

## Capitolo 2

### Raccomandazioni cliniche per il carcinoma mammario

Revisione effettuata in Gennaio 2011

**Coordinatori: Luigi Cataliotti, Angelo Di Leo**

**Comitato di revisione: Catia Angiolini, Simonetta Bianchi, Beniamino Brancato, Leonardo Fei, Lorenzo Livi, Ivo Noci, Jacopo Nori, Laura Papi, Pietro Pasquetti, Luca Vaggelli.**

**Coordinamento scientifico ed editoriale: Lorenzo Orzalesi**

**Hanno collaborato alla revisione della I edizione:**

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza	e-mail
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia	damoroso@usl12.toscana.it
Amunni Gianni	Oncologia Ginecologica	AOUC Firenze	gianni.amunni@unifi.it
Andrei Antonio	Oncologia	ASL 9 Grosseto	a.andrei@usl9.toscana.it
Angiolini Catia	Oncologia	ASL 10 Firenze	catia.angiolini@asf.toscana.it
Angiolucci Giovanni	Radiodiagnostica	ASL 8 Arezzo	giovanni.angiolucci@usl8.toscana.it
Bagnoli Rita	Radioterapia	ASL 10 Firenze	rita.bagnoli@asf.toscana.it
Baldetti Gianni	Chirurgia	ASL 1 Massa Carrara	g.baldetti@usl1.toscana.it
Baldini Editta	Oncologia	ASL 2 Lucca	e.baldini@usl2.toscana.it
Battaglia Alessandro	Chirurgia	ASL 4 Prato	abattaglia@asl4.toscana.it
Battaglia Alessandro	Fisioterapia	ASL 12 Versilia	a.battaglia@usl12.toscana.it
Becciolini Aldo	Radiobiologia	AOUC Firenze	a.becciolini@dfc.unifi.it
Bevilacqua Generoso	Anatomia patologica	AOU Pisa	g.bevilacqua@med.unipi.it
Bianchi Simonetta	Anatomia patologica	AOUC Firenze	simonetta.bianchi@unifi.it
Brancato Beniamino	Radiodiagnostica	ISPO Firenze	b.brancato@ispo.toscana.it
Brandi Maria Luisa	Endocrinologia	AOUC Firenze	m.brandi@dmi.unifi.it
Bruno Joseph	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia	-
Buccianelli Enzo	Chirurgia	ASL 3 Pistoia	e.buccianelli@usl3.toscana.it
Buonavia Alessandra	Radiodiagnostica	ASL 9 Grosseto	a.buonavia@usl9.toscana.it
Calabrese Claudio	Chirurgia	AOUC Firenze	c.cal@iol.it
Carassale Gianluca	Chirurgia	AOUC Firenze	gianlucacarassale@alice.it
Cariti Giuseppe	Ginecologia	ASL 8 Arezzo	g.cariti@usl8.toscana.it
Casella Donato	Chirurgia	AOUC Firenze	donatocasella@tiscali.it
Cataliotti Luigi	Chirurgia	AOUC Firenze	l.cataliotti@unifi.it
Catarzi Sandra	Radiodiagnostica	CSPO Firenze	s.catarzi@ispo.toscana.it
Cattalini Ilaria	Coordinamento	ASL 12 Versilia	i.cattalini@usl12.toscana.it
Chiarugi Cristina	Chirurgia plastica	ASL 10 Firenze	cristina.chiarugi@asf.toscana.it
Collini Grazia	Radiodiagnostica	ASL 10 Firenze	grazia.collini@asf.toscana.it
Culli Marco	Anatomia Patologica	ASL 1 Massa Carrara	marco.culli@usl1.toscana.it
D'Elia Francesco	Chirurgia	ASL 8 Arezzo	francesco.d'elia@usl8.toscana.it
De Luca Cardillo Carla	Radioterapista	AOUC Firenze	c.deluca@dfc.unifi.it
De Luca Filomena	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia	-

Di Costanzo Francesco	Oncologia	AOUC Firenze	oncmed02@aou-cerghi.toscana.it
Di Ienno Alderico	Chirurgia	ASL 3 Pistoia	aldericodiienna@yahoo.it
Di Leo Angelo	Oncologia	ASL 4 Prato	adileo@usl4.toscana.it
Donati Sara	Oncologia	ASL 12 Versilia	-
Doni Laura	Oncologia	AOUC Firenze	donila@aou-careggi.toscana.it
Erba Paola	Medicina Nucleare	ASL 12 Versilia	-
Erra Fabrizio	Radiodiagnostica	ASL 12 Versilia	-
Fei Leonardo	Psiconcologia	AOUC Firenze	l.fei@unifi.it
Filomena Alessandro	Chirurgia	ASL 10 Firenze	alessandro.filomena@asf.toscana.it
Fioretto Luisa	Oncologia	ASL 10 Firenze	luisa.fioretto@asf.toscana.it
Francesconi Duilio	Chirurgia	ASL 12 Versilia	d.francesconi@usl12.toscana.it
Franchi Giovanna	Psiconcologia	Ce.Ri.On.-LILT	g.franchi7@gmail.com
Galli Costanza	Oncologia	ASL 6 Livorno	galli.costanza@virgilio.it
Galli Lorenzo	Chirurgia	ASL 10 Firenze	milkund@tin.it
Gelli Riccardo	Chirurgia plastica	ASL 10 Firenze	riccardo.gelli@asf.toscana.it
Ghilli Matteo	Chirurgia	AOU Pisa	m.ghilli@ao-pisa.toscana.it
Giannesi Piergiorgio	Oncologia	ASL 11 Empoli	giannesi@interfree.it
Giannotti Vanni	Chirurgia plastica	ASL 10 Firenze	vanni.giannotti@asf.toscana.it
Giovannelli Simona	Oncologia	ASL 2 Lucca	s.giovannelli@usl2.toscana.it
Giuliani Riccardo	Radiodiagnostica	ASL 12 Versilia	-
Giustini Simona	Fisioterapia	AOUC Firenze	giustinis@aou-careggi.toscana.it
Grechi Elisa	Psiconcologia	Ce.Ri.On.-LILT	eli.gre@virgilio.it
Grechi Morando	Radiodiagnostica	ASL 9 Grosseto	m.grechi@asl9.toscana.it
Greco Carlo	Radioterapia	ASL 5 Pisa	c.greco@med.unipi.it
Herd-Smith Andrea	Chirurgia	ASL 10 Firenze	andrea.herd-smith@asf.toscana.it
Iacconi Chiara	Radiodiagnostica	ASL 1 Massa Carrara	chiara.iacconi@tin.it
Lambruschi Giorgio	Radiodiagnostica	ASL 1 Massa Carrara	alixl@libero.it
Lazzeri Elena	Medicina Nucleare	ASL 12 Versilia	-
Livi Lorenzo	Radioterapia	AOUC Firenze	l.livi@dfc.unifi.it
Lombardi Cristina	Riabilitazione Oncologica	Ce.Ri.On.-ISPO Firenze	c.lombardi@ispo.toscana.it
Magnanini Simonetta	Oncologia medica	ASL 8 Arezzo	s.magnanini@usl8.toscana.it
Manai Salvatore	Psiconcologia	ASL 12 Versilia	-
Manca Giampiero	Medicina Nucleare	ASL 12 Versilia	-
Martini Leonardo	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia	-
Maruelli Alice	Psiconcologia	Ce.Ri.On.-LILT	alicmaru@tin.it
Mazzanti Roberto	Oncologia	AOUC Firenze	roberto.mazzanti@unifi.it
Megha Tiziana	Anatomia patologica	AOU Siena	t.megha@ao-siena.toscana.it
Miccinesi Guido	Epidemiologia	Ce.Ri.On.-ISPO	gmiccinesi@ispo.toscana.it
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca	m.mignogna@usl2.toscana.it
Morrone Doralba	Radiodiagnostica	ISPO Firenze	d.morrone@ispo.toscana.it
Mungai Valiano	Radioterapia	Libero professionista	valmun@inwind.it
Muraca Maria Grazia	Riabilitazione Oncologica	Ce.Ri.On.-ISPO Firenze	m.murac@ispo.toscana.it
Muttini Maria Pia	Oncologia Medica	ASL 1 Massa Carrara	mpmuttini@yahoo.it
Naccarato Giuseppe	Anatomia patologica	AOU Pisa	g.naccarato@med.unipi.it
Neri Alessandro	Chirurgia	AOU Siena	neria@unisi.it
Noci Ivo	Ginecologia	AOUC Firenze	ivo.noci@unifi.it
Nori Jacopo	Radiodiagnostica	AOUC Firenze	jakopo@tin.it
Orzalesi Lorenzo	Chirurgia	AOUC Firenze	lorenzo.orzalesi@unifi.it
Papi Francesca	Riabilitazione Oncologica	Ce.Ri.On.-LILT Firenze	p.papi@ispo.toscana.it
Papi Laura	Genetica	AOUC Firenze	l.papi@dfc.unifi.it
Pasquetti Piero	Fisioterapia	AOUC Firenze	pasquettip@aou-careggi.toscana.it
Pattarino Eugenio	MMG	ASL 10 Firenze	eupatta@tin.it
Perillo Fulvia	Radiodiagnostica	ASL 9 Grosseto	f.perillo@usl9.toscana.it
Pieraccini Maria Grazia	Chirurgia	ASL 9 Grosseto	m.pieraccini@usl9.toscana.it
Pinto Enrico	Chirurgo	AOU Siena	pinto@unisi.it
Pirtoli Luigi	Radioterapia	AOU Siena	pirtoli@unisi.it
Puccinelli Paolo	Oncologia	ASL 12 Versilia	p.puccinelli@usl12.toscana.it
Renzi Francesco	Chirurgia	ASL 8 Arezzo	francesco.renzi@usl8.toscana.it
Rinaldini Michela	Oncologia	ASL 8 Arezzo	m.rinaldini@usl8.toscana.it
Rispoli Anna Iolanda	Oncologia	AOUC Firenze	-
Roncella Manuela	Chirurgia	AOU Pisa	m.roncella@ao-pisa.toscana.it

Rossi Francesca	Radioterapia	ASL 10 Firenze	francesca.rossi@asf.toscana.it
Sanchez Luis José	Chirurgia	AOUC Firenze	luis.sanchez@tin.it
Sarnelli Roberta	Anatomia patologica	ASL 6 Livorno	r.sarnelli@nord.usl6.toscana.it
Scarfantoni Aurora	Anatomia Patologica	ASL 12 Versilia	-
Scotti Vieri	Radioterapia	AOUC Firenze	v.scotti @dfc.unifi.it
Simoncini Roberta	Chirurgia	AOUC Firenze	simoncinir@aou-careggi.toscana.it
Stumpo Michela	Anatomia Patologica	ASL 9 Grosseto	m.stumpo@usl9.toscana.it
Susini Tommaso	Ginecologia	AOUC Firenze	tommaso.susini@unifi.it
Tagliagambe Angiolo	Radioterapia	ASL 1 Massa Carrara	angiolo@bicnet.it
Tanganelli Lucia	Oncologia	ASL 2 Lucca	l.tanganelli@usl2.toscana.it
Tarchi Roberto	Medicina nucleare	CFO Firenze	r.tarchi@libero.it
Tassinari Gina	Chirurgia	ASL 1 Massa Carrara	tassinarigina@gmail.com
Tavella Ketty	Oncologia ginecologica	AOUC Firenze	kettytavella@libero.it
Tinacci Galliano	Anatomia patologica	ASL 10 Firenze	galliano.tinacci@asf.toscana.it
Tosi Piero	Anatomia patologica	AOU Siena	tosi@unisi.it
Vaggelli Luca	Medicina nucleare	AOUC Firenze	vaggelli@ao-u-toscana.it
Valchera Anna	Radiodiagnostica	ASL 12 Versilia	valchera@tiscali.it
Vezzosi Vania	Anatomia patologica	AOUC Firenze	vezzosi@unifi.it
Viacava Paolo	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia	p.viacava@usl12.toscana.it
Zanchini Carla	Fisioterapia	AOUC Firenze	zanchinic@aou-careggi.toscana.it

**Livelli di evidenza ( LdE) e grado delle raccomandazioni (Gr) \***

<b>Livelli di Evidenza</b>	<b>Descrizione</b>
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
<b>VI</b>	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

<b>Grado delle Raccomandazioni</b>	<b>Descrizione</b>
<b>A</b>	L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
<b>D</b>	L’esecuzione della procedura non è raccomandata
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

\* Tratto da “Linee guida per neoplasie della mammella” a cura di AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))

**Table 1 – Summary table of quality indicators in breast cancer care.**

	Indicator	Level of evidence	Mandatory/ Recommended	Minimum standard	Target
<i>Diagnosis</i>					
1.	Completeness of clinical and imaging diagnostic work-up (Proportion of women with breast cancer who pre-operatively underwent mammography, ultrasound and physical examination)	III	M	90%	95%
2	Specificity of diagnostic procedures (B/M ratio)	III	M	1:2	1:4
3.	Proportion of women with breast cancer (invasive or in situ) who had a pre-operative definitive diagnosis (B5 or C5)	III	M	80%	90%
<i>Completeness of prognostic/predictive characterization</i>					
4a	Proportion of invasive cancer cases for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: histological type, grading, ER&PgR, HER 2	II	M	90%	95%
4b	Proportion of invasive cancer cases with primary surgery, for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: histological type, grading, ER & PR, HER 2, pathological stage (T and N), size in mm for the invasive component, peritumoral vascular invasion, distance to nearest radial margin	II	M	95%	98%
4c	Proportion of non-invasive cancer cases for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: Dominant histologic pattern, Size in mm (best pathology or radiology estimate if 2 stage pathology), Grading, distance to nearest radial margin	II	M	95%	98%
5.	Waiting time (Time between the date of first diagnostic examination within the unit and the date of surgery or start of treatment within 6 weeks)	IV	R	75%	90%
6.	MRI availability (at least 5% of cancers preoperatively examined)	IV	R	5%	NA
7.	Genetic counselling availability (proportion of cancer cases referred)	IV	R	5%	NA
<i>Surgery and loco-regional treatment</i>					
8.	Multidisciplinary discussion (proportion of cancer patients to be discussed)	IV	M	90%	99%
<i>9. Appropriate surgical approach</i>					
9. a	Proportion of patients (invasive cancers) who received a single (breast) operation for the primary tumour (excluding reconstruction)	III	M	80%	90%
9. b	Proportion of patients (DCIS only) who received just one operation	II	M	70%	90%
9. c	Proportion of patients (invasive cancers) and a clinically negative axilla (+US ±FNA/CNB) who had sentinel lymph-node biopsy	II	M	90%	95%
9d	Proportion of patients with invasive cancer and axillary clearance performed with at least 10 lymph nodes examined	III	M	95%	98%
<i>10. Appropriate post-operative RT</i>					
10. a	Proportion of patients (invasive cancer M0) who received postoperative radiotherapy after surgical resection of the primary tumour and appropriate axillary staging/ surgery in the framework of BCT.	I	M	90%	95%
10b	Proportion of patients with involvement of axillary lymph nodes (≥ pN2a) who received post-mastectomy radiotherapy	I	M	90%	95%
<i>11. Avoidance of overtreatment</i>					
11a	Proportion of patients with invasive breast cancer not greater than 3 cm (total size, including DCIS component) who underwent BCT.	I	M	70%	80%
11b	Proportion of patients with non-invasive breast cancer not greater than 2 cm who underwent BCT	II	M	70%	80%
11c	Proportion of patients with DCIS who do not undergo axillary clearance	IV	M	95%	98%
11d	Proportion of invasive breast cancer patients with pN0 who do not undergo axillary clearance	II	M	80%	90%
<i>Systemic treatment</i>					
<i>12. Appropriate hormone therapy</i>					
12a	Proportion of patients with endocrine sensitive invasive carcinoma who received hormone therapy, out of the total number of patients with this diagnosis	I	M	80%	90%
12b	Proportion of patients with ER- and PgR- carcinoma who did not receive adjuvant hormone therapy out of the total number of patients with the same diagnosis	I	M	98%	100%

(continued on next page)

<b>Table 1 – (continued)</b>					
	Indicator	Level of evidence	Mandatory/ Recommended	Minimum standard	Target
<i>13. Appropriate chemotherapy and other medical therapy</i>					
13a	Proportion of patients with ER- (T > 1 cm or Node+) invasive carcinoma who received adjuvant chemotherapy, out of the total number of patients with the same diagnosis	I	M	80%	90%
13b	Proportion of patients with N+ or N- T > 1 cm HER2+ (IHC 3+ or in situ hybridisation positive FISH +) invasive carcinoma treated with chemotherapy and who had adjuvant trastuzumab, out of the total number of patients with the same diagnosis.	I	M	80%	90%
13c	Proportion of patients with HER2 negative invasive carcinoma who did not have adjuvant trastuzumab, out of the total number of patients with the same diagnosis.	II	M	98%	100%
13d	Proportion of patients with HER2+ invasive carcinoma who had adjuvant chemotherapy, out of the total number of patients with the same diagnosis who had adjuvant trastuzumab	IV	M	95%	100%
13e	Proportion of patients with inflammatory breast cancer (IBC) or locally advanced non-respectable ER carcinoma who had neoadjuvant chemotherapy over the total of patients with the same diagnosis	II	M	90%	95%
<i>Staging, counselling, follow-up and rehabilitation</i>					
<i>14. Appropriate staging procedure</i>					
14a	Proportion of women with stage I breast cancer who do not undergo baseline staging tests (US of liver, chest X-ray and bone scan).	III	M	95%	99%
14b	Proportion of women with stage III breast cancer who undergo baseline staging tests (US of liver, chest X-ray and bone scan)	III	M	95%	99%
<i>15. Perform appropriate follow up</i>					
15.	Proportion of asymptomatic patients who undergo routine annual mammographic screening and clinical evaluation every 6 months in the first 5 years after the operation.	I	M	95%	99%
<i>16. Avoid inappropriately intensive follow up</i>					
16.	Proportion of asymptomatic patients who do not undergo a follow up protocol more intensive than routine annual mammographic screening and clinical evaluation every 6 months in the first 5 years after the operation.	1	R	95%	99%
<i>17. Availability of nurse counselling</i>					
17a	Proportion of patient referred for nurse counselling at the time of primary treatment	IV	R	85%	95%
17b	All women with a diagnosis of breast cancer should have direct access to a breast care nurse specialist for information and support with treatment related symptoms and toxicity during follow up and rehabilitation after initial treatment	IV	R	95%	99%

Tratto da: Quality indicators in breast cancer care EJC 46 (2010) 2344-2356

## 2.1 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 Interdisciplinare Senologico, 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.

[http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/valutazione\\_qualita.pdf](http://www.ittumori.it/ITA/pubblicazioni/valutazione_qualita.pdf)

## 2.2 Screening

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

### INDICATORE

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

**Raccomandazione ITT:** lo screening ha come obiettivo la riduzione della mortalità per causa e l'offerta del programma di screening alla popolazione di età 50-69 è un livello essenziale di assistenza. Il tasso di identificazione allo screening è un indicatore di *performance* dei programmi di screening.

## 2.3 Diagnosi           Indicatori 1-2-3

### 2.3.1 Metodiche di primo impiego

La scelta dell'esame di primo impiego dovrebbe variare in rapporto al motivo dell'esame e all'età della paziente.

#### a) Donne asintomatiche

Per "donna asintomatica" si intende una donna che non riferisce sintomi né segni di malattia mammaria e che quindi afferisce per motivazioni di tipo preventivo.

*Donne con età maggiore di 70 anni.* Si tratta di donne non coperte dal programma di screening. Dato che la struttura del seno è mediamente adiposa, l'esame di primo impiego è la mammografia biennale.

*Donne con età compresa fra 50 e 70 anni.* Le donne di questa fascia d'età andranno innanzitutto stimolate a partecipare al programma di screening mammografico. L'esame di prima istanza è senz'altro la mammografia con cadenza biennale, avendone numerosi studi dimostrato il beneficio in termini di riduzione di mortalità.

*Donne con età compresa fra 40 e 49 anni.* Anche in questo caso l'esame di primo impiego è la mammografia; a causa della minore durata della fase pre-clinica della malattia e della minore sensibilità della mammografia in questa fascia d'età, è opportuna una cadenza più frequente, cioè 1 anno.

*Donne con età inferiore a 40 anni.* Non esiste alcuna prova scientifica che esami di prevenzione (ecografia compresa) possano essere di qualche beneficio nelle donne asintomatiche sotto i 40 anni d'età. Pertanto, in questa fascia d'età non devono essere consigliati esami di prevenzione, tranne che in gruppi a elevato rischio familiare.

*Opportunità di esami aggiuntivi nella paziente asintomatica.* Esame clinico ed ecografia sono in grado di aumentare, seppure in misura ridotta, la sensibilità della mammografia, specialmente in donne con seno radiologicamente denso. Tuttavia, non esistono studi controllati che abbiano

dimostrato che tali esami aggiuntivi siano in grado di aumentare il beneficio della mammografia in termini di riduzione di mortalità. Si lascia pertanto al Medico la facoltà di effettuare l'integrazione clinico-ecografica, o di consigliarla nel referto, nei casi in cui la ritenga utile in rapporto all'anamnesi e al quadro mammografico (per esempio, forte familiarità, seno denso, ecc.).

b) Pazienti sintomatiche

Per "paziente sintomatica" si intende una donna che riferisce sintomi o segni di malattia mammaria. In presenza di sintomi, l'esame clinico va sempre effettuato. In caso di sospetto o dubbio clinico, anche lieve, vanno espletati anche gli esami strumentali che lo specialista ritiene necessari.

### 2.3.2 *Principali segni clinici di patologia*

a) Tumefazione palpabile

In caso di sospetto o dubbio clinico, anche lieve, va effettuato un esame strumentale (mammografia e/o ecografia). Qualora gli esami clinico-strumentali evidenzino un quadro dubbio/sospetto, e comunque in caso di elevato sospetto clinico anche con mammografia ed ecografia negative, è necessario procedere al prelievo con ago.

b) Secrezione mammaria

In presenza di secrezione dal capezzolo, esami di approfondimento specifici (citologia del secreto e galattografia) vanno effettuati soltanto quando la clinica deponga per la presenza di una vegetazione intra-duttale (secrezione spontanea, monolaterale, monoporica, di colore giallo-sieroso o ematica). In genere, tali reperti devono essere presenti contemporaneamente. Al contrario, in caso di secrezione pluri-orifizia, bilaterale, provocata, non ematica, non giallo-sierosa, non è indicato alcun esame aggiuntivo rispetto a quelli già eseguiti (esame clinico, mammografia e/o ecografia). Si sconsiglia il dosaggio della prolattinemia, ad eccezione di casi attentamente selezionati, nei quali vi siano sintomi extra-mammari indicativi di prolattinoma (turbe del ciclo mestruale, diplopia, disturbi neurologici).

c) Erosione del capezzolo

Una erosione del capezzolo pone il sospetto di Malattia di Paget. Sono necessari un accurato esame clinico-mammografico (ed eventualmente ecografico) e un esame citologico di materiale ottenuto per raschiatura (scraping) del capezzolo. In caso di negatività dell'esame citologico e dell'esame clinico-strumentale della mammella, con un basso grado di sospetto clinico, può essere indicata una valutazione specialistica dermatologica e controlli a breve distanza di tempo (ad esempio, 15 giorni); per contro, in caso di sospetto clinico più consistente (ad esempio, in presenza di erosione cospicua) la negatività strumentale non potrà essere considerata rassicurante e dovrà essere presa in considerazione la biopsia chirurgica del capezzolo.

d) Mastite carcinomatosa

La mastite carcinomatosa o carcinoma infiammatorio è caratterizzata da embolizzazione neoplastica dei vasi linfatici dermici e intramammari. La mammografia e l'ecografia possono mostrare ispessimento cutaneo ed ectasia dei linfatici mammari. Data l'elevata frequenza di coinvolgimento adenopatico del cavo ascellare, potrà risultare molto utile la citologia/microbiopsia su ago-aspirato dei linfonodi, specie nel caso in cui non vi sia evidenza clinico-strumentale di lesione focale

mammaria primitiva. La possibilità di una mastite infiammatoria dovrà essere presa in considerazione solo nei casi in cui non sia possibile identificare né il tumore mammario primitivo né linfonodi patologici; in queste evenienza si può somministrare una terapia antibiotica ed effettuare un controllo a 10-15 giorni; in caso di mancata remissione del quadro clinico, sarà necessaria una biopsia chirurgica della cute.

### 2.3.3 Mammografia

#### a) Note tecniche

Cranio-caudale più obliqua devono essere considerate le proiezioni standard in mammografia. Gli apparecchi devono essere dotati dei dispositivi necessari per lo studio di particolare e con tecnica di ingrandimento 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 i radiogrammi precedenti poiché in molti casi ciò consente di risolvere il dubbio mammografico senza il ricorso all'espletamento di ulteriori metodiche diagnostiche.

#### c) Lesioni nodulari

Le lesioni nodulari chiaramente benigne (fibro-adenomi calcifici, lipomi, amartomi, ecc.) non necessitano di indagini ulteriori. In caso di lesione nodulare radio-opaca non calcifica, è in genere opportuno procedere a esame clinico e a ecografia e, in presenza di struttura solida, a prelievo con ago eco-guidato; il prelievo potrà essere evitato quando i caratteri clinico-strumentali siano complessivamente 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 verranno studiate con ingrandimento 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 ago.

#### 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 con eco-guida. In caso di lesioni non palpabili apprezzabili solo con mammografia, per il prelievo con ago risulta ovviamente necessaria la procedura stereotassica.

#### 2.3.4 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 in genere di ulteriori esami. Tuttavia, in caso di dubbio anche minimo, è opportuno procedere a prelievo con ago o almeno a un controllo a qualche mese di distanza, specie se la paziente ha un'età superiore ai 35 anni.

##### 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.

#### 2.3.5 Refertazione

Nel referto radio-senologico è opportuno compaiano 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 preferibilmente dattiloscritto o, se scritto a mano, redatto con grafia comprensibile. Vanno evitate le abbreviazioni.

Le lesioni andrebbero 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 è vivamente auspicabile che le lesioni maligne da operare siano corredate, nella grande maggioranza dei casi, di un prelievo citologico o microbiotico positivo;
- § descrizione dello studio clinico-ecografico dell'ascella (ed eventualmente citologico) nelle pazienti con tumore primitivo della mammella.

### 2.3.6 Risonanza magnetica con m.d.c.

#### 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.
- § Sequenza dinamica bilaterale con mdc (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) bi- o tridimensionale gradient-echo T1-pesata con o senza saturazione del grasso, con spessore di strato • 2 mm, risoluzione spaziale nel piano • 1,5 mm<sup>2</sup> (meglio se • 1 mm<sup>2</sup>), risoluzione temporale • 120 s, piano di scansione scelto dal radiologo

#### c) Interpretazione

Si raccomanda l'utilizzo di sistemi standardizzati di interpretazione quali l'MRI BI-RADS lexicon e lo score di Fischer-Baum.

#### d) Documentazione

Si consiglia di allegare al referto e 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. Partendo da tali considerazioni, si ritiene che la RM prechirurgica sia indicata nelle donne con multifocalità o multicentricità o tumore controlaterale sospettati all'imaging convenzionale o su base clinica. In tutte le rimanenti condizioni, si raccomanda di affidare la selezione delle pazienti da inviare a RM prechirurgica a un team multidisciplinare composto da radiologi, anatomo-patologi, chirurghi/ginecologi, oncologi, e radioterapisti. 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 o presso un centro connesso al primo sulla base di accordi predefiniti. Si raccomanda infine che eventuali modificazioni dell'approccio chirurgico secondarie all'esecuzione della RM vengano decise mediante valutazione da parte del team multidisciplinare. Si possono considerare indicazioni accettabili:

- § Pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante. **(LdE III, GdR B)**
- § Pazienti ad alto rischio di carcinoma mammario **(LdE III, GdR B)**
- § Pazienti con età inferiore di 60 con differenza dimensionale del tumore > 1 cm fra mammografia ed ecografia che condiziona il tipo di intervento chirurgico **(LdE III, GdR B)**
- § Pazienti elegibili per radioterapia parziale **(LdE VI, GdR B)**

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.

Costituiscono indicazione alla RM senza MdC: a) Il sospetto clinico di rottura protesica con imaging convenzionale negativo o non conclusivo. b) L'approfondimento diagnostico dopo imaging convenzionale positivo o dubbio per rottura. **(LdE I, GdR A)**

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 espianto 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.

### 2.3.7 Citologia con ago sottile e micro biopsia **Indicatore 3**

#### 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 (maggior 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) 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 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.

Può esservi inoltre indicazione alla VANCB 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 se ne raccomanda l'esecuzione 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.

### *2.3.8 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).

### 2.3.9 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, ciò che consente un intervento chirurgico più facile.

Quando con agobiopsia stereo-guidata sia stato completamente asportato un focolaio di microcalcificazioni, è buona norma l'inserimento di 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.

### 2.3.10 Linfoscintigrafia per ricerca del linfonodo sentinella **Indicatore 9c**

#### a) Indicazioni

Localizzazione del linfonodo sentinella in pazienti con carcinoma invasivo della mammella ed ascella negativa alla indagine clinica e strumentale (ecografia  $\pm$ FNAC o NCB) [T1-T2 (**LdE II, GdR A**); T3-T4 (**LdE V, GdR C**); Tumori multicentrici (**LdE III, GdR A**)]

La ricerca del linfonodo sentinella è indicata prima o dopo chemioterapia neoadiuvante su ascella negativa prima dell'inizio della chemioterapia. (**LdE IV, GdR B**)

Nel carcinoma duttale in situ la ricerca del linfonodo sentinella è indicata nelle forme cosiddette ad elevato rischio per grado, dimensioni e palpabilità e quando sia necessario eseguire una mastectomia. (**LdE III, GdR A**)

La ricerca del linfonodo sentinella è controindicata nel carcinoma infiammatorio. (**LdE VI, GdR E**)

#### b) Preparazione del paziente

Nessuna.

#### c) Radiofarmaci e dosi

Particelle colloidali di albumina umana marcate con  $^{99m}\text{Tc}$  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

#### d) 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.

#### e) 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.

f) Marcatura

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

g) 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 Tc<sup>99</sup> 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.

## 2.4 Anatomia patologica                      Indicatori 4a-b-c

### 2.4.1. Esame citologico

Per le indicazioni all'esame citologico vedi al paragrafo 2.3.7

a) La richiesta di esame citologico dovrebbe 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: FNAC)
- § Sede della lesione (es: mammella dx, QSE, retroareolare)
- § Tipo di campione (es: secrezione dal capezzolo, agoaspirato)

b) La descrizione macroscopica del referto citologico dovrebbe 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 dovrebbe 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

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.

#### 2.4.2 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 alcuni 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 affidabile, salvo che per il limitato campionamento.

La CB consente, di avere una diagnosi istologica di malignità "in situ" o invasiva per lo meno nel 95% dei carcinomi palpabili e nel 90% di quelli non palpabili (restano dei casi dubbi che sono rappresentati dalla proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale, dalla neoplasia lobulare intraepiteliale, dalle lesioni papillari, dal tumore filloide e dalla radial scar o lesione scleroelastica focale).

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), 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); limiti che si ritrovano quasi invariati sia in riferimento alla biopsia intraoperatoria al congelatore sia per quanto riguarda la CB.

Problemi, soprattutto nei casi di prelievi multipli particolarmente numerosi, come raccomandato dalla letteratura americana, 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 architetturali soprattutto nel caso di lesioni piccole. Queste alterazioni possono talora rendere particolarmente difficoltosa la diagnosi istologica sul materiale di escissione chirurgica. In altri casi, qualora sia stato effettuato un numero elevato di passaggi, si può verificare l'asportazione completa della lesione mediante CB.

I vantaggi della CB rispetto all'esame citologico sono rappresentati come già sottolineato dalla possibilità di effettuare in fase preoperatoria una diagnosi di carcinoma invasivo o di carcinoma in situ, possibilità di caratterizzazione biologica preoperatoria della lesione su 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 dovrebbe 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 dovrebbe 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 dovrebbe 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.

#### 2.4.3 Esame istologico intraoperatorio

L'utilizzo della biopsia intraoperatoria al congelatore (BIC) per definire il tipo di lesione (benigna vs maligna, carcinoma in situ vs invasivo) si è notevolmente ridimensionato grazie all'utilizzo della CB nella diagnosi preoperatoria.

In riferimento alla patologia non palpabile le Linee Guida Europee raccomandano, inoltre, di non effettuare la BIC in caso di microcalcificazioni ed in opacità di diametro inferiore a 10 mm.

La BIC dovrebbe essere pertanto richiesta solo nei casi di 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 dovrebbe richiedere al radiologo l'impiego routinario dell'agobiopsia.

In caso di citologia dubbia o sospetta è preferibile completare l'iter diagnostico con agobiopsia.

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.

In casi particolari può essere richiesta la BIC per la valutazione di un margine di sezione qualora l'esame macroscopico dell'ampia exeresi o quadrantectomia evidenzia macroscopicamente un'area sospetta per neoplasia in prossimità di un margine di sezione. In questi casi il chirurgo dovrà inviare o il frammento biotico con l'area sospetta o l'ampia exeresi con la precisa segnalazione dell'area sospetta. Nel caso venga inviata l'ampia exeresi, si raccomanda di inviare il materiale per BIC chiaramente orientato (con punti di repere) ed integro.

#### 2.4.4 Esame istologico pezzo operatorio

Invio del materiale di exeresi chirurgica al Laboratorio di Anatomia Patologica.

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 dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

Ampia exeresi/quadrantectomia/mastectomia (totale, radicale modificata, radicale, skin sparing)  
(con o senza dissezione ascellare/linfonodo sentinella)

Informazioni cliniche

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 servano 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 sedimentazioni 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 dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

Ampia exeresi/quadrantectomia/mastectomia (totale, radicale modificata, radicale, skin sparing)  
(con o senza dissezione ascellare/linfonodo sentinella)

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 dovrebbe contenere:

Ampia exeresi/quadrantectomia/mastectomia (con o senza dissezione ascellare/linfonodo sentinella)

Esame microscopico

1. *Tumore invasivo*

- § Tipo istologico in accordo alla classificazione WHO 2003
- § 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)

*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)

#### 2.4.5 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%. Un'alternativa metodica di tipo molecolare è il sistema OSNA (One Step Nucleic Acid amplification, Sysmex Europe GMBH) 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).

#### 2.4.6 Esame istopatologico per intervento di Nipple Sparing Mastectomy\*

##### 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 valutazione del frammento di parenchima retroareolare

Il frammento discoidale, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) e il vero margine deve essere chinato. La valutazione può essere eseguita mediante:

- l'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).
- l'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. La risposta dell'esame al congelatore/ definitivo dovrebbe essere:

- a ) negativo per neoplasia
- b ) presenza di neoplasia in situ
- c ) presenza di neoplasia infiltrante

e dovrebbe quantificare l'estensione della componente neoplastica (in mm) e la distanza dal margine verso il capezzolo (vero margine).

##### Esame della mammella

a) La mammella (senza il frammento retroareolare se già inviato per l'esame intraoperatorio o inviato a parte qualora non sia stato effettuato l'esame intraoperatorio), viene inviata al laboratorio di anatomia patologica, con fili di repere per permetterne l'orientamento: 1 filo nella sede da dove è stato asportato il tassello retroareolare, 2 fili verso l'ascella ed un repere in corrispondenza della sede della lesione, nella sua proiezione sulla superficie della ghiandola per valutare i rapporti della lesione con il tessuto sottocutaneo ad essa sovrastante, con il piano profondo e con il restante parenchima retroareolare dopo asportazione del tassello retroareolare che è comunque da considerarsi come unico e vero margine. E' 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).

b ) Il pezzo operatorio di mastectomia viene misurato in tre 3 dimensioni, chinato sulla superficie verso la cute e sul piano profondo e campionato per l'esame istologico, con prelievi a fresco o previa fissazione, dopo sezioni sagittali dal versante profondo verso quello cutaneo, mantenendo l'orientamento del pezzo. Nel referto istopatologico va riportata la distanza minima della lesione in situ e/o invasiva dalla superficie verso la cute, dal piano profondo e dai margini circonfenziali della mammella, precisando se la neoplasia coinvolge (tumore colorato dall'inchiostro di china) il margine retroareolare, il piano superficiale e/o profondo, oppure se si estende in prossimità (distanza inferiore ad 1 mm), oppure indicando la distanza microscopica qualora questa sia inferiore ad 1 cm. Quando la distanza è superiore al cm si può indicare nella macroscopica che la neoplasia dista oltre 1 cm dai margini circonfenziali e dai piani superficiale e profondo.

\* Tratto da "Documento di Consensus sulla Nipple Sparing Mastectomy"  
<http://www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf>

## 2.5 Stadiazione

### Indicatore 14a-b

Per le pazienti al I stadio non è indicata una stadiazione routinaria preoperatoria. (**LdE III, GdR A**)  
Ciò deve essere applicato anche alle pazienti con carcinomi intraduttali. Nelle pazienti al III stadio sembra opportuno l'impiego dello staging. (**LdE III, GdR A**)

Più difficile è la scelta per le donne al II stadio. La radiografia del torace e l'ecografia epatica vengono impiegati routinariamente, come esami di primo livello, a causa del loro relativo basso costo. Data la loro bassa resa ed un'apprezzabile percentuale di falsi positivi 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 assolutamente esami di secondo livello.

TiS: non esami di stadiazione.

Carcinoma infiltrante di stadio I: non esami di stadiazione.

Carcinoma infiltrante di stadio II: esami di staging possono essere indicati

Carcinoma infiltrante Stadio III: esami di staging sono raccomandati

Carcinoma infiltrante stadio IV: esami di staging sono raccomandati

Esami da richiedere quando vi sia indicazione alla stadiazione:

Rx/TC torace, Ecografia/TC addome, Scintigrafia ossea

RM e PET sono da considerarsi esami di secondo livello.

## 2.6 Terapia

### Indicatore 8

#### INDICATORE

**Ogni paziente con carcinoma mammario deve ricevere un trattamento medico o chirurgico entro 30 giorni dall'inserimento in lista di ricovero ospedaliero. DGRT n°638 del 20luglio 2009**

### 2.6.1 Terapia chirurgica

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

Nessun intervento chirurgico è giustificato senza che prima la paziente sia sottoposta ad un adeguato iter diagnostico preferibilmente in strutture "dedicate"

## Interventi chirurgici sulla mammella

- a) Resezione mammaria limitata (biopsia/tumorectomia)  
Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.
- b) Ampia exeresi  
Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano.
- c) Quadrantectomia  
Asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la fascia del muscolo grande pettorale.

L'intervento chirurgico conservativo per carcinoma mammario (Tis-Infiltrante) dovrebbe prevedere il posizionamento di clips radio-opache nel letto tumorale per consentire un corretto trattamento radioterapico.

- d) Mastectomia totale  
Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.
- e) Mastectomia con asportazione di uno (Patey) od entrambi i muscoli pettorali (Halsted)
- f) Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy)  
Asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.
- g) Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy)  
Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

## Interventi chirurgici sul cavo ascellare

- a) Biopsia del linfonodo sentinella  
Asportazione del primo/i linfonodi che ricevono la linfa dalla mammella.
- b) Linfadenectomia 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 linfadenectomia ascellare completa consiste nella rimozione, oltre al I e II livello, anche dei linfonodi dell'apice.

### 2.6.1.1 Lesioni non palpabili

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

- § Reperere 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 eseguito con 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 è buona norma rispettare 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%.

#### 2.6.1.2 Fibroadenoma mammario

L'intervento chirurgico è indicato limitatamente in caso di:

- § Rapido accrescimento
- § Dubbio diagnostico
- § Motivi psicologici
- § Inestetismi

#### 2.6.1.3 Tumore filloide

Benigno: escissione con margine di tessuto sano.

Borderline: mastectomia totale semplice

Intervento conservativo se il rapporto volume tumore/volume mammella permette l'esecuzione di una quadrantectomia (2 cm di margine macroscopico) con buon risultato estetico

Maligno: mastectomia totale semplice

Intervento conservativo se il rapporto volume tumore/volume mammella permette l'esecuzione di una quadrantectomia (2cm di margine macroscopico) con buon risultato estetico

In caso di tumore filloide dopo enucleazione per fibroadenoma la forma benigna sarà sottoposta a controlli clinici, mentre le altre forme dovranno essere sottoposte ad un nuovo intervento chirurgico. Nessun intervento è necessario per i linfonodi ascellari.

#### 2.6.1.4 Papilloma intraduttale

L'intervento chirurgico è la duttogalattoforectomia selettiva mediante incannulamento del dotto ed iniezione di un colorante vitale. La resezione dei dotti retroareolari è consigliata unicamente in caso di fallimento della manovra di incannulamento.

#### 2.6.1.5 Carcinoma lobulare in situ

La WHO ha indicato la definizione di Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN) che viene suddivisa 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.

#### 2.6.1.6 Malattia di Paget

Intervento chirurgico:

- § Quadrantectomia centrale con asportazione del complesso areola-capezzolo con rimodellamento e radioterapia del restante parenchima mammario
- § Skin sparing mastectomy con ricostruzione immediata
- § Mastectomia semplice +/- ricostruzione.

#### 2.6.1.7 Carcinoma duttale in situ

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 estensione tumore/ volume mammella permette l'esecuzione di una ampia exeresi (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 dovrà essere sottoposta a dissezione ascellare.

La biopsia del linfonodo sentinella potrà essere eseguita in caso di:

- § mastectomia
- § interventi conservativi che richiedono l'esecuzione di mastoplastica
- § lesioni ad alto rischio per grado, dimensioni, palpabilità.

#### 2.6.1.8 Carcinoma microinvasivo

L'intervento chirurgico sulla mammella è analogo a quello del carcinoma duttale in situ. L'intervento chirurgico sui linfonodi ascellari prevede la biopsia del linfonodo sentinella.

#### 2.6.1.9 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
- § 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.

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

Trattamento:

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

Queste pazienti dovranno essere sempre sottoposte a visita multidisciplinare per decidere il programma terapeutico.

T4 neoplasie localmente avanzate e metastatiche dovranno essere sempre sottoposte a visita multidisciplinare per decidere il programma terapeutico.

#### 2.6.1.10 Indicazioni chirurgiche sui linfonodi ascellari:

Biopsia del linfonodo sentinella:

- § In tutti i casi in cui non sia raccomandata la dissezione ascellare.

Dissezione ascellare:

- § Linfonodo sentinella non identificato
- § Linfonodi positivi alla FNAC, NCB ecoguidate
- § Linfonodo sentinella metastatico
- § Carcinoma infiammatorio

Per dissezione ascellare si intende l'asportazione dei linfonodi ascellari di I, II e III livello. In caso di micrometastasi al linfonodo sentinella la dissezione di I e II livello può essere considerata sufficiente.

#### 2.6.1.11 Chirurgia oncoplastica e chirurgia plastica ricostruttiva

##### **INDICATORE**

**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 plastico interviene in forma immediata in caso di:

- § quadrantectomia
- § mastectomia sottocutanea
- § 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 mastectomia sottocutanea 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).

In caso di nipple/skin sparing mastectomy la ricostruzione può avvenire mediante impianto di espansore cutaneo e in un secondo tempo di protesi mammaria definitiva oppure 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:

- a. 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;
- b. nei casi in cui non si abbia una copertura cutanea sufficiente per l'espansore, si ricorre all'impiego di lembi di vicinanza quali il lembo fascio-cutaneo toraco-dorsale oppure il lembo mio-

cutaneo di muscolo gran dorsale. A distanza di alcuni mesi l'espansore sarà rimosso e sostituito con una protesi mammaria definitiva e verrà eseguita una mastoplastica controlaterale di simmetria;

c. la mammella è ricostruita con tessuti autologhi, senza l'impiego di espansori-protesi, mediante 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. Questa tecnica permette 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.

In conclusione, 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 o con tessuti autologhi
- § 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.

## **2.6.2 Radioterapia                    Indicatore 10a-b**

### **2.6.2.1 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 T<sub>3</sub> – T<sub>4</sub> indipendentemente dallo stato linfonodale e nei T<sub>1</sub> – T<sub>2</sub> 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.

#### 2.6.2.2 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 aa 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).

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).

Indicazioni: carcinoma duttale in situ (DCIS), carcinoma duttale infiltrante (IDC) • 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.

Indicazioni: carcinoma non lobulare, età superiore ai 40 anni, • 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.

Indicazioni: DCIS o IDC • 2.5 cm, unifocali, senza estesa componente intraduttale e margini di exeresi • 5 mm.

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.

Indicazioni: DCIS o IDC • 2.5 cm, unifocale e con margini di exeresi • 1 cm.

### 2.6.2.3 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 ( $\bullet$  5 mm) e di 16 Gy in caso di tumore in prossimità del margine di sezione ( $> 1\text{mm} < 5\text{mm}$ ) e di 20 Gy in caso di margine  $\bullet$  1 mm. I margini di sezione interessati dalla lesione dovrebbero sempre essere ampliati con riescissione chirurgica).

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

d) Linfonodi claveo-ascellari

L'irradiazione dei linfonodi claveo-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 claveare. Parte dell'articolazione scapolo-omerale, l'acromion e la testa omerale, 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 chemiotratte 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.

#### 2.6.2.4 Situazioni particolari

- § In stadi avanzati (T<sub>4</sub> 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)

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 (Tab 1 e 2) che prende in considerazione il diametro della neoplasia, il margine di exeresi, il grading, la presenza o meno di necrosi e l'età della paziente. Tuttavia non tutti gli Autori accettano tale protocollo. (LdE IV, GdR A)

Tab 1 e 2 VanNuys 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)	High grade with or without necrosis (nuclear grade 3)
Age (yr)	>60	40–60	<40

### Treatment guidelines by USC/Van Nuys Prognostic Index Score

4 to 6	Excision alone
7 to 9	Excision + radiation
10 to 12	Mastectomy

### 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 ridurne 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.

#### 2.6.2.5 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 antiproliferativi 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).

#### 2.6.2.7 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

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).

### 2.6.3 Terapia Medica

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

#### 2.6.3.1 Terapia medica del carcinoma in situ

Il tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) può essere proposto a pazienti operate con chirurgia conservativa per neoplasia duttale in situ, in caso di positività di ER. (**LdE II, GdR C**)

Nelle pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare in situ il tamoxifene (20mg/die per 5 anni) riduce del 55% l'incidenza di carcinoma invasivo. (**LdE II, GdR C**)

L'impiego di Inibitori dell'Aromatasi (IA, Anastrozolo, Exemestane, Letrozolo) non è indicato nelle forme di neoplasia in situ.

### 2.6.3.2 Terapia adiuvante del carcinoma invasivo (stadi I-II e III)

#### INDICATORE

**Proporzione di soggetti con chemioterapia adiuvante entro 1 mese dall'intervento chirurgico, sul totale dei casi invasivi che ricevono chemioterapia adiuvante entro i 3 mesi**

**Raccomandazione ITT:** la terapia adiuvante nelle pazienti con recettori ormonali negativi dovrebbe iniziare entro 2-3 settimane dalla chirurgia. (LdE 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 considerati 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'eventuale overespressione/amplificazione di HER2-neu

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 e l'età della paziente sono fattori parimenti rilevanti, in quanto prognostici; definendo infatti il rischio di ripresa di malattia, concorrono alla scelta del trattamento adiuvante.

Nella Consensus di St Gallen 2009 è stata data particolare enfasi ai fattori che pongono indicazione a vari trattamenti sistemici (i.e., ormonoterapia, terapia anti-HER2, chemioterapia):

<i>Trattamento</i>	<i>Indicazione</i>
ORMONOTERAPIA	ER positivo *
TERAPIA anti-HER2	c-erbB2 >30% o FISH >2.2 *
CHEMIOTERAPIA:	
- malattia HER2+ (in associazione a terapia anti-HER2)	gli studi hanno dimostrato l'efficacia del trastuzumab in associazione o in sequenza alla chemioterapia
- malattia ER- / HER2 -	nella maggioranza dei pazienti * §
- malattia ER+ / HER2 - (insieme ad ormonoterapia)	Secondo il rischio di recidiva *

\* **Nota:** pazienti con neoplasia di dimensioni inferiori ad 1 cm, linfonodi negativi e senza fattori di rischio suggestivi di neoplasia di elevato rischio di metastatizzazione (i.e, invasione vascolare, etc) potrebbero essere candidabili a nessun trattamento sistemico adiuvante, o, in caso di neoplasia endocrinoresponsiva, ad ormonoterapia.

§ **Nota:** neoplasie ad istologia favorevole, come carcinoma midollare, carcinoma apocrino, carcinoma adenoideo cistico, hanno prognosi favorevole, nonostante il fenotipo triplo negativo;

pertanto, in assenza di segni di alto rischio di metastatizzazione (i.e., nodi positivi, ed altri fattori di rischio, in genere assenti in queste istologie) non hanno indicazione a chemioterapia adiuvante.

**Gene profiling:**

Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un decorso clinico diverso.

In seguito alle indagini di biologia molecolare sui profili di espressione genica dei carcinomi della mammella

sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi :

- carcinoma a cellule luminali tipo A,
- carcinoma a cellule luminali tipo B,
- carcinoma HER-2,
- carcinoma a cellule basali.

Le differenze nell'espressione genica condizionano la prognosi e la terapia di questi tumori. Ad esempio i carcinomi a cellule luminali esprimono i recettori per gli estrogeni e i geni ad essi correlati e sono HER2 negativi e vengono suddivisi in tipo A, di cui fanno parte alcuni istotipi specifici (carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico), esprimono alti livelli di recettori ormonali e sono tumori ben differenziati e tipo B che include tumori con grado di differenziazione intermedio, con livelli di recettori ormonali più bassi e con indice proliferativo più elevato. Tumori estrogeno positivi co-esprimenti HER2 hanno una prognosi sovrapponibile ai carcinomi luminali di tipo B.

Le forme HER-2 ovviamente hanno amplificazione del gene e overespressione del recettore stesso. Nei carcinomi a cellule basali rientrano alcuni tipi istologici specifici (carcinoma midollare, carcinomi metaplastici, carcinosarcomi) e sono così classificati per gli alti livelli di espressione di citocheratine basali (citocheratina 14 e 5/6). Questi tumori non esprimono HER2 e nella maggioranza dei casi sono ER negativi, hanno una attività proliferativa elevata ed è stata dimostrata la loro correlazione con le mutazioni del gene BRCA1/2.

Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale. I tumori a cellule luminali di tipo A hanno la migliore sopravvivenza a lungo termine se trattati con ormonoterapia mentre i tumori HER2 positivi e a cellule basali sono quelli che rispondono meglio alla chemioterapia.

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per il singolo paziente si stanno studiando profili genici, con un numero più limitato di geni, ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in commercio in alcuni paesi. Al momento sono in corso 2 studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i parametri clinico-patologici standard nel selezionare le pazienti linfonodi negativi che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante. Il primo, lo studio americano TAILORx valuta il test Oncotype Dx che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto in paraffina (metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un "recurrence score" in tre gruppi. Il secondo, lo studio europeo MINDACT, utilizza il test MammaPrint che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa di malattia.

In attesa dei risultati di questi studi, non vi è indicazione ad utilizzare "OncotypeDX" o "MammaPrint" per decidere relativamente al trattamento sistemico adiuvante

### 2.6.3.2.1 Terapia adiuvante della Malattia ORMONORESPONSIVA HER2 negativa

-

pT1 e pN0 (caratteristiche favorevoli)	pT1-3 e pN0 / pN1mi	pN1-3
1. Nessuna terapia (LdE I)	1. ORMONOTERAPIA (LdE I)	1. ORMONOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA (LdE I)
2. ORMONOTERAPIA (LdE I)	2. ORMONOTERAPIA ± CHEMIOTERAPIA (LdE I)	2. ORMONOTERAPIA ± CHEMIOTERAPIA (LdE I)

### 2.6.3.2.2 Terapia adiuvante della Malattia ORMONORESPONSIVA HER2 positiva

Sono candidati a terapia con Trastuzumab pazienti che overesprimono HER2 (ovvero, con test IHC 3+ oppure FISH positivo; pazienti IHC 2+ devono essere ritestate con FISH)

pT1a	pT1b pN0 / pN1mi	pT1c pN0; pT1-3 pN1-3
<b>pN0:</b> 1. nessuna terapia 2. ORMONOTERAPIA	1. ORMONOTERAPIA (LdE I) 2. ORMONOTERAPIA ± CHEMIOTERAPIA (LdE I)	ORMONOTERAPIA + CHEMIOTERAPIA + TRASTUZUMAB (LdE I)
<b>pN1mi:</b> ORMONOTERAPIA	3. ORMONOTERAPIA ± CHEMIOTERAPIA (LdE I) ± TRASTUZUMAB (LdE III)	

### 2.6.3.2.3 Terapia adiuvante della Malattia ORMONORESISTENTE, HER2 negativa

-

pT1a - pN0	pT1a - pN1mi; pT1b - pN0/pN1mi	pT1c- pN0/pN1mi; pT1-3 - pN1-3
Nessuna terapia	Proponibile CHEMIOTERAPIA	CHEMIOTERAPIA (LdE I)

### 2.6.3.2.4 Terapia adiuvante della Malattia ORMONORESISTENTE, HER2 positiva

Sono **candidati a terapia con Trastuzumab** pazienti che **overesprimono HER2** (ovvero, con test IHC 3+ oppure FISH positivo; pazienti IHC 2+ devono essere ritestate con FISH)

pT1a - pN0	pT1a - pN1mi; pT1b - pN0/pN1mi	pT1c- pN0/pN1mi; pT1-3 - pN1-3
1. nessuna terapia  2. proponibile CHEMIOTERAPIA ± TRASTUZUMAB (LdE III)	proponibile CHEMIOTERAPIA (LdE I) ± TRASTUZUMAB (LdE III)	CHEMIOTERAPIA + TRASTUZUMAB (LdE I)

a) Ormonoterapia adiuvante

PREMENOPAUSA	POSTMENOPAUSA
<p>Opzioni:            1. TAMOXIFENE 5 aa            ± LH-RH analogo (2-5 aa)  <b>(LdE I)</b>            Per <u>tutte le pazienti in premenopausa</u>, la durata del trattamento con Tamoxifene è 5 anni;</p> <p>se menopausali in corso di TAMOXIFENE adiuvante:</p> <p>2.a INIBITORE dell'AROMATASI * per 2-3 aa fino al completamento dei 5 anni di terapia ormonale</p> <p>2.b INIBITORE dell'AROMATASI * per 5 aa dopo il completamento dei 5 anni di terapia ormonale con Tamoxifene (opzionale)</p>	<p>Opzioni:            1. INIBITORE dell'AROMATASI per 5 aa  <b>(LdE I)</b></p> <p>2. TAMOXIFENE per 2-3 aa, seguito da INIBITORE dell'AROMATASI per 2-3 aa fino al completamento dei 5 anni di terapia ormonale  <b>(LdE I)</b></p> <p>3. TAMOXIFENE per 5 aa, seguito da INIBITORE dell'AROMATASI per 5 aa  <b>(LdE I)</b></p> <p>4. TAMOXIFENE 5 aa  <b>(LdE I)</b>            pazienti con controindicazioni, intolleranza o che rifiutano trattamento con IA</p>

\* **Note:** 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.

**b) 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

c) **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 (come al punto 2.3.3.4), 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)

**\*Note:** 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.

### 2.6.3.3 Terapia sistemica primaria (preoperatoria) del carcinoma invasivo operabile (stadi I – II) e del carcinoma localmente avanzato o infiammatorio (stadi III)

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.

STADI I – II	STADIO III
<p>Opzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemioterapia preoperatoria (LdE I)</b> La chemioterapia dovrebbe contenere antracicline e/o taxani per la durata di almeno 4-6 cicli ma deve essere attentamente valutata la risposta clinico-strumentale ad ogni ciclo. Gli schemi sono quelli utilizzati nei regimi di terapia adiuvante</li> <li>• <b>Ormonoterapia preoperatoria</b> Inibitori delle Aromatasi, pazienti in postmenopausa, con malattia endocrinoresponsiva <b>(LdE II)</b> L'ormonoterapia neoadiuvante non è da considerarsi standard, ma può essere presa in considerazione in casi particolari</li> </ul>	<p>Opzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemioterapia preoperatoria (LdE I)</b> La chemioterapia dovrebbe contenere antracicline, ed eventualmente taxani, per la durata di 4-8 cicli ma deve essere attentamente valutata la risposta clinico-strumentale ad ogni ciclo.</li> <li>• <b>Ormonoterapia preoperatoria</b> Inibitori delle Aromatasi, pazienti in postmenopausa, con malattia endocrinoresponsiva <b>(LdE II)</b> L'ormonoterapia neoadiuvante non è da considerarsi standard, ma può essere presa in considerazione in casi particolari</li> <li>• <b>Trastuzumab preoperatorio</b> Nella malattia HER2+ * localmente avanzata / infiammatoria è raccomandato l'utilizzo di trastuzumab in associazione a taxani. Gli schemi sono quelli utilizzati nei regimi di terapia adiuvante <b>(LdE II)</b></li> </ul>

\* **Note:** 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.

\* 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.

\* 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.

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

### 2.6.3.4 Terapia sistemica della malattia metastatica

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 ormonoresistente e/o HER2 positiva, età < 35 anni, presenza di metastasi viscerali

#### 2.6.3.4 .1 MALATTIA INDOLENTE ER+ / HER2neg

Pre-menopausa	Post-menopausa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ormonoterapia di prima linea</b></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LH-RH analogo + TAMOXIFENE (se non effettuato in precedenza) <b>(LdE I)</b></li> <li>2. l'impiego di Inibitori Aromatasi in associazione ad LH-RH analogo è proponibile, seppure in assenza di dati provenienti da studi randomizzati</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ormonoterapia di prima linea</b></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inibitori delle Aromatasi (se non effettuati in adiuvante) <b>(LdE I)</b></li> <li>2. Antiestrogeni (fulvestrant, tamoxifene) <b>(LdE I)</b></li> <li>3.a Exemestane (se IA non steroidei in adiuvante)</li> <li>3.b IA non steroidei (se Exemestane in adiuvante)</li> </ol>

#### 2.6.3.4 .2 MALATTIA INDOLENTE ER + / HER2 +

Sono **candidati a terapia con Trastuzumab pazienti che overesprimono HER2** (ovvero, con test IHC 3+ oppure FISH positivo; pazienti IHC 2+ devono essere ritestate con FISH)

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 <b>(LdE I)</b>

### 2.6.3.4.3 MALATTIA AGGRESSIVA HER2negativa

<b>Pre/Post-menopausa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Polichemioterapia di I linea</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. Polichemioterapia contenente antracicline (se non già effettuate antracicline in adiuvante) <b>(LdE I)</b></li><li>2. Polichemioterapia contenente taxani (se già effettuate antracicline in adiuvante) <b>(LdE I)</b></li><li>3. Polichemioterapia contenente Vinorelbina / 5 Fluorouracile / Capecitabina <b>(LdE II)</b></li></ol></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Monochemioterapia con Bevacizumab (I linea)</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Paclitaxel - Bevacizumab</li><li>b. Docetaxel - Bevacizumab</li></ol></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Monochemioterapia</b><ol style="list-style-type: none"><li>1. Antracicline (Doxorubicina, Epirubicina, Doxorubicine Liposomiali)</li><li>2. Taxani (Docetaxel, Paclitaxel)</li><li>3. Antimetaboliti (Capecitabina, Gemcitabina)</li><li>4. Vinorelbina</li><li>5. Altri agenti (Ciclofosfamide, Cisplatino, Etoposide p.o., 5Fluorouracile, Mitoxantrone, Vinblastina)</li></ol></li></ul>

#### 2.6.3.4 .4 MALATTIA AGGRESSIVA HER2 positiva

Sono **candidati a terapia con farmaci anti-HER2** pazienti che **overesprimono HER2** (ovvero, con test IHC 3+ oppure FISH positivo; pazienti IHC 2+ devono essere ritestate con FISH)

<b>Pre/Post-menopausa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti che non hanno ricevuto trastuzumab in adiuvante:</li></ul> <p><b>Trastuzumab in associazione a chemioterapia</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Trastuzumab in associazione a taxani (docetaxel, paclitaxel) <b>(LdE I)</b></li><li>2. Trastuzumab in associazione a capecitabina <b>(LdE III)</b></li><li>3. Trastuzumab in associazione a vinorelbina <b>(LdE III)</b></li></ol>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pazienti che hanno già ricevuto trastuzumab / in progressione in corso di trastuzumab:</li></ul> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Lapatinib in associazione a capecitabina <b>(LdE II)</b></li><li>2. Trastuzumab in associazione a capecitabina <b>(LdE II)</b></li><li>3. Trastuzumab in associazione ad altri chemioterapici</li></ol>

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

#### 2.6.3.5 Terapie di supporto

- Difosfonati (Zoledronato, Ibandronato, Pamidronato)

Nei pazienti che ricevono terapia sistemica (chemioterapia–ormonoterapia) l'uso dei difosfonati (con supplemento di Calcio 1200-1500 mg/die e vitamina D 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)**. E'opportuna una valutazione odontoiatrica ed eventuali interventi, prima di iniziare il trattamento con i difosfonati.

La durata ottimale del trattamento è di 24 mesi.

- 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.

## **2.7 Conservazione della fertilità**

**Indicatore: il 95% delle donne di età inferiore a 35 anni deve avere avuto la possibilità di effettuare un counselling per la preservazione 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.

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

## 2.8 Follow-up

### Indicatore 15-16

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 dell'ultima Consensus Conference di St. Gallen (marzo 2009), in assenza di sintomi e segni, non raccomandano quindi l'esecuzione periodica degli esami strumentali e di laboratorio.

#### 2.8.1 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 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. **(LoE IV)**

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

### 2.8.2 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 (Tab.1).

Tabella 1 – Tipologia e cadenza degli esami di controllo consigliati nelle pazienti operate per carcinoma mammario

<b>Anni dall'intervento</b>	<b>Esame clinico</b>	<b>Mammografia</b>
1-5 anni	Semestrale	Annuale
6-10 anni	Annuale	Annuale

### 2.8.3 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 (Tab.2)

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 mediante mineralometria ossea e valutazione del turn-over scheletrico attraverso biomarcatori specifici. Inoltre a queste pazienti deve essere assicurato il necessario quantitativo di vitamina D raccomandato dopo la menopausa ed il calcio, se insufficiente nella dieta. Infine, se la perdita di massa ossea appare accelerata terapia antifratturative andranno intraprese.

Il rischio di malattia cardiovascolare associato a radioterapia sulla parete toracica a sinistra o a specifici trattamenti chemioterapici (antracicline-trastuzumab) deve inoltre 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.

Tabella 2

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

## 2.9 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 paracatraziale
- § 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 dissezione ascellare 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.

## 2.10 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). E' 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. E' 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 ipossessante 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). E' 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. E' 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. E' 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*).

## **2.11 Riabilitazione                    Indicatore 17a-b**

### **2.11.1 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:

### 2.11.2 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.

### 2.11.3 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-omerale, le alterazioni posturali, le lesioni nervose periferiche, le fibro-linfosclerosi, le linfoangiti e linfoedema, il senso di oppressione toracica, le aderenze/fibrosi capsulari periprotetiche, 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 trasporre:
  - 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-omero 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)
- Mobilizzazione, 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-mobilizzazione 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

#### 2.11.4 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 controlaterale 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:

- linfodrenaggio 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:

- linfodrenaggio 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*:

- linfodrenaggio 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.

### 2.11.5 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. E' 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

#### 2.11.6 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.

E' 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.

### 2.11.7 Centri di terapia del dolore e cure palliative in toscana

[http://www.regione.toscana.it/regione/multimedia/RT/documents/1239096443874\\_centriToscana.pdf](http://www.regione.toscana.it/regione/multimedia/RT/documents/1239096443874_centriToscana.pdf)

## 2.12 Diagnostica Genetica e Gestione Clinica Del Carcinoma Familiare Della Mammella-ovaio

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*.

### 2.12.1 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 • 25% sulla base della valutazione di un genetista oncologo mediante modelli che includano la storia familiare.

#### 2.12.1.1 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%).

#### 2.12.1.2 Criteri di accesso alla consulenza e al test genetico per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA

- 1) a prescindere dalla storia familiare, hanno accesso tutti i seguenti casi:
  - a) donne affette da tumore giovanile della mammella (prima dei 36 anni);
  - b) donne affette sia da neoplasia della mammella che dell'ovaio;
  - c) uomini affetti da tumore della mammella a qualsiasi età.
- 2) per i casi familiari, è indicata la consulenza genetica se vi sono:
  - a) almeno due parenti di primo\* grado affette da neoplasia della mammella prima dei 50 anni o neoplasia della mammella bilaterale o neoplasia dell'ovaio
  - b) almeno tre parenti di primo\* grado affette da neoplasia della mammella a qualsiasi età.

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

Questi criteri corrispondono ad una probabilità di mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* maggiore o uguale al 10%.

#### 2.12.1.3 Criteri di accesso alla consulenza e al test genetico per la ricerca di mutazioni del gene TP53

Per quanto riguarda la sindrome di Li-Fraumeni e l'accesso al test genetico per la ricerca di mutazioni del gene TP53 si segnala che la diagnosi clinica della malattia viene posta qualora vi siano almeno 3 parenti di primo grado affetti da neoplasie tipiche quali:

- tumori della mammella giovanile
- sarcomi dell'osso o dei tessuti molli
- neoplasie cerebrali
- carcinomi della corteccia surrenalica

Almeno due parenti su tre devono aver sviluppato la malattia prima dei 45 anni.

#### 2.12.1.4 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.

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

### 2.12.2.1 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:

- a. la giovane età di inizio dei controlli e, quindi, la scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;
- b. 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;
- c. 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

### 2.12.2.2 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.

### 2.12.2.3 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.

## 2.12.3 Chirurgia profilattica

### 2.12.3.1 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.

### 2.12.3.2 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; la neoplasia infiltrante è molto spesso accompagnata da malattia in situ non diagnosticata e quindi è presente un rischio maggiore di margini interessati. 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.

## TNM

### Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile  
 T0: tumore primitivo non evidenziabile  
 Tis: carcinoma in situ  
 Tis (DCIS): Carcinoma duttale in situ  
 Tis (LCIS): Carcinoma lobulare in situ  
 Tis (Paget): Malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm  
 T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm  
 T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0.1 cm e 0.5 cm  
 T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0.6 cm e 1.0 cm  
 T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.1 cm e 2.0 cm  
 T2: tumore superiore a 2.0 cm ma non superiore a 5.0 cm nella dimensione massima  
 T3: tumore superiore a 5.0 cm nella dimensione massima  
 T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute  
 T4a: estensione alla parete toracica  
 T4b: edema (inclusa cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella  
 T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b  
 T4d: carcinoma infiammatorio\*

\* Nota: il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erisipeloide, di solito senza una massa palpabile.

### Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio se precedentemente asportati)  
 N0: linfonodi regionali liberi da metastasi  
 N1: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili  
 N2: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
 N2a: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture  
 N2b: metastasi solo clinicamente rilevabili\* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
 N3: metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni  
 N3a: metastasi in linfonodi sottoclaveari e ascellari  
 N3b: metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari  
 N3c: metastasi in linfonodi sovraclaveari

\* Clinicamente rilevabili=rilevati mediante esame clinico o diagnostica per immagini

### Classificazione patologica (pN):

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)  
 pN0: non metastasi nei linfonodi regionali (aggiungere (sn) se la classificazione è basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)  
 pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche

pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate (colorazione ematoxilina-eosina), ma positiva l'immunohistochimica per cellule tumorali isolate nessuna maggiore di > 0.2 mm

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR (polymerase chain reaction) negativa

pN0(mol+): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR positiva\*

pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)

pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN1b: linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime > 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclavari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari

pN3b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c: metastasi in linfonodo(i) sovraclavari(i)

<sup>a</sup> non clinicamente rilevabile=non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia)

<sup>b</sup> clinicamente rilevabile=rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

\* Al momento sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di PCR quantitativa l'individuazione di micro e macrometastasi, mentre le cellule tumorali isolate sono incluse tra i linfonodi pN0. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato

#### Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

### RAGGRUPPAMENTO IN STADI

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Stadio IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stadio IIB	T3	N0	M0
	T2	N2	M0
Stadio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	ogni N	M0
Stadio IIIB	T4	ogni N	M0
Stadio IIIC	ogni T	N3	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

## 2.13 Bibliografia

1. I tumori della mammella. Linee-guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Marzo

- 2003 FONCaM [www.senologia.it](http://www.senologia.it)
2. Charta Senologica 2004 (Approccio diagnostico alla patologia mammaria) Supplemento de "Il Radiologo" 1/2004. SIRM Società Italiana di Radiologia Medica
  3. Linee-guida Anatomia Patologica UICC/AJCC
  4. AIOM. Linee-guida per neoplasia della mammella ([www.aiom.it/lineeguida](http://www.aiom.it/lineeguida))
  5. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. Eur J Cancer 36 (2000); 1473-1464
  6. La radioterapia dei tumori della mammella, indicazioni e criteri guida. Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria 2009. [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it)
  7. Documenti Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed imaging molecolare. [ww.aimn.it](http://www.aimn.it)
  8. Società Italiana di Radiologia Medica. [www.sirm.org/it/sezioni/distudio](http://www.sirm.org/it/sezioni/distudio)
  9. TNM classificazione dei tumori maligni VII edizione. [www.cancerstaging.org](http://www.cancerstaging.org)
  10. Istituto Toscano Tumori. La valutazione di qualità nella rete oncologica. Toscana maggio 2008. [www.ittumori.it](http://www.ittumori.it)
  11. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Association of Breast Surgery at BASO 2009. EJSO 2009- 35 suppl 1
  12. Aggiornamento linee guida FONCAM. Attualità in senologia 2005: 46; 33-106. [www.senologia.it](http://www.senologia.it)
  13. La nipple sparing mastectomy (NSM) documento di consenso <http://www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf>
  14. Goldhirsh A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thurluram B., Surr H.J and Parrel Members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International expert. Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20: 1319-1329.
  15. Magnetic Resonance Imaging of the Breast: recommendations from the Eusoma working group. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B et Al. EJC 46 (2010) 1296-1316
  16. Quality assurance guidelines for surgeons in breast cancer screening. Edited by Mark Sibbering, Roger Watkins, John Winstanley and Julieta Patrick. MHSBSP Publication n°20 Fourth edition March 2009
  17. Manual for clinical research in Breast Cancer EORTC Breast cancer group 5 th Edition 2004
  18. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical guidelines 2009. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
  19. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Breast Cancer 2009. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  20. American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines. [www.asco.org](http://www.asco.org).
  21. Eusoma European Society of Breast Cancer Specialist Guidelines [www.eusoma.org](http://www.eusoma.org).
  22. DGR n° 927 del 10/12/07 Istituto Toscano Tumori. Direttive alle aziende per l'attivazione delle unità multidisciplinari di senologia.
  23. DGR n°115 del 20/02/06 Istituto Toscano Tumori-Gruppi oncologici multidisciplinari per le neoplasie dell'età adulta. Determinazioni
  24. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, Lada B, Lukka H, Perera F, Fyles A, Laukkanen E, Gulavita S, Benk V, Szechtman B. J Natl Cancer Inst. 2002 Aug 7; 94(15):1143-50.
  25. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, Haviland J, Bentzen SM, Yarnold JR. Lancet Oncol. 2006 Jun;7(6):467-71.
  26. 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. Hopwood P, Haviland JS, Sumo G, Mills J, Bliss JM,

- Yarnold JR; START Trial Management Group Lancet Oncol. 2010 Mar;11(3):231-40.
27. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: Interval breast cancers at 1 year follow-up. Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, Remida G, Gasparotti C, Galligioni E, Ciatto S. Eur J Cancer. 2011 Jan 4
28. Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound. Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Hirschauer E, Schmidt W, Hillemanns P, Degenhardt F. Ultrasound Med Biol. 2011 Feb;37(2):198-206.
29. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 41: 162-77

### Ipotesi di protocollo riabilitativo nella fase postoperatoria

Principali problematiche di interesse riabilitativo	Specifiche di trattamento		Finalità
	Fase acuta	Fase post-acuta	
Dolore Tensione muscolare Senso di oppressione toracica Riduzione ROM, forza arto superiore Tensione vasi linfatici e fibrosclerosi	FKR Attività di rilassamento Rieducazione posturale Posizionamento Mobilizzazione passiva, attiva Automobilizzazione Rieducazione posturale Posizionamento AS (arto superiore)	FKR Rieducazione posturale  Programma di esercizi Rieducazione posturale	Favorire l'espansione torace Rilassare il cingolo scapolo-omerale  Recupero del ROM, forza arto superiore e ritmo scapolo-omerale Riduzione della linfosclerosi
Fibrosi periprotetica	Presenza di contatto con la zona operata Automobilizzazione dell'espansore	Massaggio di scollamento cutaneo Automobilizzazione dell'espansore	Mantenimento elasticità cutanea Ridurre il rischio di incapsulamento della protesi
Edema transitorio Prevenzione linfedema	Posizionamento AS Educazione alla prevenzione del linfedema Recupero del ritmo scapolo-omerale	Recupero ritmo scapolo-omerale Educazione e prevenzione Linfodrenaggio manuale (LDM)	Prevenire l'insorgenza Ridurre i fattori scatenanti Ridurre l'entità
Lesioni nervose: toracico lungo, toracodorsale, plesso brachiale, ecc.	Posizionamento Mobilizzazione passiva, attiva-assistita	Tecniche manuali specifiche Terapia fisica antalgica	Ottimizzazione delle massime potenzialità di recupero Ridurre sintomatologia dolorosa
Cicatrici	Educazione e informazione	Trattamento cicatrici  Educazione all'autotrattamento	Evitare la formazione di briglie e retrazioni cicatriziali
Alterazioni posturali	Posizionamento FKR	Rieducazione posturale e percettivo-motoria	Prevenire, controllare, limitare i compensi posturali



Data Intervento \_\_\_\_\_

Data Valutazione \_\_\_\_\_

<b>Tipo di Intervento</b>	Ampia exeresi <input type="checkbox"/>	Quadrantectomia <input type="checkbox"/>	Mastectomia <input type="checkbox"/>
<b>Linfoadenectomia ascellare</b>	1° livello <input type="checkbox"/>	2° livello <input type="checkbox"/>	3° livello <input type="checkbox"/>
<b>BLS</b> <input type="checkbox"/>			

<b>Ricostruzione</b>	Espansore <input type="checkbox"/>	Lembo miocutaneo <input type="checkbox"/>
<b>Pregressi problemi di AS</b>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

<b>Dx</b>		<b>MOBILITÀ ATTIVA SPALLA</b>	<b>Sx</b>	
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano dietro la testa: gomito indietro	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano dietro la testa: gomito avanti	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano sopra la testa: gomito indietro	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano sopra la testa: gomito avanti	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano sulla spalla opposta	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Mano all'angolo inferiore scapola opposta	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

<b>Dx</b>	<b>MOBILITÀ PASSIVA: ROM CINGOLO SCAPOLARE</b>	<b>Sx</b>
	Flessione 0-180°	
	Estensione 0-45°	
	Abduzione 0-180°	
	Adduzione 180°-0	
	Rotazione interna 0-70°	
	Rotazione esterna 0-90°	

<b>TEST FUNZIONALI SPALLA</b>		
<b>PUSH FRONTALE ( Test G. Dentato)</b>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>FILT SPALLA DA SUPINO (Test Piccolo Pettorale)</b>	Sì <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

<b>INTERESSAMENTO SISTEMA NERVOSO PERIFERICO</b>	
Nr. toracico–anteriore <input type="checkbox"/>	Nr. toracico-lungo <input type="checkbox"/>
Nr. toraco-dorsale <input type="checkbox"/>	Plesso brachiale <input type="checkbox"/>

	Mano	Polso	Avambraccio	Gomito	Braccio
<b>Dx</b>					
<b>Sx</b>					

**CARATTERISTICHE DELL'EDEMA**

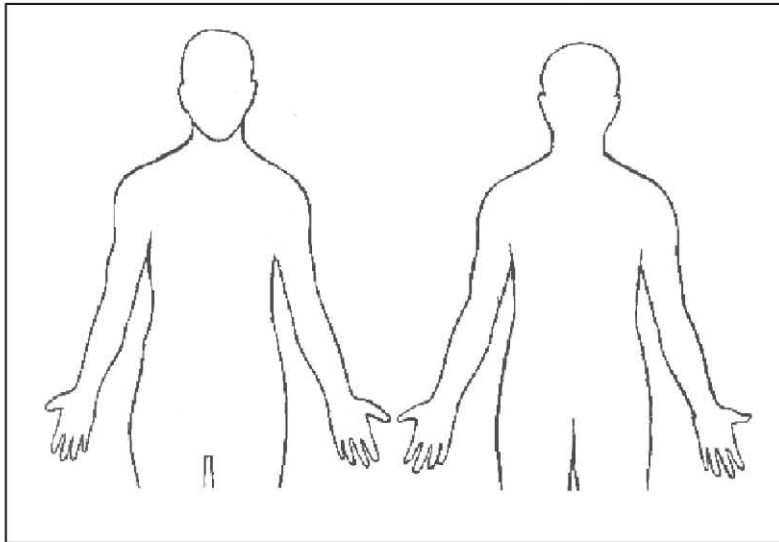
Molle <input type="checkbox"/>	Duro-elastico <input type="checkbox"/>	Duro <input type="checkbox"/>
--------------------------------	--	-------------------------------

**VALUTAZIONE DELLA SENSIBILITÀ**

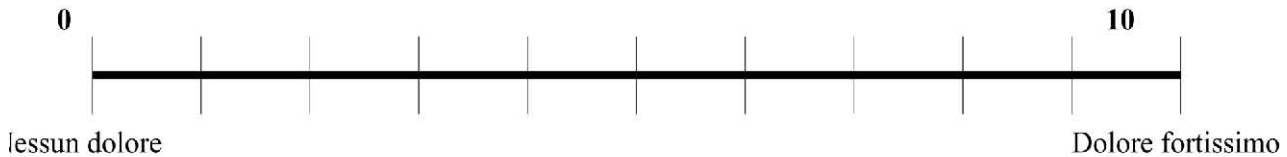
Presenza di disturbi sensitivi

Si

No



**VALUTAZIONE DEL DOLORE (VAS)**



**CARATTERISTICHE DELLE CICATRICI**

Aderenti <input type="checkbox"/>	Retraenti <input type="checkbox"/>	Ipertrofiche <input type="checkbox"/>	Cheloidee <input type="checkbox"/>
-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	------------------------------------

**VALUTAZIONE POSTURALE**


**VALUTAZIONE FUNZIONALE GLOBALE (Indice di Barthel modificato)**

--

Firma Operatore \_\_\_\_\_

