



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 1 di 36



## Percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma della mammella

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID
Gruppo di lavoro	Direttore Area Sisetmi di Governance Direttori Dipartimenti Oncologia, Radiologia e Chirurgia	Direttore Sanitario Dr. Eugenio Gabardi	
			Data di emissione



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 2 di 36

### INDICE

1	INTRODUZIONE .....	3
2	SCOPO .....	4
3	AMBITO DI APPLICAZIONE .....	4
4	ABBREVIAZIONI .....	4
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA' .....	5
6	DOCUMENTAZIONE.....	30
7	INDICATORI .....	30
8	DIAGRAMMA DI FLUSSO.....	32
9	RIFERIMENTI .....	33
10	ELENCO DEI DESTINATARI .....	35
11	DOCUMENTI ALLEGATI.....	36

#### COMPONENTI GRUPPO DI LAVORO

**Anatomia Patologica:** Barbareschi M; M. Bonzanini; E. Barresi.

**Anestesia e Rianimazione:** Geat E; Girardi G;

**Chirurgia:** Berlanda G; Cazzolli D; Cristofolini P; Gasperetti F;

**Epidemiologia clinica e valutativa:** Piffer S;

**Genetica Medica:** Soli F;

**Medicina Nucleare:** Chierichetti F; Donner D; Carbone G;

**Oncologia Medica:** Caldara A; Di Pasquale M; Ferro A; Galligioni E;

**Patologia Clinica:** Toffalori E;

**Radioterapia Oncologica:** Mussari S; Nagliati M; Tomio L;

**Riabilitazione:** Grecchi A; Strazzabosco C;

**Senologia:** Bernardi D; Pellegrini M; Peterlongo P.

**Governance Clinica:** Monterosso M.

Verifica e controllo a cura di:

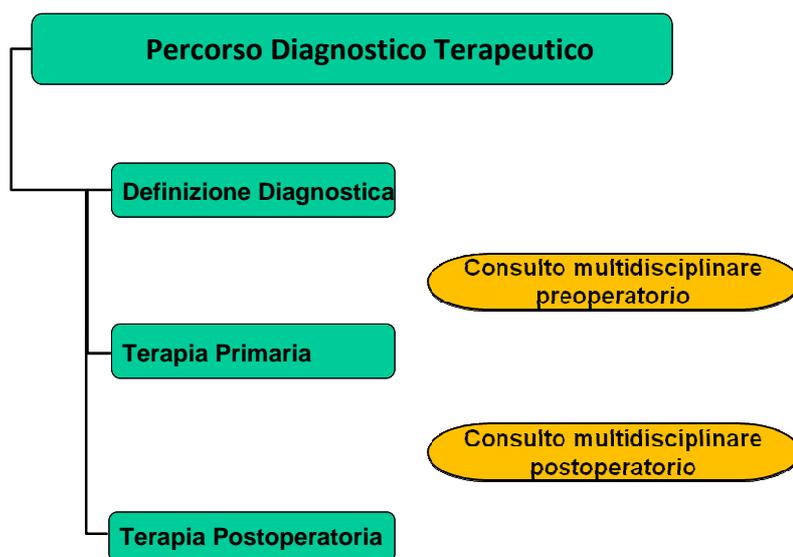
Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Emanuela Zandonà	Direttore	Tecnostuttura Area Sistemi di Governance
Giovanni De Pretis	Direttore	Dipartimento di Chirurgia
Enzo Galligioni	Direttore	Dipartimento di Oncologia
Paolo Peterlongo	Direttore	Dipartimento di Radiologia



## 1 INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella rappresenta oggi la più importante patologia oncologica, sia in termini numerici che in termini di complessità di approccio diagnostico terapeutico, che rappresentano i presupposti fondamentali per la importante e continua riduzione di mortalità (-20-25%) che si osserva per questo tumore a partire dagli anni '90. L'aumentata sopravvivenza comporta anche un aumento della prevalenza, con ulteriori necessità in campo sanitario, legate principalmente al follow up per il controllo delle recidive e alla riabilitazione.

Da quasi 20 anni è iniziato all'ospedale St. Chiara un percorso di integrazione professionale tra gli specialisti coinvolti nella diagnosi e trattamento del carcinoma della mammella, che è cresciuto negli anni e si è progressivamente strutturato in un modello organizzativo, rappresentato nello schema sottostante, e che vede nei consulti multidisciplinari la chiave di volta di questa attività.



**Figura n.1: schema modello organizzativo pdt ca mammella**

Il “Gruppo multidisciplinare di patologia Oncologica mammaria”, istituito nel 2010 con delibera del Direttore Generale nell’ambito del Dipartimento di Oncologia, con il mandato di “sottoporre a revisione critica l’attuale percorso della paziente affetta da neoplasia mammaria, e di mantenerlo costantemente aggiornato proponendo altresì le modifiche di assetto e gli investimenti ritenuti opportuni”, ha definito le singole fasi del percorso in un documento che costituisce il principale riferimento del presente percorso aziendale.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 4 di 36

## 2 SCOPO

Garantire sul territorio provinciale un percorso omogeneo, strutturato e multidisciplinare per la diagnosi, la terapia e la gestione delle pazienti con neoplasia della mammella.

## 3 AMBITO DI APPLICAZIONE

Il percorso si applica alle strutture e ai servizi della Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) e delle strutture private convenzionate presso i quali operano professionisti che possono gestirne le diverse fasi.

<b>Referto</b> <b>Esame mammografico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UO Senologia clinica e screening mammografico dell'ospedale di Trento</li> <li>• UO Radiodiagnostica dell'ospedale di Rovereto</li> <li>• <i>Strutture private convenzionate</i></li> </ul>	<b>Consulto preoperatorio</b> Ospedale di Trento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UU.OO. Chirurgia</li> <li>• UO Radioterapia</li> <li>• UO Oncologia medica</li> <li>• UO Senologia</li> <li>• UO Medicina nucleare</li> </ul> Paziente presente	<b>Consulto postoperatorio</b> Ospedale di Trento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UU.OO. Chirurgia</li> <li>• UO Anatomia patolog.</li> <li>• UO Radioterapia</li> <li>• UO Oncologia medica</li> <li>• UO Senologia</li> <li>• UO Medicina nucleare</li> </ul> Paziente assente
	<b>Presenza in carico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intervento Chirurgico:</b> UU.OO. Chirurgia dell'Ospedale di Trento</li> <li>• <b>Terapia medica preoperatoria:</b> U.O. Oncologia medica</li> </ul>	<b>Presenza in carico</b> Ospedale di Trento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• UO Oncologia</li> <li>• UO Radioterapia</li> <li>• UO Senologia (follow up senologico)</li> <li>• UO Chirurgia</li> </ul> Cure palliative

Tab. 1. Strutture coinvolte nel percorso

## 4 ABBREVIAZIONI

LEA = Livelli Essenziali di Assistenza

SIO = Sistema Informativo Ospedaliero

SSN = Servizio Sanitario Nazionale

UO = Unità Operativa

PDT = Percorso Diagnostico Terapeutico

RAO = Raggruppamento di Attesa Omogeneo

BIRADS = Breast Imaging Reporting And Data System

FNAC = Fine Middle Aspiration Cytology

NCB = Needle Core Biopsy o core needle biopsy (CNB)

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 5 di 36</p>
--	---	---

VAB = Vacuum Assisted Biopsy

VPP = Valore Predittivo Positivo

DCIS = Ductal Carcinoma In Situ

IORT = Radioterapia Intraoperatoria

## 5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

### 5.1 Fase dalla Diagnosi al Consulto preoperatorio

#### 5.1.1 Accesso al percorso diagnostico

Presso l'U.O. di Senologia Clinica e Screening Mammografico accedono diverse tipologie di Pazienti che, in funzione del motivo di accesso all'esame mammografico, possono essere suddivise in:

a. PAZIENTI ASINTOMATICHE a loro volte suddivise in due categorie:

- a.1 SCREENING SPONTANEO
- a.2 SCREENING ORGANIZZATO

b. PAZIENTI SINTOMATICHE

c. PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO EREDO FAMILIARE

Per ciascuno dei diversi gruppi è previsto un iter diagnostico specifico, di seguito riportato.

#### a. PAZIENTI ASINTOMATICHE

Si tratta di soggetti asintomatici che chiedono una valutazione senologica per verificare la presenza di una eventuale patologia (subclinica) meritevole di diagnosi ed eventuale terapia.

Nota: la mastodinia è assimilabile allo stato asintomatico.

Tali soggetti vengono suddivisi, in base all'età ed alla conseguente diversa modalità di accesso, in due gruppi:

**a.1 SCREENING SPONTANEO:** pazienti che accedono all'U.O. con impegnativa del MMG o di uno specialista.

A seconda dell'età è previsto quanto di seguito riportato.

- **Donne di età <40 anni:** non sussiste indicazione ad alcuna pratica di screening per la ricerca di patologia neoplastica preclinica.

Fanno eccezione i soggetti con sindrome eredo-famigliare comprovata (consulenza genetica) di cui si tratta nello specifico allegato, ed i soggetti già operati per carcinoma o precancerosi, di cui si tratta nel paragrafo dedicato al follow-up.

- **Donne di età compresa tra 40-49 anni:** non è previsto screening di popolazione su invito.

Nelle donne che lo richiedano (munite di impegnativa SSN e con prenotazione CUP con codice di accesso RAO E – in caso di primo esame - o RAO P – in caso di controllo programmabile nel tempo) l'esame di prima indicazione è la **mammografia**, con doppia lettura indipendente ed



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 6 di 36

arbitrato dei casi discordanti, da ripetersi in caso di negatività:

- **con cadenza biennale** in presenza di seno denso (BIRADS D1-D2)
- **con cadenza annuale** in presenza di seno denso (BIRADS D3-D4)

L'indicazione alla cadenza dei controlli è suggerita dai radiologi refertanti ed è riportata nel referto.

L'integrazione con **ecografia** su base protocollare può essere presa in considerazione in funzione della densità del seno (65-70% dei soggetti in questa fascia di età hanno seno denso BIRADS D3-D4) ma non è raccomandata quale pratica assolutamente necessaria.

In caso di alterazioni sospette rilevate alla mammografia/ecografia il caso va approfondito ulteriormente come specificato nel capitolo successivo dedicato ai casi sintomatici.

- **Donne di età superiore a 69 anni:** non è previsto screening di popolazione su invito.

Nelle donne che lo richiedano (munite di impegnativa del SSN e con prenotazione CUP con codice di accesso RAO E – in caso di primo esame - o RAO P – in caso di controllo programmabile nel tempo) l'esame di prima indicazione è la **mammografia**, con doppia lettura indipendente ed arbitrato dei casi discordanti, ripetuta con **cadenza biennale** in caso di negatività.

In caso di alterazioni sospette rilevate alla mammografia il caso va approfondito ulteriormente come specificato nel capitolo successivo dedicato ai casi sintomatici.

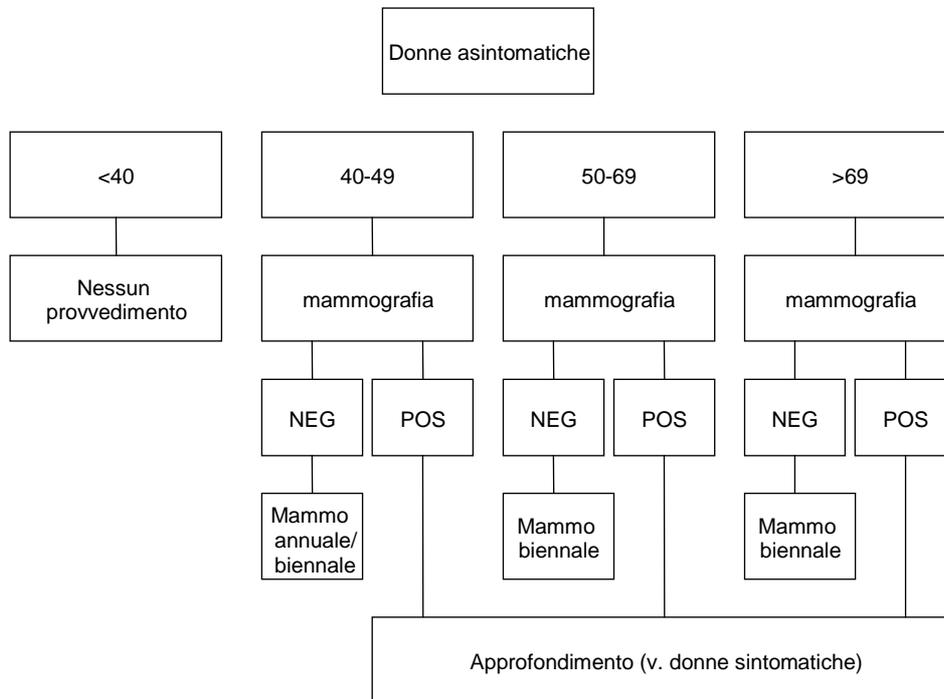
**a.2 SCREENING ORGANIZZATO:** Pazienti che accedono all'U.O. con lettera di invito del programma di Screening.

- **Donne di età compresa tra 50-69 anni:** è previsto dai LEA lo screening di popolazione su invito.

L'esame di prima indicazione è la **mammografia**, con doppia lettura indipendente ed arbitrato dei casi discordanti, da ripetersi con **cadenza biennale** in caso di negatività. In caso di seno denso (25% dei soggetti in questa fascia di età hanno seno denso BIRADS D3-D4) l'opzione della ripetizione e/o della ecografia su base protocollare può essere presa in considerazione ma non è raccomandata quale pratica necessaria.

In caso di alterazioni sospette rilevate alla mammografia il caso va approfondito ulteriormente come specificato nel capitolo successivo dedicato ai casi sintomatici.

Il percorso diagnostico delle pazienti asintomatiche che effettuano un esame mammografico è riportato in figura n.2.



**Figura n.2: mammografia - percorso in pazienti asintomatiche**

## **b. PAZIENTI SINTOMATICHE**

Si considerano sintomatici:

a) i soggetti con sintomi soggettivi diversi dal solo dolore ovvero: tumefazione, alterazione cutanea, alterazione del capezzolo (eczemi/ulcerazioni), secrezione ematica-siero-ematica, tumefazioni ascellari; le pazienti accedono all'U.O. munite di impegnativa del MMG o di uno specialista e con prenotazione tramite CUP con codice di accesso RAO B o RAO C in funzione del grado di sospetto riscontrato;

b) i soggetti con alterazioni sospette rilevate alla mammografia di screening (o alla ecografia in caso di complemento alla mammografia nei seni densi); le pazienti accedono all'U.O. su richiamo e con appuntamento fornito direttamente dal personale amministrativo dell'U.O. di Senologia clinica.

- **Donne di età <40 anni:** la valutazione comprende:

- **palpazione** manuale bilaterale
- **ecografia** mammaria bilaterale

In questa fascia di età il consiglio è:

- in caso di **NEGATIVITÀ** non sono previsti altri accertamenti se non il solo autoesame;

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<h2>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</h2>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 8 di 36</p>
--	--	---

- in caso di SOSPETTO alla visita, palpazione e/o ecografia si procederà, a giudizio del radiologo, alla esecuzione di uno o più esami aggiuntivi quali:
  - o **esame citologico su secreto** in caso di secrezione sospetta (mono-orifiziale ematica, siero ematico con indicazione alla esecuzione di **duttogalattografia**)
  - o **esame citologico per scarificazione** in caso di eczemi/ulcerazioni del capezzolo
  - o **mammografia**
  - o **esame citologico su ago aspirato** (fine needle aspiration cytology = FNAC)
  - o **biopsia percutanea** (needle core biopsy = NCB)

Al completamento di queste indagini il radiologo deciderà se avviare il soggetto al consulto multidisciplinare o all'autoesame.

Nota: il controllo ravvicinato (3-6 mesi) è in linea di massima sconsigliato e deve in ogni caso seguire a una valutazione con FNAC o NCB.

- **Donne di età ≥40 anni:** la valutazione comprende:

- **palpazione** manuale bilaterale
- **ecografia** mammaria bilaterale
- **mammografia** bilaterale (se non già disponibile entro 12 mesi)

In questa fascia di età il consiglio è:

- in caso di NEGATIVITÀ non sono previsti altri accertamenti; si consiglia:
  - o **autoesame**
  - o **mammografia** biennale/annuale come da indicazione in funzione della densità tra 40 e 49 anni, biennale mediante, invito attivo da parte del programma tra 50 e 69 anni, biennale oltre i 70 anni
- in caso di SOSPETTO alla visita, palpazione e/o ecografia si procederà, a giudizio del radiologo, alla esecuzione di uno o più esami aggiuntivi quali:
  - o **esame citologico su secreto** in caso di secrezione sospetta (mono-orifiziale ematica, siero ematico con indicazione alla esecuzione di **duttogalattografia**)
  - o **esame citologico per scarificazione** in caso di eczemi/ulcerazioni del capezzolo
  - o **mammografia**
  - o **esame citologico su ago aspirato** (fine needle aspiration cytology = FNAC)
  - o **biopsia percutanea** (needle core biopsy = NCB)

Al completamento di queste indagini il radiologo deciderà se avviare il soggetto al chirurgo (consulto multidisciplinare) o all'autoesame.

Nota: il controllo ravvicinato (3-6 mesi) è in linea di massima sconsigliato e deve in ogni caso seguire a una valutazione con FNAC o NCB.

Il percorso diagnostico delle pazienti sintomatiche che effettuano un esame mammografico è riportato in figura n.3.



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 9 di 36

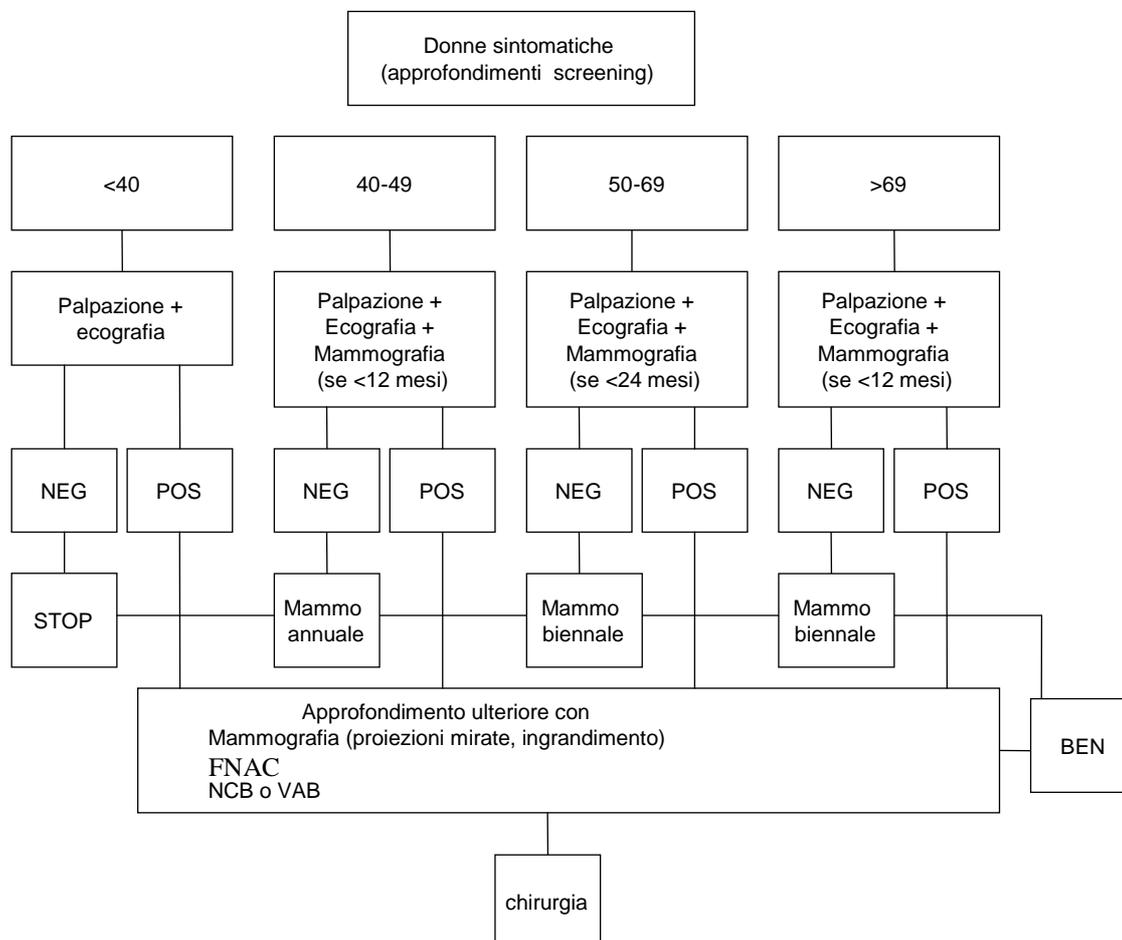


Figura n.3: mammografia - percorso in pazienti sintomatiche

Gli aspetti specifici relativi alla citologia/FNAC sono riportati nell'allegato n. 1.

### c. PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO EREDO FAMILIARE

Solo il 5-10% circa dei carcinomi mammari (CM) incidenti è ascrivibile a una causa genetica-ereditaria. Il CM eredo-famigliare tende a colpire soggetti giovani (< 40 anni) ed in genere si tende ad ammalare in età più giovane del parente affetto. Anche in presenza di una chiara ereditarietà sul piano genealogico o anche genetico, dopo i 50 anni il rischio di ammalare si riduce e diventa simile a quello della popolazione normale.

Il soggetto identificato ad elevato rischio eredo-familiare deve essere avviato a consulenza presso il Servizio di Genetica Medica dell'ospedale di Trento per una presa in carico complessiva, secondo quanto descritto nell'allegato n.2.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 10 di 36
---	---	---

### 5.1.2 Stadiazione preoperatoria della paziente con diagnosi di tumore della mammella

A conclusione di uno dei due percorsi diagnostici riportati in precedenza (pazienti asintomatiche e sintomatiche) può avvenire la diagnosi di carcinoma mammario; tale diagnosi deve essere necessariamente completata da un bilancio di malattia (stadiazione) che riguarda l'estensione locale della malattia (T), il coinvolgimento o meno dei linfonodi loco-regionali (N).

#### **Stadiazione preoperatoria relativa al T**

Convenzionalmente il T si definisce su base palpatoria, mammografica ed ecografica (con dominanza della valutazione più severa).

Recentemente si è sostenuta l'opportunità di una valutazione più precisa dell'estensione del T mediante Risonanza Magnetica (RM), indagine più sensibile dei metodi convenzionali che consente la riclassificazione delle dimensioni del tumore primitivo in un notevole numero di casi.

Tale rivalutazione implica però una modifica del programma terapeutico con una variazione da quadrantectomia a mastectomia o a resezione conservativa più ampia dal 20 al 25% dei casi. Tale modifica del programma terapeutico, in considerazione del rischio limitato di recidiva dopo terapia conservativa (0.7%/anno) [8] risulta molto verosimilmente in un sovra-trattamento, con un eccesso di mastectomie immediate rispetto alle mastectomie differite attese ove la RM non sia impiegata nella stadiazione. La discrepanza tra l'effettiva sovrastadiazione conseguente all'uso della RM e il numero di recidive effettivamente osservate dopo terapia conservativa decisa con stadiazione convenzionale si può spiegare, in parte con una sovra-diagnosi di lesioni non progressive da parte della RM, ed in parte con il controllo delle persistenze di malattia da parte della radioterapia e delle terapie mediche adiuvanti [5].

**Di fatto la stadiazione mediante RM come pratica sistematica nei soggetti candidati alla terapia conservativa non è raccomandata al momento da consensi autorevoli [6].**

Può peraltro apparire opportuna l'esecuzione di una RM nei casi ove la probabilità di sottostima delle dimensioni del tumore con i metodi convenzionali appare più elevata, con conseguente maggior rischio che la resezione convenzionale debba essere seguita, per ampia positività dei margini, da un allargamento o da una mastectomia.

I seguenti casi potrebbero essere presi in considerazione:

- carcinomi in situ ad elevato grado nucleare, espressi come calcificazioni isolate, per la nota probabilità che il ca. in situ non calcifico si stenda ampiamente oltre ai limiti dell'area di calcificazioni;
- lesioni neoplastiche di difficile delimitazione, quali distorsioni ampie a margini indefinite o opacità di massa i cui margini sono mascherati dalla densità parenchimale;
- casi in "odore" di multifocalità (sindromi eredo-famigliari, dubbi focolai multicentrici di incerta evidenza strumentale convenzionale), escludendo quelli con multifocalità già accertata

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 11 di 36</p>
--	---	--

- lesioni ai limiti della fattibilità di un intervento conservativo per la criticità del rapporto tra volume tumorale e mammario, con il rischio che la necessità di un'ampliamento comprometta seriamente l'esito cosmetico o implichi necessariamente una mastectomia: in questi casi la RM coincide molto spesso con la valutazione basale in casi nei quali viene poi riconosciuta la necessità di un trattamento neoadjuvante.

#### **Stadiazione preoperatoria relativa ad N**

Fermo restando che le procedure invasive chirurgiche di stadiazione (ad es. linfonodo sentinella) sono pertinenti alla fase successiva al consulto prechirurgico, è ormai assodata l'opportunità di una prima stadiazione ecografico-citologica dell'ascella.

**Non appare utile eseguire FNAC eco guidata di linfonodi non sospetti (praticamente sempre individuabili con un buon ecografo) per la bassissima resa in positivi.**

Ove la scansione dell'ascella rilevi linfonodi a morfologia sospetta (dimensioni, asimmetria della corticale, rapporto corticale/ilo, morfologia rotonda) si dovrà procedere alla FNAC eco guidata del linfonodo (i falsi positivi sono infatti pressoché inesistenti e il valore predittivo positivo di un C4-C5 - i C3 non sono praticamente usati, dal momento che l'evidenza di cellule epiteliali in un linfonodo, a parte le atipie, è di per sé fortemente sospetta - è quasi assoluto [3]). Numerosi studi longitudinali dimostrano infatti che la positività citologica consente di soprassedere alla rimozione del linfonodo sentinella dal 15 al 20% dei casi in cui la procedura è comunemente praticata, con un indubbia vantaggio pratico e economico.

#### **5.1.3 Diagnosi delle neoplasie primitive occulte cT0 N1 (CUP syndrom)**

La RICERCA DEL TUMORE PRIMITIVO OCCULTO a palpazione-mammografia-ecografia ma altamente verosimile sulla base della diagnosi istologica di metastasi ascellari palpabili si esegue abitualmente con risonanza magnetica.

- In caso di positività della RM si procede alla core biopsy
  - ecoguidata se il second look ecografico è positivo
  - RM guidata se il second look ecografico è negativo
- In caso di negatività della RM il CONTROLLO PERIODICO della mammella è affidato alla palpazione, alla mammografia e all'ecografia con la stessa modalità e cadenza prevista per i casi trattati con terapia conservativa.

In queste Pazienti peraltro la ricerca esasperata del primitivo è assai discutibile. La prognosi di queste pazienti è soprattutto legata al successo della terapia medica e non dal controllo locale della malattia dal momento che esiste per definizione una metastatizzazione grossolana all'ascella. Le modalità della terapia medica vengono normalmente stabilite sulla base degli indicatori immunoistochimici (Recettori, KI67, CerbB2).

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 12 di 36
---	---	---

I tempi intercorrenti tra l'accesso alla U.O. di Senologia e la conclusione dell'iter diagnostico senologico sono riportati nell'allegato n. 3.

### 5.1.4 Consulto multidisciplinare preoperatorio

Organizzato dalla U.O. di Senologia per ogni paziente con diagnosi di carcinoma della mammella, il Consulto è caratterizzato da:

- frequenza settimanale
- valutazione collegiale con referto scritto
- primo incontro **con** la paziente:
  - formulazione di una strategia terapeutica
  - indicazioni specifiche per la chirurgia o per eventuale terapia medica preoperatoria
  - indicazioni di Timing
- presa in carico della paziente da parte dell'U.O. competente (Chirurgia o Oncologia Medica)

## consulto multidisciplinare preoperatorio

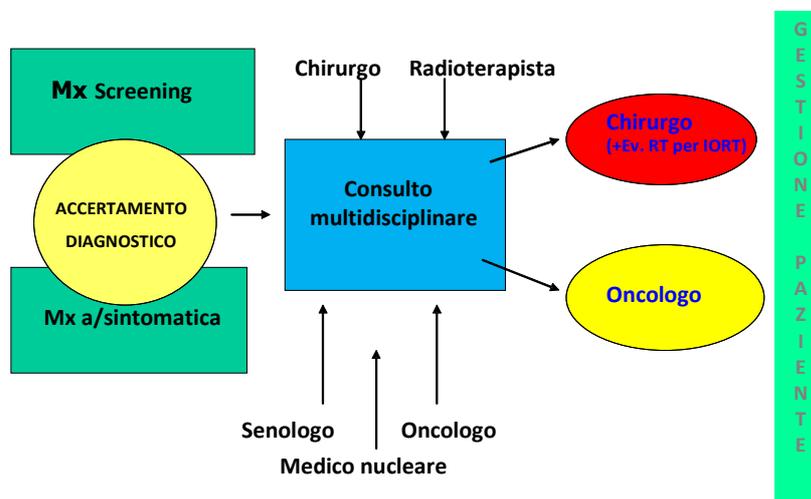


Figura n.4: consulto multidisciplinare preoperatorio

## 5.2 Fase dal Consulto preoperatorio all'Intervento

Dopo il consulto preoperatorio le pazienti candidate a chirurgia vengono prese in carico dall'U.O. di Chirurgia competente che provvede ad organizzare la Valutazione Preoperatoria che comprende:

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 13 di 36</p>
--	---	--

1. visita anestesiológica
2. procedura del linfonodo sentinella
3. stadiazione per metastasi a distanza

### 5.2.1 Visita Anestesiológica

Eseguita in regime di preospedalizzazione, comprende la valutazione clinica e bioumorale e l'esame ECG della paziente secondo il protocollo adottato dall'U.O. di Anestesia (non Rx torace per pazienti <60 anni e senza patologie cardiopolmonari o pesante abitudine al fumo, non ECG per pazienti <45 anni e senza patologie cardiopolmonari, ecc).

### 5.2.2 Procedura del linfonodo sentinella

E' indicata solo in caso di ascella omolaterale al carcinoma mammario negativa alla valutazione clinica ed ecografica (con citologia negativa nei casi dubbi), secondo i criteri di arruolamento riportati nella tabella seguente:

Criteri di arruolamento alla procedura di <b>linfonodo sentinella</b>	
<b>Indicazioni "tradizionali"</b>	infiltrante C5 unifocale < 3 cm ascella indenne
<b>Indicazioni recentemente valutate accettabili, da discutere (caso per caso) in consulto multidisciplinare</b>	>3 cm. (T2-T3) multifocale/multicentrico (dopo definizione del numero, delle dimensione e della sede delle lesioni, anche per scegliere l'opportuna sede di inoculo) dopo biopsia escissionale o chirurgia mammaria (valutare caso per caso con il chirurgo, in base al tipo di chirurgia eseguita, specie in riferimento alla chirurgia plastica) DCIS esteso (in previsione di mastectomia) Ca in situ ad alto rischio di componente infiltrante (G3 e di dimensioni > di 5 cm.) ascella palpabile con FNAB negativo dopo pregressa biopsia di linfonodo sentinella (da considerare i possibili drenaggi anomali)
<b>NO</b>	ca. infiammatorio ascella positiva (FNAB)

**Tabella n. 2: criteri arruolamento alla procedura di linfonodo sentinella**

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 14 di 36

### 5.2.3 Stadiazione preoperatoria per metastasi a distanza

In caso di sintomi sospetti per metastasi vanno eseguiti tutti i corrispondenti accertamenti mirati per chiarire la natura dei sintomi.

La ricerca di metastasi a distanza asintomatiche non è invece consigliabile come procedura sistematica. Infatti:

- la detection rate di M1 asintomatiche su una casistica complessiva di carcinomi operabili è decisamente inferiore al 2%. Poiché le metastasi presumibilmente presenti (in base alla successiva comparsa nel tempo) sono almeno il 35%, la sensibilità della stadiazione appare inaccettabilmente bassa (5-6%) [2];
- a questo si aggiunge il fatto che le metodiche di stadiazione non sono specifiche, specialmente la scintigrafia ossea, che da sola ha circa il 5% di falsi positivi in soggetti oltre 50 anni di età [4.7].

Complessivamente i falsi positivi sono molto superiori ai veri positivi, e la loro definizione non è agevole, in considerazione del fatto che la conferma di metastasi dovrebbe essere istologica, per la gravità delle conseguenze prognostiche e sul piano terapeutico, e che l'acquisizione di una istologia può non essere facile (ad es, lesioni scheletriche).

Potrebbe quindi essere opportuno limitare la stadiazione preoperatoria alla ricerca di M1 asintomatiche nei casi localmente avanzati ( $\geq cT3N2$ ) che promettono una prevalenza di M1 più elevata e una conseguente detection rate del 5% circa; rimane irrisolto il problema dei falsi positivi. E' inoltre necessario considerare che questi soggetti sono comunque trattati in via prevalente con terapia medica sistemica [1].

Ove peraltro si voglia adire alla stadiazione, la scelta dei test è indicata nella tabella sotto riportata.

Sede metastatica	Primo livello	Secondo livello	Terzo livello
Polmone	Rx Torace 2P	TAC	Citologia TAC guidata
Fegato	Ecografia	TAC o eco con m.d.c.	Citologia o core biopsy eco/TAC guidata
Scheletro	Scintigrafia ossea	Rx convenzionale/RM	Biopsia ossea

**Tabella n. 3: stadi azione preoperatoria**

Per la loro bassa frequenza le metastasi a primo esordio nel SNC non vengono investigate.

Per quanto riguarda la scintigrafia ossea di stadiazione, si adottano i seguenti criteri:

Criteri di arruolamento per l'esecuzione della scintigrafia ossea con $^{99m}Tc$ -difosfonati		
<b>Staging</b>	<b>no</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stadio 0 (Tis, N0)</li> <li>- Stadio I (T1,N0)</li> <li>- Stadio IIA, sottocategoria T2 N0</li> </ul>
	<b>sì</b>	<p>In fase pre-chirurgica (TNM clinico 7a edizione):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>T3-T4, N+</b> (clinici oppure dopo FNAB)</li> <li>- pazienti <b>sintomatiche</b> (per segni clinici o di laboratorio sospetti per metastasi).</li> </ul> <p>In fase post-chirurgica (TNM patologico 7a edizione):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potenzialmente utile per T2N1 (stadio IIB), soprattutto se presentano caratteristiche di aggressività e/o con indicazione a terapia neo-adiuvante</li> <li>- stadio III-IV (qualora non prevista PET/TC di stadiazione)</li> </ul>

**Tabella n. 4: criteri arruolamento alla scintigrafia ossea**

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 15 di 36</p>
--	---	--

Nota: nel caso la RM mammaria evidenzi linfonodi aumentati in sede interpettorale o mammaria interna, considerando che tale metodica non consente di discriminare la natura, ove non sia possibile il reperimento e il prelievo eco guidato, verranno eseguiti esami ulteriori se essenziali per la programmazione terapeutica. Tra questi la **PET-TC con <sup>18</sup>F-desossiglucosio** secondo i criteri di arruolamento riportati nella tabella seguente:

Criteri di arruolamento per l'esecuzione della <b>PET-TC con <sup>18</sup>F-desossiglucosio</b>	
<p><b>Staging</b></p>	<p>da valutare e discutere caso per caso, anche in funzione dell'istotipo (consenso clinico: per eventuale valutazione del parametro M e dell'interessamento linfonodale ad eccezione delle micrometastasi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potenzialmente utile nel tumore localmente avanzato</li> <li>-sospetto interessamento linfonodale mammaria interna e interpettorale (potenzialmente utile anche per i tumori T3N0 - stadio IIB - per valutare l'eventuale interessamento dei linfonodi della catena mammaria interna in funzione della scelta del successivo trattamento radioterapico)</li> </ul>

**Tabella n. 5: criteri arruolamento alla PET-TC con <sup>18</sup>F-desossiglucosio**

#### **5.2.4.a Intervento chirurgico**

Se, dopo il consulto multidisciplinare, la paziente è candidata all'intervento chirurgico, questo sarà programmato esclusivamente presso l'U.O. Chirurgia prima o seconda dell'ospedale S. Chiara, entro 15 (max. 30) gg dalla data del Consulto.

Le indicazioni e le modalità della terapia chirurgica sono indicate nell'allegato n. 7 "Linee Guida CA. MAMMARIO fase precoce".

#### **5.2.4.b Terapia Medica Preoperatoria (neoadiuvante)**

Se, dopo il consulto multidisciplinare, la paziente è candidata a trattamento medico a scopo neoadiuvante, verrà presa in carico dall'U.O. di Oncologia Medica, con l'obiettivo di iniziare il trattamento entro 10 gg. lavorativi dal CMD. Durante il trattamento la paziente verrà valutata periodicamente ai fini della risposta, e, prima del termine della terapia preoperatoria, verrà programmata la visita anestesiologicala e la presa in carico da parte dell'U.O. di Chirurgia.

Le indicazioni e le modalità della terapia neoadiuvante sono indicate nell'allegato Linee Guida CA. MAMMARIO fase precoce.

### **5.3 Fase dall'Intervento al Consulto postoperatorio**

Tutte le pazienti operate per carcinoma della mammella vengono valutate dopo l'intervento e dopo la refertazione dell'esame istologico, nell'ambito del consulto multidisciplinare postoperatorio.



### 5.3.1 Consulto multidisciplinare postoperatorio

Viene condotto alla fine dell'iter chirurgico che si pensa possa essere conclusivo, ogni settimana tra specialisti e in ASSENZA DI PAZIENTI.

Vi partecipano anatomopatologi, chirurghi, medici nucleari, oncologi medici, radioterapisti, senologi ed altre figure professionali per problemi specifici. Ha lo scopo di definire per ogni singola paziente il programma successivo, razionale, rapido e semplificato, cercando nel contempo di ridurre i tempi per la paziente ed aumentare la competenza e il confronto tra diversi specialisti coinvolti nel trattamento.

## Consulto post operatorio

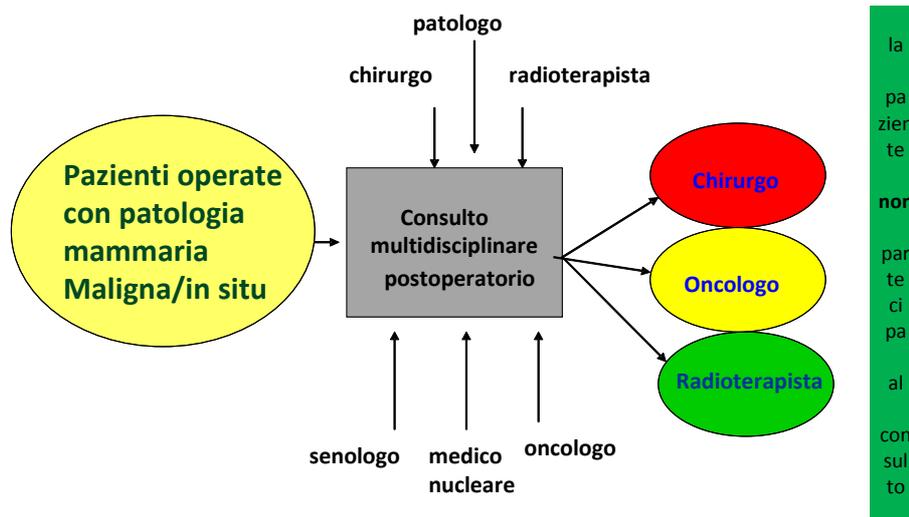


Figura n.5: consulto multidisciplinare postoperatorio

#### Dati minimi essenziali che devono essere disponibili per eseguire il consulto:

- Tipo di intervento su T ed N
- Estensione loco regionale
- Grading istologico
- Invasione angiolinfatica
- Stato recettoriale
- Indice proliferazione
- C-erbB2(IHC e FISH dove necessario)
- Altre notizie cliniche che potrebbero condizionare il trattamento (dati anamnestici-controllo reperibili sul SIO)

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 17 di 36</p>
--	---	--

I dati salienti della paziente e le decisioni assunte a seguito del consulto multidisciplinare sono riassunti in un apposito report disponibile nella cartella senologica condivisa tra tutti gli specialisti partecipanti al consulto (allegato n.4).

A seguito del consulto, la paziente può essere:

**PRESA IN CARICO**, a seguito di **PRIMA VISITA**,

- in oncologia
- in radioterapia

**ASSEGNATA a FOLLOW UP**

- follow up senologico

**RIMANERE IN CARICO ALLE UU. OO. di CHIRURGIA** per:

- caso non concluso (re-intervento)
- indicazione al linfonodo sentinella dopo interventi maggiori
- indicazione a ulteriori procedure di stadiazione post-chirurgica

### **5.3.2 Paziente presa in carico in Oncologia Medica, per TERAPIA MEDICA ADIUVANTE**

#### **Finalità**

Ridurre la probabilità di ripresa della malattia e conseguentemente di morte, attraverso l'eradicazione di eventuali micrometastasi, già presenti al momento della diagnosi e chirurgia.

La fase sistemica della terapia adiuvante consiste nella chemioterapia, nella ormonoterapia (intesa come: soppressione ovarica e/o tamoxifen in premenopausa, oppure tamoxifen o inibitori dell'aromatasi in postmenopausa) nonché, negli ultimi anni, nella terapia biologica (in particolare, farmaci anti-HER-2, quali il trastuzumab e il lapatinib).

La terapia adiuvante va iniziata entro le 4-5 settimane (soprattutto nei sottotipi a biologia sfavorevole: TN e HER2+) e non oltre la VII dall'intervento.

#### **La scelta del tipo di terapia adiuvante si basa su:**

- 1) Beneficio atteso dalla terapia = fattori predittivi
  - Ormonoresponsività
    - Completa (alta espressione dei recettori ormonali)
    - Incompleta (Livelli di ER e/o PgR bassi, T di grandi dimensioni, invasione angiolinfatica estesa, grading alto, Ki67 alto, alto N° di linfonodi coinvolti)
  - Stato di HER2
- 2) Stima del rischio di diffusione metastatica, in base ad: Età, Dimensione T, N, Grado istologico, stato di HER2, invasione linfo-vascolare, Ki-67, presenza di recettori ormonali (ER, PgR)
- 3) Nonostante l'espressione dei recettori ormonali, non tutti i tumori rispondono alla terapia ormonale. Ciò può dipendere dalle altre caratteristiche intrinseche del tumore, dalla sua eterogeneità clonale così come



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 18 di 36

da fattori inerenti all'ospite. Per tale motivo è stata adottata una nuova classificazione basata sulle caratteristiche biologiche e immunofenotipiche intrinseche all'interno dello spettro di neoplasie mammarie.

1. Luminal A: ER e PgR + (PR > 20%) con HER2 negativo e ki67 < 20%
2. Luminal B (HER2 negativo): ER e/o PgR + con HER2 negativo e ki67 > 20%
3. Luminal B (HER2 positivo): ER e/o PgR + con HER2 positivo e qualunque ki67
4. Triple negative: ER, PgR e HER2 negativi con qualunque ki67
5. HER2 positivi: ER e PgR negativi con HER2 positivo e qualunque ki67

Il riconoscimento dei sottotipi intrinseci guida l'approccio terapeutico adiuvante in rapporto anche al livello di rischio.

<b>Categorie di rischio</b>	
<b>Basso Rischio</b>	<i>Lfn negativi (N0)</i> e <u>tutte</u> le seguenti: pT ≤ 2 cm & Grado 1 & Assenza di invasione vascolare peritumorale estesa(L0) & ER e/o PgR espressi & Assenza sovraespressione o amplificazione di HER-2 & Età ≥ 35 anni
<b>Rischio intermedio</b>	<i>Lfn negativi (N0)</i> e <u>almeno</u> 1 delle seguenti condizioni: - pT > 2 cm - Grado 2-3 - Presenza di invasione vascolare peritumorale estesa(L1) - Sovraespressione o amplificazione di HER-2 - ER e PgR assenti - Età < 35 anni  <i>Lfn positivi (1-3) &amp; ER e/o PgR espressi &amp; HER-2 NON sovraespresso né amplificato</i>
<b>Alto rischio</b>	<i>Lfn positivi (1-3) &amp; - HER-2 sovraespresso/amplificato</i>  <i>- ER e PgR negativi*</i>  <i>Lfn positivi (≥ 4)</i>

\* l'invasione vascolare estesa (per esempio, emboli neoplastici documentati in 2 o più blocchi del tumore) è stata riconosciuta come parametro per definire un rischio intermedio per pazienti con N0; mentre in pazienti N-non influenza la categoria di rischio.

**Tabella n. 6. categorie rischio**

Le raccomandazioni terapeutiche in base ai sottotipi sono le seguenti:

- Luminal A: ormonoterapia esclusiva (salvo casi isolati di alto coinvolgimento linfonodale e/o alto rischio)
- Luminal B (HER2 neg): ormono±chemioterapia (l'aggiunta della chemioterapia e del tipo è dettata dal livello di ormonoresponsività, dal rischio di ricaduta e dalle condizioni (co-patologie, PS, preferenze) della paziente
- Luminal B (HER2 pos): chemio + anti-HER2+ormonoterapia
- Triple negative: chemioterapia
- HER2 positivi: chemio+anti-HER2

### Chemioterapia adiuvante

Va iniziata entro le 4-5 settimane e non oltre la VII dall'intervento. Trova indicazione in:

- tutti i casi di ormonoresponsività assente e/o incompleta
- nella maggior parte dei casi ormonoresponsivi ma con medio-alto rischio di ripresa di malattia (G3, Ki67 alto, T > 5 cm, HER2 positività, linfonodi positivi ≥4)
- in alcuni casi ormonoresponsivi e con livello di rischio medio (G2, Ki67 medio alto, T < 5 > 2 cm, linfonodi 1-3)

### Ormonoterapia adiuvante

Trova indicazione in tutti i casi con recettori ormonali positivi, va somministrata da sola (il prima possibile dopo intervento chirurgico) o successivamente ad una eventuale chemioterapia.

- in premenopausa: soppressione ovarica e/o tamoxifen
- in post-menopausa: tamoxifen (casi a bassissimo rischio di ricaduta) o inibitori dell'aromatasi
- in perimenopausa: tamoxifen; eventuale cross a inibitori dell'aromatasi se stato menopausale confermato

### Terapia adiuvante anti-HER2

Somministrata per 1 anno in seguito alla chemioterapia. Trova indicazione nei casi con:

- Her2 sovraespresso (score 3 con valutazione immunoistochimica con sistema validato, secondo le linee guida ASCO-CAP 2013)
- Her2 amplificato (valutazione con metodica FISH secondo le linee guida ASCO-CAP 2013)

	Ormonoresponsività <b>ALTA</b>	Ormonoresponsività <b>INCOMPLETA</b>	Ormonoresponsività <b>ASSENTE</b>	<b>HER-2 negativi</b>
<b>Rischio basso</b>	OT Follow-up	OT	NON APPLICABILE	
<b>Rischio inter-medio</b>	OT CT ⇒ OT	CT ⇒ OT OT	CT	
<b>Rischio alto</b>	CT ⇒ OT	CT ⇒ OT	CT	
	Ormonoresponsività <b>ALTA</b>	Ormonoresponsività <b>INCOMPLETA</b>	Ormonoresponsività <b>ASSENTE</b>	<b>HER-2 positivi</b>
<b>Rischio basso</b>	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	NON APPLICABILE	
<b>Rischio inter-medio</b>	CT ⇒ H + OT	CT ⇒ H + OT	CT + / ⇒ H	
<b>Rischio alto</b>	CT + / ⇒ H + OT	CT + / ⇒ H + OT	CT + / ⇒ H	

Figura n. 6: percorsi decisionali (NCCN guidelines 2.2011; Aiom linee guida 2009; ASCO guidelines 2006)

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 20 di 36</p>
--	---	--

Le indicazioni e le modalità specifiche della terapia adiuvante sono indicate nell'allegato n.7 "Linee guida CA. MAMMARIO fase precoce 2014".

### 5.3.3 Paziente presa in carico in Radioterapia per terapia radiante dopo chirurgia conservativa

#### 5.3.3a NEOPLASIE IN SITU

- **Carcinomi duttali in situ**

Il trattamento radiante postoperatorio è uno standard terapeutico. La dose prevista in questi casi è 50 Gy sulla mammella operata, adoperando fotoni X e campi tangenziali; l'uso del boost sul letto operatorio deve essere preso in considerazione solo nei seguenti casi:

- paziente giovane ( $\leq 45$  anni) (10 Gy);
- margine close (10 Gy) o focalmente positivo (14-16 Gy)
- lesione di dimensioni  $> 3$  cm, specialmente se G3 (10 Gy)

La positività estesa di uno o più margini chirurgici (specialmente in presenza di lesioni  $>3$  cm, G3) rappresenta una condizione sufficiente per raccomandare l'ampliamento chirurgico o la mastectomia, dato l'elevato rischio di malattia residua anche dopo radioterapia complementare.

- **Carcinomi lobulari in situ**

Il carcinoma lobulare in situ (LIN) tipo LIN1-LIN2 primitivo o riscontrato a livello dei margini chirurgici dopo resezione di una forma infiltrante o duttale in situ non rappresenta un fattore patologico condizionante la scelta di un trattamento radiante postoperatorio. Il **LIN di tipo pleomorfo-LIN3** rappresenta, invece, un reale precursore di una forma invasiva, per cui in caso di forme primitive deve essere preso in considerazione un trattamento radiante postoperatorio (50 Gy sulla mammella operata con fotoni X e campi tangenziali) mentre in caso di margini chirurgici interessati in modo esteso o focale andrà considerato rispettivamente un allargamento chirurgico o un boost addizionale di radioterapia (10 Gy) sul letto operatorio.

#### 5.3.3b. NEOPLASIE INFILTRANTI

Il trattamento radiante postoperatorio (50 Gy sulla mammella con fotoni ed emicampi tangenziali + 10 Gy sul letto operatorio con fotoni o elettroni) è ormai uno standard terapeutico e non esistono fattori prognostici che consentano di identificare pazienti a basso rischio di recidiva per le quali sia giustificato omettere questo trattamento.

L'irradiazione delle logge linfonodali (linfonodi sovraclaveari ed infraclavicolari) deve essere eseguito con una dose di 50 Gy e un campo diretto di fotoni in caso di interessamento di  $> 3$  linfonodi allo svuotamento ascellare. Per l'irradiazione delle logge linfonodali e della mammella si impiega una *tecnica ad emicampi con isocentro unico*. In particolari situazioni cliniche (pazienti giovani con neoplasia nella mammella sinistra e precedente chemioterapia con antracicline, mammella bilaterale e/o particolare conformazione anatomica del torace, necessità di trattare anche i linfonodi mammari interni), quando la tecnica tradizionale non garantisce un'adeguata preservazione degli organi a rischio (cuore, polmoni), viene adoperata una tecnica di

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 21 di 36
---	---	---

irradiazione con fasci ad intensità modulata (IMRT).

E' possibile considerare nella pratica clinica alcune situazioni particolari:

- boost con dose di 16 Gy in caso di margine close ( $\leq 2$  mm) o focalmente infiltrato (estensione interessamento  $\leq 2$  mm), in alternativa all'ampliamento chirurgico;
- irradiazione delle logge linfonodali sovraclavicolare e infraclavicolare, in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi e coesistenza di almeno 2 o più fattori di rischio per recidiva loco regionale (età  $\leq 45$  anni, numero di linfonodi positivi (2-3 vs 1), nodal ratio medio-alto ( $>20-25\%$ ), grading G3, estesa invasione linfovaskolare, ECE o estensione extracapsulare delle metastasi linfonodali, recettori negativi)
- irradiazione dei linfonodi mammari interni nelle pazienti, specialmente giovani, con interessamento linfonodale ascellare e neoplasia localizzata nei quadranti centrali o interni
- omissione del boost nelle pazienti di età  $> 80$  anni e margini negativi ( $>2$  mm);
- omissione della radioterapia nelle pazienti  $> 85$  anni, margini negativi ( $>2$  mm) e/o per le quali sia prevista una terapia ormonale.

Tali scelte devono sempre far seguito ad una discussione in ambito collegiale.

#### 5.3.4 Paziente presa in carico in Radioterapia per terapia radiante dopo mastectomia

##### 5.3.4a. NEOPLASIE IN SITU

**Non è previsto il trattamento radiante postoperatorio, anche in caso di margine chirurgico close o focalmente positivo (in questo caso andrà valutata l'opportunità di un allargamento chirurgico).**

##### 5.3.4b. NEOPLASIE INFILTRANTI

- **Linfonodi ascellari positivi**

Il trattamento radiante dopo chirurgia radicale ed interessamento di  $>3$  linfonodi ascellari prevede l'irradiazione della *parete toracica e dei linfonodi regionali sovraclaveare ed infraclavicolari (50 Gy con fotoni X)*. L'impiego di una tecnica con emicampi tangenziali con fotoni per irradiare la parete toracica è sempre da preferirsi a quella di un campo diretto di elettroni (anche in assenza di ricostruzione protesica) per garantire una migliore distribuzione di dose e una maggiore accuratezza del piano di cura (isocentro unico con il campo di irradiazione linfonodale). *Anche in questi casi, tuttavia, può risultare vantaggioso adoperare una tecnica IMRT.*



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 22 di 36

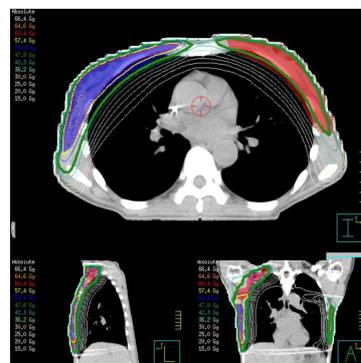
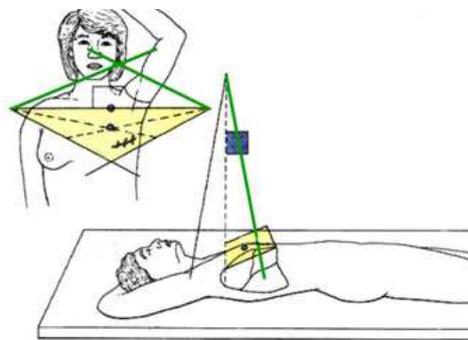


Fig. 7a Radioterapia con tecnica emicampi tangenziali

Fig. 7b Radioterapia con tecnica IMRT

E' possibile considerare nella pratica clinica alcune situazioni particolari:

- irradiazione delle logge linfonodali sovraclavicolare e infraclavicolare, in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi e coesistenza di almeno 2 o più fattori di rischio per recidiva loco regionale (età  $\leq 45$  anni, numero di linfonodi positivi (2-3 vs 1), nodal ratio medio-alto ( $>20-25\%$ ), grading G3, estesa invasione linfovaskolare, ECE o estensione extracapsulare delle metastasi linfonodali, recettori negativi). La metanalisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG, Lancet 2014), ha evidenziato una riduzione significativa della mortalità e del tasso di recidiva locoregionale dopo irradiazione delle logge linfonodali in caso di 1-3 linfonodi ascellari positivi. Per questo motivo esiste una **forte raccomandazione** (NCCN guidelines v 3.2014) ad estendere tale approccio terapeutico anche in questa categoria di pazienti;

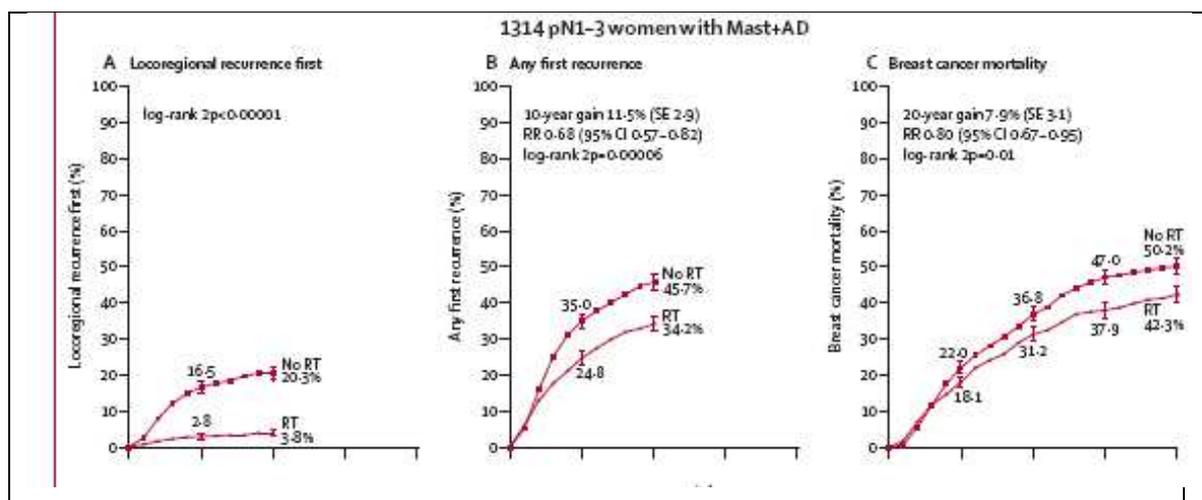


Figura n. 7c: Metanalisi EBCTCG (Lancet 2014): radioterapia dopo mastectomia

- irradiazione dei linfonodi mammari interni nelle pazienti, specialmente giovani, con interessamento linfonodale ascellare e neoplasia localizzata nei quadranti centrali o interni.

In attesa di ulteriori evidenze cliniche, anche tali indicazioni vanno concordate sempre nell'ambito di una discussione collegiale..

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 23 di 36
---	---	---

- **Linfonodi ascellari negativi**

Il trattamento radiante dopo chirurgia radicale prevede l'irradiazione della *sola parete toracica* in presenza di *lesione T3-T4*. La dose prevista è di *50 Gy* e la tecnica di irradiazione prevede sempre i due campi tangenziali con fotoni X; in presenza di protesi mammaria temporanea, la paziente deve aver terminato l'espansione prima di iniziare il trattamento radiante.

- **Margine chirurgico close o positivo** (indipendentemente dalle dimensioni di T o dall'interessamento linfonodale): è necessario completare l'irradiazione della parete toracica con *un boost di 10 Gy sul letto operatorio adoperando elettroni o fotoni*.

Alcune situazioni particolari possono essere prese in considerazione nella pratica clinica:

- omissione del boost in presenza di ricostruzione con espansori e/o protesi (difficoltà tecniche per mancanza di reperi chirurgici, aumento del tasso di complicanze con alterazione del risultato estetico);
- omissione del trattamento (per le forme pT1-pT2) o del boost (per le forme pT3, pT4) in caso di neoplasia con margine parenchimale profondo positivo ma senza interessamento del muscolo scheletrico (asportazione della fascia pettorale).

### 5.3.5 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La radioterapia intraoperatoria (IORT) è un'acquisizione terapeutica relativamente recente **nel trattamento conservativo** del carcinoma mammario. La IORT è una modalità di **irradiazione parziale** e consiste nel somministrare in un'unica seduta la dose di radiazioni, dopo la rimozione chirurgica della neoplasia e direttamente nella sede dove era localizzata, al fine di sterilizzare eventuali focolai subclinici di malattia. La sede iniziale, infatti, corrisponde alla zona dove si verificano l'80-90% delle riprese locali di malattia e ciò rende possibile focalizzare il trattamento radiante nella zona più a rischio di recidiva evitando l'irradiazione dell'intera mammella. I principali vantaggi della IORT sono la possibilità di ridurre al minimo la durata del trattamento radiante (la radioterapia a fasci esterni impegna la paziente per circa 45-50 giorni) e la migliore integrazione con il trattamento sistemico (l'indicazione alla chemioterapia rende necessario posticipare l'inizio della radioterapia dopo 5-7 mesi dall'intervento chirurgico).

La IORT può essere eseguita adoperando fasci di fotoni di bassa energia o elettroni accelerati, utilizzando apparecchi dedicati posti direttamente nella sala operatoria o comuni acceleratori lineari (in questo caso è necessario prevedere il trasporto del paziente nella sala di trattamento).

Il trattamento IORT può essere eseguito sia come boost anticipato sia come trattamento elettivo e va riservato, previo consenso informato, ad un gruppo selezionato di pazienti. La dose erogata dipende dalla tecnica utilizzata (elettroni o fotoni). A Trento vengono utilizzati fasci di elettroni e la dose erogata varia da 21 Gy all'isodose del 90% per il trattamento esclusivo a 9-10 Gy all'isodose del 90% nel boost anticipato.

In base ai documenti di consenso ASTRO ed ESTRO e ai dati presenti in letteratura si suggerisce di candidare a trattamento con **IORT esclusiva, anche al di fuori di studi clinici**, pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 24 di 36</p>
--	---	--

- 1) **età superiore ai 50 anni e stato post-menopausale** (Le indicazioni per l'irradiazione parziale fornite da ESTRO ed ASTRO delineano un diverso cut-off di età ; i dati IEO indicano un maggior rischio in pazienti di età inferiore a 50 anni;)
- 2) neoplasia di **dimensioni inferiori o uguali a 2 cm valutati radiologicamente**
- 3) istotipo invasivo **non lobulare**
- 4) malattia **unifocale**
- 5) malattia con profilo biologico favorevole (basso indice di proliferazione, recettori ormonali positivi, HER 2 negativo ovvero gruppo fenotipico **luminal A**)
- 6) **assenza di metastasi linfonodali** (in caso di micro metastasi al linfonodo sentinella l'atteggiamento da seguire viene lasciato al singolo centro)
- 7) margini chirurgici **macroscopicamente negativi**, auspicabilmente **superiori ai 2 mm** se si esegue valutazione estemporanea al congelatore

Situazioni cliniche particolari. Nelle pazienti che per comorbidità, età avanzata o difficoltà logistiche presentino difficoltà o impossibilità ad eseguire il ciclo di radioterapia esterna postoperatoria, anche ove non siano rispettati i criteri di indicazione alla IORT sopra citati, qualora non optino per la mastectomia, può essere proposta una IORT. E' necessaria una valutazione multidisciplinare e la condivisione della decisione clinica con la Paziente adeguatamente informata.

**IORT con elettroni con finalità di boost anticipato.** Le indicazioni, al di fuori di studi clinici, sono le stesse della IORT esclusiva per quanto riguarda le caratteristiche di T (dimensioni, unifocalità, ecc.) mentre le pazienti possono avere un'età  $\leq 50$ anni e stato premenopausale.

### 5.3.6 STADIAZIONE POST-OPERATORIA

La stadiazione post-chirurgica, facendo riferimento al TNM patologico (7a edizione), può richiedere:

- a STADIAZIONE DI T in casi di sospetta incompleta escissione o di mancata escissione;
- b STADIAZIONE DI N CON LINFONODO SENTINELLA
- c STADIAZIONE DI M

#### 5.3.6a. STADIAZIONE POSTOPERATORIA DI T

Nelle pazienti sottoposte a terapia chirurgica conservativa si raccomanda sempre un CONTROLLO MAMMOGRAFICO POST-OPERATORIO in caso di:

- riscontro anatomico-patologico di margini positivi (specie quando la lesione oggetto dell'intervento sia rappresentata da micro-calcificazioni per rilevare eventuali calcificazioni residue e per un utile confronto se, nel tempo, esse dovessero rendersi evidenti in sede cicatriziale);
- mancato reperimento della lesione oggetto dell'intervento nel pezzo anatomico.



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 25 di 36

La mammografia sarà condotta solo dal lato interessato e nelle due proiezioni standard (cranio-caudale ed obliqua medio-laterale) con successivi eventuali approfondimenti (ingrandimento diretto, ecografia).

- Nel caso in cui la mammografia/ecografia non identifichi lesioni residue, si presume negativa e si dà il via all'iter terapeutico previsto.

- Nel caso di conferma della incompleta e/o mancata escissione della lesione si procede a marcatura della stessa (con guida stereotassica o ecografica a seconda del riscontro o meno della stessa alla rivalutazione con US) e ad indicazione alla rescissione. Sarà peraltro data indicazione alla verifica dell'asportazione della lesione non palpabile che può avvenire con:

1. ecografia del pezzo anatomico;
2. radiografia del pezzo anatomico che deve essere eseguita in due proiezioni ortogonali e la lesione deve risultare escissa con margine in entrambe.

Il pezzo deve essere orientabile (marcaturo) per suggerire la sede di eventuale re-escissione (vedasi esempio sottostante).

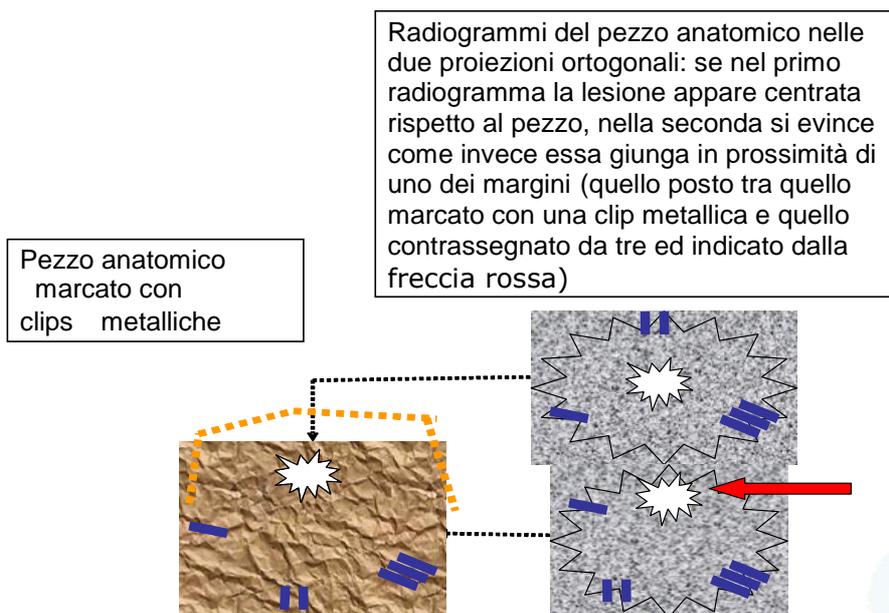


Figura n. 8: radiografia pezzo anatomico

Il radiologo senologo che veda la radiografia del pezzo o ne esegua l'ecografia deve stilare un referto ufficiale, alla stregua di un referto mammografico o ecografico, nel quale devono essere indicate:

- la completezza o meno della escissione;
- la distanza dai margini di escissione;
- l'eventuale margine interessato (riconoscibile dalla presenza dei reperi radio-opachi predisposti dal

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 26 di 36
---	---	---

chirurgo) e che necessita pertanto di ampliamento;

Il radiologo senologo predispone il posizionamento di un reperi (metallico) in sede intra-lesionale al fine di favorire il reperimento della lesione stessa da parte dell'Anatomo-Patologo.

Sarebbe utile alternativa all'impiego di reperi metallici, che talora si dislocano, il confezionamento del pezzo anatomico in scatola di plastica con griglia radio-opaca e nuovo radiogramma al fine di indicare al patologo le precise coordinate della lesione.

### 5.3.6b. STADIAZIONE POSTOPERATORIA DI N

Va eseguita in tutti i casi di upgrading da CDIS a ca.infiltrante, con la PROCEDURA di LINFONODO SENTINELLA (se non già precedentemente eseguita)

### 5.3.6c. STADIAZIONE DI M

MEDIANTE ESAMI STRUMENTALI, se non già precedentemente eseguiti, IN TUTTI I CASI DI REFERTO PATOLOGICO PEGGIORATIVO RISPETTO AL DATO CLINICO e in particolare:

STADIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq T3+</math></li> <li>- tutti gli N+ con N&gt;3 linfonodi</li> <li>- potenzialmente utile anche nello stadio IIB (T2N1 e T3N0)</li> </ul>
--------	---

## 5.3.7 FOLLOW UP

### 5.3.7a. Follow up senologico

E' previsto per tutte le pazienti operate per patologia mammaria in maniera conservativa (QUART e/o quadrantectomia + IORT) o con intervento di mastectomia, nelle quali è necessario ricercare l'eventuale recidiva intra-mammaria o locoregionale extra-mammaria continuando a monitorare la mammella controlaterale.

Nelle pazienti sottoposte a follow up (munite di impegnativa del MMG e con prenotazione tramite CUP con codice di accesso RAO E – in caso di primo esame - o RAO P – in caso di controllo programmabile nel tempo) si devono prevedere i seguenti esami:

- **Ricerca della recidiva intra-mammaria (dopo terapia conservativa):**

- la mammografia è l'esame d'elezione;
- palpazione ed ecografia si associano per la maggiore difficoltà diagnostica legata agli effetti mascheranti e confondenti della cicatrice chirurgica.

Cadenza dei controlli:

- in caso di terapia conservativa il primo controllo mammografico non va fatto prima di 1 anno per aspettare che si risolvano le sequele della RT;
- in assenza di sintomi clinici non sono giustificati controlli più ravvicinati.

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 27 di 36</p>
--	---	--

- **Ricerca delle recidive locali extra-mammarie/linfonodi/ parete toracica (dopo mastectomia semplice):**

- l'ispezione/palpazione è l'esame di elezione;
- l'ecografia si esegue solo su sospetto.

Cadenza dei controlli:

- in caso di mastectomia il primo controllo non va fatto prima di 1 anno;
- in assenza di sintomi clinici non sono giustificati controlli più ravvicinati.

Nota: anche nel follow up della paziente operata per ca. mammella CON RIMOZIONE DI LINFONODO SENTINELLA non deve essere adottata una cadenza diversa dei controlli; infatti, nonostante i falsi negativi del LS non siano pochi, [1,2,4,5,9,11,24,26] le recidive dopo LS sono molto rare ovvero meno dell'1 per mille pazienti/anno: ciò significa che si devono fare più di 1000 ecografie ascellari per trovare una recidiva [6,12,13,16,17,19,20,23,22, 25,28].

Se a questo si associa il fatto che lo svuotamento precoce rispetto a quello a linfonodo sintomatico (sentito dalla paziente o comunque alla palpazione) non cambia la prognosi [7] anche in questi soggetti si procede con la palpazione dell'ascella e, in assenza di obiettività clinica, non si procede.

- **Ricerca delle recidive locali extra-mammarie/linfonodi/ parete toracica (dopo mastectomia con ricostruzione con protesi):**

- la mammografia è l'esame d'elezione assieme alla ispezione/palpazione;
- l'ecografia si esegue solo quando la impossibilità a lussare la protesi (manovra di Ecklund) non consente una valutazione adeguata del tessuto mammario residuo.

Cadenza dei controlli:

- il primo controllo non va fatto prima di 1 anno;
- in assenza di sintomi clinici non sono giustificati controlli più ravvicinati.

Nota: l'eventuale RM viene **decisa esclusivamente dal senologo**, sulla base degli esami precedenti

- **Studio della mammella controlaterale:**

- la mammografia è l'esame d'elezione;
- l'ecografia si esegue solo su sospetto.

Cadenza dei controlli:

- in caso di mastectomia il controllo non va fatto prima di 1 anno;
- in assenza di sintomi clinici il controllo va condotto annualmente e coincide con lo studio della parte operata controlaterale.

Il follow up senologico è sintetizzato nella figura n. 9.

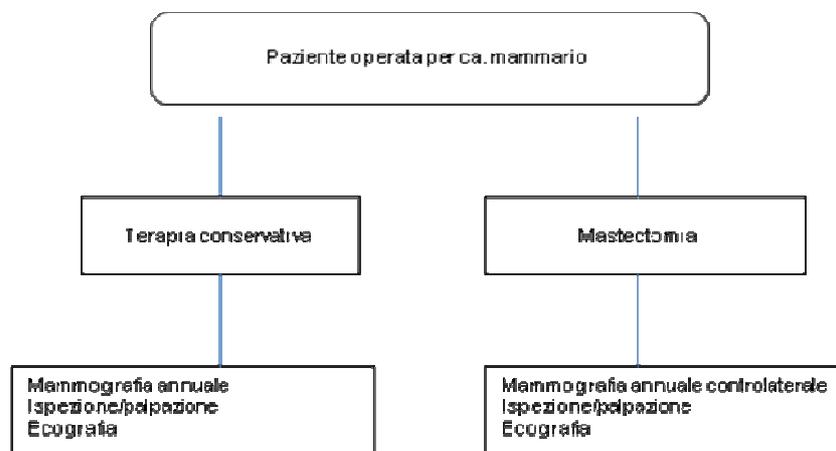


Figura n. 9: follow up senologico

### 5.3.7b. Follow up oncologico e per le metastasi a distanza

- Oltre alle visite oncologiche (Oncologia Medica e/o Radioterapia), **gli esami strumentali per la diagnosi delle metastasi asintomatiche a distanza non sono indicati**; si eseguono test mirati solo in presenza di sintomi sospetti.
- In caso di comparsa di sintomi, sono indicati gli esami della tabella sottostante:

Sede metastatica	Primo livello	Secondo livello	Terzo livello
Polmone	Rx Torace 2P	TAC	Citologia TAC guidata
Fegato	Ecografia	TAC o eco con m.d.c.	Citologia o core biopsy eco/TAC guidata
Scheletro	Scintigrafia ossea	Rx convenzionale/RM	Biopsia ossea

Tabella n. 7: diagnostica metastasi in presenza di sintomi

#### Criteria di arruolamento per la scintigrafia ossea con <sup>99m</sup>Tc-difosfonati:

Follow-up	No	Di routine nel follow-up di pazienti asintomatiche.
	Si	<p>In pazienti divenute sintomatiche per clinica (es. dolore osseo).</p> <p>In presenza di reperti biumorali e/o strumentali sospetti per metastatizzazione scheletrica in forme tumorali non particolarmente “aggressive” (per le forme tumorali più “aggressive” è preferibile eseguire una PET/TC con F18-FDG).</p> <p>In pazienti con certezza di metastatizzazione scheletrica per l’identificazione di sedi a rischio di frattura sulle quali mirare l’indagine radiologica.</p>

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 29 di 36
---	---	---

	N.B. Tali indicazioni nell'ottica di un'anticipazione diagnostica (statisticamente significativa rispetto ad altre metodiche) che non ha uno scopo puramente prognostico (considerata l'assenza di un significativo vantaggio globale sulla sopravvivenza delle pazienti) ma piuttosto, soprattutto, d'incidere in un certo "management" terapeutico (terapia con difosfonati, RT per metastasi uniche o a rischio di frattura ecc.).
--	---

**Tabella n. 8: follow up e scintigrafia ossea con <sup>99m</sup>Tc-difosfonati**

### **Criteri di arruolamento per la PET-TC con <sup>18</sup>F-desossiglucosio**

<b>Follow up</b>	da valutare e discutere caso per caso:  potenzialmente utile per ricerca di sede di malattia in presenza di rialzo dei marcatori con indagini strumentali negative o dubbie (anche se non è dimostrata incidenza sulla sopravvivenza globale), in forme tumorali più "aggressive"  potenzialmente utile nella diagnosi differenziale fra recidiva e fibrosi su alcune lesioni radio-trattate  caratterizzazione metabolica di alcune lesioni evidenziate da altra metodica  valutazione precoce della risposta al trattamento (modalità da discutere)
------------------	---

**Tabella n. 9: follow up e PET-TC con <sup>18</sup>F-desossiglucosio**

### **5.3.8 VARIE**

#### **PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEGLI EFFETTI COLLATERALI A BREVE E LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA CHIRURGICA, MEDICA E RADIANTE**

##### **5.3.8a. FISIOTERAPIA**

- **Complicanze precoci**

Se, in occasione delle visite di controllo eseguite dai medici curanti secondo il percorso clinico assistenziale definito per la paziente, si riscontrassero problemi legati alla ripresa del completo movimento della spalla, la presenza di cicatrice retraente o altri problemi acuti, lo specialista che ha in carico la paziente può prescrivere su ricetta SSN valutazione fisiatrica presso l'UO Medicina fisica e riabilitazione di Villa Igea.

- **Linfedema**

Qualora si riscontri l'inizio di linfedema, la paziente deve essere inviata all'ambulatorio dedicato presso l'UO Medicina fisica e riabilitazione di Villa Igea la cui segreteria programma una visita fisiatrica.

A seguito della visita può avvenire la presa in carico della paziente e l'eventuale trattamento mirato.

##### **5.3.8b ALIMENTAZIONE**

Al momento della prima visita oncologica o radioterapica, soprattutto alle pazienti che saranno sottoposte a trattamento ormonale, viene consigliata una visita dietologica.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Percorso diagnostico terapeutico          del carcinoma della mammella</b>	Rev. 0 Data: 31 dicembre 2014 Pagina 30 di 36
---	---	---

## 6. Invio alle cure palliative

Le pazienti metastatiche con particolare impegno sintomatologico in corso di trattamento attivo sono avviate all'ambulatorio di cure simultanee oncologico-palliative presso i day-hospital oncologici aziendali; le pazienti candidate solo a terapia palliativa e sintomatica sono segnalate alla Rete Cure palliative attraverso l'invio di apposito modulo al Coordinatore infermieristico/percorso del PUA di residenza della paziente (allegato n.5).

## 6 DOCUMENTAZIONE

Le Unità Operative che gestiscono la paziente con tumore mammario in una qualunque delle fasi del percorso utilizzano i sistemi informativi aziendali per la condivisione delle informazioni all'interno delle strutture aziendali e con i MMG.

In particolare, tutte le pazienti seguite e/o trattate dalle UU.OO. di Oncologia Medica o Radioterapia vengono gestite tramite la cartella informatizzata oncologica Oncosys.

## 7 INDICATORI

### Fase diagnostica

- Tasso di adesione allo screening mammografico (standard: desiderabile  $\geq 75\%$ ; accettabile  $\geq 60\%$ )
- Percentuale casi positivi dopo mammografia di screening dubbia/positiva
- Tempo di attesa della fase diagnostica (differenza tra la data di erogazione della prestazione tracciante di fine della fase diagnostica e la data di erogazione della prestazione tracciante di avvio della fase diagnostica) (standard:  $\geq 90\%$  entro 30 giorni) - *riferimento: monitoraggio Agenas - allegato n.6*

### Fase dalla diagnosi all'intervento

- Percentuale donne sottoposte a metodica del linfonodo sentinella preintervento/donne operate
- Numero ricoveri per intervento per ca mammario / anno
- Tempo di attesa dal Consulto preoperatorio con indicazione di intervento all'intervento (standard:  $> 90\%$  entro 30 giorni)
- Tempo di attesa della fase terapeutica, ovvero dalla diagnosi all'intervento (differenza tra la data di ammissione al ricovero e la data di prenotazione del ricovero) (standard:  $> 90\%$  entro 30 giorni) - *riferimento: monitoraggio Agenas - allegato n.6*

### Fase dal consulto postoperatorio al follow up

- Percentuale di donne sottoposte a chemioterapia adiuvante entro 6 settimane dall'intervento per anno
- Percentuale di donne sottoposte a chemioterapia adiuvante iniziante radioterapia complementare entro 1 mese dal termine della chemioterapia adiuvante /anno



## **Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella**

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 31 di 36

- Percentuale di donne non sottoposte a chemioterapia adiuvante, inizianti radioterapia complementare entro 3 mesi dall'intervento / anno
- Percentuale di pazienti che eseguono mammografia di follow up entro 18 mesi dall'intervento
- Percentuale pazienti con neoplasia mammaria inseriti in un programma di cure palliative /anno



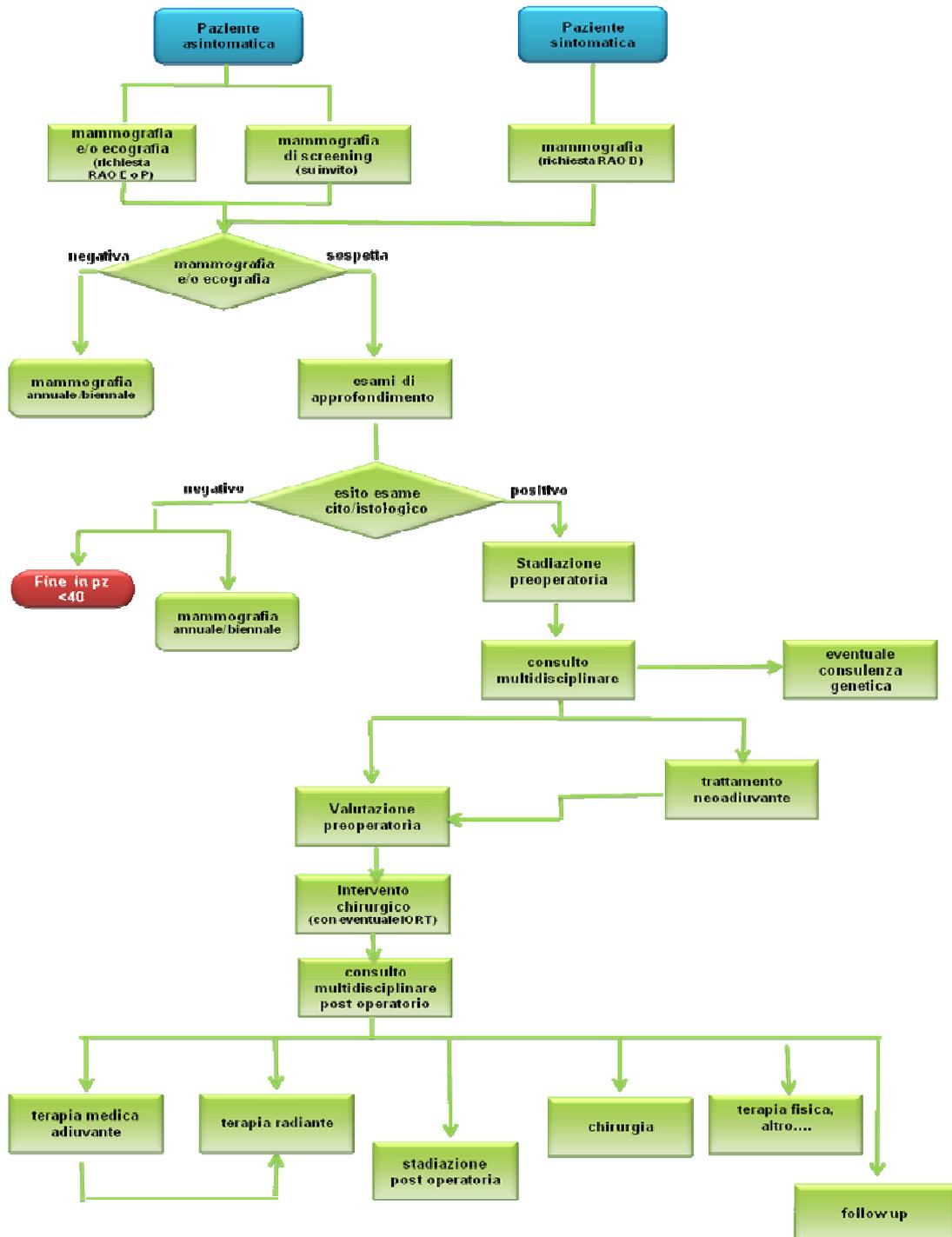
## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 32 di 36

### 8 DIAGRAMMA DI FLUSSO



<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</b></p>	<p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 33 di 36</p>
--	---	--

## 9 RIFERIMENTI

### Riferimenti Bibliografici

1. Linee guida neoplasie della mammella, AIOM 2014

### Fase diagnostica

1. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*. 2009 Nov 3;101(9):1522-8.
2. Giordani L, Giorgi D, Frigerio A, Bravetti P, Paci E, Petrella M, Ponti A, Sassoli De Bianchi P e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISMa. *Epidemiol & Prev*. 2006 Mar; suppl. 1
3. Perry N, Broeders M, De Wolf C, Tornberg S, Holland R, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. 2006
4. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, Molino A, Capelli MC, Di Costanzo F, Pucciatti A, Andreoli C, Santoro G, Farante G, Ciurli M, Costa A, Brignone G, Ravaioli A, Scarpellini M, Rosetti P, De Leo G, Punzo C, Oliva V. Preoperative staging of primary breast cancer. *Cancer* 61:1038-1041, 1988
5. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:85-91
6. Hadley D, Fowble B, Torosian MH. Evidence for selective use of bone scans in early stage breast cancer. *Oncol Rep*. 1998 Jul-Aug;5(4):991-3.
7. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3248-3258
8. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316
9. Simon E, Marret H, Barillot I, Bougnoux A, Hajjaji N, Body G. Is staging bone scan useful in patients with small invasive breast carcinoma? *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37:91-4.
10. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, Saccozzi R, Beretta E, Boracchi P, Farante G, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990 Mar;211(3):250-9.

### Esami di Stadiazione e Follow up:

1. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998 Mar;186(3):275-283
2. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Nicoló G, Carli F, Spina B, Bonelli L, Villa G, Buffoni F, Bianchi P, Agnese A, Mariani G. Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2001 Jun;77(2):81-7
3. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD001768
4. Cox C. et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*, 1998, 227 (5) : 645-651.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994.
6. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2553-9.
7. Giuliano AE et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis - A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2011;305(6):569-575



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 34 di 36

- 8 Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al. Randomized trial of long term follow-up for early stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006;24:835-7
- 9 Guenther JM et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-2350 13.
- 10 Houssami N, Ciatto S, Martinelli F, Bonardi R, Duffy SW. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1505-10. Epub 2009 Mar 17.
- 11 Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):941-946.
- 12 Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy ... node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005; 41:231-237
- 13 Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240:462-8.
- 14 Oltra A, Santaballa A, Munárriz B, Pastor M, Montalar J. Cost-benefit analysis of a follow-up program in patients with breast cancer: a randomized prospective study. *Breast J.* 2007 Nov-Dec;13(6):571-4.
- 15 Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del Turco M, Distanto V, Pacini P. Intensive vs. clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 281:1586,1999
- 16 Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Apr;29(3):221-3
- 17 Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Br J Cancer.* 2004 Apr 19;90(8):1551-4
- 18 Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Palli D, del Roselli TM, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD001768
- 19 Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg.* 2001 Dec;88(12):1639-43
- 20 Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *Surg Oncol.* 2001 Jul;77(3):165-70
- 21 Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ.* 1999 Oct 19;161(8):1001-8
- 22 Torrenza H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *Surg Oncol.* 2004 Oct 1;88(1):4-7; discussion 7-8.
- 23 Van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Sep;30(7):715-20.
- 24 Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 17;91(4):368-73.
- 25 Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, Paganelli G, Sciascia V, Viale G. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001 Mar;37(4):454-8.
- 26 Veronesi U. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003, 349 (6): 546-553.
- 27 Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:454-8
- 28 Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in patients with negative sen-tinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer.* 2005;41:231-7.



## Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 35 di 36

### Rischio genetico

1. Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol.* 2005;18:1305-1320.
2. van der GP, Bouter A, van der ZR et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol.* 2006;59:611-617.
3. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology.* 2008;52:108-118.
4. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
5. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 Jul 8;100(14):8418-23.100:8418-8423.
6. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1482-1485.
7. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4282-4288.
8. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al. Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1082-1089.
9. Pristauz G, Petru E, Stacher E et al. Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Histopathology.* 2010;57:877-884.
10. NCCN National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian. V.1.2009. www.nccn.org
11. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28:4214-4220.
12. Kuhl CK, Schrading S, Weigelt S, Arand B, Nordhoff D, Koenig R, Reiser M, Schild H. Management recommendations for women at increased familial risk for breast cancer: Results of a prospective national multimodality cohort study. *J Clin Oncol* 26: 2008
13. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, et al. Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging--Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology.* 2008 Mar; 246(3):763-71
14. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic Oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-1479.
15. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-1062
16. Robson M, Svahn T, McCormick B et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2 : a clinic-based series. *Cancer* 2005;103:44-51

## 10 ELENCO DEI DESTINATARI

### PER INTERESSE PRIMARIO DI ATTIVITÀ

- PERSONALE MEDICO DELLE UU.OO. OSPEDALIERE
- PERSONALE PROFESSIONI SANITARIE UU.OO. OSPEDALIERE
- MMG

### PER RUOLO NELLA PROCEDURA

- SERVIZIO OSPEDALIERO PROVINCIALE
- DIREZIONI DI STRUTTURA OSPEDALIERA
- DIREZIONI DI DISTRETTO

### PER CONOSCENZA

- DIREZIONE GENERALE
- DIREZIONE SANITARIA
- AREA SISTEMI DI GOVERNANCE



## **Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella**

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 36 di 36

### **11 DOCUMENTI ALLEGATI**

Allegato 1. Ctologia/FNAC: aspetti anatomo patologicici

Allegato 2. Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica

Allegato 3. Tempi operativi in diagnostica senologica

Allegato 4. Modello report Consulto Multidisciplinare Postoperatorio

Allegato 5. Scheda di segnalazione alla Rete Cure Palliative

Allegato 6. Procedura per il monitoraggio del percorso diagnostico terapeutico (PDT): neoplasia mammella – Agenas

Allegato 7. Linee Guida CA. MAMMARIO fase precoce – AIOM 2014

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 1</b></p> <p><b>Aspetti anatomo-patologici</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <p>Rev. 0</p> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <p>Pagina 1 di 4</p>
--	--	---

**1. Specifiche relative all'uso della citologia/FNAC:**

- a) la citologia è l'esame di elezione per le secrezioni, le scarificazioni di cute/capezzolo, i liquidi cistici sospetti (ematici) e i linfonodi con carattere sospetto;
- b) un referto C1-C2 chiude il caso, salvo sospetto clinico-strumentale;
- c) un referto C3 implica completamento con biopsia (se possibile NCB, altrimenti chirurgica);
- d) un referto C4-5 implica il completamento con biopsia (se possibile NCB, altrimenti chirurgica);
- e) la FNAC viene eseguita preferenzialmente su lesioni dubbie sul piano clinico-strumentale ma con elevata probabilità di benignità (dove un referto C2 può risultare definitivo) o con lesioni fortemente sospette (dove un referto C5 può essere considerato definitivo per malignità);
- f) la FNAC si esegue su guida a mano libera, o ecografica, o stereotassica, a giudizio del radiologo, privilegiando la guida ecografica.

**2. Specifiche relative all'uso della core biopsy (NCB = classica, VAB = vacuum assistita):**

- a) la NCB è l'esame di elezione per lesioni sospette per neoplasia con valore predittivo atteso di livello intermedio (>5%, <90%);
- b) un referto B1-2 chiude il caso, salvo sospetto clinico-strumentale;
- c) un referto B3 implica in linea di massima il completamento con biopsia chirurgica, riservando ai casi che abbiano una presentazione clinico-strumentale non particolarmente sospetta e B3 di basso grado (DIN1a, LIN1a) o con basso valore predittivo atteso (senza atipie) la possibilità del controllo nel tempo;
- d) un referto B4-5 implica il completamento con biopsia chirurgica;
- e) la NCB viene eseguita preferenzialmente su lesioni dubbie sul piano clinico-strumentale a probabilità di malignità intermedia e visualizzate in ecografia;
- f) la VAB si esegue con guida stereotassica in presenza di micro-calcificazioni/ distorsioni/rari casi di lesioni nodulari occulte all' ecografia;
- g) nei casi fortemente sospetti nei quali appare verosimile l'opzione finale di Chemioterapia neoadiuvante (dimensioni/linfonodi secondari in cavo ascellare, specie in donne giovani) è opportuno impiegare in prima istanza la core biopsy indicando all'anatomo-patologo di eseguire lo studio di recettori, c-erb e mib1.

[Linee guida F.O.N.Ca.M 2003 e aggiornamenti 2005]

[European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis]

**3. Specifiche circa le indicazioni al proseguimento dell'iter diagnostico in funzione dell'esito di citologia (FNAC) o core biopsy (CNB o VAB) e del sospetto clinico-strumentale pre-biopsia:**

- FNAC (riguarda i prelievi in eco guida in quanto FNAC non ha indicazione in stereotassi):



## Allegato n. 1

### Aspetti anatomo-patologici

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 2 di 4

esito	Sospetto clinico-strumentale		Commento
	Prob benigno (cod 3)	Prob maligno (cod 4-5)	
C1	Ripetere o CNB	CNB	Preferibile CNB perché FNAC deve essere condotta con procedura che consente il minimo di C1 (ad es. più prelievi)
C2	Chiude iter	CNB	
C3	CNB	CNB	Su indicazione del Patologo (che richiede esplicitamente exeresi completa per tipizzazione) si può operare (biopsia)
C4	CNB	CNB	Su indicazione del Patologo (che richiede esplicitamente exeresi completa per tipizzazione) si può operare (biopsia)
C5	Chirurgia	Chirurgia	

Si assume che il VPP di C4 sia >90% e quello di C5 sia >99%

- **CNB** (riguarda prelievi in eco guida in quanto CNB non è indicata per i prelievi in stereotassi riservati a micro-calcificazioni/distorsioni/rari casi di lesioni nodulari occulte a eco):

esito	Sospetto clinico-strumentale		Commento
	Prob benigno (cod 3)	Prob maligno (cod 4-5)	
B1	Chiude iter	Ripetizione	Vale per tessuto mammario normale ma anche per tessuto fibro-adiposo; va specificata la presenza o meno di tessuto ghiandolare
B2	Chiude iter	Ripetizione	Vale per tessuto mammario normale ma anche per tessuto fibro-adiposo; va specificata la presenza o meno di tessuto ghiandolare
B3 senza atipia	Follow-up	Chirurgia	<b>Si assume B3 senza atipia PPV ≤15%</b> Va a follow up: papilloma senza atipia, cicatrice radiale senza atipia, LIN1, LIN2, flat atypia din1a
B3 con atipia	Chirurgia	Chirurgia	<b>Si assume B3 con atipia PPV ≥40%</b> Va a biopsia: papilloma con atipia, cicatrice radiale con atipia, ADH-din1b, atipia a cellule apocrine, tumore filloide
B4	Chirurgia	Chirurgia	<b>Si assume B4 PPV ≥90%</b>
B5	Chirurgia	Chirurgia	

**NB: Il follow up dei B3 senza atipia in sospetto clinico-strumentale prob benigno (cod 3) dovrebbe essere a 6 mesi per le masse/distorsioni e 12 mesi per le micro-calcificazioni isolate.**

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 1</b>  <b>Aspetti anatomo-patologici</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 3 di 4

- **VAB** (riguarda prelievi stereotassici su micro-calcificazioni/distorsioni/rari casi di lesioni nodulari occulte a eco)

VAB	Sospetto clinico-strumentale		Commento
	esito	Prob benigno (cod 3)	
B1	Chiude iter	Chiude iter/ Ripetizione	Ripetizione da riservare solo ai casi di scarsa campionatura (vedi micro residue). Vale per tessuto mammario normale ma anche per tessuto fibro-adiposo; va specificata la presenza o meno di tessuto ghiandolare.
B2	Chiude iter	Chiude iter/ Ripetizione	Ripetizione da riservare solo ai casi di scarsa campionatura (vedi micro residue). Vale per tessuto mammario normale ma anche per tessuto fibro-adiposo; va specificata la presenza o meno di tessuto ghiandolare.
B3 senza atipia	Follow-up	Chirurgia	<b>Si assume B3 senza atipia PPV ≤15%.</b> Va a follow up: papilloma senza atipia, cicatrice radiale senza atipia, LIN1, LIN2, flat atypia din1a.
B3 con atipia	Chirurgia	Chirurgia	<b>Si assume B3 con atipia PPV ≥40%.</b> Va a biopsia: papilloma con atipia, cicatrice radiale con atipia, ADH-din1b, atipia a cellule apocrine, tumore filloide.
B4	Chirurgia	Chirurgia	<b>Si assume B4 PPV ≥90%.</b>
B5	Chirurgia	Chirurgia	

**NB: Il follow up dei B3 senza atipia in sospetto clinico-strumentale prob benigno (cod 3) dovrebbe essere a 6 mesi per le masse/distorsioni e 12 mesi per le micro-calcificazioni isolate.**

#### Note interne dell'U.O. di Anatomia Patologica

##### A. FNAC:

- minor trauma
- minor costo
- maggiore rapidità di allestimento
- operatore dipendente sia come esecuzione che come interpretazione
- maggiori % di inadeguati, atipie, sospetti
- non distinzione sicura in situ/infiltrante
- istotipo possibile
- grading solo nucleare
- si possono eseguire marcatori predittivi

**Nella diagnosi citologica riportare:**

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 1</b></p> <p><b>Aspetti anatomo-patologici</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 4 di 4</p>
--	--	---

- descrizione microscopica
- conclusione diagnostica con eventuali commenti
- classificazione C1-C5 secondo le definizioni di “European guidelines for quality assurance in mammography screening” ed. 2006

**B. CNB e VAB**

- maggior trauma (bastano 2 frustoli)
- maggior costo
- tempo di allestimento in 2 giorni
- meno operatore dipendente sia come esecuzione che come interpretazione
- scarsa % di inadeguati, sospetti
- distinzione in situ/infiltrante
- istotipo e grading possibile
- si possono eseguire marcatori predittivi

**Nella diagnosi microistologica riportare:**

- numero frustoli
- numero frustoli interessati dalla lesione neoplastica infiltrante e/o in situ
- per ca. infiltrante dimensioni della lesione nel frustolo più rappresentativo
- tipizzazione e grading
- calcificazioni si/no e sede
- repere se presente
- conclusione diagnostica con eventuali commenti
- classificazione B1-B5 secondo le definizioni di “European guidelines for quality assurance in mammography screening” ed. 2006



## Allegato n. 2

### Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 1 di 7

#### 1 Introduzione

Il carcinoma mammario (CM) è una malattia frequente con una prevalenza del 10-11% nella popolazione normale: ciò significa che **su 100 donne che nascono 10-11 ammaleranno di CM nell'arco della vita**.

La stragrande maggioranza dei CM (95%) non dipende da cause genetiche presumibili su base genealogica e viene definita "sporadica". Per l'elevata frequenza (prevalenza) della malattia è relativamente comune avere un parente di primo o secondo grado (per linea paterna o materna) affetto da carcinoma mammario: per ogni 10 parenti esistenti, il fatto che uno sia affetto rientra nella normale probabilità e non configura quindi un rischio personale elevato.

Inoltre il carcinoma mammario eredo-famigliare colpisce tipicamente i soggetti giovani: in presenza di parenti colpiti dalla malattia dopo i 50 anni è molto probabile che si tratti di un CM sporadico.

**Solo il 5-10%** circa dei CM incidenti è ascrivibile a una **causa genetica-ereditaria**. Il **CM eredo-famigliare tende a colpire soggetti giovani (< 40 anni)** ed in genere si tende ad ammalare in età più giovane del parente affetto. Anche in presenza di una chiara ereditarietà sul piano genealogico o anche genetico, dopo i 50 anni il rischio di ammalare si riduce e diventa simile a quello della popolazione normale.

Un soggetto portatore di una **mutazione eziopatogenetica** (cioè predisponente alla insorgenza del tumore) ha la probabilità del 50% di trasmettere l'alterazione genetica ai figli, indipendentemente dal sesso; ciò non implica necessariamente che questi ultimi svilupperanno la malattia, ma che hanno una maggiore probabilità di svilupparla rispetto alla popolazione generale.

I geni causali attualmente noti sono il BRCA1 e il BRCA2; si tratta di geni molto grandi, la cui analisi (sequenziamento del gene) richiede molto tempo ed è piuttosto costosa, per cui viene comunemente **riservata solo ai soggetti che abbiano un rischio almeno del 10% di risultare positivi al test stesso**.

I soggetti portatori di mutazioni nei geni BRCA1 o BRCA2 hanno un rischio aumentato di sviluppare la patologia tumorale (vedi Fig. 1).

Se una famiglia presenta caratteristiche di malattia suggestive di tumore eredo-famigliare ma i soggetti analizzati risultano negativi al test genetico, è plausibile che la predisposizione genetica esista ma che sia legata ad una **mutazione non identificata nei geni noti** o ad un altro gene-malattia ancora sconosciuto e quindi non testabile; i soggetti appartenenti alla famiglia devono considerarsi comunque ad elevato rischio.

Se al contrario la **mutazione è nota** (un parente analizzato è positivo al test genetico), i **soggetti con test negativo** (che non hanno la mutazione) possono, invece, essere considerati a rischio normale, cioè della popolazione generale.

Neoplasia	Popolazione generale	BRCA1	BRCA2
Carcinoma mammario (femmine)	10%	46-87%	26-84%
Carcinoma ovarico	0.09‰	15-68%	5-27%
Carcinoma mammario (maschi)	0.015‰	<1%	6-8%

Fig. 1. Rischio di sviluppare la neoplasia in individui eterozigoti per mutazioni di BRCA1 e BRCA2 confrontati al rischio della popolazione generale

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 2</b></p> <p><b>Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 2 di 7</p>
--	--	---

Circa l'80% dei casi di carcinoma mammario associato a mutazioni di BRCA1 clusterizza nel gruppo dei tumori con profilo di espressione genica di tipo basale (carcinomi di tipo basale - CTB), mentre i casi associati a mutazioni di BRCA2 sono generalmente di tipo luminale. Il gruppo dei CTB corrisponde, almeno parzialmente, ai carcinomi mammari con fenotipo triplo-negativo (CTN) caratterizzati da negatività per recettore per estrogeni (ER), per recettore per progesterone (PGR) e per Her2/neu. I CTN rappresentano il 15-20% dei carcinomi mammari e sono spesso caratterizzati da elevato grado istologico, da elevati livelli di p53 e Ki67 ed espressione di citocheratina di tipo basale. La frequenza di mutazioni di BRCA1 nell'ambito del CTN oscilla, a seconda degli studi, dal 16 al 34%; se l'insorgenza di un CTN si associa anche a familiarità e giovane età, la prevalenza aumenta di molto, con dati di letteratura che possono giungere fino al 70%. Nello studio di Kwon et al. la prevalenza di mutazioni di BRCA1, nei casi di CTN insorti in età inferiore a 50 anni in assenza di storia famigliare positiva, oscilla tra il 10 ed il 25%.

La letteratura appare concorde, quindi, nell'affermare che le pazienti con CTN di età inferiore a 50 anni siano candidabili alla esecuzione di test genetico, sia sulla base della prevalenza delle mutazioni che su analisi costo/beneficio di popolazione.

Si può ragionevolmente prevedere che, presso l'Ospedale S. Chiara, i CTN siano circa 10-15 casi/anno, con 5-6 casi in età inferiore a 50 anni. A tale gruppo vanno aggiunti circa 10 casi/anno di carcinomi mammari infiltranti in donne sotto i 35 anni e 10 casi/anno di carcinomi ovarici in donne in età inferiore a 50 anni, che potrebbero essere oggetto di analisi genetica

### **3 Definizione di rischio eredo-familiare elevato**

Sulla base delle considerazioni sopra esposte e delle indicazioni fornite da autorevoli società scientifiche (ASCO - American Society of Clinical Oncology-, NCCN -National Comprehensive Cancer Network- e FONCAM -Forza Operativa Nazionale sul CArcinoma Mammario-), i criteri che definiscono il soggetto ad elevato rischio eredo-familiare, che deve, pertanto, essere avviato alla consulenza genetica, sono:

#### **Soggetto (femmina o maschio) con diagnosi di:**

- a) carcinoma mammario e ovarico nella stessa persona
- b) carcinoma della mammella prima dei 36 anni
- c) carcinoma dell'ovaio prima dei 50 anni
- d) *carcinoma della mammella maschile*
- e) tumore triplo negativo in donna di età inferiore ai 50 anni
- f) tumore triplo negativo in donna di età superiore ai 50 anni ma con familiarità positiva

#### **Soggetto con anamnesi famigliare positiva:**

- g) tre o più casi di carcinoma della mammella e/o ovaio nello stesso ramo parentale, di cui almeno uno insorto prima dei 40 anni
- h) almeno due casi di tumore della mammella insorto prima dei 50 anni

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 2</b></p> <p><b>Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 3 di 7</p>
--	--	---

- i) almeno due casi di carcinoma ovarico
- l) un caso di carcinoma della mammella insorto prima dei 50 anni ed uno di carcinoma ovarico
- m) famigliare con test genetico positivo

#### 4 Consulenza Genetica

I casi risultati ad alto rischio, devono essere avviati al servizio di consulenza genetica, con **prescrizione ad hoc** (presa in carico della Paziente) che certifichi la **presenza di anamnesi suggestiva di rischio eredo-famigliare di CM**.

**RUOLO DEL GENETISTA: esegue tutti gli accertamenti necessari al fine di definire il grado di rischio del soggetto e/o dei suoi famigliari .**

Il medico genetista analizza i dati personali (clinico-anamnestici) e la storia famigliare (mediante costruzione dell'albero genealogico) del soggetto, ricorrendo all'uso di softwares mirati (Boadicea-BRCAPRO: forniscono la probabilità di identificare una mutazione nei geni-malattia: tale probabilità deve essere pari o superiore al 10%) per meglio valutare la possibilità di avviare il probando al test genetico, previa raccolta del consenso informato.

**Il risultato del test è di fondamentale importanza, soprattutto per i familiari della persona affetta**, poiché determinerà l'adozione di misure preventive e/o di sorveglianza particolari e che questa sia presente o meno nei suoi familiari.

Si ricorda che **l'analisi genetica deve essere primariamente effettuata sul soggetto affetto**, in quanto maggiori sono le probabilità di rilevare una mutazione causale; solo eccezionalmente può essere eseguita su un familiare (ad es. indisponibilità dell'affetto e presenza di forte familiarità, con soddisfacimento dei requisiti in precedenza elencati).

#### 5 RISULTATI

I risultati del test genetico possono richiedere tempi anche molto lunghi, variabili da 9 mesi ad 1 anno circa. I risultati vengono comunicati al paziente dal medico genetista, in un colloquio ad hoc, sia che si tratti di esito positivo che negativo o dubbio, e sono accompagnati da una relazione scritta.

##### 5 a. Paziente affetta da tumore mammario e/o ovarico con mutazione accertata (test positivo)

In caso di **risultato positivo** (identificazione di mutazione chiaramente patogenetica), il genetista informerà la paziente del significato dell'esito del test, incluse le possibili ripercussioni in ambito famigliare (eventuale presenza di consanguinei di primo grado – sorelle, figlie, altre donne con vari gradi di parentela con il caso indice -, che diventano soggetti a rischio di sviluppare tumore mammario; in questi casi, il genetista inviterà la/il paziente a diffondere tale dato in ambito famigliare, in considerazione della estrema rilevanza del dato genetico).

La presa in carico della paziente sarà a cura dello specialista inviante.

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 2</b></p> <p><b>Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 4 di 7</p>
--	--	---

**5 b. Paziente affetta da tumore mammario e/o ovarico con mutazione negativa o variante a significato incerto (VUS)**

- La **negatività** del test genetico (nessuna mutazione identificata) non esclude che quella paziente abbia avuto un tumore mammario su base genetica, ma che:
  - 1) l'eventuale mutazione patogenetica è presente in una regione del gene BRCA1 o BRCA2 non indagata dal punto di vista molecolare (es. regioni regolatorie, introniche, etc.)
  - 2) il tumore è dovuto a mutazioni in un altro gene non ancora noto.
- Un risultato **dubbio** indica che è stata identificata una "VUS", ossia una alterazione di sequenza di significato incerto; in tali casi non è, quindi, possibile stabilire l'effettiva innocuità/patogenicità del dato molecolare, per cui la paziente viene informata in merito al risultato.

In ogni caso, sia per un risultato negativo che dubbio del test genetico la paziente è da considerarsi, comunque, ad alto rischio, per tutti gli altri elementi di familiarità che l'hanno portata ad eseguire il test

La presa in carico della paziente sarà ad opera dello specialista inviante.

NB: Per entrambe le situazioni – risultato negativo o dubbio - il medico genetista si farà carico di contattare la paziente qualora vengano identificati nuovi geni-malattia o miglioramenti diagnostico/strumentali rendano possibile stabilire l'effettivo significato eziopatogenetico delle "VUS". Le pazienti vengono comunque sollecitate a ricontattare il servizio di Genetica Medica per un aggiornamento delle informazioni ogni 3-4 anni.

**5 c. Soggetto asintomatico con familiarità positiva e mutazione nota**

- Qualora il test genetico fornisca **risultato negativo** (assenza della mutazione familiare), la paziente è da considerarsi a rischio non aumentato, quindi la sua probabilità di sviluppare patologia mammaria è sovrapponibile a quella della popolazione generale. In tal caso non verranno intraprese misure particolari, ma sarà sottoposta a misure di sorveglianza routinaria.
- Un soggetto sano risultato **positivo al test genetico** (portatore della mutazione familiare) sarà considerato a tutti gli effetti soggetto a rischio aumentato.

In questa evenienza, verrà proposto al soggetto la possibilità di effettuare un **colloquio specialistico multidisciplinare** con:

- senologo
- chirurgo
- oncologo medico
- psicologo

nel quale verrà spiegato cosa comporti il rischio genetico e le possibili azioni da intraprendere a scopo preventivo.

Almeno inizialmente, si pensa che le necessità di tale incontro non siano superiori ad una volta al mese; se i casi da



## Allegato n. 2

### Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

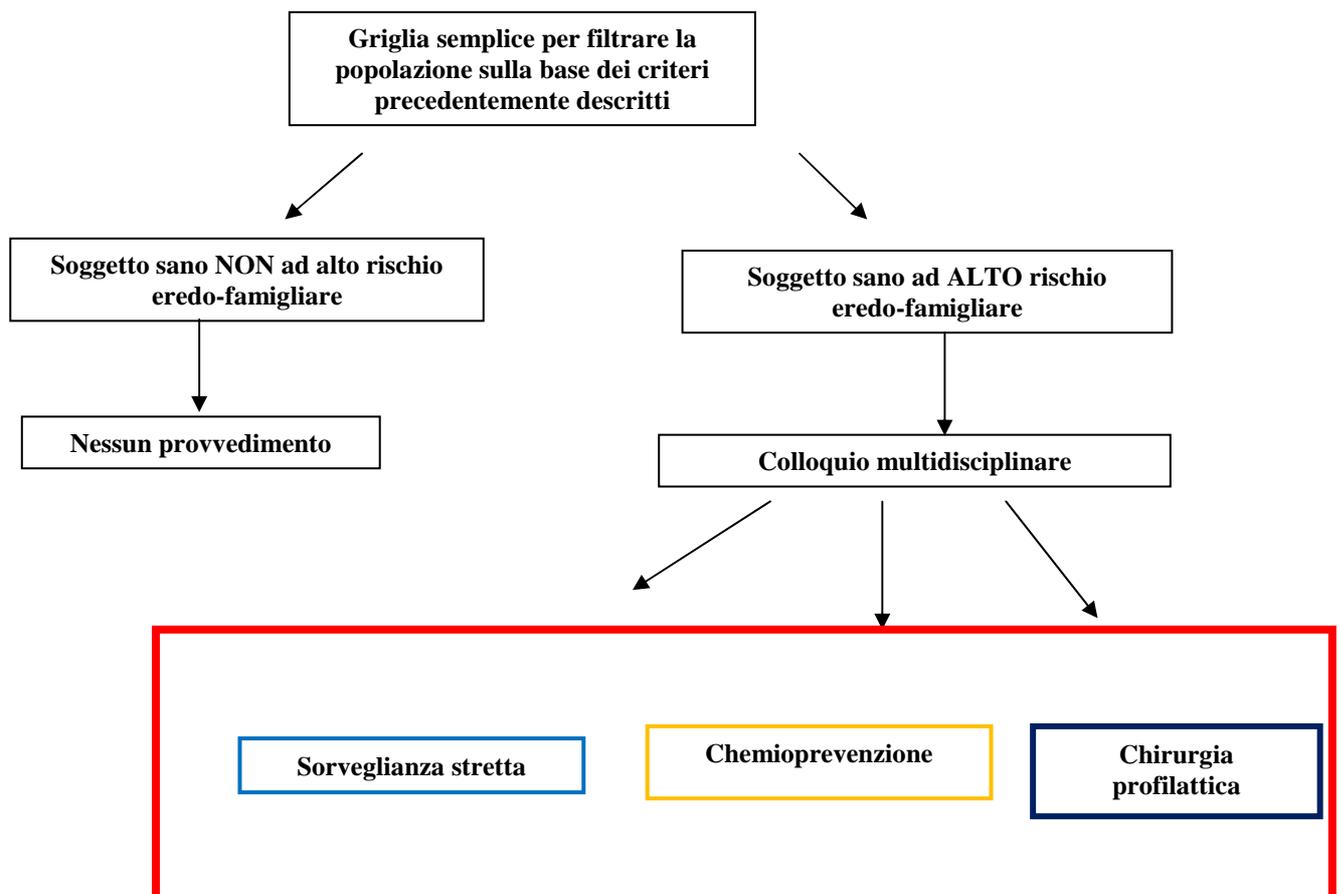
Pagina 5 di 7

sottoporre a colloquio saranno più numerosi verranno aumentate le sedute.

In tutti i casi (risultato positivo, negativo o dubbio per paziente affetta o asintomatica) la U.O. di Genetica Medica invierà una apposita relazione allo specialista inviante.

N.B. Una volta che il Laboratorio di Genetica di riferimento identifica la mutazione patogenetica nel probando, sarà possibile, presso il Laboratorio di Patologia Molecolare della U.O. di Anatomia Patologica dell'O. S. Chiara di Trento, effettuare il controllo della presenza della stessa mutazione nei famigliari. In tal modo sarà possibile effettuare in sede tutte le analisi necessarie a identificare i famigliari portatori della eventuale mutazione; la risposta dei singoli esami sarà trasmessa al Servizio di Genetica Medica dell'O. S. Chiara di Trento.

#### 6 Albero decisionale per i soggetti sani ad alto rischio



<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n. 2</b></p> <p><b>Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 6 di 7</p>
--	--	---

## 6 a. Protocollo di Sorveglianza

**La sorveglianza attiva/diagnosi precoce:** è la scelta più frequente, in considerazione anche del maggior peso sul piano dell'accettazione psicologica, delle altre possibili opzioni.

La sorveglianza/diagnosi precoce prevede l'impiego delle indagini strumentali di seguito riportate.

### **25-40 anni: risonanza magnetica (RM) annuale;**

altri test (mammografia, ecografia) sono da riservare all'approfondimento dei casi positivi alla risonanza

### **40-50 anni: mammografia + risonanza magnetica (RM) annuali;**

altri test (ecografia) sono da riservare all'approfondimento dei casi positivi alla risonanza

### **Dopo i 50 anni: mammografia come unico esame periodico,**

- **annuale in seno denso (D3/D4)**
- **biennale in seno non denso (D1/D2)**

Nota: a differenza dello screening mammografico nella popolazione normale, non è noto quale possa essere la riduzione di mortalità per CM ascrivibile a questi provvedimenti di prevenzione secondaria (diagnosi precoce), ma viene ipotizzata attorno al 20%.

## 6 b. Chemio-prevenzione

Consiste nella somministrazione di Tamoxifen 1 cp al dì, in definitivamente. Ove la terapia sia ben tollerata (effetti collaterali da menopausa indotta) l'assunzione di Tamoxifene garantisce una riduzione del rischio dell'ordine del 50%. E' consigliabile che la paziente venga seguita anche dallo Specialista Endocrinologo, in funzione dei possibili effetti collaterali di tale terapia.

Restano comunque indicate le stesse indagini strumentali atte alla diagnosi precoce secondo lo schema precedentemente esposto.

## 6.c. Chirurgia profilattica

### • **Ovariectomia profilattica**

Viene attuata sia con il fine di controllare il rischio di carcinoma ovarico associato a quello di carcinoma mammario, nelle sindromi ereditarie mammella-ovaio, sia come induzione di menopausa anticipata, con gli stessi meccanismi della chemio- prevenzione.

Restano comunque indicate le stesse indagini strumentali atte alla diagnosi precoce secondo lo schema sopra riportato.

### • **Mastectomia profilattica**



## Allegato n. 2

### Rischio eredo-famigliare e consulenza genetica

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

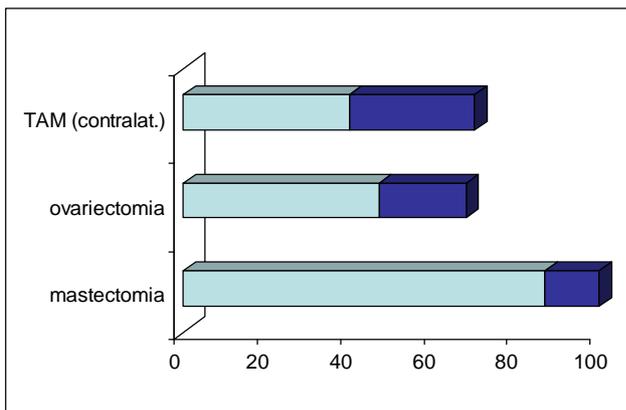
Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 7 di 7

La mastectomia bilaterale con ricostruzione, sembra essere ad oggi, l'unico provvedimento che garantisca una riduzione drastica del rischio di ammalare e, conseguentemente, della mortalità.

Pur non essendo facile quantizzare il beneficio delle diverse strategie preventive appare evidente che le scelte più impegnative (chemio-prevenzione e mastectomia bilaterale profilattica) offrono benefici decisamente superiori; i dati forniti dalla recente letteratura riportano, infatti, una riduzione di incidenza pari ad oltre il 90% per la mastectomia profilattica e del 50% circa nel caso si induca la menopausa, sia mediante l'uso di Tamoxifene o mediante ovariectomia profilattica (vedi Fig. 2). Per la sorveglianza con mammografia e risonanza magnetica la stima di riduzione di mortalità è all'incirca del 20%.



Le barre celesti indicano l'incidenza di riduzione della malattia (espressa in percentuale) in relazione ai vari tipi di trattamento, le barre blu si riferiscono all'intervallo di confidenza.

Importante la collaborazione con l'U.O. di Psicologia Clinica per il supporto psicologico per le pazienti con patologia tumorale mammaria, ed ancor più per le donne sane, asintomatiche e con test genetico positivo al fine di gestire la complessità psicologico-emotiva che la positività del test genetico comporta.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 3</b>  <b>Tempi operativi in diagnostica senologica</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella <hr/> Rev. 0 <hr/> Data: 31 dicembre 2014 <hr/> Pagina 1 di 5
---	--	---

In linea con quanto previsto dalle linee guida della Comunità Europea e del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa), per quanto riguarda i tempi di attesa da assicurare nell'ambito della diagnostica senologica per ciascun indicatore sono adottati standard di riferimento desiderabili e standard accettabili riferiti alle principali categorie di pazienti individuate in funzione del motivo di accesso all'esame mammografico e cioè:

1. PAZIENTI ASINTOMATICHE a loro volte suddivise in due categorie:
  - a. SCREENING SPONTANEO
  - b. SCREENING ORGANIZZATO
2. PAZIENTI SINTOMATICHE;
3. PAZIENTI IN FOLLOW UP;
4. PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO EREDO FAMILIARE.

## **1. PAZIENTI ASINTOMATICHE**

### **1.1. Tempo di attesa tra richiesta della prestazione ed esecuzione dell'esame**

- a. Per lo SCREENING SPONTANEO (donne fuori fascia di età, <50 o >69 anni) l'accesso avviene a seguito di prescrizione medica su impegnativa SSN e prenotazione tramite CUP. Non avendo l'esecuzione della mammografia a fine preventivo in soggetti asintomatici alcun carattere di urgenza, si è stabilito che, dopo il primo esame mammografico, alla donna deve essere garantito l'accesso all'indagine con cadenza annuale o biennale a seconda dell'indicazione definita dal Radiologo Senologo sulla base della densità mammografica e riportata nel referto dell'esame precedente.
- b. Per lo SCREENING ORGANIZZATO di popolazione su invito attivo, mantenendo una periodicità biennale la donna riceve l'invito con indicazione dell'appuntamento prenotato (modificabile per via telefonica se necessario) circa 15 gg prima della data prefissata.

### **1.2. Tempo intercorrente tra la mammografia di screening e l'esito (casi negativi)**

Sia per lo screening su invito che per accesso spontaneo, in considerazione a) della esecuzione decentrata degli esami, b) della doppia lettura indipendente da parte di due radiologi esperti, c) dei tempi talora necessari per l'acquisizione di esami precedenti per un confronto (non sempre possibile attraverso l'archivio elettronico), si adottano gli standard definiti da GISMa con **invio postale della risposta entro 20 giorni lavorativi nel 90% dei casi (accettabile) ed entro 15 giorni lavorativi dall'esecuzione del test nel 90% dei casi (desiderabile).**

	<b>ACCETTABILE</b>	<b>DESIDERABILE</b>
<b>Tempo tra la mammografia di screening ed esito (casi negativi)</b>	90% entro 20 giorni lavorativi	90% entro 15 giorni lavorativi

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 3</b>  <b>Tempi operativi in diagnostica senologica</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 2 di 5

**1.3. Tempo intercorrente tra la data di effettuazione del test e la data di effettuazione dell'approfondimento (casi positivi/sospetti)** Anche in questo caso si adottano gli standard proposti da GISMa: **tempo tra effettuazione del test con esito positivo e data di effettuazione dell'approfondimento <28 giorni nel 10% dei casi (accettabile), <21 giorni nel 90% dei casi (desiderabile).**

	ACCETTABILE	DESIDERABILE
<b>Tempo tra la data effettuazione del test e la data di effettuazione dell'approfondimento</b>	90% entro 28 giorni lavorativi	90% entro 21 giorni lavorativi

**1.4. Tempo intercorrente tra richiamo ad approfondimento e sessione di approfondimento**

Nell'U.O. di Senologia gli approfondimenti vengono prenotati telefonicamente direttamente dal personale amministrativo due giorni prima, fatto salvo impegni della Paziente richiamata, dell'effettuazione della sessione di approfondimento.

Anche in questo caso sono adottati gli standard GISMa che indicano una attesa **<5 giorni nel 90% dei casi (accettabile) o <3 giorni lavorativi in >70% dei casi (desiderabile).**

<b>Tempo tra il richiamo per approfondimenti e la sessione di approfondimento Delay between the call for assessment and the assessment session</b>	<b>GISMa</b> 90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> 90% ≤5 giorni lavorativi	<b>GISMa</b> >70% ≤3 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> >70% ≤3 giorni lavorativi
--	---	---

**1.5. Tempo intercorrente tra sessione di approfondimento e suo esito**

Si adottano gli standard GISMa: attesa **<5 gg lavorativi in >90% dei casi (desiderabile e accettabile)**

<b>Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito Delay between the assessment and the assessment result</b>	<b>GISMa</b> 90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> 90% ≤5 giorni lavorativi	<b>GISMa</b> >90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> >90% ≤5 giorni lavorativi
---	---	---

*NB: Nella maggioranza dei casi l'approfondimento si basa su esecuzione di palpazione e imaging (mammografia di dettaglio, ecografia) in unica sessione, il cui esito viene riferito a voce direttamente alla Paziente che poi, entro pochi giorni, riceverà anche referto scritto via posta.*

*In un numero non trascurabile di casi viene eseguito un esame citologico o, sempre più frequentemente,*

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 3</b>  <b>Tempi operativi in diagnostica senologica</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 3 di 5

*microistologico, che giunge alla U.O. Anatomia Patologica mediamente il giorno successivo. E' evidente che in questi casi il tempo per fornire l'esito definitivo possa risentire dai carichi di lavoro della U.O. di Anatomia Patologica.*

## **2. PAZIENTI SINTOMATICHE**

Non esistono standard nazionali o internazionali a cui riferirsi, ma l'indagine di un caso "clinico" sintomatico o simile è paragonabile all'approfondimento diagnostico di un caso sospetto allo screening (si basa su palpazione e imaging immediato - mammografia, ecografia -) e sulla esecuzione estemporanea di citologia-microistologia. Per questo motivo sono adottati gli stessi standard indicati per le fasi analoghe del processo di screening.

### **2.1. Tempo di attesa tra richiesta della prestazione ed esecuzione dell'esame**

Le pazienti accedono all'U.O. munite di impegnativa del MMG o di uno specialista e con prenotazione tramite CUP con codice di accesso RAO B o RAO C in funzione del grado di sospetto riscontrato.

### **2.2. Tempo intercorrente tra sessione clinica e suo esito**

Si adottano gli standard GISMa: attesa <5 gg lavorativi in >90% dei casi (desiderabile e accettabile)

<b>Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito</b> <i>Delay between the assessment and the assessment result</i>	<b>GISMa</b> 90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> 90% ≤5 giorni lavorativi	<b>GISMa</b> >90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> >90% ≤5 giorni lavorativi
---	---	---

*NB: Nella maggioranza dei casi l'approfondimento si basa su esecuzione di palpazione e imaging (mammografia di dettaglio, ecografia) in unica sessione il cui esito viene riferito a voce direttamente alla Paziente che poi, entro pochi giorni, riceverà anche referto scritto via posta.*

*In un numero non trascurabile di casi viene eseguito un esame citologico o, sempre più frequentemente, microistologico, che giunge alla Anatomia Patologica mediamente il giorno successivo. E' evidente che in questi casi il tempo per fornire l'esito definitivo possa risentire dai carichi di lavoro della U.O. di Anatomia Patologica.*

### **Nota: STADIAZIONE DEI CASI POSITIVI PER CARCINOMA**

La stadiazione per la definizione dell'estensione della locale (mammella) e regionale (ascella) è eseguita in occasione dell'esame di approfondimento/clinico e quindi ha i tempi indicati ai punti 1.5. e 2.2.

In un certo numero di casi la stadiazione deve essere completata con una RISONANZA MAGNETICA e questa, in un certo numero di casi, con un ulteriore controllo ecografico (second look) di aree sospette alla risonanza, eventualmente con citologia/micro biopsia eco guidata. E' evidente come in questi casi il tempo per ottenere l'esito della stadiazione si possa allungare.

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 3</b>  <b>Tempi operativi in diagnostica senologica</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella <hr/> Rev. 0 <hr/> Data: 31 dicembre 2014 <hr/> Pagina 4 di 5
---	--	---

La disponibilità di una seduta settimanale di risonanza magnetica dedicata alla mammella e gestita dalla U.O. Senologia consente l'esecuzione dell'indagine entro 1-2 settimane dalla seduta di approfondimento (nel caso di manifesta malignità mammo-ecografica) o dalla conferma di malignità (diagnosi citologica/microistologica su sospetto mammo-ecografico), tempi compatibili con quelli degli accertamenti preoperatori e ospedalizzazione (lista di attesa per intervento chirurgico) e che non comportano conseguenze prognostiche negative. Ove il caso richieda un approfondimento successivo alla risonanza, con nuovo esame cito/microistologico il tempo si allungherà mediamente di una settimana, risultando sempre accettabile.

Il processo di stadiazione si deve ritenere completabile almeno **nel 90% dei casi in <15 gg. (desiderabile) o in <20 gg (accettabile) dall'esito diagnostico che conferma la malignità.**

### **3. PAZIENTI IN FOLLOW UP**

Non esistono standard nazionali o internazionali a cui riferirsi, ma l'indagine per follow up di una Paziente operata per patologia mammaria si basa su palpazione e imaging immediato (mammografia, ecografia) e su una eventuale esecuzione estemporanea di citologia-microistologia. Per questo motivo sono adottati gli stessi standard indicati per le fasi analoghe del processo di screening.

#### **3.1. Tempo di attesa tra richiesta della prestazione ed esecuzione dell'esame**

L'U.O. di Senologia Clinica e Screening Mammografico effettua la presa in carico di tutte le Pazienti con diagnosi di patologia mammaria presso la stessa unità operativa, la cui segreteria provvede alla prenotazione dei controlli a cadenza annuale.

Le Pazienti che invece accedono all'U.O. per la prima volta effettuano richiesta telefonica tramite CUP con accesso su liste ambulatoriali preordinate.

#### **3.2. Tempo intercorrente tra sessione clinica e suo esito**

Si adottano gli standard GISMa: attesa <5 gg lavorativi in >90% dei casi (desiderabile e accettabile)

Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito <i>Delay between the assessment and the assessment result</i>	GISMa 90% ≤5 giorni lavorativi European guidelines 2006 90% ≤5 giorni lavorativi	GISMa >90% ≤5 giorni lavorativi European guidelines 2006 >90% ≤5 giorni lavorativi
--	---	---

*NB: Nella maggioranza dei casi l'approfondimento si basa su esecuzione di palpazione e imaging (mammografia di dettaglio, ecografia) in unica sessione il cui esito viene riferito a voce direttamente alla Paziente che poi, entro pochi giorni, riceverà anche referto scritto via posta.*

*In un numero non trascurabile di casi viene eseguito un esame citologico o, sempre più frequentemente,*

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n. 3</b>  <b>Tempi operativi in diagnostica senologica</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 5 di 5

microistologico, che giunge alla Anatomia Patologica mediamente il giorno successivo.

E' evidente che in questi casi il tempo per fornire l'esito definitivo possa risentire dai carichi di lavoro della U.O. di Anatomia Patologica.

#### **PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO EREDO FAMILIARE**

Non esistono standard nazionali o internazionali a cui riferirsi, ma l'indagine di un caso "clinico" di elevato rischio eredo-familiare è paragonabile all'approfondimento diagnostico di un caso sospetto allo screening (si basa su palpazione e imaging - mammografia, ecografia, risonanza magnetica -) e sull'eventuale esecuzione estemporanea di citologia-microistologia. Per questo motivo vengono quindi adottati gli stessi standard indicati per le fasi analoghe del processo di screening.

##### **4.1. Tempo di attesa tra richiesta della prestazione ed esecuzione dell'esame**

Questo gruppo di Pazienti ha accesso, su liste ambulatoriali preordinate, tramite contatto diretto con la Segreteria del U.O. di Senologia Clinica e Screening Mammografico.

##### **4.2. Tempo intercorrente tra sessione clinica e suo esito**

Si adottano gli standard GISMa: attesa <5 gg lavorativi in >90% dei casi (desiderabile e accettabile)

<b>Tempo tra la sessione di approfondimento e il suo esito</b> <i>Delay between the assessment and the assessment result</i>	<b>GISMa</b> 90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> 90% ≤5 giorni lavorativi	<b>GISMa</b> >90% ≤5 giorni lavorativi <b>European guidelines 2006</b> >90% ≤5 giorni lavorativi
---	---	---

*NB: Nella maggioranza dei casi l'esame da eseguire è la Risonanza Magnetica e questa, in una frazione di casi, può richiedere l'esecuzione di un ulteriore controllo ecografico (second look) di aree sospette, eventualmente con citologia/micro biopsia eco guidata. E' evidente come in questi casi il tempo per ottenere l'esito si possa allungare. La disponibilità di una seduta settimanale di risonanza magnetica dedicata alla mammella e gestita dalla U.O. Senologia consente l'esecuzione dell'indagine, che non è programmabile perché deve tenere conto anche della fase mestruale della Paziente, entro 1-2 settimane.*

*Ove il caso richieda un approfondimento successivo alla risonanza, con nuovo esame cito/microistologico il tempo si allungherà mediamente di una settimana, risultando sempre accettabile. E' evidente come in quest'ultimo caso il rispetto dei tempi dipenda anche dal carico di lavoro dell' U.O. di Anatomia Patologica.*



## Allegato n. 4 Modello report Consulto Multidisciplinare post operatorio

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 1 di 1

### CARCINOMA DELLA MAMMELLA CONSULTO MULTIDISCIPLINARE POSTOPERATORIO

Paziente:

Data di nascita:

PRICORITA:

**CHIRURGIA**

Data dell'intervento: .....

Reparto: .....

Tipo dell'intervento: .....

Mammella: .....

**ESAME ISTOLOGICO**

Istologia: .....

T \_\_\_ N \_\_\_ (pos \_\_\_ / \_\_\_ tot) SN  SI \_\_\_ / \_\_\_  NO M \_\_\_ G \_\_\_ L \_\_\_

Multicentrico: .....

Diametro max T: .....

In situ: .....

Margini: .....

**INDICATORI BIOLOGICI**

Recettori estrogenici: ..... Recettori progesteronici: .....

Mib-1 .....  
HER-2 ..... Intensità \_\_\_ % ..... score ..... FISH .....

A seguito della discussione multidisciplinare tra i medici delle Unità Operative di Oncologia, Anatomia Patologica, Chirurgia, Oncologia Medica, Radioterapia, sul caso in esame, proponiamo il seguente indirizzo terapeutico:

.....

.....

.....

- |   |                            |   |                            |
|---|----------------------------|---|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> ONCOLOGIA            | Esodo per il giorno: _____ | <input type="checkbox"/> RIVALUTAZIONE ONCOLOGIA    | Esodo per il giorno: _____ |
| <input type="checkbox"/> RADIOTERAPIA         | Esodo per il giorno: _____ | <input type="checkbox"/> RIVALUTAZIONE RADIOTERAPIA | Esodo per il giorno: _____ |
| <input type="checkbox"/> CHIRURGIA            | Esodo per il giorno: _____ |   |                            |
| <input type="checkbox"/> FOLLOW UP ONCOLOGICO |                            |   |                            |

Data consulto: ..... Note: .....

U.O. Anatomia Patologica	U.O. Senologia	U.O. Chirurgia A.	U.O. Medicina Nucleare
U.O. Chirurgia B.	U.O. Oncologia Medica	U.O. Radioterapia	



## Allegato n.5

### Scheda di segnalazione alla Rete Cure Palliative

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 1 di 1

## SCHEDA DI SEGNALAZIONE

### RETE DI CURE PALLIATIVE-PERCORSO ONCOLOGICO

Al Coordinatore infermieristico/  PUA di \_\_\_\_\_  
Coordinatore di percorso del  distretto di \_\_\_\_\_

Il sottoscritto/a \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

segnala per la presa in carico da parte della Rete Cure Palliative il sig. /sig.ra

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ Tessera sanitaria \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

assistito/a dal Medico di med. generale dr./dr.ssa \_\_\_\_\_

POSSIBILITA' DI GUARIGIONE  SI  NO

PREVISIONE DI RAPIDA PROGRESSIONE

NON ELIGIBILITA' A TRATTAMENTO CHE POSSA SICURAMENTE  
RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

PRESENZA DI SINTOMI DISTURBANTI

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

La segnalazione è stata effettuata previa informazione e consenso  
dell'interessato

Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_



## Allegato n.6

# Monitoraggio Agenas PDT neoplasia mammella

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 1 di 3

### Piano Nazionale per il Governo delle Liste d'Attesa

### Metodologia per la verifica dei tempi d'attesa dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici

Versione del 09 Luglio 2013

#### §SCHEDA procedura per il monitoraggio del PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO (PDT): NEOPLASIA MAMMELLA

In tutte le analisi svolte con questa metodologia si devono escludere, ad eccezione dello step n. 3 i casi dei ricoveri in ALPI, i casi di mobilità attiva e passiva sia per i ricoveri che per le prestazioni ambulatoriali

PROCEDURA PER IL MONITORAGGIO DEI TDA		Regione.....	
		Dati numerici	Specifiche
STEP 1 INDIVIDUAZIONE SDO	<p><b>FONTE:</b> flusso regionale SDO</p> <p><b>ANNO:</b> _____ (data di dimissione compresa tra il 1° gennaio e il 31 dicembre _____)</p> <p><b>ONERE DEGENZA:</b> SSN (1 ricovero a totale carico SSN; 2 ricovero a carico SSN con differenza alberghiera)</p> <p><b>AMBITO DI RILEVAZIONE:</b> regionale</p> <p><b>IDENTIFICAZIONE CASI:</b> pazienti residenti nella Regione che effettua la rilevazione</p> <p><b>TIPOLOGIA RICOVERO:</b> solo ricoveri ordinari programmati (per coerenza rispetto all'obbligatorietà sulla data di prenotazione sulla SDO)</p>	Popolazione al 31/12/ _____	
STEP 2 IDENTIFICAZIONE CASI PREVALENTI	<p>Estrazione delle SDO in cui, sono presenti i codici di diagnosi <u>in principale</u> (vedi Tabella 1), ed almeno un codice di procedura (vedi Tabella 2) ricercati in tutti i campi dedicati agli interventi chirurgici.</p> <p>Si ordinano i ricoveri per paziente e data di ammissione al ricovero e, in caso di ricoveri ripetuti, si seleziona per ciascun paziente il primo ricovero nell'anno.</p> <p>In questo modo si passa da ricoveri a pazienti prevalenti nel periodo considerato.</p>	N° pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico (prevalenti)	
STEP 3 IDENTIFICAZIONE CASI INCIDENTI	<p>Esclusione delle SDO relative a pazienti che hanno avuto ricoveri (ordinari/DH/DS) nei 5 anni precedenti sia in attività istituzionale che ALPI (vanno considerati tutti i codici "onere di degenza") con una delle diagnosi della Tabella 1, ricercata in qualunque posizione (principale o secondaria), tranne quelli degli ultimi 6 mesi che hanno solo diagnosi senza codici di procedure terapeutiche.</p> <p>E' necessario a questo punto prendere nota del numero di casi incidenti totali risultanti e di quanti di questi riguardano femmine.</p>	N° pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico (incidenti totali)  (di cui femmine)	<p><b>P</b></p> <p>In questo step la ricerca va condotta includendo la mobilità passiva e l'attività in ALPI, poiché è necessario individuare esclusivamente i casi per i quali la diagnosi viene formulata per la prima volta. Per una precisa identificazione dei casi incidenti vanno eliminati tutti quelli che hanno la diagnosi (in qualunque posizione) nei cinque anni precedenti, anche senza procedura. Non devono, tuttavia, essere eliminati quelli che negli ultimi sei mesi precedenti il ricovero terapeutico hanno avuto un ricovero con solo diagnosi senza procedura: questi ultimi vanno conservati, in quanto potrebbero essere i ricoveri diagnostici precedenti la terapia e vanno quindi utilizzati per la ricostruzione del percorso diagnostico (vedi step successivo).</p>
STEP 3 bis PULIZIA CASI INCIDENTI	<p>Esclusione delle SDO relative ai pazienti per cui non è stata registrata la data di prenotazione del ricovero. Il caso, quindi, viene escluso dall'analisi (possibili casi di errore di compilazione SDO)</p>		Questi casi non vanno esclusi negli step precedenti poiché vanno considerati tra gli incidenti.
STEP 4 RICERCA PRESTAZIONI TRACCIANTI L'INIZIO DELLA FASE DIAGNOSTICA	<p>Per ciascun caso selezionato allo step 3 bis, si ricercano nei 6 mesi precedenti il ricovero: le prestazioni traccianti l'avvio (Tabella 3A e 3B) nel flusso assistenza specialistica ambulatoriale e nel flusso SDO</p>	N° pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico (incidenti) e che nei 6 mesi precedenti hanno fatto almeno una prestazione tracciante l'inizio della fase diagnostica	<p>Si cercano le prestazioni diagnostiche sia sul flusso SDO (ICD-9-CM) che sul flusso ambulatoriale (codici nomenclatore) nei sei mesi precedenti il ricovero terapeutico, utilizzando i codici delle tabelle 3A e 3B. La data da considerare è la data di esecuzione della procedura; nelle SDO, se manca la data di esecuzione, usare la data di ammissione al ricovero.</p> <p>In tal modo si identifica l'inizio della fase</p>



## Allegato n.6

### Monitoraggio Agenas PDT neoplasia mammella

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 2 di 3

			diagnostica per ciascun caso. <b>Prestazioni di inizio fase diagnostica:</b> mammografia; in assenza di questa, si può considerare l'ecografia della mammella; in entrambi i casi, se se ne trovano più di una, si considera la più vicina alla data del ricovero.
STEP 5 RICERCA PRESTAZIONI TRACCIANTI LA FINE DELLA FASE DIAGNOSTICA	Per ciascun caso selezionato allo step 4, si ricercano le prestazioni traccianti la fine del percorso diagnostico (Tabella 4A e 4B) nel flusso assistenza specialistica ambulatoriale e flusso SDO (anche se gli esami di citostologia non sono normalmente codificati nella SDO), con data di erogazione successiva o coincidente con quella delle prestazioni elencate nelle tabelle 3.	N° pazienti che hanno avuto un intervento chirurgico (incidenti) e che nei 6 mesi precedenti hanno fatto almeno una prestazione tracciante l'inizio e la fine della fase diagnostica	Si cercano le prestazioni diagnostiche con i codici della tabella 4A nel flusso dell'assistenza specialistica ambulatoriale e della tabella 4B nel flusso SDO (si considera la data di esecuzione della procedura; se nella SDO manca la data di esecuzione, si usa la data di chiusura del ricovero diagnostico). In tal modo si identifica la fine della fase diagnostica per ciascun caso <b>Prestazioni di fine fase diagnostica:</b> esami istocitopatologici nella varianti di codice (si prende il più vicino al ricovero).
STEP 6 CALCOLO TEMPO DI ATTESA FASE DIAGNOSTICA	Si calcola il tempo di attesa per la fase diagnostica per tutti i casi del campione di studio (step 5): <u>differenza tra la data di erogazione della prestazione tracciante di fine della fase diagnostica e la data di erogazione della prestazione tracciante di avvio della fase diagnostica</u>	N° pazienti (individuati nello step 5) distinti per classe di attesa: - entro 30 gg - 31-90 gg - oltre 90gg - totale dei pazienti	Sui percorsi di durata anormalmente protratta, va svolto un approfondimento per escludere i casi dubbi rinviati a controlli successivi o gli accertamenti a esito inizialmente negativo che successivamente hanno avuto esordio clinico.
STEP 7 CALCOLO TEMPO DI ATTESA FASE TERAPEUTICA SDO	Si calcola il tempo di attesa per la fase terapeutica (fonte:SDO) per tutti i casi del campione di studio (step 5): <u>differenza tra la data di ammissione al ricovero e la data di prenotazione del ricovero.</u>	N° pazienti (individuati nello step 5) distinti per classe di attesa: - entro 30 gg - 31-90 gg - oltre 90gg - totale dei pazienti	La data di prenotazione nella SDO rappresenta l'inizio della fase terapeutica (cioè il momento in cui lo specialista decide di programmare l'intervento), mentre la data di ammissione rappresenta la fine della fase terapeutica.



TABELLA 1 Codici ICD-IX-CM di diagnosi per estrazione dei dati dalle SDO

174X	TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA DELLA DONNA
175X	TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA DELL'UOMO
2330	CARCINOMI IN SITU DELLA MAMMELLA
2383	TUMORI DI COMPORTAMENTO INCERTO DELLA MAMMELLA

TABELLA 2 Codici ICD-IX-CM di procedure per estrazione dei dati dalle SDO

852X	ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE DI TESSUTO DELLA MAMMELLA
854X	MASTECTOMIA

TABELLA 3A – Prestazioni specialistiche ambulatoriali traccianti l'avvio del percorso nella specialistica ambulatoriale – codici nomenclatore

87.37.1	MAMMOGRAFIA BILATERALE
87.37.2	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE
88.73.1	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Bilaterale
88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA Monolaterale
88.73.4	ECO(COLOR)DOPPLER DELLA MAMMELLA.

TABELLA 3B – Prestazioni traccianti l'avvio del percorso nella SDO – codici ICD-IX-CM

87.37	MAMMOGRAFIA
88.73	DIAGNOSTICA ECOGRAFICA DI ALTRE SEDI DEL TORACE



## Allegato n.6

### Monitoraggio Agenas PDT neoplasia mammella

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 3 di 3

TABELLA 4 – Prestazioni specialistiche ambulatoriali traccianti la conclusione del percorso-specialistica ambulatoriale

91.46.5	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: Biopsia stereotassica.
91.47.1	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: Nodulesctomia.
91.39.1	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE Nas.

TABELLA 4B – Prestazioni traccianti la conclusione del percorso nella SDO – codici ICD-IX-CM

91.6X	ESAME MICROSCOPICO DI CAMPIONE DI CUTE E ALTRI TEGUMENTI
-------	--

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n.7</b>  <b>Linee guida</b> <b>Ca. mammario fase precoce 2014</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 1 di 27

# CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRECOCE LINEE GUIDA 2014

- Fase precoce
  - Carcinoma non invasivo
  - Carcinoma invasivo
    - Strategie terapeutiche
    - La terapia sistemica adiuvante
  - Carcinoma mammario maschile

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 2 di 27</p>
--	---	--

## CARCINOMA IN SITU

- **Carcinoma duttale in situ:**

- unicentrico, < 5 cm ⇒ quadrantectomia + RT whole breast
- multicentrico, > 5 cm e rapporto neoformazione/mammella alto  
⇒ mastectomia + *ev.* LS\*+ RT whole breast + *ev* TAM<sup>§(B24)</sup>
- ⇒ mastectomia sottocutanea: non indicazione assoluta (10-15% di tessuto mammario)
  - \* Non vi è indicazione assoluta al LS: Considerare in caso di lesione > 5 cm (G3 o meno), x maggior rischio di micro- o infiltrazione, soprattutto se trattamento chirurgico può compromettere la successiva procedura di LS (mastectomia)
  - § Il Tamoxifen può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi ed è proponibile per quelle pz a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo (valutandone il bilancio tra benefici attesi e potenziali rischi di effetti collaterali).

Margini:

- > 1 cm : negativi
- < 1 mm: inadeguati ⇒ considerare re-intervento chirurgico (se quadr) o > boost (se margini close al confine fibrogliandolare della mammella - parete toracica o cute)
- > 1 mm e < 1 cm o se interessamento focale: non indicato il re-intervento

- **Carcinoma lobulare in situ:**

Si tende a considerarlo un marcatore di elevato rischio di sviluppare un carcinoma piuttosto che una lesione premaligna.

- Opzioni terapeutiche:
  - Osservazione dopo biopsia ⇒ esame clinico ogni 6-12 mesi e mammografia annuale
  - Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare in casi selezionati
  - Tamoxifen x 5 anni

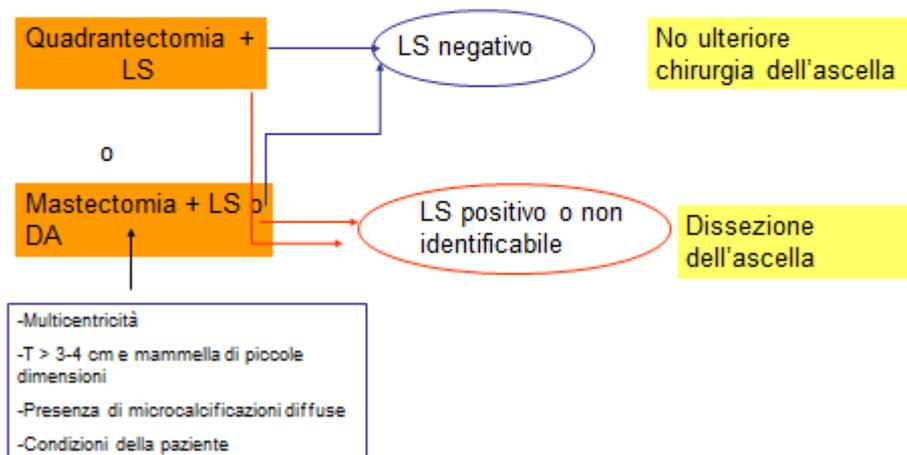


## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

## CARCINOMA INFILTRANTE

### Chirurgia per cT1-T2 ( $\leq 5$ cm)N0



### Chirurgia per cT1-3 N1-N2

Quadrantectomia +  
dissezione cavo

Mastectomia +  
dissezione del  
cavo

In caso di:  
-Multicentricità  
-T > 3-4 cm e mammella di  
piccole dimensioni  
-Presenza di  
microcalcificazioni diffuse  
-Condizioni della paziente

In alternativa:

Nei casi di T > 3 cm:

Prendere in considerazione

-Chemioterapia pre-operatoria  
soprattutto se:

- Carcinoma duttale infiltrante
- Recettori neg
- HER-2 pos
- Alto grado



**MICRO-BIOPSIA**



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

## Sottotipi intrinseci

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition
Luminal A	'Luminal A-like' all of: ER and PgR positive; HER2 neg; Ki-67 'low' Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available)
Luminal B	'Luminal B-like (HER2 negative)' ER positive + HER2 negative and at least one of: Ki-67 'high' or PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' if available)
Erb-B2 overexpression	'Luminal B-like (HER2 positive)' ER positive + HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67, Any PgR
	'HER2 positive (non-luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent
'Basal-like'	'Triple negative (ductal)' ER and PgR absent HER2 negative

## TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI

- Nelle pazienti con carcinoma invasivo in stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) il trattamento loco-regionale standard a livello del T è rappresentato da:
  - **mastectomia**
  - **chirurgia conservativa** associata alla radioterapia della mammella
- Nelle pazienti con carcinoma invasivo in stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo deve essere eseguita la **biopsia del linfonodo sentinella**
- Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo  $\leq$ cT2 e cN0 con **micrometastasi nel linfonodo sentinella**, la **dissezione ascellare può essere omessa** dopo discussione multidisciplinare e valutazione del rapporto rischi/benefic

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 5 di 27</p>
--	---	--

- Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo e linfonodi ascellari clinicamente negativi, candidate a chemioterapia neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere **eseguita prima dell'inizio della terapia medica**

## Chirurgia del tumore primitivo

- I risultati a lungo termine sono differenti in base al sottotipo molecolare
- **Ciononostante una chirurgia maggiore non supera una cattiva biologia**
- La terapia sistemica efficace diminuisce anche le ricadute a livello loco-regionale
- Controindicazioni assolute a BCS:
  - Margini coinvolti da carcinoma invasive o DCIS dopo ripetute resezioni
  - Incapacità ad erogare la indicata radioterapia
- Relative ma non assolute controindicazioni a BCS
  - Età molto giovane (<35 aa)
  - Microcalcificazioni diffuse o estese, dove la presenza di malignità non può essere sicuramente esclusa senza completa escissione
  - Malattia multicentrica
  - Localizzazione tumorale vicino al capezzolo
  - Mutazione di BRCA1 o BRCA2 .
- Non controindicazione a BCS:
  - Storia familiare positiva e biologia sfavorevole basata su profilo genomico

## Chirurgia dell'ascella

- La biopsia del LS è oramai accettata come standard of care per la \_tadi azione ascellare in early breast cancer
- Il significato delle micrometastasi occulte in termini di gestione chirurgica e di risultati a lungo termine appaiono trascurabili
- I risultati dello studio IBCSG 23-01 trial consentono di confermare che quando il LS presenta micrometastasi (0.2-2 mm), un ulteriore trattamento ascellare non è richiesto.



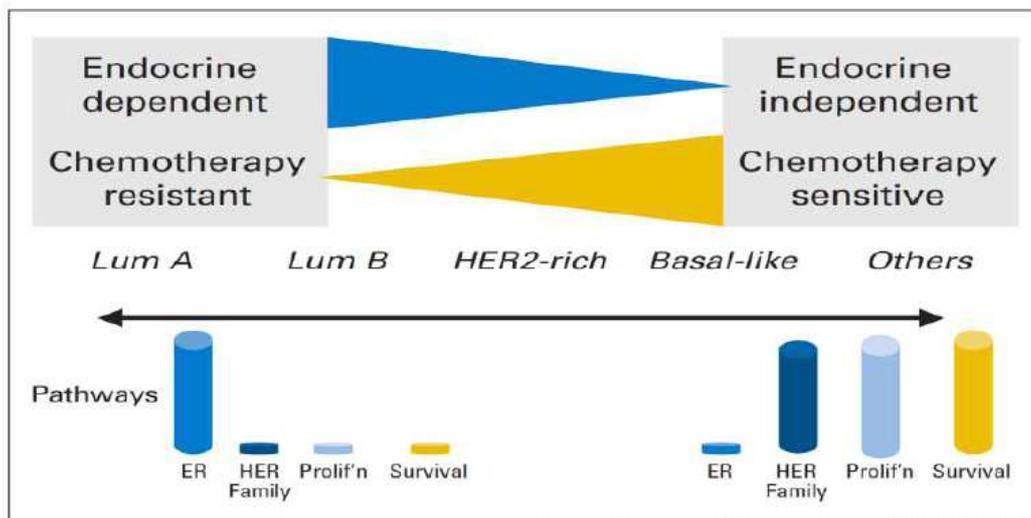
## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

## TERAPIA SISTEMICA

- C'è uno spettro di sensibilità alla chemioterapia che è inversamente proporzionale alla espressione dei recettori ormonali e direttamente proporzionale al livello di proliferazione;
- in altri termini, i tumori luminali e, in particolare, i Luminal A sono meno responsivi alla chemioterapia dei luminali B e più ancora dei tripli negativi o HER2 positivi.
- Al contrario, la ormonoresponsività è più frequente per i tumori luminali (e in particolare A) e sempre meno negli HER2+, seppur luminali, assenti negli HER2+ con assente espressione recettoriale e nei TN.

### A Theoretical Spectrum of Sensitivity to Adjuvant Systemic Therapy by Intrinsic Subtypes



Hayes DF. Journal of Clinical Oncology, 30(12):1264-1267, 2012

## Terapia medica pre-operatoria

- Indicata in caso di  $T \geq 2$  cmN0 o T qualsiasi N1/2
- TN
- HER2+
- Luminal B con alto indice di proliferazione
- Non Luminal A; Non Lobulari

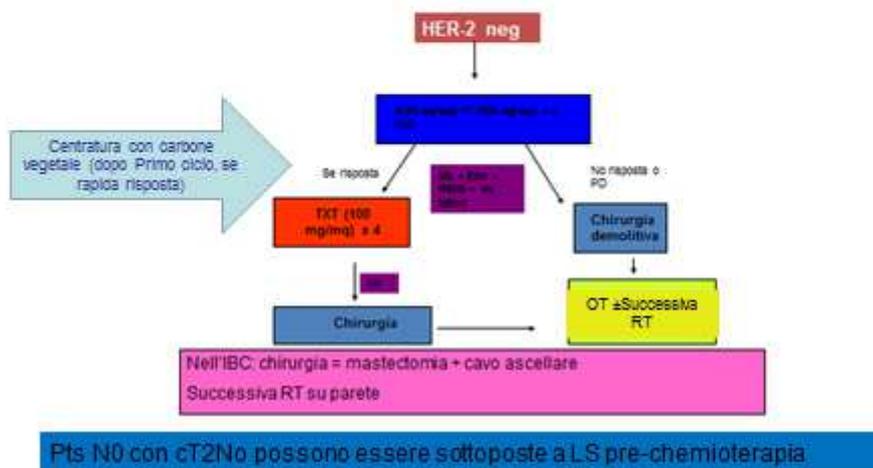


## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

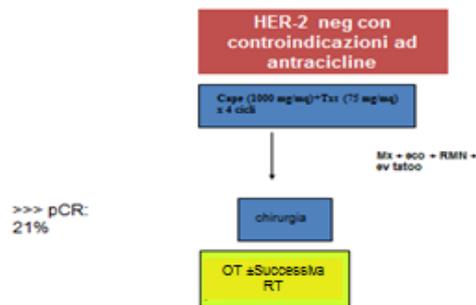
## Luminal B

T $\geq$  2 - 3 cm e IBC: CT neoadiuvante



## Luminal B

T $\geq$  2 - 3 cm e IBC: CT neoadiuvante



Lee Breast Cancer Res treat 2007

Pts N0 con cT2No possono essere sottoposte a LS pre-chemioterapia



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

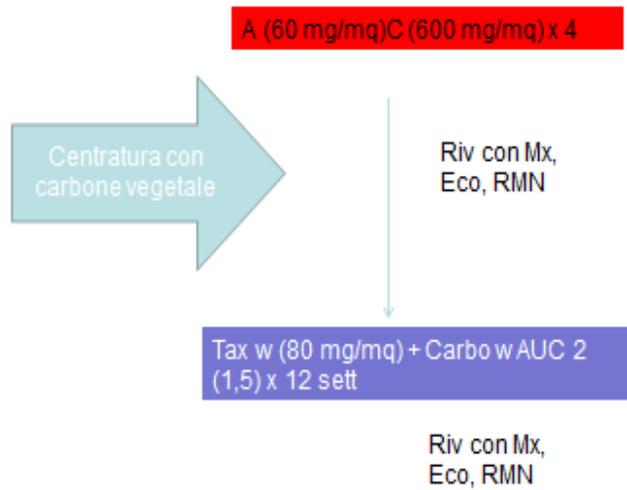
Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 8 di 27

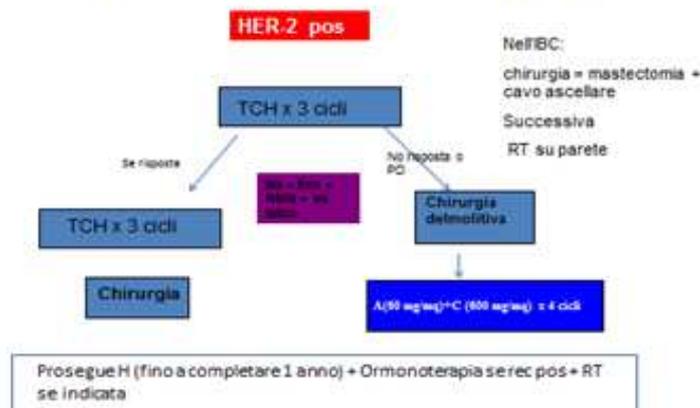
## TN



Pts N0 con cT2No possono essere sottoposte a LS pre-chemioterapia

## HER2 +

T ≥ 2 - 3 cm o IBC : CT neoadiuvante



Pts N0 con cT2No possono essere sottoposte a LS pre-chemioterapia

Taxotere 75 mg/mq + carboplatino AUC 6 + Trastuzumab 6 mg/kg, previa loading dose 8 mg/mq

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 9 di 27</p>
--	---	--

## Terapia medica post-chirurgica (adiuvante)

Il trattamento del carcinoma mammario in fase precoce è un processo complesso che può comprendere varie fasi e coinvolgere diverse specialità.

Infatti, oltre alla fase loco-regionale della cura (chirurgia mammaria e ascellare, radioterapia) esiste un momento dedicato alla terapia sistemica, inteso come eradicazione di eventuale malattia micro-disseminata, già presente al momento della terapia locale.

Tale residuo microscopico, qualora presente, si presume avere le stesse caratteristiche e la stessa responsività delle cellule del tumore primitivo che lo ha generato.

La fase sistemica della terapia consiste nella chemioterapia e ormonoterapia (intesa come: soppressione ovarica e/o tamoxifen in premenopausa e tamoxifen o inibitori dell'aromatasi in post-menopausa) "adiuvanti", nonché, negli ultimi anni, nella terapia biologica (in particolare, farmaci anti-HER-2, quali il trastuzumab e il lapatinib).

- La Chemioterapia va iniziata entro le 4-5 settimane (soprattutto nei sottotipi a biologia sfavorevole: TN e HER2+) e non oltre la VII dall'intervento
- L'Ormonoterapia va somministrata successivamente ad una eventuale chemioterapia in caso di positività dei recettori ormonali per un periodo di almeno 5 anni
- La Terapia anti-HER2 (Trastuzumab) va somministrata per 1 anno in seguito alla chemioterapia con antracicline ed in concomitanza ai taxani nei casi HER-2 positivi

## Chemioterapia

- La decisione terapeutica deve essere il frutto dell'approfondita conoscenza delle caratteristiche biologiche e molecolari della neoplasia, dovendo fare i conti con l'eterogeneità delle cellule tumorali, dei targets da essa espressi, del metabolismo e della risposta dell'ospite (es. farmacogenetica etc.).

- Quindi, l'indicazione ad un trattamento adiuvante (e quale) dopo l'intervento radicale dipende dalle caratteristiche del tumore operato, ivi compresa la responsività ai trattamenti (HER2 e ormono-responsività) e dalla stima del rischio di ripresa della malattia.
- La **ormonoresponsività** è rappresentata dalla capacità più o meno spiccata delle pazienti con tumori esprimanti recettori ormonali (**ER e PgR**) di trarre un vantaggio dalla terapia ormonale. Tale capacità è maggiore nei tumori che esprimono entrambi i recettori ormonali e/o un più alto livello degli stessi.
- Le pazienti con tumori sovra-esprimanti **HER-2** hanno mostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza libera da ricadute se alla terapia viene aggiunto il trastuzumab (*bersaglio: HER-2*).
- Nonostante l'espressione dei recettori ormonali, non tutti i tumori rispondono alla terapia



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 10 di 27

ormonale. Ciò può dipendere dalle altre caratteristiche intrinseche del tumore, dalla sua eterogeneità clonale così come da fattori inerenti all'ospite.

- Per tale motivo è stata adottata una nuova classificazione basata sulle caratteristiche biologiche e immunofenotipiche intrinseche all'interno dello spettro di neoplasie mammarie.

1. **Luminal A:** ER e PgR + (PR > 20%) con HER2 negativo e ki67 < 20%
2. **Luminal B (HER2 negativo):** ER e/o PgR + con HER2 negativo e ki67 > 20%
3. **Luminal B (HER2 positivo):** ER e/o PgR + con HER2 positivo e qualunque ki67
4. **Triple negative:** ER, PgR e HER2 negativi con qualunque ki67
5. **HER2 positivi:** ER e PgR negativi con HER2 positivo e qualunque ki67

Il riconoscimento dei sottotipi intrinseci guida l'approccio terapeutico adiuvante in rapporto anche al livello di rischio

Quest'ultimo, a sua volta, è legato ad una serie di variabili (T, N, HER-2, invasione vascolare, grado istologico, età)

Categorie di rischio	
<b>Basso Rischio</b>	<i>Lfn negativi (N0)</i> e <b>tutte</b> le seguenti: pT ≤ 2 cm & Grado 1 & Assenza di invasione vascolare peritumorale estesa (L0) & ER e/o PgR espressi & Assenza sovraespressione o amplificazione di HER-2 & Età ≥ 35 anni
<b>Rischio intermedio</b>	<i>Lfn negativi (N0)</i> e <b>almeno 1</b> delle seguenti condizioni: - pT > 2 cm - Grado 2-3 - Presenza di invasione vascolare peritumorale estesa (L1) - Sovraespressione o amplificazione di HER-2 - ER e PgR assenti - Età < 35 anni <i>Lfn positivi (1-3)</i> & - ER e/o PgR espressi & - HER-2 NON sovraespresso né amplificato
<b>Alto rischio</b>	<i>Lfn positivi (1-3)</i> & - HER-2 sovraespresso/amplificato  - ER e PgR negativi*  <i>Lfn positivi (≥ 4)</i>



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

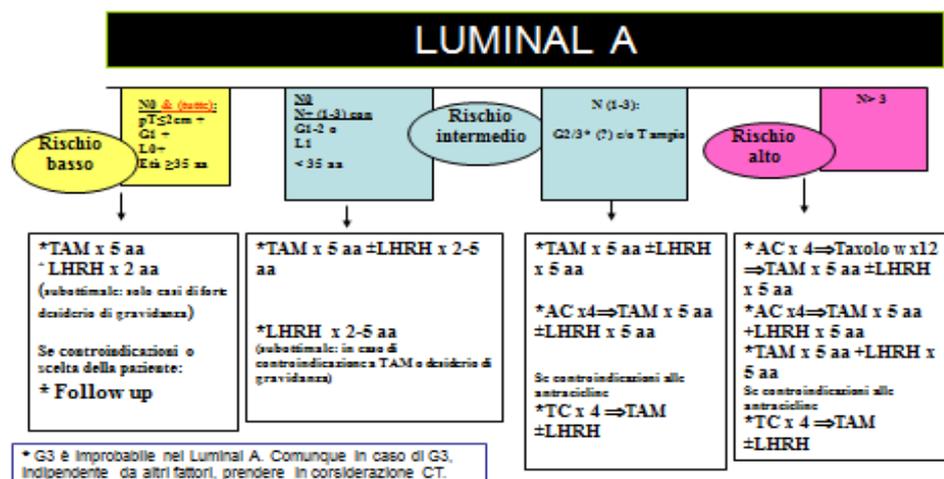
Le raccomandazioni terapeutiche in base ai sottotipi sono le seguenti:

- **Luminal A:** ormonoterapia esclusiva (salvo casi isolati di alto coinvolgimento linfonodale e/o alto rischio)
- **Luminal B (HER2 neg):** ormono±chemioterapia (l'aggiunta della chemioterapia e del tipo è dettata dal livello di ormonoresponsività, dal rischio di ricaduta e dalle condizioni (co-patologie, PS, preferenze) della paziente)
- **Luminal B (HER2 pos):** chemio + anti-HER2+ormonoterapia
- **Triple negative:** chemioterapia
- **HER2 positivi:** chemio+anti-HER2

## PREMENOPAUSA: PERCORSO DECISIONALE

	Luminal A	Lumina B (HER2-)	Luminal B (HER2+)	TN	HER2
Rischio basso	OT Follow up	OT	CT+H→OT	NA	CT+H
Rischio intermedio	OT	CT→OT OT	CT+H→OT	CT	CT+H
Rischio alto	CT→OT OT	CT→OT OT	CT+H→OT	CT	CT+H

### Pre-menopausa



Eventuale cross a IA in paz che entri in menopausa durante o dopo i 5 anni di TAM. Prosecuzione di TAM per 10 aa (ATLAS; aTTOm) in caso di rischio intermedio/alto (da discutere con la pz e valutare benefici/rischi)



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 12 di 27

#### Nota importante: Amenorrea post-chemioterapia

- L'amenorrea che si sviluppa durante chemioterapia non può essere considerata stato post-menopausale
- Può persistere infatti una produzione ovarica di estrogeni nonostante l'assenza di mestruazioni.
- Pertanto questo sottogruppo di donne deve essere candidato a ricevere tamoxifene
- Prima di intraprendere una terapia con AI, deve essere sottoposto alla valutazione periodica (ogni 2/3 mesi) dei livelli circolanti di FSH, LH ed estradiolo.

#### Terapia ormonale adiuvante

- Il Tamoxifen x 5 anni è lo standard di cura (EBCTCG 2011)  
15 ys gain 10.6%; logrank 2p= 0.00002
- Pazienti che vanno incontro a menopausa durante i primi 5 anni di tamoxifen possono trarre beneficio da switch to letrozole, an AI (MA17)
  - 4-ys DFS HR : 0.25; p<0.00001 (Goss PE et al. *Ann Oncol* 2013; 24: 355–361)
- Tamoxifen x 10 aa reduce la mortalità da BC di un terzo nella prima decade e di metà nella seconda decade (ATLAS + aTTom studies) Davies C et al. *Lancet* 2013; 381: 805–16. Gray R et al. *ASCO* 2013, abs 5

	Tam x 5 y vs none (EBCTCG metanalysis)	Tam x 10 y vs 5 (aTTom)	Tam x 10 y vs 5 (ATLAS)	Estimated effects in a trial of 10 years of tam vs none
<u>0-4 years</u>	0.71	1	1	0.53
<u>5-9 years</u>	0.66	1.03	0.97	0.64
<u>≥ 10 years</u>	0.73	0.71	0.77	0.52

Effect  
«carry over»

10 years TAM reduces BC mortality by a third in first decade and half in second decade

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 13 di 27</p>
--	---	---

- La scelta di proseguire oltre il quinto anno di terapia ormonale deve tener conto dei benefici (estensione della malattia alla diagnosi, biologia ed età ma anche degli effetti collaterali a lungo termine; in particolare:
  - Carcinoma endometriale (aumento da 1.6 a 3.2%)
  - Embolia polmonare
- Per quanto riguarda la soppressione ovarica, sappiamo che il suo utilizzo rispetto a nulla provoca un aumento della sopravvivenza a 20 aa di 5,5 anni.
- La metanalisi del 2007 di Cuzick ha definito che il gruppo di pazienti che traevano il maggior vantaggio dall'utilizzo di OFS ± TAM era quello delle donne giovane sotto i quaranti anni che avevano ricevuto una chemioterapia senza l'induzione da parte di quest'ultima di una amenorrea permanente. (Cuzick et al The Lancet 2007; 369: 1711-23)
- Il recente dato riportato al SABCS 2014 da Francis conferma questa teoria in base al risultato dello studio SOFT in cui le pazienti che beneficiano da LHRH + TAM rispetto a solo TAM sono quelle trattate in precedenza con chemioterapia e/O con età inferiore ai 35 anni (Francis et al ; SABCS 2014)
- L'utilizzo di LHRH associati a inibitori dell'aromatasi ha mostrato, nell'analisi congiunta di TEXT e SOFT, di essere una buona opzione terapeutica che assicura una riduzione del rischio di ricadute del 28% rispetto a LHRH + TAM (Pagani O et al; NEJM 2014)
- Questi dati, per quanto incoraggianti e stimolanti, non sono ancora maturi, ma permettono di usare questa strategia nei casi di controindicazione al TAM o di insorgenza di effetti collaterali
- Tale strategia potrebbe essere adottata nei casi a maggior rischio
- LHRH x 5 aa + IA x 5 aa (In caso di controindicazione a TAM)

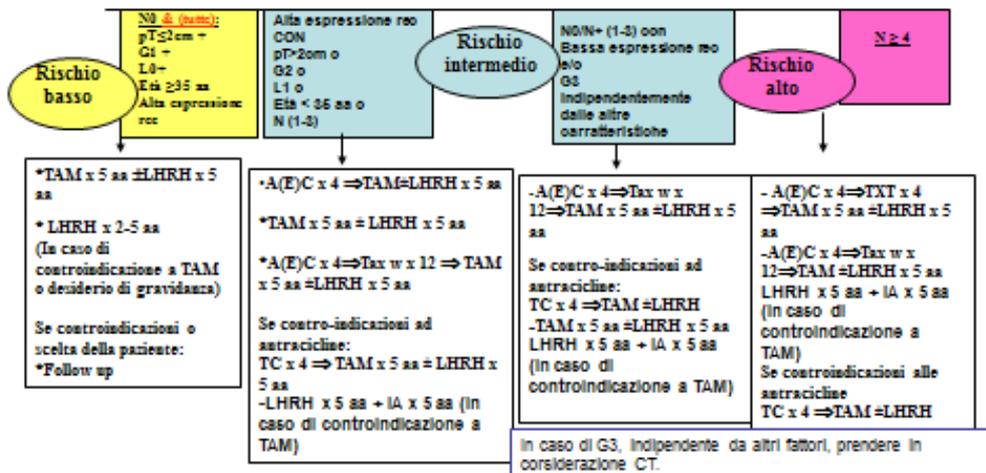


# Allegato n.7

## Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

### Pre-menopausa

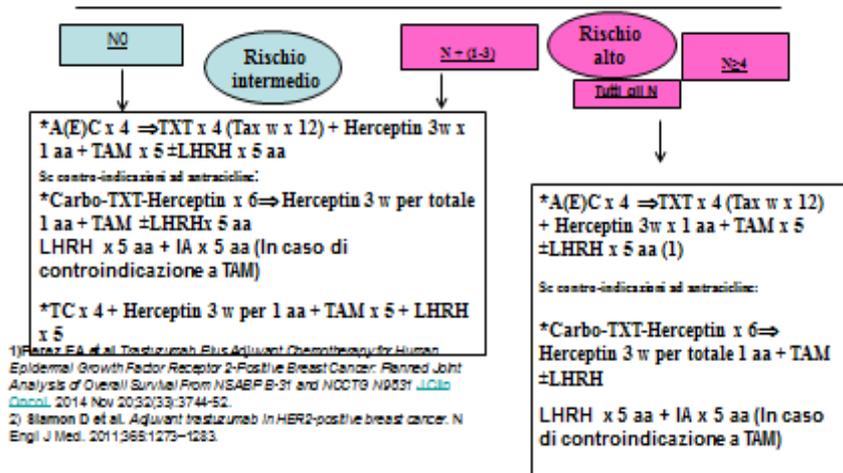
#### LUMINAL B (HER2-)



Eventuale cross a IA in paz che entri in menopausa durante o dopo i 5 anni di TAM.  
Prosecuzione di TAM per 10 aa (ATLAS; aTTOm) in caso di rischio intermedio/alto (da discutere caso per caso e valutare benefici/rischi)

### Pre-menopausa

#### LUMINAL B (HER2+)



Eventuale cross a IA in paz che entri in menopausa durante o dopo i 5 anni di TAM.  
Prosecuzione di TAM per 10 aa (ATLAS; aTTOm) in caso di rischio intermedio/alto (da discutere caso per caso e valutare benefici/rischi)

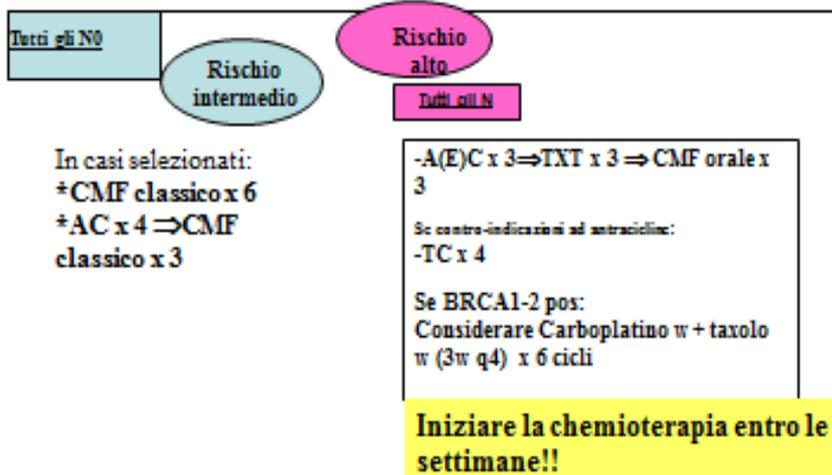


## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

## Pre-menopausa

### Triple negative



Valutazione genetica  
indipendentemente dalla  
familiarità

Francis P et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-95 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 16;100(2):121-33

## POSTMENOPAUSA: PERCORSO DECISIONALE

	Luminal A	Lumina B (HER2-)	Luminal B (HER2+)	TN	HER2
Rischio basso	OT Follow up	OT	CT+H→OT	NA	CT+H
Rischio intermedio	OT CT→OT	CT→OT OT	CT+H→OT	CT	CT+H
Rischio alto	CT→OT OT	CT→OT OT	CT+H→OT	CT	CT+H



## Allegato n.7

# Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

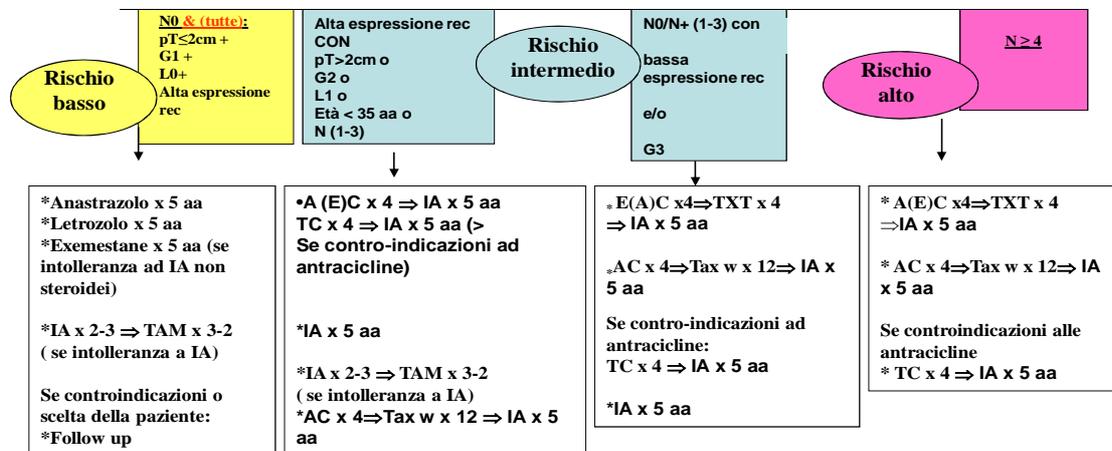
Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 16 di 27

### Post-menopausa

## LUMINAL B (HER2-)



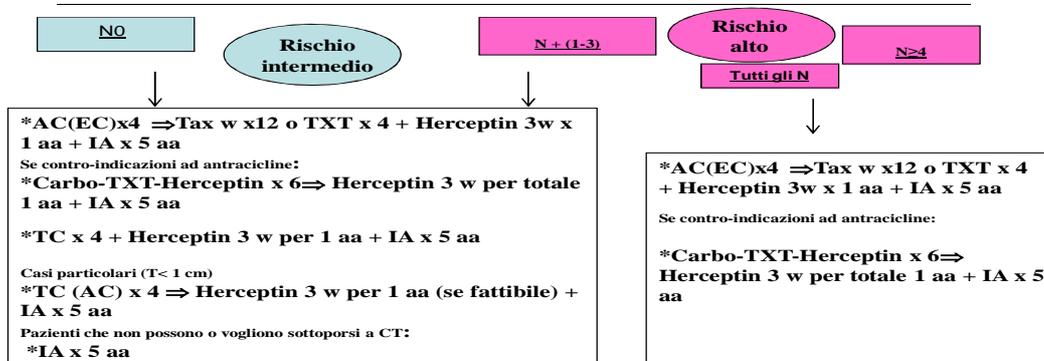
Valutare, dove necessario, difosfonati adiuvante ogni 3/6 mesi

In caso di G3, indipendente da altri fattori, prendere in considerazione CT.

Proseguire terapia ormonale (Femara) oltre 5 aa: in pts alto rischio residuo che abbiano effettuato TAM per 5 aa. Proseguire IA (da valutare caso x caso in base a rischio iniziale); cross a TAM x > 5 aa???

### Post-menopausa

## LUMINAL B (HER2+)



Proseguire terapia ormonale (Femara) oltre 5 aa: in pts alto rischio residuo che abbiano effettuato TAM per 5 aa. Proseguire IA (da valutare caso x caso in base a rischio iniziale); cross a TAM x > 5 aa???

Valutare, dove necessario, difosfonati adiuvante ogni 3/6 mesi



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

Pagina 17 di 27

## Post-menopausa

### HER-2 pos

Rischio alto

Tutti (N0 e  
N+)

AC(EC)x4 ⇒ Tax w x12 o TXT x 4 +  
Herceptin 3w x 1 aa + IA x 5 aa

Se contro-indicazioni ad antracicline:

Carbo-TXT-Herceptin x 6 ⇒ Herceptin x 12  
cicli (tot 1 anno)

**Iniziare la chemioterapia entro  
le 4 settimane!!**

## Post-menopausa

### Triple negative

Tutti gli N0

Rischio  
intermedio

Rischio  
alto

Tutti gli N

-A x 3 ⇒ TXT x 3 ⇒ CMF orale x 3

Se contro-indicazioni ad antracicline:

-TC x 4

Se BRCA1-2 pos:

Considerare Carboplatino w + taxolo  
w (3w q4) x 6 cicli

**Iniziare la chemioterapia entro le 4  
settimane!!**

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 18 di 27</p>
--	---	---

### **Riferimenti bibliografici malattia precoce**

1. Kaufmann M. *Breast* 2005; 14 (Suppl): S11
2. Chen AM et al. *JCO* 2004; 22:2303-2312
3. Buzdar AU et al. *JCO* 2005; 23: 3676-3685
4. Gianni L, *The Lancet* 2010
5. Lee *Breast Cancer Res treat* 2007
6. Von Minckwitz G *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747-56
7. St. Gallen (05); Goldhirsch, *Annals of Oncology* **2005**; 16: 1569-1583 6
8. Goldhirsch, *Annals of Oncology* **2006**; 17: 1772-1776
9. St. Gallen (07) Goldhirsch, *Annals of Oncology* **2007** ; 18: 1133-1144
10. St. Gallen (09) Goldhirsch, *Annals of Oncology* **2009**; 20(8):1319-29
11. St. Gallen (11) Goldhirsch, *Annals of Oncology* **2011**; 22(8):1736-47
12. St Gallen (13) Goldhirsch, *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23
13. Vance GH et al. *Pathologist* 2009 Apr;133(4):611-2
14. Sorlie, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**; 98: 10869-10874
15. Perou, *Nature* **2000**; 40: 747-752
16. Paik, *New England Journal of Medicine*, **2004**; 351: 2817-2826
17. Wolff, *Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):118-45. Epub 2006 Dec 11.
18. Petrek, *Journal of Clinical Oncology*, **2006**; 24: 1045-1051
19. Thurlimann, *Breast Cancer Research and Treatment* **2009**; 113: 137-144
20. Swain SM. *NEJM* 2010; *N Engl J Med* 2010;362:2053-65
21. Sparano J. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
22. Sparano J. *SABCS* 2014
23. Eiermann, *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3877-84. Epub 2011 Sep 12.
24. EBCTCG (05) (Early Breast Cancer Trialists Coll. Grp), *The Lancet* **2005**; 365: 1687-717
25. Ring AE; *British Journal of Cancer* (2004) 91, 2012 – 2017
26. Berry DA; *JAMA*, April 12, 2006—Vol 295, No. 14
27. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group *The Lancet*, Volume 369, Issue 9574, Pages 1711 - 1723, 19 May 2007
28. Goss PE et al. *Ann Oncol* 2013; 24: 355–361
29. Davies C et al. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
30. Gray R et al. *ASCO* 2013, abs 5
31. Pagani O et al *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1358-9
32. Perez EA et al *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3744-52.
33. Slamon D et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1273–1283.
34. Tolanay SM *SABCS* 2013
35. Francis P et al 2008 Jan 16;100(2):121-33
36. Coleman *SABCS* 2013
37. Francis PA *N Engl J Med.* 2014 Dec 11



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

Data: 31 dicembre 2014

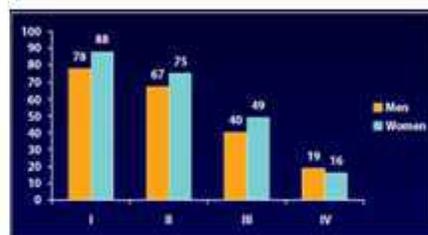
Pagina 19 di 27

## CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE

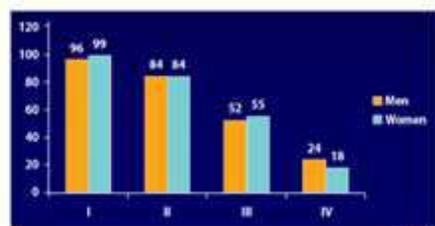
### Raro (< dell'1% di tutti I tumori maschili)

- In letteratura: studi retrospettivi e caso-controllo (No dati random)
- Considerato simile al BC nella donna in post-menopausa (non provato!)
- Le strategie di trattamento sono largamente estrapolate dal BC nella donna
- Ancor meno conoscenze sul BC avanzato nell'uomo

### Sopravvivenza a 5 anni



Sopravvivenza osservata  
(ma i maschi hanno più comorbidità,  
più anziani alla diagnosi, minore  
aspettativa di



Sopravvivenza relativa  
(aggiustata per età, genere, stadio  
alla diagnosi, comorbidità)

Giordano SH, et al. *Cancer*. 2004;101(1):51-57.

### Caratteristiche tumorali

- >90% IDC
- Grade I: 12%-20%; Grade II: 54%-58%; Grade III: 17-33%
- Più frequentemente ER+ PR+ (90%)
- Meno probabilmente HER2 positive (12% -16%)
- LN +: 52%-60% (nel 33%-46%: 4 o più lfn)
- Maschi con BC hanno tumori più avanzati (42% stadio III/IV)

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 20 di 27</p>
--	---	---

## Trattamento del carcinoma mammario precoce nell'uomo

- Chirurgia: mastectomia modificata con dissezione ascellare o biopsia LS
- Radioterapia: dati limitati, si seguono le LG del BC femminile
- Chemioterapia: dati limitati ma , si seguono le LG del BC femminile
- Endocrinoterapia:
  - la maggior parte dei dati con tamoxifen (**standard of care!**)
  - efficacia degli IA non chiara

### IA negli uomini

- Produzione di estrogeni nell'uomo (80% aromatizzazione periferica + 20% diretta produzione testicolare)
- Volontari sani: aumento testosterone (58%), riduzione dell'estradiolo, ma non completo soppressione estrogenica (50%)
- IA causano significativi aumenti in LH, FSH
  - Potenziale feedback loop
  - Casi riportati di risposta alla combinazione di IA + LHRH

### Riferimenti bibliografici

1. Nahleh Z, et al. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(8):428-437.
2. Ravandi-Kashani F, et al. *Eur J Cancer.* 1998;34(9):1341-1347.
3. Giordano SH, et al. *Cancer.* 2004;101(1):51-57.
4. Cutuli B. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(2):193-202.
5. Fentiman IS, et al. *Lancet.* 2006;367(9525):595-604.
6. Korde LA, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2114-2122.
7. Korde LA, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2114-2122.
8. Mauras N, et al. *J Clin Endocrin Metab.* 2000;85(7): 2370-2377.
9. Trunet PF, et al. *J Clin Endocrin Metab.* 1993;77(2):319-323.
10. Cardoso F *SABCS 2014*

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 21 di 27</p>
--	---	---

## EFFETTI COLLATERALI DELLE TERAPIE ADIUVANTI

### Amenorrea dovuta a CT

- L'amenorrea permanente è un fattore prognostico favorevole di DFS e OS in pazienti con ER/PR+
- Amenorrea permanente dipende da età, tipo e lunghezza CT
- Pertanto, l'amenorrea successiva a CT non sempre è indicatrice di stato menopausale, in quanto l'attività ovarica può essere intatta o essere ripristinata a distanza dalla CT.
- Ciò è importante per l'eventuale capacità riproduttiva e per la scelta della terapia ormonale (TAM fino a quando non si è accertata in modo definitivo lo stato menopausale: NCCN 2012) con
  - Dosaggi seriali di FSH, LH, Estradiolo

### Osteoporosi

- MOC basale e poi ogni 1-2 anni in pz in terapia con inibitori dell'aromatasi
- Esercizio fisico
- Reintegrazione di Calcio (1200-1500 mg/die + Vit D3 750-1000 UI/die = 3-4 gtt)
- Zoledronato 4 mg ogni 6 mesi

### Vampate di calore

- Cambiare tipo di terapia ormonale
- Venlafaxine (Efexor) da 37,5 fino a 100 mg/die
- Gabapentin (Neurontin) 300 mg x 3/die
- Citalopram (Elopram) 30 mg/die
- Fluoxetina (Prozac) 20 mg/die
- Paroxetine (Sereupin) 10-20 mg

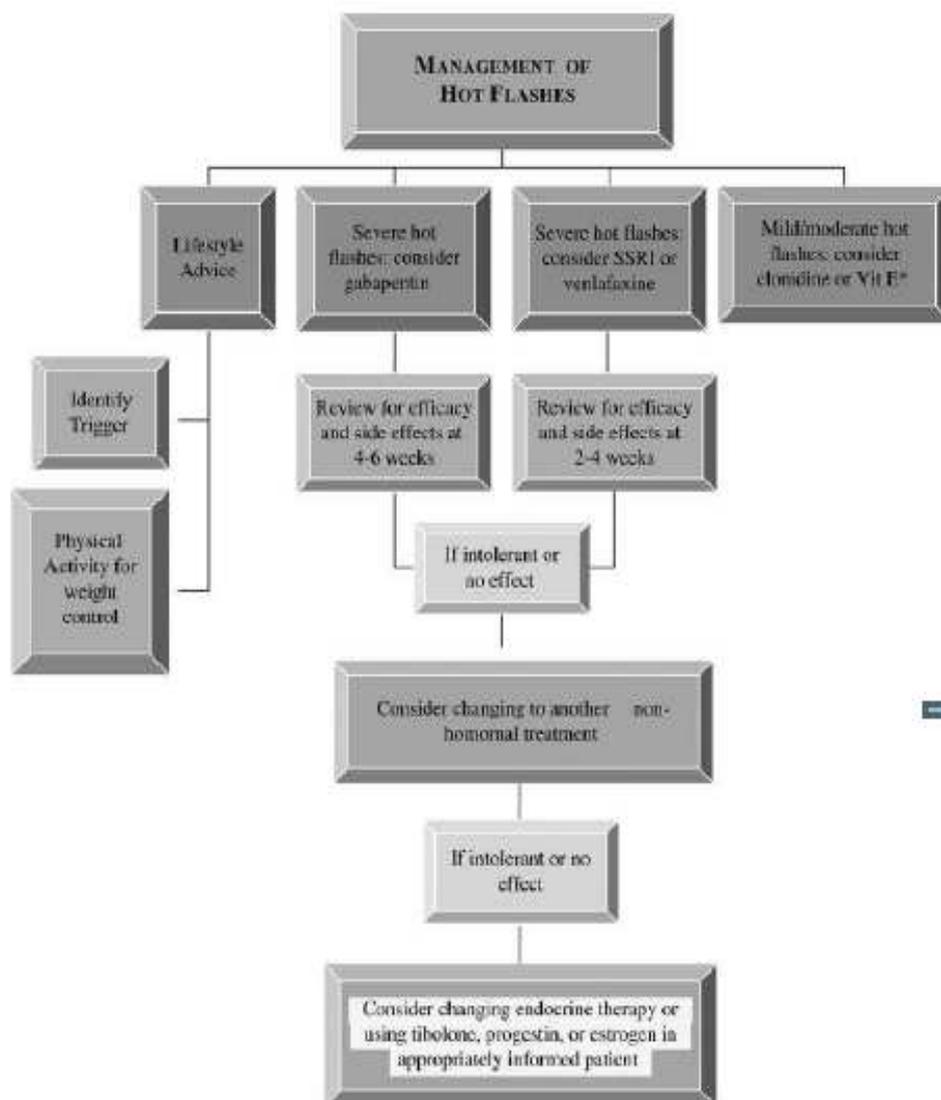
(NB: evitare nelle pazienti che assumono TAMOXIFEN, a causa dell'alterazione indotta su CYP2D6)



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

– Farlutal 5 o 10 mg ( a seconda dell'intensita) x 20 gg al mese x 6 mesi (non provata la sicurezza)





## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

### Secchezza vaginale

– Premicia

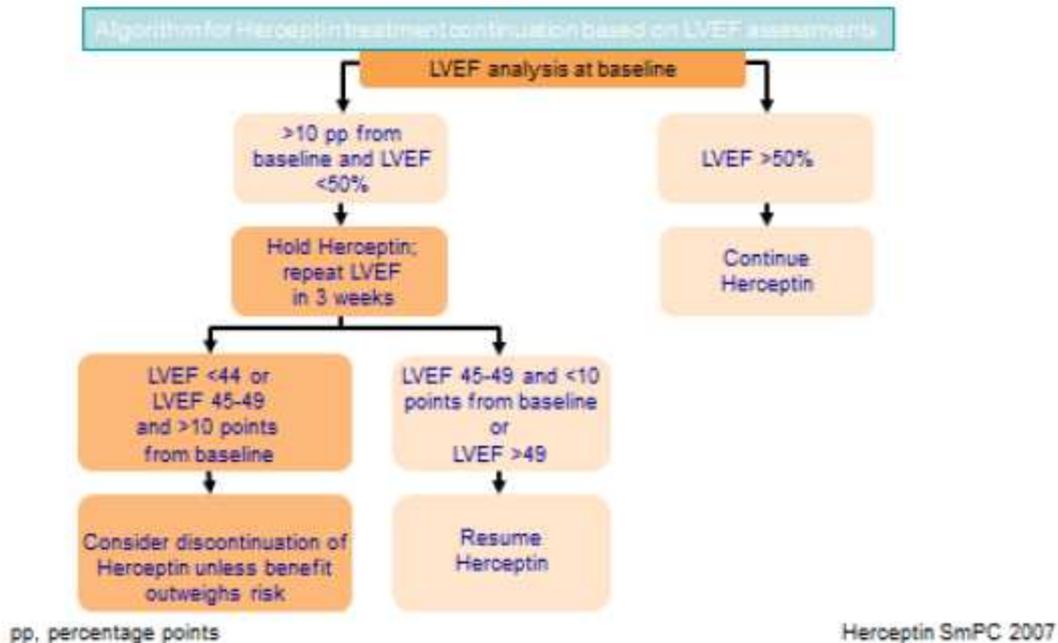
– Replens

Creme a base di acido ialuronico (lubrigyn, sinderm)

### Cardiotossicità da trastuzumab

– Monitoraggio della FE prima di iniziare il T e poi ogni 3 mesi durante il trattamento

## Cardiac assessments and monitoring: Herceptin SmPC



Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n.7</b>  <b>Linee guida</b> <b>Ca. mammario fase precoce 2014</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 24 di 27

## Terapia con Tamoxifen: profilo trombofilico

- Chi sottoporre a screening per trombofilia ?
  - soggetti giovani (< 40 anni) con storia di episodi trombotici, specie se ricorrenti.
  - soggetti consanguinei di portatori di difetti genetici
  - soggetti con storia familiare di TVP o di embolia polmonare.
  - soggetti con storia di trombosi venose superficiali in assenza di varici.
  - donne con storia di trombosi venose associate a TEP
  - Anamnesi ostetrica positiva per aborti e MEF

### Test funzionali

- Tempo di Protrombina - INR
- PTT
- Fibrinogeno
- **Antitrombina III**
- **Proteina C - Proteina S**
- **Ricerca del Lupus-like Anticoagulant (LLAC)**
- **Anticorpi anti-fosfolipidi (ACA)**
- **Omocisteina**
- Resistenza alla aPC (Fatt. V Leiden)
- Mutazione G20210A del gene della Protrombina

Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento 	<b>Allegato n.7</b>  <b>Linee guida</b> <b>Ca. mammario fase precoce 2014</b>	Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella
		Rev. 0
		Data: 31 dicembre 2014
		Pagina 25 di 27

## Follow up

- Esame clinico ed esami ematochimici con marcatori tumorali **ogni 6 mesi** nei primi 5 anni e in tutti i casi in cui ci sia una prosecuzione della terapia ormonale.
- Valutare un follow up più stretto nei sottotipi a prognosi peggiore (TN e HER2 positivi): ogni 4 mesi per i primi 2 anni
- Valutare un follow up a 6/9 mesi nei sottotipi a prognosi più favorevole
- Mammografia ed ecografia una volta l'anno; RMN in casi selezionati a discrezione del mammografista
- Dopo i primi 5 anni: visita clinica con esami ematochimici e marcatori **ogni 12 mesi**, salvo le pazienti che proseguono terapia ormonale oltre i 5 anni
- Visita ginecologica con PAP test e ecografia transvaginale regolare; ogni 12 mesi per le pazienti in terapia con Tamoxifen.
- Le pazienti in terapia con **Inibitori dell'aromatasi**:
  - MOC basale e poi ogni 18-24 mesi
  - Controllo dosaggio Vit D3, PTH e CT
- **Consulenza genetica**: per pazienti con importante storia familiare di neoplasia (es >2 parenti diretti affetti da ca mammario o 1 parente maschio affetto da ca mammario) o in pazienti con particolari istotipi



## Allegato n.7

### Linee guida Ca. mammario fase precoce 2014

Percorso  
diagnostico terapeutico  
del carcinoma  
della mammella

Rev. 0

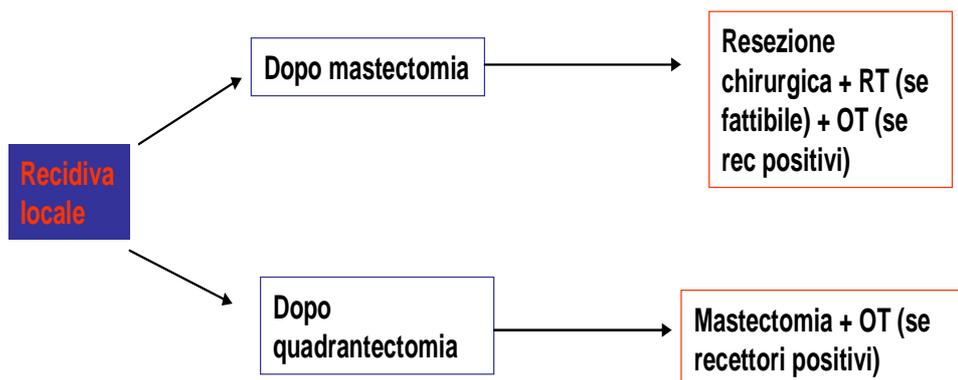
Data: 31 dicembre 2014

Pagina 26 di 27

## Recidive loco-regionali

Schema recidive locali

# Trattamento delle recidive



**Se rec negativi o rec pos con malattia altamente proliferativa:  
CT "post-operatoria" ± OT**

- Recidive loco-regionali: 10-35%. Accompagnate o meno da ricadute a distanza e, in ogni caso, la loro incidenza aumenta il rischio di metastasi
- Pazienti con RL: prognosi peggiore vs chi non la presenta (DFS a 5 aa: 52%)
- RL post-mastectomia: prognosi peggiore rispetto a intervento conservativo

<p>Azienda Provinciale Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</p> 	<p><b>Allegato n.7</b></p> <p><b>Linee guida</b></p> <p><b>Ca. mammario fase precoce 2014</b></p>	<p>Percorso diagnostico terapeutico del carcinoma della mammella</p> <hr/> <p>Rev. 0</p> <hr/> <p>Data: 31 dicembre 2014</p> <hr/> <p>Pagina 27 di 27</p>
--	---	---

- Dopo asportazione chirurgica della RL in casi di mastectomia è indicata RT, se non precedentemente erogata
- Se ri-quadrantectomia: valutare per IORT o brachiterapia (?)
- L'ormonoterapia è indicata nei casi HR+
- La chemioterapia in casi con recettori neg o scarsamente espressi migliora la DFS e OS (Anderson SJ JCO 2009; Aebi S Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):156-63.)