilità per la rilevazione di una recidiva o di residuo di malattia anche nel periodo postoperatorio o post trattamento radioterapico. La RM è una metodica riconosciuta ed accurata nella diagnosi differenziale tra cicatrice chirurgica e recidiva di malattia con tassi di sensibilità del 90-100% e di specificità del 89-92%. Risultati rilevanti con un tasso del 100% di accuratezza sono stati riportati in pazienti con recidiva parietale post mastectomia con imaging convenzionale sospetto.

Se l'imaging convenzionale mostra un alto sospetto di recidiva e l'esame micro biotico può essere eseguito la RM non deve essere utilizzata come alternativa alla core biopsy (LdE IV).

In presenza di indagini diagnostiche convenzionali inconclusive e quando l'esame micro biotico non può essere eseguito o ritenuto inconclusivo l'uso della RM è indicato (LdE III, GdR A).

1.9.2. Mastectomia

Nelle pazienti operate di mastectomia circa il 90% delle recidive loco-regionali si manifesta entro i primi 5 anni, con un picco a 2 anni dall'intervento. Per questo motivo, nei primi 5 anni è opportuno l'esame clinico semestrale e la mammografia annuale della mammella residua. Tra i 6 e i 10 anni dall'intervento i controlli clinici e mammografici avranno cadenza annuale. Successivamente la mammografia sarà biennale a meno che la paziente non abbia meno di 50 anni di età.

In caso di mastectomia bilaterale, è consigliato un controllo clinico semestrale nei primi 5 anni e annuale in seguito.

Tipologia e cadenza degli esami di controllo consigliati nelle pazienti operate per carcinoma mammario

Anni dall'intervento	Esame clinico	Mammografia
1-5 anni	Semestrale	Annuale
6-10 anni	Annuale	Annuale

1.9.3. Disturbi e problemi più frequenti in corso di follow-up

Il trattamento del carcinoma mammario può indurre una serie di disturbi connessi con la terapia

Principalmente tali disturbi sono da riferire ad una menopausa precoce indotta dalla chemio e/o dalla ormonoterapia o da trattamenti antiestrogenici prolungati (tamoxifene o inibitori dell'aromatasi). Una immediata consulenza ginecologica è consigliabile in presenza di perdite ematiche vaginali.

Non è indicata viceversa l'esecuzione periodica dell'ecografia trans-vaginale e della biopsia endometriale.

Le pazienti in terapia con inibitori dell'aromatasi o con menopausa precoce iatrogena dovrebbero essere monitorate periodicamente (vedi "1.9. Follow-up" pag. 53). Il rischio di malattia cardiovascolare associato a radioterapia sulla parete toracica a sinistra o a specifici trattamenti chemioterapici (antracicline-trastuzumab) deve essere considerato in pazienti che presentino disturbi cardiovascolari.

Disturbi psicologici spesso si slatentizzano o si rendono manifesti durante il follow-up, come pure limitazioni funzionali che potrebbero determinare disabilità.

La chirurgia ricostruttiva e oncoplastica richiede spesso interventi correttivi allo scopo di migliorare la qualità di vita delle pazienti.

Tutti questi disturbi o sequele dei trattamenti devono essere riconosciuti durante le visite di follow-up e adeguatamente trattati.

Disturbi più frequenti in corso di follow-Up

- Vampate di calore
- Perdita della libido
- Dispareunia
- Artralgie o dolori muscoloscheletrici
- Disfunzioni cognitive
- Depressione
- Fatigue
- Aumento del peso
- Osteopenia/osteoporosi
- Malattie cardiovascolari
- Trombosi
- Insufficienza cardiaca

1.10. Trattamento delle recidive loco-regionali

Vengono considerate recidive loco-regionali:

- Nodulo intramammario dopo chirurgia conservativa.
- Noduli sottocutanei e cutanei nell'area della parete toracica sede della mastectomia (recidiva parietale).
- Interessamento linfonodale della regione sopra-claveare, ascellare e mammaria interna.

Recidiva intramammaria dopo terapia conservativa

La terapia di scelta in caso di recidiva intramammaria è rappresentata dalla mastectomia (totale con o senza ricostruzione, nipple/skin sparing). L'intervento di chirurgia conservativa iterativa, che permette il mantenimento della mammella, è possibile ma solo di fronte a casi selezionati:

- recidiva paracatritiale
- recidiva tardiva
- rapporto volume recidiva/volume mammella che permetta una exeresi adeguata con buon risultato estetico.

In caso di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia, il trattamento privilegia l'asportazione chirurgica. La reirradiazione in toto della ghiandola è sconsigliato in quanto, a prescindere dal controllo locale, gli esiti tardivi del trattamento possono produrre danni e compromettere il risultato cosmetico.

La reirradiazione di una parte della ghiandola è anch'essa accompagnata da alterazioni locali e i risultati in termini di controllo locale non sembrano superiori a quelli ottenibili con la chirurgia demolitiva. In caso di recidiva infiltrante su conservativa e biopsia linfonodo sentinella dovrà essere valutata la possibilità di ripetere la biopsia del linfonodo sentinella o eseguire una dissezione ascellare. **(LdE V, GdR B)**

Le indicazioni per le neoplasie intraduttali sono le medesime introducendo la radioterapia per le pazienti non sottoposte a questa terapia dopo il primo intervento chirurgico conservativo e la biopsia del linfonodo sentinella nei casi di recidiva infiltrante.

Recidiva parietale

In caso di nodulo unico, l'asportazione chirurgica precede l'irradiazione della parete e consente una maggiore possibilità di controllo locale. In caso di noduli multipli o di linfangite, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta.

Il volume da irradiare è rappresentato dalla parete toracica comprendendo ampiamente la sede della ricaduta. L'irradiazione contemporanea delle stazioni linfonodali di drenaggio deve essere valutata caso per caso in funzione del rischio di ulteriore evoluzione in tali sedi e della tolleranza ai trattamenti somministrati in associazione con la radioterapia.

Recidiva ascellare

Il trattamento di scelta se è attuabile è la chirurgia. La radioterapia trova indicazione solo in caso di inoperabilità della lesione o dopo trattamento chirurgico non radicale o su

residuo di malattia dopo chemioterapia. Il volume da irradiare è rappresentato dall'ascella in toto e dalla regione sopra-claveare.

Recidiva sopraclaveare e/o della catena mammaria interna

Il trattamento locale di queste recidive è affidato alla radioterapia in quanto la chirurgia ha scarse possibilità di intervenire in maniera radicale. Il volume da irradiare è rappresentato dalla regione sovra-claveare fino all'apice dell'ascella e dalle catene mammarie interne. La dose da somministrare varia da 50 a 60 Gy.

1.11. Supporto psicologico

Le fasi di malattia in cui appare necessaria la presenza dell'operatore psiconcologo (psichiatra, psicologo clinico) al fine di approntare eventuali interventi in ambito senologico sono le seguenti:

1. il periodo precedente l'intervento chirurgico (3-4 sett.);
2. il periodo immediatamente successivo al responso dell'esame istologico;
3. il periodo dei trattamenti: in particolare la fase di pianificazione ovvero immediatamente prima dell'inizio degli stessi;
4. in corso di follow-up, a conclusione dei trattamenti;
5. in ogni caso di progressione o di recidiva di malattia.

Gli interventi psiconcologici vanno dalla consulenza psiconcologica in reparto in regime di degenza ordinaria o di Day Hospital, all'assessment psicodiagnostico ambulatoriale presso strutture dedicate (C.O.R.D.), alla presa in carico vera e propria. Hanno come obiettivo da un lato la valutazione delle condizioni psichiche, dell'assetto adattativo (c.d. strategie difensive) e delle eventuali componenti psicorganiche, dall'altro la strutturazione di una relazione terapeutica "di sostegno".

All'assessment psicodiagnostico possono essere d'ausilio i reattivi psicodiagnostici (test) per la valutazione delle condizioni psichiche e della qualità di vita al momento. Il ricorso ai test deve essere moderato per il rischio di stigmatizzazione psichiatrica, comunemente associata all'utilizzo degli stessi: vanno pertanto preferiti strumenti agili e brevi e per i quali esistano validazioni in lingua italiana (come ad es.: HADS, PDI, SF-36, NEQ di autosomministrazione e DCPR di eterosomministrazione). È da preferire l'utilizzo di test solo all'interno di una relazione terapeutica che si sia già strutturata o che si vada strutturando. La S.I.P.O. (Società Italiana di Psico-Oncologia) sta ultimando la validazione italiana del DT (Termometro del Distress), strumento di autosomministrazione per il riscontro della percezione da parte del paziente della propria condizione psicologica e dei propri bisogni. Lo strumento, quando validato, dovrebbe caratterizzarsi per una grande agilità e facilità d'uso, per la possibilità d'essere inserito nella cartella medica come riscontro settimanale delle condizioni del paziente e per il rischio molto basso di stigmatizzazione psichiatrica.

La relazione terapeutica vera e propria può caratterizzarsi per un intervento a tipo "psicoterapia breve in fase di crisi" (in particolare nelle fasi 2 e 3 di cui al paragrafo precedente) o per una presa in carico di più ampio respiro (psicoterapia strutturata) basata essenzialmente sull'ascolto empatico e sul fornire risposte a specifiche problematiche emergenti durante il

percorso assistenziale (intervento strategico), a seconda cioè delle condizioni della paziente, delle richieste della stessa, dei suoi familiari, in particolare dell'eventuale care giver, e dell'equipe curante: un esempio caratteristico in questo senso sono gli interventi a tipo psicoterapia breve nelle fasi di compromissione della compliance ai trattamenti antitumorali. In relazione al rilievo in ambito senologico delle problematiche inerenti le modificazioni dello status e del ruolo della paziente all'interno dei microsistemi da un lato e il frequente coinvolgimento dell'immagine corporea dall'altro (con le comuni implicazioni a carico della sessualità), va considerata costantemente l'opportunità di un coinvolgimento dei familiari ed in particolare del partner nell'ambito del setting della presa in carico.

Una particolare attenzione va dedicata infine alla richiesta di counseling familiare: va infatti posto prioritariamente l'accento alla decodifica dell'istanza. È infatti di comune riscontro, alla base della richiesta stessa, del bisogno di una più ampia comunicazione dei familiari con l'equipe curante (ad es.: sull'evoluzione della malattia e/o sulle incognite legate al prosieguo dell'iter assistenziale a domicilio). In questi casi il ruolo dello psiconcologo deve limitarsi al riconoscimento delle eventuali criticità relazionali e della promozione di una comunicazione familiari/equipe curante più adeguata ai bisogni della paziente e più in generale del percorso assistenziale che la riguarda direttamente. Spetta altresì direttamente all'azione dello psiconcologo il sostegno dei familiari e/o del care giver nella definizione e costituzione, per gli stessi, di ruoli adeguati ai bisogni della paziente e più in generale del suo percorso assistenziale.

Per quanto concerne l'utilizzo di sostanze ad azione psicotropa, la scelta del farmaco, sia esso una benzodiazepina, un antidepressivo o un farmaco ad azione antipsicotica, deve essere improntata essenzialmente alla tollerabilità nei confronti dell'insorgenza di eventuali effetti collaterali, alle interazioni farmacologiche fra terapia psicofarmacologica e chemioterapie ed agli effetti specifici della sostanze psicotrope sulla cenestesi; ad es., sono da evitare antidepressivi con effetto ipossessizzante e/o con elevato rischio di effetti gastrointestinali che possono sommarsi agli effetti della chemioterapia.

Pertanto:

- trattamento con benzodiazepine limitato a brevi periodi e a dosi ridotte;
- preferenza per terapie antidepressive a base di SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina), dando la precedenza alle molecole a minor rischio di iperprolattinemia (escitalopram, citalopram). È inoltre da raccomandare la costante monitoraggio dell'equilibrio idroelettrolitico, metabolico, emocoagulativo per i rispettivi rischi di iponatremia, iperglicemia, aumento del PTT;
- evitare sostanze antidepressive a rischio per interazioni farmacologiche (ad esempio bupropione in corso di trattamento con Tamoxifene: rischio di riduzione della sua efficacia).
- utilizzo degli antipsicotici limitato alle sole condizioni di reale necessità (ad es. stato di Delirium secondo il DSM IV TR) dando la preferenza a sostanze a basso rischio di iperprolattinemia e/o leucopenia/pancitopenia

Appare in ogni caso opportuno evitare, per quanto possibile, un trattamento psicofarmacologico come primo atto della relazione terapeutica, per scongiurare il rischio della già citata stigmatizzazione nello status di malata psichiatrica. È ben noto infatti come l'esito della stigmatizzazione stessa sia il rifiuto alla presa in carico psicoterapeutica da parte

del paziente oncologico se non addirittura il rifiuto della valutazione psicodiagnostica. È da raccomandare, in tal senso, l'eventuale utilizzo di una terapia psicofarmacologica *dopo* che si sia strutturata una "relazione d'aiuto" vera e propria (trattamento c.d. *integrato* ed in particolare *sequenziale*).

1.12. Riabilitazione

Indicatore 17a-b

1.12.1. Indirizzi per l'intervento riabilitativo nelle donne operate per patologia tumorale al seno

La presa in carico riabilitativa delle donne operate per patologia tumorale al seno rappresenta un elemento del percorso di cura, che ha l'obiettivo di creare le condizioni per una migliore qualità della vita della paziente attraverso la riduzione programmata delle limitazioni funzionali che potrebbero determinare disabilità.

Inoltre consente un intervento globale che valorizza una visione multifattoriale inserendo la paziente in un percorso riabilitativo di cui vengono definiti gli obiettivi e le caratteristiche dell'intervento.

L'équipe multiprofessionale, che effettua la presa in carico, in stretto collegamento con le altre discipline coinvolte, ha lo scopo di perseguire: l'informazione condivisa e consapevole della paziente, l'aspetto educativo relazionale, la gestione preventiva di possibili esiti, la gestione diretta di segni e sintomi costituenti lo specifico patologico e lo specifico disfunzionale.

Il setting riabilitativo si estrinseca in:

Fase preoperatoria

Obiettivi

- Informare la paziente sulle possibili strategie di recupero funzionale (libretto informativo)
- Sostenere la paziente
- Valutare alcuni parametri funzionali dell'arto superiore ed in modo particolare la presenza di limitazioni funzionali dovute a patologie pregresse e/o concomitanti

La valutazione funzionale preoperatoria è particolarmente indicata nelle ricostruzioni con trasposizione di lembi mio-cutanei.

Fase postoperatoria

È distinta in due periodi:

1. *acuto* – relativo al periodo della degenza ospedaliera;
2. *post-acuto* – relativo ai 40-60 giorni successivi alla dimissione ospedaliera.

Il trattamento riabilitativo post-operatorio deve essere iniziato il più precocemente possibile. La presa in carico delle pazienti dovrebbe essere avviata fin dal giorno

successivo all'intervento e durare per tutto il periodo del ricovero da proseguire anche a dimissione avvenuta dal centro oncologico.

Le complicanze più frequenti in relazione all'intervento oncologico e/o ricostruttivo sono:

il dolore, la riduzione della mobilità articolare (ROM) del cingolo scapolo-omeroale, le alterazioni posturali, le lesioni nervose periferiche, le fibro-linfosclerosi, le linfangiti e linfedema, il senso di oppressione toracica, le aderenze/fibrosi capsulari periprotesiche, le aderenze peri e cicatriziali.

In particolare l'intervento riabilitativo deve essere attivato in tutti i casi di:

- mastectomia con o senza linfadenectomia
- linfadenectomia ascellare
- ricostruzione immediata o differita
- ogni qual volta il medico specialista lo ritenga necessario

La *valutazione funzionale* comprende:

1. R.O.M attivo e passivo del complesso articolare di spalla
2. test muscolari dei muscoli potenzialmente compromessi e/o da trasportare:
 - gran dentato
 - grande e piccolo pettorale
 - gran dorsale
 - retto addominale
3. valutazione di deficit a carico del sistema nervoso periferico, con particolare attenzione alle sensibilità dell'arto superiore e della zona toracica interessata
4. misurazione antropometrica degli arti superiori e caratteristiche dell'edema
5. valutazione del dolore con scala analogico-visiva (V.A.S)
6. valutazione delle cicatrici: (aderenti, retraenti, ipertrofiche, cheloidee)
7. valutazione posturale
8. valutazione funzionale globale

Gli *obiettivi del trattamento* riabilitativo sono:

- la rilevazione dei bisogni/problemi di salute
- adeguata informazione della paziente
- educazione al controllo della sintomatologia dolorosa
- facilitazione all'espansione dell'emitorace interessato
- prevenzione degli atteggiamenti posturali viziati
- prevenzione e controllo dell'instaurarsi di aderenze cicatriziali
- prevenzione delle retrazioni mio-cutanee, mio-tendinee e mio-fasciali
- recupero dell'escursione articolare dei cingoli scapolo-omeroale e scapolo-toracico
- educazione alla auto-prevenzione delle complicanze tardive con particolare riferimento al linfedema.

Le *modalità operative* sono:

- ascoltare e dialogare con la paziente, informando e spiegando quelle che sono le normali risposte dell'organismo, fornendo anche istruzioni all'autotrattamento
- esercizio terapeutico per la funzione respiratoria
- corretto posizionamento (per diminuire la tensione muscolare e il dolore, per prevenire la linfosclerosi, la tensione dei linfatici e per favorire il drenaggio linfatico)
- mobilitazione, esercizi in rilasciamento per agire sulla componente muscolare, fasciale, cutanea e linfatica
- esercizi per l'arto superiore finalizzati all'insegnamento di semplici attività di auto-mobilitazione da ripetere più volte nell'arco della giornata
- presa di contatto con la zona operata e il trattamento delle cicatrici, prima con manovre di scollamento della zona operata, poi alla rimozione dei punti con il trattamento della cicatrice per evitare le aderenze e la fibrosi post-operatoria
- informazione della paziente riguardo le possibili complicanze, gli esercizi da eseguire a domicilio e le attenzioni da avere nei confronti dell'arto operato.

Fase degli esiti tardivi

Questa fase si può collocare temporalmente trascorsi i 60 giorni dall'intervento chirurgico.

Le più frequenti problematiche d'interesse riabilitativo che riscontriamo in questa fase sono: il dolore della parete toracica e/o dell'arto superiore, legati ad un'anomala organizzazione delle cicatrici con formazione di neurinomi del nervo intercostobrachiale; la capsulite adesiva della spalla e altre problematiche articolari; sofferenze del plesso brachiale, esiti posturali e il linfedema.

L'**edema linfatico** rimane oggi l'esito cronico più importante per le donne operate, anche se si presenta con una frequenza inferiore rispetto al passato.

L'ampia incidenza riscontrata in letteratura, dal 7 all'82%, è dovuta ai diversi criteri di misurazione, classificazione e raccolta dati. L'incidenza e l'entità del linfedema risultavano più elevate quando la chirurgia era ampiamente demolitiva e la radioterapia veniva indirizzata sulla catena mammaria interna, sull'ascella e sulla regione sovraclaveare.

L'edema viene classificato in lieve, moderato, grave, gravissimo con lesione del plesso brachiale.

L'**edema lieve** è molle, recede con il riposo notturno e insorge generalmente a breve distanza dall'intervento chirurgico o radioterapico, presenta una differenza di diametro con l'arto contro-laterale sano di 1-3 cm. La cute mantiene l'elasticità e non si evidenziano lesioni trofiche; la fovea è positiva ma rientra subito. La paziente non riferisce episodi precedenti di linfangiti.

In questi casi l'intervento riabilitativo prevede una maggiore attenzione all'educazione preventiva finalizzata alla cura dell'arto, al corretto posizionamento insegnando posture ed esercizi drenanti e, a discrezione degli specialisti, il linfodrenaggio manuale (LDM) con bendaggio elastocompressivo.

L'**edema moderato** è duro-elastico, non recede con il riposo notturno, presenta una differenza di diametro con l'arto controlaterale sano di 3-5 cm. La cute perde d'elasticità, la fovea è positiva e stabile. Il paziente può riferire episodi di linfangite. Ci può essere alterata funzionalità dell'arto. In questi casi l'intervento fisioterapico è così strutturato:

- linfo-drenaggio manuale (LDM)+bendaggio elastocompressivo+guaina elastica confezionata su misura +esercizi da eseguire con la compressione; e/o
- linfo-pessoterapia sequenziale preceduta da manovre di apertura secondo LDM + guaina elastica confezionata su misura.

L'**edema grave** è duro, non recede con il riposo notturno e presenta una differenza di diametro con l'arto controlaterale sano maggiore di 5 cm. La cute ha perso d'elasticità, la fovea è profonda e stabile. La funzionalità dell'arto è modificata con limitazione dei movimenti in rapporto all'aumento di peso dell'arto ed alla fibrosi. L'intervento riabilitativo è così articolato:

- linfo-drenaggio manuale (LDM)+bendaggio elastocompressivo+guaina elastica confezionata su misura +esercizi da eseguire con la compressione; e/o
- linfo-pessoterapia sequenziale preceduta da manovre di apertura secondo LDM.

L'**edema gravissimo con interessamento del plesso brachiale**: in questo caso il quadro clinico è complicato dall'interessamento del plesso brachiale.

Il programma riabilitativo è come sopra con l'aggiunta di ausili di supporto per l'arto paretico/plegico.

Vogliamo sottolineare che l'approccio terapeutico-riabilitativo al linfedema è globale sia perché vede coinvolte più figure professionali e combina le seguenti modalità operative:

- linfo-drenaggio manuale (Vodder, Foldi, Asdonk, Leduc, Bouchet, Casley-Smith);
- terapia elasto-compressiva (bendaggio e guaina contenitiva personalizzata);
- terapia meccanica pressoria sequenziale;
- esercizi drenanti da eseguire in compressione e posture drenanti;
- educazione alla cura dell'arto (opuscolo informativo);
- programma di rivalutazione a distanza (follow-up).

La valutazione della paziente dovrà sempre prevedere un approccio diagnostico multidisciplinare per escludere eventuali riprese di malattia

1.12.2. Complicanze da chemio/radioterapia

La maggiore attenzione per la qualità della vita delle pazienti sottoposte a trattamenti post-chirurgici, ha migliorato ad un tempo la qualità delle cure ed introdotto interventi di sostegno mirati alla riduzione degli effetti collaterali di chemio e radioterapia. Ciò ha notevolmente aumentato la tolleranza delle pazienti nei confronti dei trattamenti oncologici. È tuttavia importante ricordare quanto la riabilitazione può essere incisiva in questo periodo, non solo per monitorare la capacità funzionale delle persone, ma anche per promuovere abitudini motorie, posturali e modelli respiratori che permettano un maggior risparmio energetico, una

migliore gestione delle proprie capacità, la prevenzione di danni da ipomobilità, ed ancora, un maggior controllo sui disagi possibili e sullo stress.

Sinteticamente elenchiamo le più comuni problematiche, di interesse riabilitativo, conseguenti a trattamenti chemio e radioterapici.

La **chemioterapia** può temporaneamente ridurre forza e resistenza allo sforzo; può dare neurotossicità fino alla paralisi di alcuni gruppi muscolari; la fatigue è in sé causa di perdita della funzione.

Sottoporsi a **radioterapia** può danneggiare la cute e determinare un senso di fatica. Il trattamento radiante può riacutizzare la sintomatologia dolorosa intramammaria.

L'intervento riabilitativo in questa fase prevede:

- Trattamenti mirati al controllo del dolore
- Programmi personalizzati mirati a conservare la forza e la resistenza allo sforzo muscolare attraverso esercizi aerobici progressivi
- Attività mirate alla educazione/rieducazione degli equilibri posturali e dello schema corporeo statico e dinamico
- Monitorizzazione dell'insorgenza e/o dell'aggravarsi del linfedema

1.12.3. Indirizzi per il trattamento delle pazienti in fase terminale

Nella fase delle cure palliative, in accordo con quanto proclamato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, lo scopo principale dell'intervento sanitario è il raggiungimento della migliore qualità di vita possibile sia per la persona affetta da malattia avanzata, sia per i suoi familiari.

L'approccio terapeutico non si fermerà alla sfera dei bisogni fisico-meccanici ma sarà di tipo olistico. Sia che le persone siano seguite a domicilio oppure negli "hospice", l'intervento riabilitativo riveste ancora un ruolo di sostegno al fine di mantenere il più possibile l'autonomia desiderata o cercare il progressivo adattamento alla modificazione dello stato di salute.

Ogni programma riabilitativo, ogni raccomandazione o adozione di soluzioni è da considerarsi temporaneo in questa fase data la possibile repentina modificazione dello stato della paziente. Sarà quindi necessario riadattare l'intervento al mutare delle condizioni cliniche, talvolta prevedendo l'evoluzione della situazione per prevenire i possibili problemi.

Il progetto e programma riabilitativo dovrebbe essere concordato nell'ambito delle attività della équipe terapeutica: "cosa proporre", "cosa fare" e, soprattutto, "cosa non fare". È da evitare l'applicazione di protocolli rigidi a favore di un'insieme di attività frutto di scelte concordate.

Il progetto stesso deve poter essere condiviso con la persona interessata, con i familiari e con gli altri operatori del team anche al fine di garantire omogeneità e coerenza dei comportamenti in un contesto di trasparenza e rispetto di tutti i soggetti coinvolti.

È molto importante che ci sia un continuo ed efficace scambio di informazione all'interno del team sia per comprendere le scelte prioritarie quali la tempestività dell'intervento riabilitativo oppure la sospensione dello stesso.

1.12.4. Centri di terapia del dolore e cure palliative in toscana

Link

http://www.regione.toscana.it/regione/multimedia/RT/documents/1239096443874_centriToscana.pdf

1.13. Diagnostica genetica e gestione clinica del carcinoma familiare della mammella-ovaio

Criteri di accesso alla consulenza e al test genetico		
BRCA	A prescindere dalla storia familiare	Pazienti con tumore giovanile della mammella (prima dei 36 anni)
		Donne affette da neoplasia della mammella e dell'ovaio
		Uomini affetti da tumore della mammella a qualsiasi età
Con familiarità		Almeno due parenti di primo grado ^(*) affette da neoplasia della mammella prima dei 50 anni o neoplasia della mammella bilaterale o neoplasia dell'ovaio
		Almeno tre parenti di primo grado ^(*) affette da neoplasia della mammella a qualsiasi età
TP53	Almeno 3 parenti di primo grado affetti da neoplasie tipiche (2 su 3 prima dei 45 anni)	Tumori della mammella giovanile
		Sarcomi dell'osso o dei tessuti molli
		Neoplasie cerebrali
		Carcinomi della corteccia surrenalica

(*) Per parenti di primo grado si intendono sorelle, madre e figlie, zia e nipote per via paterna.

1.13.1. Genetica e neoplasie della mammella e dell'ovaio

Il carcinoma della mammella è una malattia multifattoriale alla cui insorgenza partecipano fattori di rischio di tipo genetico e ambientale.

Per quanto riguarda i fattori di rischio di tipo genetico, ad oggi sono noti tre geni, TP53, BRCA1 e BRCA2, responsabili di forme autosomiche dominanti di predisposizione allo sviluppo della neoplasia mammaria e/o ovarica definite ad "alta penetranza" in quanto mutazioni in questi geni conferiscono un aumento significativo del rischio di sviluppare la neoplasia. Inoltre, un aumento del rischio per lo sviluppo della neoplasia mammaria è presente anche nelle due rare sindromi di Cowden e di Peutz-Jeghers dovute, rispettivamente, a mutazioni dei geni PTEN e LKB1.

1.13.2. Definizione dei soggetti ad alto rischio

Vengono definiti soggetti ad alto rischio:

1. tutte le donne portatrici di mutazioni con effetto deleterio dei geni BRCA1, BRCA2 o TP53 che pertanto comportano una diagnosi di "carcinoma ereditario della Mammella e dell'ovaio" o di "sindrome di Li-Fraumeni";
2. tutte le parenti di primo grado dei casi di cui sopra che rifiutano il test genetico;
3. tutti i membri di nuclei familiari con probabilità di mutazione superiore al 50% in attesa del test genetico o con probabilità residua di mutazione superiore al 50% e test genetico negativo per la ricerca di mutazioni ignote.
4. Storia familiare corrispondente a lifetime risk di carcinoma mammario $\geq 25\%$ sulla base della valutazione di un genetista oncologo mediante modelli che includano la storia familiare.

1.13.3. Criteri di accesso alla consulenza genetica e al test genetico

La consulenza genetica oncologica ha lo scopo di valutare se in un nucleo familiare, con ricorrenza di specifici tumori, vi sono gli estremi per sospettare una forma di predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di neoplasie. Questo è probabile quando vi sono diversi parenti affetti dallo stesso tipo di tumore o tumori correlati, quando vi sono parenti affetti da tumori multipli o insorti in età giovanile.

Durante la consulenza genetica vengono fornite le informazioni necessarie per una corretta comprensione del problema e per una decisione libera e consapevole in merito all'esecuzione di un eventuale test genetico.

Per una corretta definizione del rischio oncologico familiare è necessaria:

1. una dettagliata anamnesi familiare che includa i parenti di primo grado (figli, fratelli, genitori), di secondo grado (nipoti, zii materni e paterni, nonni materni e paterni) e, possibilmente, di terzo grado (cugini e bisnonni materni e paterni);
2. le informazioni necessarie alla valutazione del rischio comprendono:
 - a) la diagnosi precisa e possibilmente documentata (esame istologico) di tutti i tumori presenti nel nucleo familiare;
 - b) informazioni sulle terapie mediche e chirurgiche alle quali sono stati sottoposti i membri affetti della famiglia e che potrebbero influire sul rischio di seconde neoplasie;
 - c) informazioni su eventuali protocolli di chemioprevenzione e interventi di chirurgia profilattica ai quali possono essere stati sottoposti sia membri sani sia già affetti del nucleo familiare;
3. stima della probabilità di mutazione dei geni BRCA mediante software o criteri tabellari al fine di:
 - a) valutare l'opportunità del test genetico (probabilità di mutazione superiore o uguale al 10%);

- b) offrire una corretta gestione clinica del rischio oncologico in attesa del risultato del test (considerando ad alto rischio genetico tutti i nuclei familiari con probabilità di mutazione superiore al 50%).

1.13.4. Diagnostica di laboratorio dei geni BRCA e TP53

Sono attualmente disponibili diverse tecniche analitiche che possono essere impiegate per la ricerca di mutazioni puntiformi in campioni di DNA. Ovviamente, è opportuno che solo quelle dotate di elevata sensibilità, quali il Sequenziamento diretto e il DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Chromatography) vengano impiegate in ambito diagnostico. Inoltre, sarebbe opportuno indagare anche per la presenza di riarrangiamenti genici mediante metodica MLPA, Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

L'esecuzione del test è subordinata all'esecuzione di una consulenza genetica che non deve essere direttiva nei confronti dell'esecuzione dell'analisi genetica. Il test deve essere effettuato su un soggetto affetto da malattia; l'estensione ai collaterali sani verrà proposta solo nel caso sia identificata una mutazione nel probando. Se, nella famiglia, non vi sia la possibilità di analizzare soggetti affetti, l'analisi può essere effettuata a partire da un soggetto "sano", sulla base delle stime a priori di mutazione.

I soggetti che non hanno ereditato la mutazione presente in altri membri della loro famiglia devono comunque seguire i normali programmi di screening previsti per la popolazione generale.

1.13.5. Sorveglianza clinica dei soggetti ad alto rischio per lo sviluppo delle neoplasie della mammella e dell'ovaio

1.13.5.1. Sorveglianza senologica

Per quanto riguarda le donne ad alto rischio familiare di cancro della mammella, sono state proposte diverse strategie di sorveglianza: esecuzione di esami mammografici a partire dall'età di 25-35 anni, riduzione dell'intervallo tra le mammografie, integrazione con altre metodiche di imaging. Tuttavia non esistono dati a conferma dell'efficacia di queste strategie.

Nell'impostare un protocollo di sorveglianza per i soggetti ad alto rischio familiare si devono tenere comunque in considerazione i seguenti punti:

- la giovane età di inizio dei controlli e, quindi, la scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;
- le modalità e la velocità di crescita dei tumori nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA, che possono determinare quadri radiologici atipici (opacità a margini più arrotondati e minore associazione con microcalcificazioni) ed essere associati ad un grado istologico mediamente più elevato;
- la maggiore esposizione a radiazioni ionizzanti e, dunque, una potenziale maggior incidenza di carcinomi radio-indotti.

Diversi studi recenti evidenziano il ruolo della Risonanza Magnetica (RM) come strumento di indagine altamente sensibile nell'individuazione del tumore della mammella e quindi di primo piano nella programmazione di un'efficace strategia di screening nelle donne ad alto rischio familiare.

Il protocollo di sorveglianza consigliato nelle donne ad alto rischio familiare è quello proposto dalle linee guida F.O.N.Ca.M.:

Fra i 25 anni e i 35 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografia mammaria semestrale
- RM annuale
- Mammografia annuale (>30 anni) a bassissima dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammelle standard) <4mGy (= solo oblique), a giudizio del Radiologo

Fra i 35 e i 50 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografia annuale (semestrale se "seni densi" alla mammografia)
- mammografia annuale a bassa dose = dose ghiandolare media complessiva (per mammella standard) <8 mGy
- RM annuale

Al di sopra dei 50 anni:

- visita clinica semestrale
- mammografia annuale standard
- ecografia mammaria (a giudizio del Radiologo)
- RM annuale

1.13.5.2. Sorveglianza delle tube e delle ovaie

Analogamente al carcinoma mammario, circa il 5-10% dei carcinomi ovarici vengono diagnosticati in portatrici di mutazioni germinali in geni ad alta penetranza. Di questi, circa il 90% sono determinati da mutazioni dei geni BRCA1 (60%) e BRCA2 (30%), che si associano rispettivamente ad un rischio di sviluppare la neoplasia entro i 70 anni di età del 40% (IC 95%, 35% - 46%) e 18% (IC 95%, 13% - 23%).

Per il carcinoma ovarico la sopravvivenza a 5 anni delle pazienti con neoplasie al I stadio è superiore all'85%, mentre in fase avanzata è inferiore al 25%. Data la limitatezza e l'aspecificità dei sintomi in fase precoce, la maggior parte delle neoplasie ovariche vengono attualmente diagnosticate al III stadio di malattia.

Non vi sono dati clinici a sostegno del fatto che lo screening per il carcinoma ovarico nelle pazienti ad alto rischio sia efficace. Nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 che non optano per l'annessiectomia profilattica al completamento dell'attività riproduttiva o comunque dopo i 35-40 anni di età, può essere raccomandata l'esecuzione annuale di ecografia pelvica transvaginale e dosaggio del Ca 125, dopo discussione della mancanza di dati certi sui vantaggi e dei potenziali rischi collegati all'esecuzione di questi esami.

1.13.5.3. Esenzione dai ticket

Si auspica che mediante opportuni accordi tra il Ministero e la Conferenza Stato-Regioni possa essere definita l'esenzione dai ticket per il controllo clinico e la diagnostica strumentale nella sorveglianza periodica delle donne a rischio genetico-familiare di tumore mammario inserite in programmi di sorveglianza multimodale presso centri qualificati.

1.13.6. Chirurgia profilattica

1.13.6.1. Chirurgia profilattica degli annessi

Le donne portatrici di mutazioni nei geni BRCA1 e 2 hanno un rischio elevato di sviluppare un carcinoma ovarico/tubarico. L'annessiectomia profilattica deve essere proposta a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2. Inoltre, l'intervento sulle ovaie comporta inoltre anche una riduzione del rischio di sviluppo del carcinoma mammario, purchè venga effettuato entro i 40 anni.

L'asportazione chirurgica deve comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero ed è preferibilmente eseguibile per via laparoscopica.

I tessuti asportati in corso di AP devono essere sottoposti a una dettagliata analisi istopatologica alla ricerca di neoplasie occulte che potrebbero richiedere trattamenti aggiuntivi.

L'intervento dovrebbe essere considerato a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole.

Tra le portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e 2, l'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma ovarico/tubarico (la riduzione del rischio potrebbe arrivare fino al 98%); ma il rischio carcinoma peritoneale permane comunque più elevato rispetto alla popolazione generale.

1.13.6.2. Chirurgia profilattica mammaria

La mastectomia bilaterale è l'intervento di scelta per le pazienti portatrici di mutazione genetica. Con l'intervento chirurgico è possibile ridurre il rischio dell'89% di sviluppare un tumore mammario nelle pazienti mutate. La mastectomia totale rimuove il 99% del tessuto mammario a fronte del 95% rimosso con la mastectomia skin-sparing. In donne asintomatiche mutate la mastectomia nipple-sparing è sicuramente un intervento chirurgico molto più accettabile dalle pazienti per il migliore risultato estetico pur garantendo una sicurezza oncologica sovrapponibile agli altri tipi di mastectomia. Sarà necessario offrire alla paziente la ricostruzione che nella maggioranza dei casi avviene con l'utilizzo di espansore e di protesi. Essendoci una possibilità, seppur remota, che l'esame istologico delle mammelle possa trovare malattia non diagnosticata sarà necessario sottoporre le pazienti anche alla biopsia del linfonodo sentinella. Le pazienti che in passato sono state operate di intervento chirurgico conservativo e radioterapia per la presenza di tumore mammario e che poi decidono di sottoporsi a mastectomia bilaterale profilattica presentano ovviamente maggiori rischi e complicanze (necrosi dei lembi cutanei od areolare, estrusione dell'espansore/protesi, difficile distensione del muscolo pettorale e maggior capsula periprotetica).

Le pazienti mutate presentano, inoltre, un tasso più alto di recidive mammarie dopo chirurgia conservativa. Inoltre il rischio di sviluppare un tumore contro-laterale può variare dal 12 al 30% a 5 anni. Tutto questo deve essere ben ponderato nella scelta dell'intervento chirurgico per neoplasia nelle pazienti mutate perché anche a queste deve essere offerto un trattamento chirurgico di mastectomia bilaterale in prima istanza anche se quello conservativo può essere attuabile.

1.14. Trial clinici

No. Eudract (*)	Titolo del protocollo
2004-002371-16	Studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, di fase III, per confrontare efficacia e tollerabilità di fulvestrant 500 mg e fulvestrant 250 mg in donne in post-menopausa con tumore mammario in stadio avanzato e recettori estrogenici positivi in progressione di malattia o in ricaduta dopo un precedente trattamento ormonale.
2005-001212-44	Terapia ormonale adiuvante con letrozolo: terapia standard verso trattamento a lunga durata. Studio di fase III in donne in postmenopausa con carcinoma mammario operato.
2005-001213-18	Terapia adiuvante con letrozolo dopo tamoxifene. Studio di correlazione tra efficacia del letrozolo e polimorfismo del gene CYP19 in donne in postmenopausa con carcinoma mammario operato.
2005-001271-35	Associazione di capecitabina e gemcitabina nel carcinoma mammario metastatico: studio clinico di dose-finding e di attività dell'associazione (fase I-II).
2005-003434-18	Studio randomizzato di fase III per valutare il ruolo di una chemioterapia precauzionale (adiuvante) con doxorubicina liposomiale pegilata età uguale o superiore a 66 anni con carcinoma mammario non endocrino-responsivo, che non siano candidate a ricevere un regime di chemioterapia standard.
2005-004263-35	Studio randomizzato, multicentrico, di fase IIIB, in aperto, di confronto tra letrozolo e anastrozolo nel trattamento adiuvante di donne in postmenopausa con carcinoma della mammella con recettori ormonali e linfonodi positivi.
2006-000120-14	Studio sull'associazione di docetaxel e doxorubicina liposomiale non pegilata (MYOCET) nel carcinoma mammario metastatico: studio clinico di fase II.
2006-000413-37	Associazione di trastuzumab, docetaxel ed oxaliplatino nel carcinoma mammario metastatico con overespressione del recettore HER2.
2006-000562-36	Studio randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase III con lapatinib, trastuzumab, la loro sequenza e la loro combinazione in terapia adiuvante, in pazienti con carcinoma mammario primario HER2 positivo.
2006-001139-23	Studio di fase III di vinflunine in associazione a gemcitabina verso paclitaxel in associazione a gemcitabina in pazienti affette da carcinoma della mammella localmente ricorrente o metastatico, non operabile, dopo una chemioterapia adiuvante a base di antraciline.

No. Eudract (*)	Titolo del protocollo
2006-001839-21	Studio randomizzato di fase IIB finalizzato a valutare l'attività terapeutica dell'associazione di lapatinib con altri regimi chemioterapici pre-operatori in pazienti affette da neoplasia mammaria operabile.
2006-001907-13	Studio randomizzato di fase II finalizzato a valutare l'attività terapeutica dell'associazione di lapatinib e ormonoterapia preoperatoria con letrozolo in pazienti affette da neoplasia mammaria operabile ormonosensibile.
2006-002080-93	Studio di accesso allargato, in aperto, sull'associazione di lapatinib e capecitabina in pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico che iperesprime ErbB2.
2006-002529-21	Studio in aperto con bevacizumab (avastin) in combinazione con un tassano, somministrato in monoterapia o in combinazione, per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico o con ricaduta loco-regionale.
2006-003929-83	Bevacizumab in combinazione con docetaxel e capecitabina nel carcinoma mammario in ripresa locale o metastatico: studio di fase II.
2006-004018-42	Studio di fase III di confronto tra anastrozolo, letrozolo ed exemestane e tra strategia sequenziale (2 anni di terapia con tamoxifen seguiti da 3 anni di terapia con inibitori delle aromatasi) verso strategia up-front (5 anni di terapia con inibitori delle aromatasi) nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormono-responsivo in pazienti in postmenopausa.
2007-001128-11	Sperimentazione internazionale multicentrica in aperto a due bracci di Fase III su bevacizumab in terapia adiuvante nel tumore mammario triplo negativo.
2007-001370-88	Studio randomizzato di fase III per valutare l'efficacia del letrozolo somministrato in modo continuo rispetto al letrozolo somministrato in modo intermittente, dopo una precedente terapia endocrina precauzionale (adiuvante), della durata di 4-6 anni, per donne in postmenopausa con carcinoma mammario endocrinoresponsivo e con linfonodi positivi.
2007-002997-72	Studio clinico di fase III, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza di pertuzumab + trastuzumab + docetaxel rispetto a placebo + trastuzumab + docetaxel in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2 positivo non trattato in precedenza.
2007-004326-25	Studio multicentrico, randomizzato, di fase III, di due differenti regimi di chemioterapia adiuvante più 3 o 12 mesi di trastuzumab in pazienti con tumore mammario HER2 positivo.
2007-004568-27	Studio randomizzato, in aperto, di fase III sulla chemioterapia di prima linea a base di taxani in associazione a lapatinib o trastuzumab per donne con carcinoma mammario metastatico HER2/neu positivo.
2007-005182-35	Sperimentazione di fase III, multicentrica e randomizzata sulla terapia adiuvante, con confronto tra chemioterapia più trastuzumab e chemioterapia più trastuzumab più bevacizumab, in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo linfonodo-positivo o linfonodo-negativo ad alto rischio.
2007-006031-30	Studio randomizzato con disegno fattoriale di confronto tra fulvestrant ± lapatinib ± inibitori delle aromatasi nel carcinoma mammario metastatico in progressione dopo terapia con inibitori delle aromatasi.
2007-007740-10	Studio randomizzato placebo controllato di fase III con tamoxifen a basse dosi in donne con neoplasia intraepiteliale della mammella.

No. Eudract (*)	Titolo del protocollo
2008-000579-12	Studio randomizzato, doppio placebo, doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico, di fase II, per valutare la sicurezza e l'attività farmacologica della combinazione di vandetanib (100 o 300 mg/die o placebo) con fulvestrant (dose di carico) in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio avanzato.
2008-000673-38	Studio randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase III con lapatinib più capecitabina verso trastuzumab più capecitabina, in pazienti con carcinoma mammario metastatico ErbB2- positivo trattate con antracicline o taxani.
2008-004171-21	Studio di fase III di vinflunine somministrata in combinazione con capecitabine contro capecitabine in monoterapia in pazienti con carcinoma metastatico della mammella precedentemente trattate o resistenti ad antracicline e resistenti a taxani.
2008-005713-22	Studio randomizzato, multicentrico di fase III in aperto per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di trastuzumab-mcc-dm1 rispetto a capecitabina e lapatinib in pazienti con carcinoma della mammella HER2 positivo localmente avanzato o metastatico, che hanno già ricevuto una precedente terapia a base di trastuzumab.
2008-006801-17	Studio multicentrico, randomizzato, di fase II, per confrontare la combinazione di trastuzumab e capecitabina, con o senza pertuzumab, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo in progressione dopo una linea di terapia a base di trastuzumab, nel contesto metastatico.
2008-006872-31	Studio clinico randomizzato di fase III sull'associazione bevacizumab più capecitabina rispetto a bevacizumab in monoterapia come terapia di mantenimento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo, non progredito nel corso del trattamento di prima linea con docetaxel più bevacizumab.
2008-007345-31	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto con neratinib (HKI-272) dopo trastuzumab in donne affette da cancro della mammella in stadio precoce caratterizzato da iper-espressione / amplificazione di HER-2/NEU.
2008-007803-10	Studio randomizzato, in aperto, a due bracci con neratinib in associazione con paclitaxel versus trastuzumab in associazione con paclitaxel in prima linea nel trattamento del cancro della mammella ErbB-2 positivo localmente ricorrente o metastatico.
2008-008698-69	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, di everolimus in associazione a exemestane nel trattamento delle donne in postmenopausa con carcinoma mammario positivo per i recettori degli estrogeni in stadio localmente avanzato o metastatico, refrattario alla terapia con letrozolo o anastrozolo.
2009-010551-26	Studio di fase I/II multicentrico, per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'efficacia di AZD8931 in associazione a paclitaxel somministrato settimanalmente in pazienti affetti da tumori solidi in stadio avanzato ed in una popolazione selezionata di pazienti affette da tumore alla mammella localmente avanzato e/o metastatico che esprimono bassi livelli di HER2.

No. Eudract (*)	Titolo del protocollo
2009-010786-22	Studio di fase III multicentrico randomizzato in aperto di confronto fra 2-3 anni di terapia con anastrozolo (ANA) o letrozolo (LTZ), versus switching a exemestano (EXE) dopo 2-3 anni di terapia con uno dei precedenti (ANA o LTZ) in pazienti in stato postmenopausale con carcinoma mammario in stadio iniziale.
2009-012738-65	Studio clinico sulla valutazione dell'efficacia di un trattamento chemioterapico alchilante rispetto ad un trattamento non-alchilante in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico con diverso profilo biologico studiato sulle cellule tumorali circolanti.
2009-015476-98	Studio in aperto, randomizzato, di fase III, con BIBW 2992 e vinorelbina contro trastuzumab e vinorelbina in pazienti con cancro metastatico alla mammella, con sovraespressione di HER2, che abbiano fallito un precedente trattamento con trastuzumab.
2009-015658-39	Studio pilota per verificare la fattibilità di due regimi che includono una variazione della densità di dose di docetaxel e l'uso di capecitabina e vinorelbina orale nel trattamento adiuvante di pazienti con carcinoma mammario.
2009-017905-13	Studio randomizzato di fase III multicentrico a 3 bracci, per valutare efficacia e sicurezza di T-DM1 in combinazione a pertuzumab e di T-DM1 in combinazione a pertuzumab-placebo (in cieco per pertuzumab), rispetto alla combinazione di herceptin più taxani, come trattamento di prima linea nel carcinoma della mammella HER2-positivo in progressione localmente avanzato recidivato o metastatico.
2010-018501-10	Studio comparativo di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, su capecitabina più sorafenib versus capecitabina più placebo nel trattamento del carcinoma mammario HER2-negativo in stadio localmente avanzato o metastatico.
2010-019867-13	Studio randomizzato in due parti, a disegno adattabile, su ridaforolimus in combinazione con dalotuzumab in confronto a exemestane oppure in confronto alla monoterapia con ridaforolimus o dalotuzumab in pazienti con cancro alla mammella e positività al recettore degli estrogeni.
2010-020998-16	Studio di fase III, randomizzato, per valutare efficacia e sicurezza del trattamento continuato e di reinduzione con bevacizumab in associazione alla chemioterapia in pazienti con carcinoma della mammella localmente recidivato o metastatico, dopo il trattamento di prima linea con la chemioterapia e bevacizumab.
2010-021191-29	Studio multicentrico in aperto, volto a valutare l'effetto di trastuzumab + radioterapia panencefalica (WBRT) sulle metastasi cerebrali nel carcinoma mammario HER-2 positivo.
2010-022902-41	Studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a confrontare chemioterapia più trastuzumab più placebo verso chemioterapia più trastuzumab più pertuzumab come terapia adiuvante in pazienti affetti da carcinoma della mammella primitivo HER2-positivo operabile.
2010-023763-17	Studio di fase II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, con GDC-0941 o GDC-0980 in combinazione con fulvestrant verso fulvestrant nel trattamento del tumore mammario in fase avanzata o metastatica in pazienti resistenti alla terapia con gli inibitori dell'aromatasi.

No. Eudract (*)	Titolo del protocollo
2010-024099-25	Studio multicentrico randomizzato in cross-over per valutare la preferenza della paziente e la soddisfazione degli operatori sanitari (HCP) nei confronti della somministrazione sottocutanea (SC) di trastuzumab nel tumore della mammella in fase iniziale HER2-positivo.
2011-003308-18	Studio di fase II, a due coorti, multicentrico, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di pertuzumab somministrato in associazione a trastuzumab e vinorelbina nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da tumore mammario avanzato (metastatico o localmente avanzato) HER-2-positivo.
2011-003832-30	Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto su NKTR-102 rispetto al trattamento di scelta del medico nelle pazienti affette da cancro al seno localmente recidivante o metastatico precedentemente trattate con un'antraciclina, un taxano e capecitabina.
2011-005328-17	Studio di fase III prospettico, a due coorti, non randomizzato, multicentrico, internazionale, in aperto, volto a valutare la sicurezza di trastuzumab per via sottocutanea, in somministrazione assistita e auto-somministrazione, come terapia adiuvante in pazienti affetti da tumore mammario in fase iniziale, HER-2-positivo, operabile.
2012-000073-23	Studio in aperto, multicentrico, di accesso allargato per donne in post-menopausa con carcinoma mammario positivo per il recettore degli estrogeni localmente avanzato o metastatico che sono progredite a seguito di una precedente terapia endocrina, per studiare il trattamento con everolimus (RAD001) in combinazione con exemestane.

(*) Sperimentazioni cliniche in corso in Toscana al 31 ottobre 2012. (Fonte: Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali AIFA e comunicazioni personali).

1.15. Bibliografia

- Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union, Eur J Cancer 36 (2000); 1473-1464
- AIMN. Documenti Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed imaging molecolare, <http://www.aimn.it>
- AIOM: Linee guida dell'Oncologia Italiana - www.aiom.it
- Giuliano AE., Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2011; 305:569-575
- Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer, EJSO 2009- 35 suppl 1
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human

- epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-85
- Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, Remida G, Gasparotti C, Galligioni E, Ciatto S. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: Interval breast cancers at 1 year follow-up, *Eur J Cancer.* 2011
 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* 2012, 379: 432 – 444
 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast, *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 162-77
 - Eusoma European Society of Breast Cancer Specialist Guidelines www.eusoma.org.
 - FONCaM. Aggiornamento linee guida FONCaM, *Attualità in senologia* 2005; 46; 33-106, <http://www.senologia.it>
 - FONCaM. I tumori della mammella. Linee-guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione, marzo 2003, <http://www.senologia.it>
 - Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010; 375: 377-84.
 - Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD000563
 - Greco C, Zelefsky MJ, Lovelock M, et al. Predictors of local control after single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 15;79(4):1151-7.
 - Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria 2009. La radioterapia dei tumori della mammella, indicazioni e criteri guida, www.radioterapiaitalia.it
 - Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM, Yarnold JR; START Trial Management Group. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials, *Lancet Oncol.* 2010;11(3):231-40.
 - Istituto Toscano Tumori. DGR n° 927 del 10/12/07. Direttive alle aziende per l'attivazione delle unità multidisciplinari di senologia.
 - Istituto Toscano Tumori. DGR n°115 del 20/02/06. Gruppi oncologici multidisciplinari per le neoplasie dell'età adulta. Determinazioni
 - Istituto Toscano Tumori. La valutazione di qualità nella rete oncologica. Toscana maggio 2008, <http://www.ittumori.it>
 - La nipple sparing mastectomy (NSM) documento di consenso, <http://www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf>
 - Linee-guida Anatomia Patologica UICC/AJCC
 - Livelli di evidenza Tratto da: AIOM. Linee-guida per neoplasia della mammella, <http://www.aiom.it/lineeguida>
 - Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):509-15
 - Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010;94(3):264-73
 - Quality indicators in breast cancer care, *EJC* 46 (2010):2344-2356
 - Sardanelli F., Boetes C., Borisch B et al. Magnetic Resonance Imaging of the Breast: recommendations from the Eusoma working group. *EJC* 46 (2010) 1296-1316
 - Sibbering M, Watkins R, Winstanley J, and Patrick J. Quality assurance guidelines for surgeons in breast cancer screening, *MHSBSP Publ.* 20 (2009)
 - SIRM Società Italiana di Radiologia Medica. Charta Senologica 2004. Approccio diagnostico alla patologia mammaria, Supplemento de "Il Radiologo" 1/2004.
 - Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):987-1001
 - Società Italiana di Radiologia Medica, <http://www.sirm.org/it/sezionidistudio>
 - TNM classificazione dei tumori maligni VII edizione, <http://www.cancerstaging.org>
 - Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Hirschauer E, Schmidt W, Hillemanns P, Degenhardt F. Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound, *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(2):198-206.
 - Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, et al. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):153-8