

AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETIVia del Terminillo, 42 - 02100 - Rieti - C.F. e P.I. 00821180577
Tel. 0746-2781-PEC:asl.rieti@pec.it - www.asl.rieti.it**Direttore Generale: Dott.ssa Marinella D'Innocenzo**

Decreto Presidente Regione Lazio n. T00215 del 21.11.2017

Deliberazione n. 1/D.G. del 06/12/2017

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 337 del 18-04-2019**DIRETTORE SANITARIO**

Oggetto: Adozione del documento "Percorso clinico-organizzativo per il Carcinoma della Mammella - Aggiornamento 2019"

Estensore: Dott.ssa Antonella Beccarini

Il Direttore Sanitario sottoscrivendo il presente provvedimento, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è totalmente legittimo, ai sensi dell'art.1 della L. n° 20/1994 e ss.mm.ii., assumendone di conseguenza la relativa responsabilità, ex art. 4, comma 2, L. n.165/2001, nonché garantendo l'osservanza dei criteri di economicità, di efficacia, di pubblicità, di imparzialità e trasparenza di cui all'art.1, comma 1°, L. n. 241/1990, come modificato dalla L. n. 15/2005. Il Direttore Sanitario attesta altresì che il presente provvedimento è coerente con gli obiettivi dell'Azienda ed assolutamente utile per il servizio pubblico ai sensi dell'art.1, L. n. 20/1994 e ss.mm.ii..

Data 04.04.2019Firma _____
Il Direttore Sanitario
Dott. Vincenzo Rea

Il Direttore della U.O.C. Economico Finanziaria con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso non comporta scostamenti sfavorevoli rispetto al budget economico.

Voce del conto economico su cui imputare la spesa: _____

Autorizzazione: _____

Data _____

Dott.ssa Barbara Proietti

Firma _____

Parere del Direttore Amministrativo

Dott.ssa Anna Petti

favorevole non favorevole (con motivazioni allegate al presente atto) Data 08.04.2019

Firma _____

Parere del Direttore Sanitario

Dr. Vincenzo Rea

favorevole non favorevole (con motivazioni allegate al presente atto) Data 04.04.2019

Firma _____

IL DIRETTORE SANITARIO

PREMESSO CHE l'Accordo del 08/03/2001, Rep. Atti n.1179, tra il Ministro della Sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnosi e l'assistenza in oncologia, che recita, tra l'altro;

- “I miglioramenti terapeutici ed assistenziali e della qualità di vita sono strettamente connessi alla definizione di specifici percorsi, tramite i quali le strutture preposte si attivano, per garantire la presa in carico del paziente oncologico, durante tutte le fasi della malattia, promuovendo e realizzando il coordinamento delle attività ospedaliere e territoriali;
- “L'integrazione delle terapie chirurgiche, mediche, radioterapiche è in grado di determinare la guarigione nel 55-60% dei malati di tumore maligno;
- “La corretta applicazione di programmi terapeutici e degli interventi riabilitativi, coerenti con i migliori standard nazionali ed internazionali, è in grado di ottenere risultati significativi, non solo in termini di guarigione definitiva, ma anche in termini di sopravvivenza, di remissione obiettiva di malattia e di miglioramento della qualità di vita;

VISTO CHE detto Accordo sottolinea come le condizioni per il raggiungimento di ottimali risultati clinico-terapeutico-assistenziali siano:

- la promozione e diffusione di protocolli validati, in base alle evidenze scientifiche, per migliorare la tempestività diagnostica per le principali patologie oncologiche;
- la promozione di programmi di informazione per i malati di cancro e le loro famiglie in merito alla diagnosi, alle opzioni terapeutiche, agli effetti collaterali della malattia e della terapia, alle prospettive di guarigione e ai centri di cura specializzati;
- la garanzia di un tempestivo accesso alle prestazioni, rendendolo coerente con la gravità clinica e le necessità assistenziali del singolo paziente;
- l'attuazione dei principali percorsi assistenziali, per rendere agevolmente fruibili le strutture di degenza ordinaria e di day - hospital dedicate ai pazienti acuti in ambito ospedaliero;
- la riduzione dell'inappropriatezza degli interventi;
- l'implementazione di programmi di assistenza e cura, che garantiscano la continuità terapeutica - assistenziale al malato oncologico, dall'inizio all'esito della malattia, attraverso una coerente integrazione dei diversi livelli di assistenza extraospedaliera, ambulatoriale ed ospedaliera;
- la definizione di assetti organizzativi delle strutture di prevenzione, diagnosi e cura, articolati su diversi livelli di complessità in funzione della complessità della patologia oncologica;
- l'integrazione multidisciplinare, che garantisca un approccio globale alle cure dei malati oncologici;
- la garanzia, per il paziente oncologico, della presenza costante di una struttura di riferimento;

VISTO il DCA n.U00059 del 13/07/2010, di oggetto “Rete oncologica” che nell'ambito della riorganizzazione della rete ospedaliera prevede l'avvio della Rete Oncologica della Regione Lazio;

VISTA l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 10/07/2014 concernente il nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016;

VISTO il DCA n.U00247 del 25/07/2014, relativo alla “Adozione della nuova edizione dei Programmi Operativi 2013-2015, a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi sanitari della Regione Lazio”;

VISTO il Regolamento Ministeriale del 05/08/2014, sulla “Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”, approvato con Decreto Ministeriale n. 70 del 02/04/2015;

VISTO il DCA n.U00038 del 03/02/2015 con cui la Regione Lazio recepisce l’Atto di Intesa del 18/12/2014 della Conferenza Stato-Regioni in merito al documento “Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia ed adotta il documento tecnico “Rete oncologica per la gestione del tumore della mammella nel Lazio”, ai sensi del DCA n.U00247/2014;

VISTO il DCA n. U00551 del 18/11/2015, di recepimento dell’Atto di Intesa del 30/10/2014 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, concernente il “Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro – Anni 2014-2016;

VISTO il D.P.C.M. 12/01/2017, concernente la “Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza di cui all’articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n.502”;

VISTO il DCA n. U00052 del 22/02/2017, relativo alla “Adozione del Programma Operativo 2016-2018, a salvaguardia degli obiettivi strategici di rientro dai disavanzi della Regione Lazio nel settore sanitario”;

VISTO il DCA n. U00189 del 31/05/2017, relativo alla “Approvazione documento di indirizzo per la prevenzione secondaria del tumore al seno, gestione delle donne ad alto rischio e follow-up delle donne post-trattamento”;

PRESO ATTO CHE in Azienda è in essere dal 2006 un gruppo multidisciplinare per le cure oncologiche che opera in linea con quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali e dalla normativa regionale e nazionale vigente, attraverso un unico percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale, definito e periodicamente aggiornato, prende in carico la paziente con sospetto diagnostico assicurando la continuità assistenziale in caso di conferma diagnostica;

VISTO che in Azienda è attivo dal novembre 2009 il “Percorso clinico-organizzativo per il Carcinoma della Mammella”, redatto dalla UOSD Audit Clinico e Sistemi Informativi Sanitari – ASL Rieti, in collaborazione con il gruppo multidisciplinare per le cure oncologiche di cui sopra;

CONSIDERATE le novità introdotte dalla più recente normativa nazionale e regionale in tema di prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella che hanno reso necessaria una revisione sistematica del sopracitato percorso;

DATO ATTO che, a seguito di numerosi incontri e riunioni tra i professionisti del gruppo multidisciplinare per le cure oncologiche per il Tumore della Mammella ed il personale della UOSD Audit Clinico e Sistemi Informativi Sanitari è stato predisposto il documento “Percorso clinico-organizzativo per il Carcinoma della Mammella – Aggiornamento 2019” (Allegato n.1), in osservanza delle novità normative intervenute negli ultimi anni, con particolare riferimento al DCA n. U00038/2015 e al DCA n. U00189/2017, in particolare;

VISTO il D.L.vo 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni;

DATO ATTO che la proposta è coerente con il vigente Piano Triennale Aziendale della Prevenzione della Corruzione e del Programma Triennale per la Trasparenza e l'Integrità;

PROPONE

1. **DI ADOTTARE** il documento "Percorso Clinico-Organizzativo per il Carcinoma della Mammella – Aggiornamento 2019" che, come allegato n.1, costituisce parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
2. **DI DISPORRE** che il presente atto venga pubblicato nell'albo pretorio on-line aziendale ai sensi dell'art. 32, comma 1, della legge 18.09.2009, n.69 e del D.Lgs. 14.03.2013 n.33

in oggetto

per esteso

IL DIRETTORE GENERALE

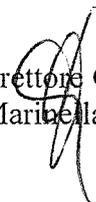
Preso atto che:

- il Direttore Sanitario sottoscrivendo il presente provvedimento, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è totalmente legittimo, ai sensi dell'art. 1 della L. n. 20/1994 e ss.mm.ii., assumendone di conseguenza la relativa responsabilità, ex art. 4, comma 2, L. n. 165/2001, nonché garantendo l'osservanza dei criteri di economicità, di efficacia, di pubblicità, di imparzialità e trasparenza di cui all'art. 1, comma 1°, L. n. 241/1990, come modificato dalla L. n. 15/2005. Il Direttore Sanitario attesta, altresì, che il presente provvedimento è coerente con gli obiettivi dell'Azienda ed assolutamente utile per il servizio pubblico ai sensi dell'art. 1, L. n. 20/1994 e ss.mm.ii.;
- il Direttore Amministrativo ed il Direttore Sanitario hanno espresso parere positivo con la sottoscrizione dello stesso;

DELIBERA

- di approvare la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata;
- di dichiarare il presente provvedimento immediatamente esecutivo non essendo sottoposto al controllo regionale, ai sensi del combinato disposto dell'art.30 della L.R. n. 18/94 e successive modificazioni ed integrazioni e degli artt.21 e 22 della L.R. 45/96.

Il Direttore Generale
Dott.ssa Maribella D'Innocenzo



La presente Deliberazione è inviata al Collegio Sindacale

in data 18 APR. 2019

La presente Deliberazione è esecutiva ai sensi di legge

dal 18 APR. 2019

La presente Deliberazione viene pubblicata all'Albo Pretorio on-line aziendale ai sensi dell'art.32, comma 1, L.18.09.2009, n.69 e del D.Lgs. 14.03.2013 n.33

in oggetto

per esteso

in data 18 APR. 2019

Rieti li 18 APR. 2019

IL FUNZIONARIO



AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI



Percorso Clinico – Organizzativo per il Carcinoma della Mammella Aggiornamento 2019

A cura della UOSD Audit Clinico e Sistemi Informativi Sanitari
Responsabile: dr. Giacinto Di Gianfilippo
Referente per i percorsi/audit: sig.ra Paola Lunari

Partecipanti alle attività di revisione del
"Percorso Clinico – Organizzativo per il Carcinoma della Mammella":

U.O.S.D. Audit Clinico e SIS

Dr. Giacinto Di Gianfilippo

Sig.ra Paola Lunari

U.O.C. Anatomia Patologica

Dr. Fabrizio Liberati

Dr.ssa Roberta Claudi

U.O.C. Oncologia Medica

Dr.ssa Anna Ceribelli

Dr.ssa Roberta Pace

Dr. Massimo Bratta

Dr.ssa Marianna Brollo

U.O.S. Senologia e Chirurgia Mininvasiva

Dr. Alfredo Altieri

U.O.C. Radioterapia

Dr. Mario Santarelli

Dr.ssa Maria Grazia Mangiacotti

Dr.ssa Rossella Maglio

U.O.C. Diagnostica per Immagini

Dr. Stefano Canitano

Dr.ssa Paola Bonaiuti

Dr. Mario Maggiori

Dr. Antonio Rosati

U.O.C. Medicina fisica e riabilitativa

Dr.ssa Luisella D'Angeli

Psicologa

Dr.ssa Monica Sacco

Case Manager

Sig.ra Lorella Vecchi

Introduzione

Il carcinoma della mammella rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso femminile, in tutte le fasce di età. Ancora oggi, nonostante il significativo miglioramento della prognosi il carcinoma mammario rappresenta il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 23% tra le adulte (50-69 Anni) e il 16% tra le donne con età superiore ai 70 anni. Grazie alla diagnosi precoce e alle nuove terapie negli ultimi anni si è registrato un continuo trend di riduzione della mortalità.

Il percorso clinico organizzato per il carcinoma mammario nasce al fine di garantire la maggior attenzione possibile in termini di diagnosi ed adeguato trattamento.

Le necessità

Nella nostra Azienda dal 2006 è attivo un gruppo interdisciplinare di cure oncologiche (GICO mammella) che vede coinvolti, nella gestione integrata e coordinata delle pazienti con neoplasia mammaria, un gruppo di medici che lavorano in team: anatomo-patologo, chirurghi senologo e plastico, oncologo medico, radiologo, radioterapista, psicologo clinico, fisiatra ed una case manager. Il gruppo lavora inoltre in stretta collaborazione con associazioni di volontariato. Tutte le figure professionali che operano presso il GICO possiedono specifica formazione e hanno maturato una lunga esperienza nel campo della patologia mammaria.

Le attuali evidenze in letteratura confermano la maggiore efficacia dell'assistenza fornita da gruppi multidisciplinari per la più alta probabilità di erogare trattamenti di qualità ed ottenere migliori risultati; il tasso di sopravvivenza a 5 anni può superare l'80% in caso di diagnosi precoce e trattamento adeguato. Il team multidisciplinare operante nella nostra ASL è in linea con le nuove disposizioni legislative nazionali ed europee poiché, attraverso un unico percorso diagnostico-terapeutico assistenziale definito e periodicamente aggiornato, è in grado di prendere in carico la paziente dal momento dell'accesso alla struttura ospedaliera sino al termine delle terapie.

In conformità al DCA n. U00038/2015, esiste inoltre una rete integrata territorio-ospedale che attraverso le diverse tipologie di servizi – dallo Screening all'Hospice – ha il compito di assicurare accessibilità e presa in carico della paziente in tutte le fasi della malattia. L'attivazione di GICO rappresenta l'ingresso nella metodologia del governo clinico intesa come sviluppo dell'eccellenza e garanzia dell'appropriatezza e come "espressione di diritto procedurale assistenziale" e costituisce un elemento di eccellenza per la nostra azienda.

Obiettivo

Offrire uno strumento che integri e coordini le diverse figure professionali coinvolte, assicuri la presa in carico delle pazienti con sospetto diagnostico e la continuità assistenziale in caso di conferma diagnostica, nell'ambito del continuo miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, nel rispetto delle linee guida nazionali ed internazionali e delle normative vigenti.

Il GICO effettua riunioni settimanali; i professionisti del team provvedono a:

- discutere il caso clinico in base alla documentazione sanitaria prodotta in un'ottica multidisciplinare condivisa da tutti gli attori coinvolti
- uniformare l'approccio terapeutico che sarà poi illustrato alla paziente, fornendole ampia informazione sulla malattia, sulle possibili cure, sui rischi e benefici delle terapie e sugli eventuali effetti collaterali

- garantire un rapido e facilitato accesso a tutte le necessità diagnostico-terapeutiche attraverso dei percorsi privilegiati
- Registrare in un database ed in una cartella elettronica tutti i dati presenti
- Aumentare l'adesione delle pazienti al piano di trattamento

Destinatari

Il presente documento verrà utilizzato dal personale tecnico e sanitario delle strutture operative coinvolte nel percorso senologico ed è informativo per le pazienti.

Organizzazione delle fasi assistenziali

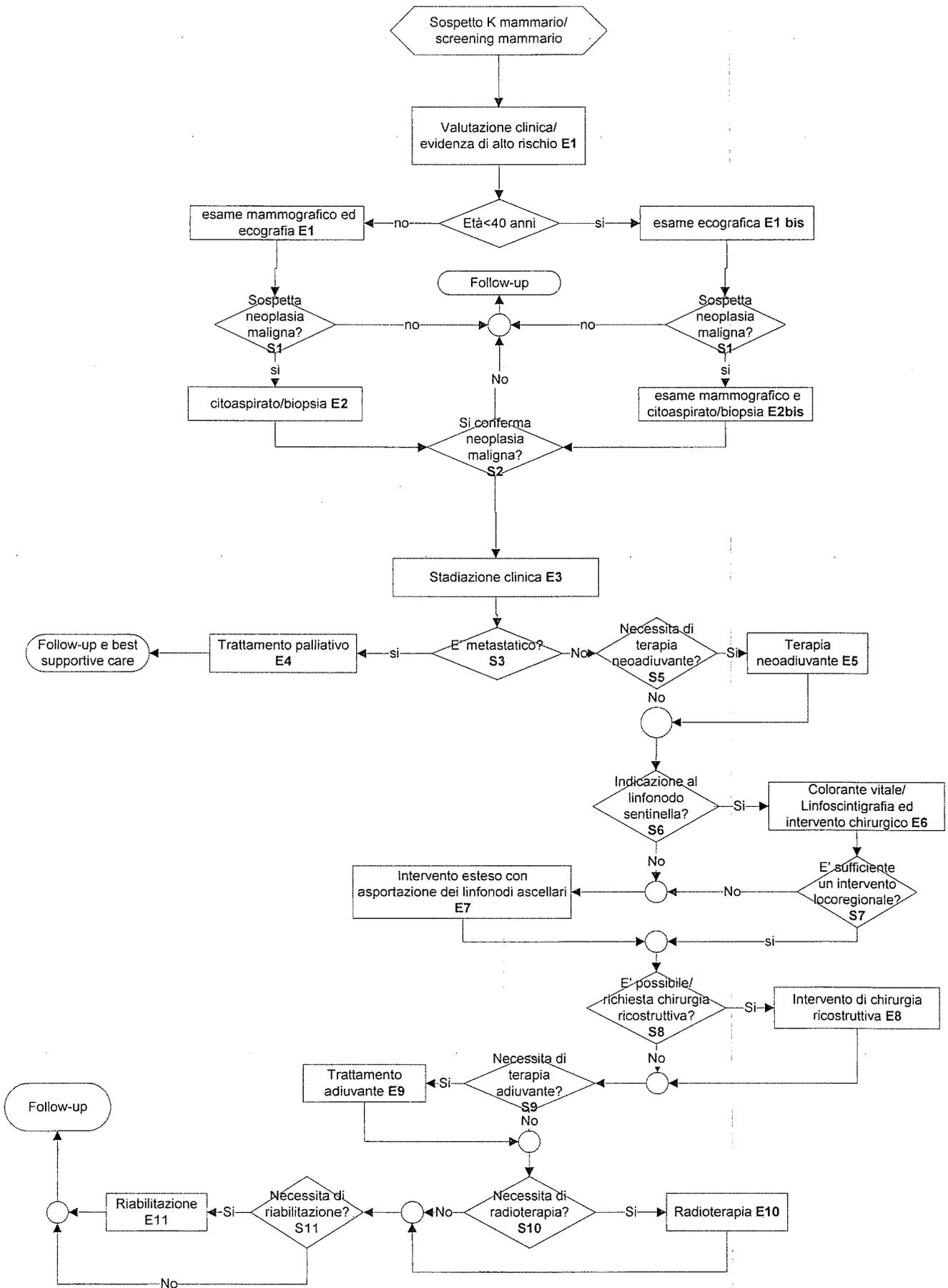
Le modalità di svolgimento delle attività prevedono le seguenti fasi:

- A) Accesso della paziente
- B) Valutazione diagnostica-terapeutica multidisciplinare
- C) Fase terapeutica
- D) Follow-up
- E) Trattamento del tumore in fase avanzata

E' fondamentale sottolineare che la donna con tumore alla mammella può accedere al percorso terapeutico-assistenziale ed essere valutata dal team multidisciplinare in ognuna delle fasi considerate.



PERCORSO CLINICO



Handwritten signature or mark

Legenda flow-chart

E1 e E1bis: a partire dai 40 anni, è consigliabile eseguire un esame mammografico bilaterale a scopo preventivo ogni 12-18 mesi, soprattutto nelle donne con una familiarità per carcinoma mammario. Al di sotto dei 40 anni, in caso di dubbi legati ad autopalpazioni o anomalie macroscopiche, si esegue in prima istanza una ecografia mammari.

La RNM è un esame da eseguire in caso di sospetto di neoplasia lobulare o carcinoma in situ o in tutte quelle situazioni in cui i precedenti esami non sono stati derimentanti (per ulteriori dettagli sullo screening vedi allegato tecnico)

S1 sospetta neoplasia maligna

I reperti dubbi o sospetti in mammografia sono rappresentati da: opacità asimmetriche, lesioni rotondeggianti, lesioni stellate/ spiculate, opacità asimmetriche aspecifiche in "aree proibite", alterazioni della struttura armonica e distorsioni architetturali (microcalcificazioni con o senza massa tumorale associata)

I reperti dubbi o sospetti in ecografia sono rappresentati da: formazione a limiti sfumati, irregolari, ipoecogena con attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro; formazione solida ecostrutturalmente disomogenea e/o con margini polilobati

E2, E2bis: nel caso di una donna con età < 40 anni con sospetto ecografico di lesione, si esegue a completamento mammografia e, anche se il sospetto non venga confermato da quest'ultimo esame, un citoaspirato. Nei restanti casi citoaspirato e/o biopsia (tru-cut) su un nodulo ecograficamente rilevabile. Biopsia vacuum-assistita con guida stereotassica su raggruppamenti microcalcifici evidenziati alla mammografia o su distorsioni parenchimali (per ulteriori dettagli sullo screening vedi allegato tecnico)

E3: stadiazione

La stadiazione clinica si avvale di: Rx torace, Eco addome e/o in casi specifici TC Total Body e/o PET TC, Scintigrafia ossea total-body, Marcatori tumorali

La stadiazione determina importanti ripercussioni sul piano clinico-assistenziale (sorveglianza intensiva, studi farmaco prevenzione, chirurgia profilattica e possibile utilizzo dei Sali di Platino in chemioterapia adiuvante).

Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (III stadio) o con segni (clinici e di laboratorio) e sintomi sospetti per la presenza di metastasi a distanza, è richiesta la stadiazione strumentale completa con TC total body, e se necessario ecografia o RMN epatica e scintigrafia ossea. L'impiego della TC-PET non è indicato per la stadiazione del tumore mammario in stadio clinico I e II. La TC-PET può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami impiegati per la stadiazione risultino equivoci o sospetti. La RMN mammaria può essere presa in considerazione in caso di carcinoma lobulare (multicentricità, multifocalità) e nel caso di neoplasia localmente avanzata per la valutazione della risposta al trattamento (valutazione del tumore residuo). Può essere utilizzata come metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto e nella stadiazione loco-regionale (linfonodi regionali, infiltrazione del muscolo pettorale, multicentricità, multifocalità).

La consulenza genetica viene effettuata secondo criteri ben precisi definiti dalle linee guida nazionali (AIOM, per ulteriori dettagli vedi allegato tecnico):

- *Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.);*
- *Maschio con carcinoma mammario;*
- *Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;*
- *Donna con carcinoma mammario < 36 anni;*
- *Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;*
- *Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età;*
- *Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;*
- *Donna con*

carcinoma mammario < 50 anni e almeno un parente di primo grado con: Carcinoma mammario < 50 anni; Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età; Carcinoma mammario bilaterale; Carcinoma mammario maschile; • Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei*). • Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con: Carcinoma mammario < 50 anni; Carcinoma ovarico a qualsiasi età; Carcinoma mammario bilaterale; Carcinoma mammario maschile*

E4 Terapia palliativa

La terapia palliativa ha come obiettivi: il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento dei sintomi che vanno bilanciati però con una adeguata qualità di vita.

L'intervento chirurgico palliativo può contemplare a seconda delle condizioni cliniche del paziente, una mastectomia palliativa; un intervento su metastasi vertebrali in caso di compressione spinale, chirurgia su metastasi viscerali singole (fegato, polmone) e cerebrali uniche; procedure per fratture patologiche, versamenti pleurici o pericardici.

La radioterapia palliativa ha un ruolo nel tumore primitivo non operabile, nelle metastasi ossee dolorose, litiche miste o a rischio di frattura, nelle metastasi cerebrali, come consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale, dopo intervento di fratture patologiche e nella sindrome mediastinica.

Il trattamento medico nel palliativismo è in funzione di diversi fattori: la positività o meno dei recettori, la presenza di malattia aggressiva o indolente, di metastasi viscerali multiple e lo stato menopausale. Per la malattia in fase metastatica oggi abbiamo a disposizione l'uso di nuovi farmaci per alcuni gruppi di pazienti. Tra questi possiamo citare per le pazienti Her 2 positive il pertuzumab ed il trastuzumab emtansine ed il lapatinib; il palbociclib ed il ribociclib come trattamento di prima o seconda linea e l'everolimus per le linee successive per le pazienti con recettori ormonali positivi. Queste terapie permettono di ottenere delle ottime risposte, il miglioramento dei sintomi ed un prolungamento della sopravvivenza riducendo o addirittura, posticipando l'uso della chemioterapia. Quando indicato il trattamento chemioterapico, la scelta di prima linea è con regimi a due farmaci contenenti taxani e antracicline in caso di malattia aggressiva, altrimenti è sempre preferibile la monochemioterapia perchè associata a minori effetti collaterali, con farmaci tipo taxolo settimanale, capecitabina per os, vinorelbina.

La terapia ormonale è indicata nelle pazienti con recettori positivi e con malattia indolente. La terapia radiometabolica con stronzio 89 nelle metastasi ossee diffuse ha un ruolo nella palliazione del dolore.

I bifosfonati vengono usati nelle pazienti con metastasi osteolitiche o miste e nell'ipercalcemia.

S5, E5: Terapia Neoadiuvante

L'uso della chemioterapia preoperatoria nei tumori operabili trova indicazione nelle pazienti con tumore > di 1-1,5 cm, linfonodi ascellari positivi e/ che presentano all'esame istologico della biopsia recettori ormonali negativi e/o her 2 3+

La chemioterapia neoadiuvante nelle pz con recettori ormonali positivi è indicata solo nel caso in cui l'obiettivo è rendere possibile la chirurgia conservativa.

L'ormonoterapia neoadiuvante è indicata solo nelle donne in post menopausa che per comorbidità ed età non possono essere sottoposte a chemioterapia e che necessitano di un trattamento prechirurgico.

Il regime chemioterapico ottimale prevede l'utilizzo di regimi contenenti taxani e antracicline. Nelle pazienti con carcinoma Her 2 positivo è utilizzato il trastuzumab in aggiunta alla chemioterapia. Dopo ct neoadiuvante nelle pazienti triplo negative è possibile eseguire la terapia adiuvante con capecitabina per os se è presente un residuo di malattia all'esame istologico.

Il trattamento neoadiuvante prevede una RM della mammella all'inizio e alla fine del ciclo terapeutico, un'ecografia mammaria all'inizio, metà e fine per valutare la risposta al trattamento.

Al termine del trattamento è possibile effettuare il prelievo del linfonodo sentinella (ne vengono asportati almeno 3), e se positivo per macrometastasi sarà indicazione ad eseguire la linfectomia ascellare.

S6 S7, E6 E7 Intervento Chirurgico:

Le attuali opzioni chirurgiche comprendono l'approccio conservativo (principalmente ampia resezione locale o quadrantectomia + radioterapia) e la mastectomia radicale modificata. In tutti i casi ci sarà una valutazione preoperatoria del cavo ascellare con ecografia ed esame citoistologico in casi dubbi.

La biopsia del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo, in caso di recidiva o in caso di precedente chirurgia mammaria

La metodologia per l'identificazione del linfonodo sentinella, prevede l'impiego di un tracciante radioattivo che viene inoculato al massimo 24 ore prima dell'intervento per lo più per via sottodermica (o perilesionale) in corrispondenza della lesione mammaria nei casi in cui questa sia palpabile o in regione periareolare in caso di mancanza di palpabilità. E' possibile anche evidenziare il linfonodo sentinella mediante infiltrazione di colorante vitale patent bleu nel derma periareolare 15 minuti prima dell'intervento.

Nel carcinoma della mammella operabile, in presenza di linfonodi ascellari clinicamente e radiologicamente negativi, si esegue la biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS), non seguita da ulteriore atto, in caso di negatività dell'esame istologico intraoperatorio del linfonodo. Tale procedura è da considerare lo standard di cura per tumori invasivi e per neoplasie duttali in situ di dimensioni complessive maggiori/uguali a 4 cm.

In caso di riscontro di isolate cellule tumorali (ITC) nel linfonodo sentinella (LS) non è necessario attuare ulteriore atto chirurgico (né terapeutico) NICE 2018.

La presenza di micrometastasi nel LS, sia in caso di chirurgia conservativa che di mastectomia, non comporta l'esecuzione della linfadenectomia ascellare (Galimberti - Trial 23-01; Coates Sant Gallen 2015).

Nella chirurgia conservativa in pazienti con tumori < 2 cm di diametro, se l'istotipo (ex. carcinoma tubulare, cribriforme) e i fattori biologici (elevata espressione recettoriale, basso Ki67/MIB1, Her2/neonegativo) sono a prognosi favorevole, in caso di linfonodo sentinella metastatico si procederà all'esame estemporaneo di un secondo e di un terzo linfonodo che daranno indicazione alla successiva linfadenectomia ascellare solo in caso di positività.

Nei casi di macrometastasi nel linfonodo sentinella, accertata in fase di esame estemporaneo o precedentemente all'intervento, che non rientrano nei casi precedenti, il chirurgo procederà alla linfadenectomia ascellare radicale.

S8, E8: Chirurgia Ricostruttiva

L'indicazione alla ricostruzione mammaria dopo mastectomia dipende da diversi fattori: la forma ed il volume della mammella, la qualità dei tessuti di copertura, lo stato del muscolo grande pettorale e l'eventuale indicazione a trattamenti adiuvanti radio o chemioterapici.

La ricostruzione mammaria può essere eseguita o almeno iniziata già in corso di mastectomia.

La ricostruzione mammaria con protesi può essere realizzata con una tecnica in uno o due tempi: la prima prevede il posizionamento dopo Nipple Sparing Mastectomy di una protesi in gel di silicone ed eventualmente di una rete in materiale biocompatibile, la seconda prevede un primo atto chirurgico di posizionamento di un espansore mammario sottomuscolare (nella maggior parte dei casi in corso di mastectomia) ed il successivo intervento di sostituzione di questo con una protesi definitiva. La ricostruzione immediata evita o almeno riduce il senso di mutilazione post mastectomia e fa risparmiare alla donna un ulteriore atto operatorio in caso di ricostruzione in due tempi.

In alternativa alla ricostruzione protesica, in casi selezionati, esiste la possibilità di ricostruzione mediante l'utilizzo di tessuti autologhi come il lembo TRAM. Inoltre è possibile anche l'utilizzo di tessuto adiposo mediante la tecnica del Lipofilling come unico trattamento post chirurgia conservativa o come terapia complementare nella ricostruzione con protesi.

la UOS di senologia garantisce anche il trattamento chirurgico della mammella controlaterale al fine di adeguarla al risultato ricostruttivo ottenuto nella mammella operata per carcinoma.

S9, E9: Trattamento Adiuvante

Lo scopo della chemioterapia adiuvante è quello di ridurre il rischio di ripresa di malattia e di morte indipendentemente dallo stato menopausale, dall'età e dallo stato recettoriale, anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa di malattia e diminuisce con l'aumentare dell'età. Gli schemi terapeutici sono quelli contenenti taxani e/o antracicline; deve essere iniziata entro 30-40 giorni dall'intervento e 4-8 cicli di terapia sono considerati lo standard. Gli schemi polichemioterapici sono più efficaci della monoterapia.

L'aggiunta di una immunoterapia con trastuzumab nelle pazienti her 2 positive determina un sicuro beneficio in termini di rischio di recidiva. Il farmaco viene somministrato in modo sequenziale alle antracicline e concomitante ai taxani complessivamente per un anno per via sottocutanea o endovenosa.

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con recettori estrogenici positivi (>10% delle cellule positive), indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo o meno della chemioterapia, mentre non trova nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi.

La durata deve essere di almeno 5 anni e, se associata a chemioterapia, va iniziata al termine di quest'ultima. Nei casi a più alto rischio ne può essere consigliato il prolungamento. La scelta della terapia adiuvante si basa sulle linee guida nazionali ed internazionali.

S10, E10: Trattamento Radioterapico

La RT postoperatoria riduce il rischio relativo di recidiva loco-regionale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia ed impatta sulla sopravvivenza globale. Deve essere, pertanto, considerata parte integrante del trattamento conservativo. La RT postoperatoria trova indicazione anche in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia nelle quali riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. L'irradiazione delle stazioni linfonodali viene effettuata ove vi sia l'indicazione clinica, sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali (AIRO, NCCN, AIOM).

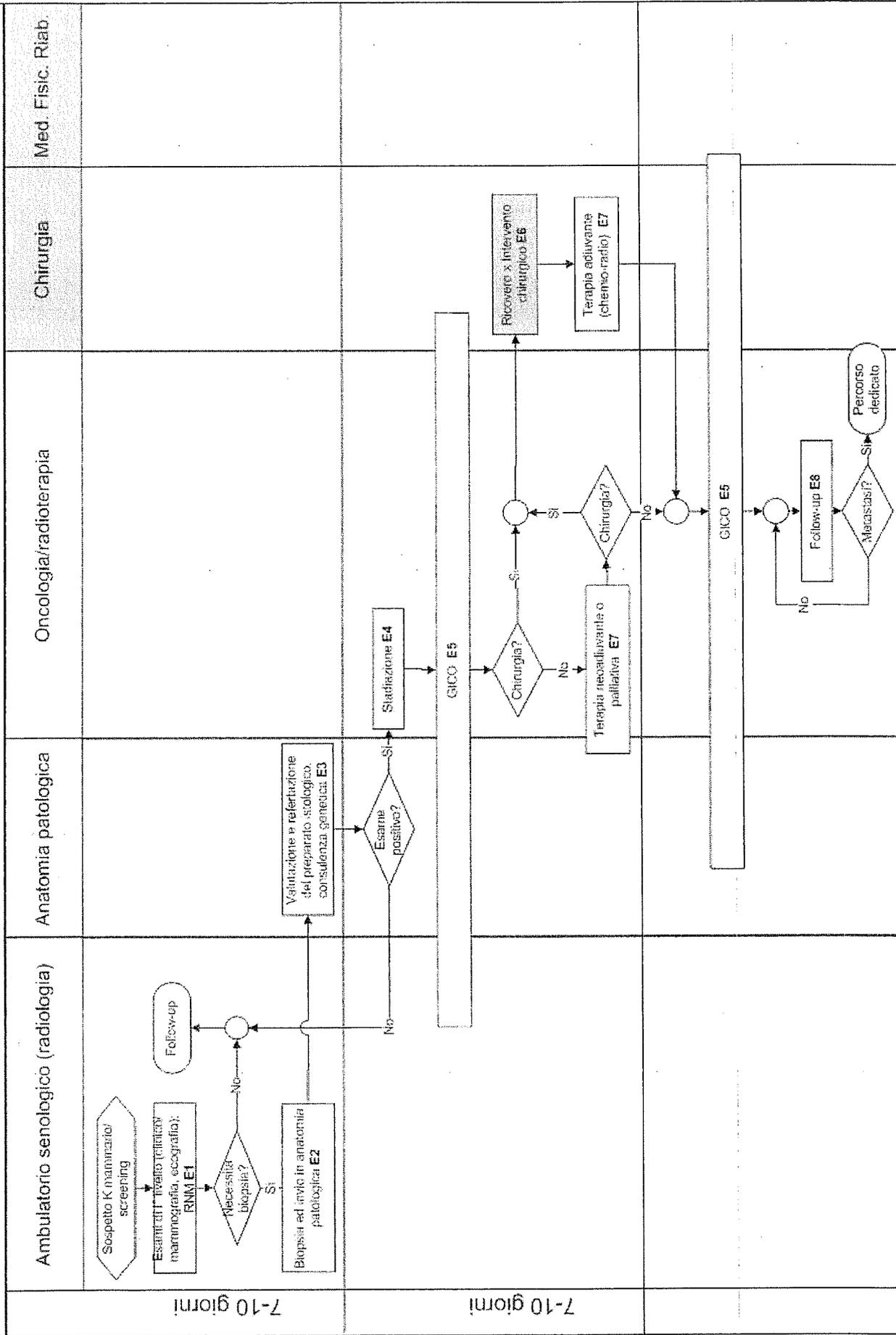
Il trattamento standard prevede l'erogazione di una dose totale di 50 Gy in 25 frazioni su mammella residua o su parete toracica; nei trattamenti conservativi viene aggiunto un sovradosaggio di 10-16 Gy sul letto operatorio. Per ridurre la durata totale del trattamento, sono stati sperimentati in casi selezionati, schemi alternativi che prevedono, rispetto al frazionamento convenzionale, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente. Dosi di 40 Gy in 15 frazioni e 42.5 Gy in 16 frazioni hanno sicurezza e efficacia comparabili e sovrapponibili al frazionamento convenzionale, con l'aggiunta di ridurre gli accessi presso il centro di Radioterapia e conseguente riduzione delle liste di attesa.

La pianificazione del trattamento viene effettuata dal fisico medico, mediante l'utilizzo di fotoni, con tecnica 3D conformazionale (campi tangenziali contrapposti o tecnica FinF), e nei casi anatomicamente sfavorevoli mediante IMRT. Utilizzando software specifici di contouring e pianificazione, viene elaborato un piano personalizzato che consente di avere il massimo risparmio degli organi sani adiacenti.

Follow-up prevede :

I programmi di follow up di routine si basano essenzialmente sui seguenti aspetti controllo clinico ogni 3-6-mesi per i primi 3 anni ogni 6-12 mesi nei successivi, poi annualmente mammografia ogni 12 mesi, associata eventualmente ad esame ecografico e risonanza magnetica, nel caso di pazienti in trattamento con tamoxifene va effettuata una visita ginecologica annualmente, se non sottoposte ad isterectomia, ed un'ecografia trans-vaginale, esami ematochimici. Per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi è prevista una densitometria basale e il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi

Percorso organizzativo K mammario



Legenda

E1, E2: Ambulatorio Senologico.

La donna accede all'ambulatorio senologico in seguito ad invito per lo screening, o su richiesta dello specialista/MMG. Compila i moduli per il consenso informato e viene sottoposta alla raccolta dei dati anamnestici, all'esame clinico, mammo e/o ecograficoe/o RMN ed eventuale ago aspirato e/o ago biopsia ecoguidati e viene aperta una cartella senologica. Qualora si ravvisasse la necessita di un prelievo microbioptico su guida stereotassica viene concordato un appuntamento. Il prelievo cito/istologico viene recapitato all'u.o. di anatomia patologica di senologia l'esito dello stesso viene ritirato a cura del personale dell'u.o. di senologia e comunicato alla donna previa convocazione dal chirurgo senologo nel centro di senologia

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Medico Radiologo: raccolta anamnesi ed esame obiettivo. Refertazione esame mammografico/esecuzione e refertazione esame ecografico, Eventuale programmazione di esami di II° livello ritenuti necessari Tecnico Radiologia: esecuzione esame mammografico e supporto al medico radiologo Case Manager: si relazione con il paziente e supporta/organizza gli esami o i successi step necessitanti per la presa in carico del paziente gestendone gli appuntamenti. Cura la tenuta della cartella senologica
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Mammografia: è l'esame cardine per lo screening e viene eseguito presso le sedi del Distretto di Rieti, casa della Salute di Magliano Sabina e ambulatorio polispecialistico di Passo Corese Ecografia: l'esame viene eseguito a completamento della mammografia ma è un esame di primo livello nelle pazienti con età < a 40 anni Prelievo cito/istologico-microbiopsia, RNM sono esami di II° livello la su indicazione del medico radiologo
	DOCUMENTAZIONE	Raccolta Consenso informato Apertura cartella senologica se necessaria presa in carico Refertazione del/degli esami eseguiti

E3: Valutazione e Refertazione del preparato istologico

Il prelievo citologico e/o istologico della lesione viene recapitato all'u.o. Di anatomia patologica, correttamente e univocamente identificato ed accompagnato dal modulo di richiesta contenente la sede e le caratteristiche della lesione stessa e le notizie clinico-anamnestiche. I campioni vengono presi in consegna ed accettati mediante un codice identificativo. Il materiale viene immediatamente colorato o processato per inclusione. I vetrini cito od istologici vengono osservati al microscopio dal patologo che emette una diagnosi utilizzando le categorie diagnostiche attualmente accettate che prevedono, 5 accanto all'esplicitazione del referto, un sistema di sigle da c1 a c5 per i preparati citologici e da b1-b5 per i preparati istologici. In quest'ultimo caso il patologo potrà determinare mediante metodica immunohistochimica la presenza dei recettori ormonali (ER e PG) , l'indice di proliferazione (ki-67/MIB 1) e la presenza dell' oncogene (her2/neu) per l'eventuale target-therapy. Il referto viene consegnato all'ambulatorio senologico

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Medico Patologo: valutazione della documentazione della paziente e controllo del materiale inviato (numero vetrini e identificazione provette). Colorazione dei preparati dei citologici e processazione ed inclusione in paraffina per il materiale biptico. Valutazione e formulazione di una diagnosi per categorie diagnostiche (citologia) e secondo nomenclatore vigente per gli istologici con eventuale determinazione recettoriale e dei fattori prognostici. Compilazione del referto Tecnico Patologo: esecuzione dell'allestimento dei preparati Personale Amministrativo: gestisce le procedure di accettazione e trascrizione del referto Ausiliario: consegna del referto alla senologia
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Preparazione e valutazione del materiale biptico/istologico.
	DOCUMENTAZIONE	Referto dell'esame per categorie diagnostiche e secondo nomenclatore vigente

E4: STADIAZIONE/ ONCOLOGIA

Appena comunicata la diagnosi la paziente viene presa in carico dalla case manager che la accompagna presso l'ambulatorio oncologico integrato ove l'oncologo le spiega l'iter diagnostico terapeutico programmato.

Vengono compilate la cartella clinica GICO e quella oncologica entrambe in formato cartaceo ed informatizzato ed eseguita la visita.

Obiettivo di questa fase è accogliere la paziente in un ambiente consono e riservato, eseguire gli esami di stadiazione, riducendo al minimo il numero di accessi, di procedure e il tempo di attesa prima del trattamento primario. Rendere consapevole la paziente del percorso diagnostico che dovrà affrontare.

Qualora si riscontri nel paziente un elevato rischio genetico per suscettibilità al carcinoma della mammella, è attiva una convenzione con l'ambulatorio di Genetica clinica del Policlinico Umberto I, ove le pazienti vengono inviate con l'obiettivo di effettuare un inquadramento genetico-clinico al fine di identificare le mutazioni responsabili della suscettibilità neoplastica definendo il tipo e la tempistica dei controlli da effettuare per una diagnosi precoce della neoplasia oltre che la terapia.

La case manager organizza le procedure di stadiazione della malattia prenotando i relativi accertamenti presso le strutture e comunica alla donna il calendario degli appuntamenti stessi. Al termine della stadiazione la case manager pianifica l'incontro con il GICO (Gruppo Interdisciplinare Cure Oncologiche).

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Medico Oncologo: effettua valutazione clinico anamnestica, definisce le necessità per una corretta stadiazione, apre la cartella oncologica parte integrata della cartella GICO Case Manager: si relazione con il paziente cui rappresenterà un riferimento globale. Compila la parte infermieristica della cartella GICO con analisi dei bisogni primari. Organizza lo svolgimento degli esami strumentali richiesti utilizzando liste di prenotazioni riservate. Effettua i prelievi ematici e facilita/supporta il paziente durante tutto il percorso della stadiazione. Via mail informa il MMG Dell'avvenuta presa in carico del paziente
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Esecuzione degli esami di stadiazione: Rx torace, ematochimici, eco addome, scintigrafia ossea, se necessari TC total body, RNM, PET, valutazione genetica.
	DOCUMENTAZIONE	Referto degli esami con stadiazione conclusiva del paziente. Aggiornamento cartella GICO

E5: GICO

Il GICO è l'espressione delle modalità multidisciplinari con cui l'Asl di Rieti da, dal 2006, affrontato la presa in carico globale del paziente oncologico in tutta la sua complessità.

E' caratterizzato da un'equipe multidisciplinare che comprende diverse aree specialistiche: radiologia, radioterapia, oncologia, chirurgia senologica, patologia clinica, medicina fisica e riabilitativa, psicologia, scienze infermieristiche

Funzionalmente si riunisce una volta alla settimana per la discussione dei casi clinici e semestralmente per l'audit clinico.

Suo compito è definire:

Terapia necessaria e presa in carico del paziente Una volta definito congiuntamente il trattamento primario (chirurgico e/o medico) lo specialista direttamente coinvolto (chirurgo, oncologo, radioterapista) provvede ad organizzare il recepimento del fabbisogno del paziente presso la propria U.O. per le cure del caso.

- Se c'è indicazione a **terapia medica primaria** la paziente viene inviata entro 3 giorni presso la U.O.C. di Oncologia ove il medico referente comunica la terapia prevista (chemioterapia, ormonoterapia neoadiuvante), gli effetti collaterali, i rischi ed i benefici della stessa e programma l'inizio del trattamento. **Al termine del trattamento medico il caso verrà nuovamente ridiscusso dal GICO**
- Il trattamento chirurgico, se ritenuto necessario, dovrà essere eseguito entro 30 giorni dalla diagnosi e successivamente, sulla base del referto istologico, si valuterà l'indicazione alla **terapia adiuvante**. Se ritenuta necessaria la UOC di Oncologia provvederà allo svolgimento dell'iter terapeutico e/o il successivo follow-up. Di regola la terapia medica adiuvante viene iniziata entro 30 giorni dal termine delle procedure chirurgiche.
- La paziente viene sottoposta a valutazione radioterapica già al momento in cui viene formulato il programma di terapia adiuvante al fine di consentire una corretta programmazione del trattamento.
- Le pazienti con **malattia in fase metastatica** alla diagnosi vengono inviate alla UOC di Oncologia e sottoposte a terapia medica. La valutazione della risposta al trattamento e la definizione dell'ulteriore strategia terapeutica verranno effettuate sempre presso l'Oncologia con il coinvolgimento dei vari specialisti (chirurgo, radioterapista ed anatomo patologo) quando necessario.
- **Follow-up** Al termine del trattamento primario e secondario le pazienti vengono informate della necessità di controlli periodici, organizzati presso gli ambulatori dell' Oncologia della Mammella, al fine di effettuare la diagnosi precoce della recidiva locale; Scopo del follow-up monitoraggio del controllo locale e sistemico della malattia; > registrazione degli eventuali effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti al fine di porre precocemente in atto le terapie adeguate fornire alle pazienti un riferimento e un supporto dal punto di vista psicologico e gestire tutte le possibili esigenze mediche riferibili alla patologia e/o ai trattamenti effettuati, garantendo il massimo coordinamento e continuità assistenziale.

I programmi di follow up di routine si basano essenzialmente sui seguenti aspetti controllo clinico ogni 3-6-mesi per i primi 3 anni ogni 6-12 mesi nei successivi, poi annualmente mammografia ogni 12 mesi, associata eventualmente ad esame ecografico e risonanza magnetica, nel caso di pazienti in trattamento con tamoxifene va effettuata una visita ginecologica annualmente, se non sottoposte ad isterectomia, ed un'ecografia trans-vaginale, esami ematochimici. Per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi è prevista una densitometria basale e il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi

Gli elementi fondamentali del follow-up (ad es. eventuale recidiva o decesso della paziente) vengono inseriti nella cartella GICO in modo da rendere disponibili i dati a tutte le UU.OO. coinvolte nel percorso e per avere a disposizione indicatori di efficacia.

E6: Intervento Chirurgico

La donna accede alla uos di chirurgia senologica previo appuntamento concordato e viene preso in carico. Entro i 21 giorni successivi la donna viene sottoposta ad intervento chirurgico con ricovero in regime di day-surgery o one-day-surgery o week surgery (se dissezione ascellare o intervento allargato). La donna viene dimessa e le viene comunicato l'appuntamento per la visita oncologica e radioterapica e le vengono fornite indicazioni per le medicazioni post-intervento. La donna esegue una medicazione in 2-3° giornata presso UOS di chirurgia senologica. (II° accesso). La donna esegue una medicazione e la rimozione punti in 8-10° giornata presso uos di chirurgia senologica (III° accesso). Nel caso di interventi di particolare impegno o di complicanze la calendarizzazione dei controlli è affidata alla valutazione clinica

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Chirurgo: effettua il trattamento chirurgico appropriato secondo quando deciso nella riunione GICO Risponde dell'appropriatezza del livello assistenziale legato alla procedura chirurgica eseguita e si relazione con l'Anatomo patologo per il migliore trattamento possibile e per ridurre la possibilità di un eventuale reintervento Case Manager: programmi gli accessi per la preospedalizzazione seguendo il paziente in tutte le fasi necessarie
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Preospedalizzazione; rimozione chirurgica della neoplasia, valutazione del linfonodo a sentinella se necessario
	DOCUMENTAZIONE	Cartella clinica, consensi informati per l'intervento, aggiornamento della cartella GICO

E7 E8: FASE TERAPEUTICA-Follow-up

La scelta del trattamento è condivisa in sede multidisciplinare (GICO) e nel rispetto delle linee guida nazionali ed internazionali.

Per terapia primaria o **neoadiuvante** s'intende la somministrazione di farmaci antiproliferativi che recede la terapia locoregionale (chirurgia e/o radioterapia) nelle pazienti portatrici di tumori voluminosi o localmente avanzati o con particolari fattori prognostici. Gli obiettivi del trattamento farmacologico pre-chirurgico o pre-radioterapico sono: rendere radicalmente operabile una neoplasia localmente avanzata, consentire l'esecuzione di un intervento chirurgico conservativo, se le dimensioni della neoplasia impongono un intervento demolitivo, somministrare precocemente i farmaci antiproliferativi allo scopo di eradicare le micrometastasi responsabili della ripresa della malattia, ottenere una risposta completa di malattia che ha significato prognostico favorevole.

La terapia sistemica **adiuvante** ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva e mortalità. ciò può essere ottenuto con la polichemioterapia con la terapia endocrina e con la terapia biologica. la scelta dipende dai fattori prognostici / predittivi (evidenziati all'esame istologico) dalle comorbidità della paziente e dalle sue preferenze.

Il trattamento della malattia metastatica prevede l'utilizzo di terapia biologica, ormonoterapia, chemioterapia in relazione alla biologia del tumore.

Le cure palliative possono essere applicate in diverse fasi della malattia per il controllo dei sintomi e nelle fasi finali quando le cure specifiche non sono più efficaci, allo scopo di migliorare la sintomatologia e la qualità di vita della paziente

Consulenza genetica oncologica

La familiarità rappresenta un fattore di rischio per il tumore della mammella e può essere espressione di una predisposizione genetica alla malattia nel 5-10% dei casi.

i geni coinvolti sono il BRCA 1 e 2 e la mutazione di questi geni conferisce un aumentato rischio di sviluppare le neoplasie della mammella e dell'ovaio.

In relazione a quanto precisato nelle linee guida AIOM e nel DCA 52/2017, le pazienti che presentano il sospetto di una predisposizione ereditaria della malattia verranno inviate a consulenza genetica e sottoposte al test.

Se positive per tali mutazioni verranno sottoposte a specifici programmi di terapia e follow up.

Radioterapia

Pervenuto l'esame istologico definitivo e valutato clinicamente il paziente, viene posta l'indicazione a radioterapia. Il paziente inizierà le fasi di impostazione del trattamento radiante da 30 a 60 giorni dall'intervento chirurgico, se non seguito dalla chemioterapia e da 1 a 2 settimane dal termine del trattamento chemioterapico, quando questo sia indicato.

- **(I accesso)** il paziente accede all'ambulatorio Radioterapico per la valutazione clinica preliminare ed in tale occasione viene comunicato l'appuntamento per la TC di centraggio.
- **(II accesso)** entro 1 – 2 settimane il paziente esegue la TC di centraggio.
- **(III accesso)** entro i 7-10 giorni successivi viene eseguita la verifica all'acceleratore lineare.
- **(IV accesso)** il giorno successivo alla verifica al LINAC comincia il trattamento, che prosegue con accessi giornalieri dal lunedì al venerdì, per le sedute programmate. Al termine della terapia viene consegnata la relazione di fine trattamento per i MMG e gli specialisti oncologi.

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Radioterapista: da indicazione al trattamento radiante e sua pianificazione; acquisisce i consensi; monitora clinicamente il paziente. Pianifica F-UP Infermiere: cura la gestione degli appuntamenti e degli esami di laboratorio richiesti Fisico Medico: elabora il piano di trattamento con il radioterapista ed effettua i controlli di qualità e la dosimetria dei piani erogati Case manager: è garante della continuità terapeutica fra la dimissione del paziente dal reparto di chirurgia e la presa in carico con la radioterapia. Personale tecnico: collabora al centraggio, simulazione e trattamento
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Radioterapia: TC simulatore del volume da trattare; Elaborazione computerizzata del piano di trattamento; trattamento radioterapico; controlli di qualità durante il trattamento
	DOCUMENTAZIONE	Consensi informati; Aggiornamento della cartella clinica e dosimetrica; referti dei controlli laboratoristici e strumentali effettuati durante la terapia ed il follow-up; Relazione per il medico curante

Follow-up

Viene eseguito e monitorato presso la UOC di Oncologia che ne gestisce le fasi di presa in carico effettuando:

- controllo clinico ogni 3-6-mesi per i primi 3 anni ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni
- annualmente mammografia ogni 12 mesi, associata eventualmente ad esame ecografico e risonanza magnetica
- nel caso di pazienti in trattamento con tamoxifene va effettuata una visita ginecologica annuale, se non sottoposte ad isterectomia, ed un'ecografia trans-vaginale
- per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi è prevista una densitometria basale e il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi

ALLEGATI TECNICI

PROTOCOLLO ASSISTENZIALE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO NELLA PREVENZIONE SECONDARIA PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA

Il carcinoma della mammella è un problema sociale e umano di notevoli proporzioni, considerando che colpisce il 12% delle donne nell'arco della vita, è il tumore più frequente nel sesso femminile e colpisce maggiormente le donne oltre i 40 anni con un progressivo aumento dei casi tra la quinta e la sesta decade, e costituisce, ancor oggi, la prima causa di morte oncologica nel sesso femminile (14%).

Al fine di razionalizzare questa attività in aggiunta all'offerta di percorsi di screening per la popolazione femminile in età 50-69 anni con mammografia ogni due anni su invito personalizzato, recentemente regolamentato con DCA 00191/2015, si ritiene necessario definire, in base a criteri di appropriatezza, il ricorso a specifici accertamenti diagnostici a scopo preventivo in donne ad alto rischio, donne in follow-up oncologico e in donne fuori fascia screening.

A tal proposito la Senologia della ASL di Rieti delinea la gestione delle pazienti seguendo un protocollo interno che pone particolare attenzione ad individuare categorie più o meno a rischio con l'obiettivo di offrire un percorso diagnostico efficace e personalizzato.

In particolare il Centro di Senologia clinica della ASL di Rieti individua un percorso diagnostico per le donne ad alto rischio:

GESTIONE DELLE DONNE A RISCHIO AUMENTATO PER CARCINOMA MAMMARIO

Premessa

E' stato definito il percorso assistenziale a partire dai criteri di definizione del rischio e dalle modalità di selezione delle donne ad alto rischio da parte dei medici di medicina generale, dagli specialisti e dai radiologi che si occupano di mammografia clinica e di screening mammografico.

Le donne individuate vengono prese in carico dal centro di Senologia presso la UOC di Radiologia dell'Ospedale.

Fattori di rischio

Storia familiare di cancro alla mammella nei parenti

- età di insorgenza di cancro alla mammella
- bilateralità della malattia
- grado di parentela (primo o superiore)
- altri tumori correlati ad esordio precoce (es. ovaio)
- numero di individui sani (grandi famiglie con molti parenti non affetti avranno una probabilità minore di essere portatori di mutazione genica).

Fattori di rischio riproduttivo ed ormonali

- esposizione prolungata agli estrogeni endogeni (menarca precoce e menopausa tardiva aumentano il rischio di cancro della mammella)
- terapia ormonale sostitutiva (>5 anni) dopo la menopausa è associata ad un significativo aumento del rischio.

Altri fattori di rischio

- obesità, dieta e carenza di esercizio fisico sono probabilmente interconnessi
- la densità mammografica è forse il fattore di rischio unico più importante valutabile.

Fattori di rischio genetici

Il carcinoma della mammella è attualmente considerato una patologia multifattoriale, ovvero che dipende, nel suo sviluppo dall'interazione di diversi fattori: ormonali, metabolici, ambientali e genetici. Sebbene la maggior parte dei casi di carcinoma mammario insorga in donne senza una significativa storia familiare per questa patologia esiste una minoranza di casi, pari al 15% definiti familiari, che presenta una frequenza superiore alla popolazione generale di sviluppare un tumore della mammella. Nell'ambito dei casi familiari il 5-10% circa è considerato "ereditario" ovvero riconducibile alla presenza di mutazioni genetiche che conferiscono un rischio significativo di sviluppare un carcinoma della mammella trasmesso in maniera mendeliana.

I geni BRCA1 e BRCA2 sono definiti oncosoppressori, cioè capaci di regolare la proliferazione cellulare e di riparare gli eventuali danni nella replicazione del DNA. Una variante patogenetica in uno di questi due geni, in grado di alterare la sintesi proteica o il normale processamento di splicing dell'RNA, può determinare la perdita di una di queste funzioni. A livello clinico, l'individuo che presenta una variante di questo tipo ha un rischio incrementato nel corso della vita di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio.

La trasmissione delle varianti nei geni BRCA è di tipo autosomico dominante. I principali geni responsabili di alto rischio di carcinoma mammario sono:

- BRCA1 e BRCA2 implicati nel 50% delle forme ereditarie;
- TP53, PTEN, STK11, PALB2 geni responsabili di forme molto rare.

Il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria in donne portatrice di variante patogenetica BRCA è stimato essere:

- 44-75% BRCA1;
- 41-70% BRCA2.

I soggetti che presentano varianti patogenetiche BRCA:

- hanno diagnosi di carcinoma mammario in età più precoce rispetto alla popolazione generale;
- sviluppano, spesso, carcinomi mammari multipli;
- presentano rischio cumulativo di carcinoma mammario controlaterale nel 69-94% per BRCA1 e nel 44-79,5% per BRCA2;
- frequentemente nelle forme legate al gene BRCA1 si presentano come carcinoma duttale infiltrante scarsamente differenziato con alta attività proliferativa e fenotipo triplo negativo.

In considerazione dell'elevato profilo di rischio espresso, questa percentuale di popolazione portatrice di varianti patogenetiche BRCA è soggetta ad una specifica sorveglianza mammaria. Alla luce di tale profilo di rischio sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato un sicuro beneficio di una specifica sorveglianza mammaria nelle donne, affette e non, portatrici di varianti patogenetiche BRCA. Infatti le donne sottoposte a sorveglianza specifica hanno mostrato una sopravvivenza del 95% rispetto al 74% in quelle non sottoposte a sorveglianza. Alla luce di queste considerazioni appare evidente l'importanza del riconoscimento delle pazienti e/o delle famiglie con sospetta predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo della neoplasia mammaria e/o annessiale la cui gestione può essere garantita solo nell'ambito di una multidisciplinarietà di assistenza medica.

Struttura delle linee guida

Lo scopo di queste linee guida è quello di fornire un indirizzo per la identificazione dei soggetti potenzialmente a rischio per il carcinoma ereditario-familiare, per definire il rischio, per stabilire i criteri di sorveglianza da adottare, le misure di prevenzione e le modalità del trattamento nei casi di carcinoma conclamato.

In dettaglio il protocollo prevede:

- la consulenza genetica: l'intento è di fornire ai medici gli elementi per selezionare i soggetti da inviare alla consulenza genetica;
- il test genetico: lo scopo è dare informazioni di base sulla metodologia del test e sull'interpretazione dei risultati;
- le misure di sorveglianza: indicare quali sono le metodiche di prevenzione secondaria più efficaci e come attuarle;
- la riduzione del rischio: illustrare le misure di riduzione del rischio sia di tipo medico che chirurgico;

-il trattamento del carcinoma mammario insorto nei soggetti mutati: analizzare e discutere le problematiche relative al trattamento del tumore mammario insorto nei portatori di mutazione o comunque ad alto rischio familiare.

Valutazione del rischio

La valutazione preliminare dei profili del rischio deve essere effettuata dai medici di medicina generale, dal programma di screening e dai medici specialisti mediante la compilazione di apposita scheda per la raccolta di informazioni personali e familiari (allegato 1). Questa serve a determinare se il soggetto in esame ha un rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale, o significativamente aumentato.

In caso di rischio aumentato (presenza di almeno uno dei criteri elencati nell'allegato 1) la donna sarà inviata al centro di Senologia.

La categoria ad alto rischio comprende:

- a) test BRCA positivo;
- b) familiari di 1° grado portatori di variante patogenetica BRCA in attesa di eseguire il test;
- c) soggetti affetti, con test BRCA non informativo, per i quali sia stato stimato un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella controlaterale;
- d) familiari sane di quest'ultimi (punto c), con rischio aumentato;
- e) soggetti sottoposti in età pediatrica o giovanile a trattamenti radioterapici.

Consulenza genetica

La consulenza genetica costituisce un atto medico volto ad identificare ed informare un paziente o un familiare a rischio di un quadro patologico che può essere ereditario, rispetto alle conseguenze della malattia, la probabilità di sviluppare e di trasmetterla, i modi che consentono di prevenirla o di migliorarne il decorso.

La consulenza genetica mira a:

- diagnosticare l'eventuale presenza di una specifica predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di tali neoplasie;
- offrire ai membri affetti o a rischio l'esecuzione del test genetico;
- informare la persona ed i suoi familiari circa il proprio rischio oncologico e la probabilità di trasmissione di tale rischio;
- proporre ai membri affetti e a rischio della famiglia un programma di follow-up multidisciplinare che consenta la diagnosi precoce delle neoplasie attese, così come le opzioni disponibili ai fini della riduzione del rischio, nonché eventuali specifici interventi terapeutici in caso di malattia.

In generale la richiesta di una valutazione del rischio genetico oncologico può scaturire direttamente da soggetti sani o malati di tumore ovvero può partire da un medico che ne ravvisi la necessità avendo in cura un malato di tumore con storia familiare o personale potenzialmente riconducibile alla presenza di una forma di suscettibilità genetica allo sviluppo di neoplasie.

Individui affetti

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato, indipendentemente dalla storia familiare:

- carcinoma della mammella < 36 anni
- carcinoma della mammella + carcinoma ovarico, nello stesso soggetto, a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale \leq 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico \leq 45 anni

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella \leq 50 anni più:

- 1 familiare affetto da carcinoma della mammella \leq 50 anni
- 1 familiare affetto da carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare affetto da carcinoma ovarico a qualsiasi età

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella > 50 anni più:

- 2 familiari affetti da carcinoma della mammella a qualsiasi età

Pazienti affetti o che abbiano sviluppato carcinoma ovarico più:

- 1 familiare affetto da carcinoma ovarico a qualsiasi età

Individui sani con storia familiare comprendente:

- carcinoma della mammella < 36 anni
- carcinoma della mammella + carcinoma ovarico, nello stesso soggetto, a qualsiasi età
- carcinoma della mammella bilaterale \leq 50 anni
- carcinoma della mammella maschile, a qualsiasi età
- carcinoma ovarico \leq 45 anni

Oppure

- 2 familiari affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella \leq 50 anni
- 1 familiare affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella \leq 50 anni + 1 familiare che abbia sviluppato carcinoma della mammella bilaterale a qualsiasi età
- 1 familiare affetto o che abbia sviluppato carcinoma della mammella \leq 50 anni + 1 familiare affetto o che abbia sviluppato carcinoma ovarico a qualsiasi età

Oppure

- 3 familiari affetti o che abbiano sviluppato carcinoma della mammella a qualsiasi età

La consulenza genetica è quindi volta all'identificazione e alla gestione degli individui ad aumentato rischio genetico. Per un corretto inquadramento diagnostico i pazienti vengono inviati presso un centro di genetica nell'ambito della regione Lazio essendo ancora in fase di realizzazione la convenzione con il centro di genetica del Policlinico Umberto I° Università "La Sapienza" di Roma. Alla luce del risultato del test genetico viene formulato uno specifico rischio oncologico sulla base del quale viene indicato un appropriato programma di sorveglianza clinico-strumentale volto alla diagnosi precoce delle neoplasie attese e vengono discusse le possibilità di riduzione del rischio e le eventuali opzioni terapeutiche.

MISURE DI SORVEGLIANZA

Pur in assenza di sicure evidenze scientifiche sul vantaggio delle misure di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio è altresì vero che i programmi di sorveglianza intensiva sono in genere meglio accettati delle misure di chemioprevenzione o di chirurgia profilattica.

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

- l'età di insorgenza è spostata verso le classi più giovani (generalmente premenopausali), proprio ove i programmi di screening per la popolazione generale sono di difficile attuazione;
- il rischio all'esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore nella popolazione più giovane e i soggetti portatori di mutazione potrebbero avere anche una maggiore suscettibilità a causa della ipotizzata minor capacità di riparare i danni cellulari radioindotti;
- la riconosciuta scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;
- le caratteristiche morfobiologiche dei tumori BRCA: alta velocità di crescita con frequente riscontro di tumori intervallati nei programmi di sorveglianza ed elevata percentuale di metastasi linfonodali anche nel caso di tumori T1.

Per tutti questi motivi si ritiene che i soggetti ad alto rischio familiare necessitano di un protocollo di sorveglianza intensivo, anche prendendo in considerazione la proposta di procedure diagnostiche più costose in termine sia economici che di rischio inteso come aumento dei falsi positivi. Numerosi studi hanno dimostrato che la sensibilità della Risonanza Magnetica con mdc è largamente superiore alla mammografia, all'ecografia e alla loro combinazione nello screening nelle donne ad alto rischio. In questa fascia di donne ad alto rischio si raccomanda quindi l'esecuzione della RM con mdc con cadenza annuale. Nelle donne con età inferiore a 35 anni il controllo può essere limitato alla RM. Quando l'indagine non sia eseguibile o abbia prodotto un risultato tecnicamente inadeguato il controllo dovrà includere anche la mammografia. Dai 35 anni il controllo annuale

include RM e mammografia, utilmente alternate a intervalli semestrali. In caso di RM negativa l'ecografia non apporta guadagno diagnostico.

L'inizio della sorveglianza deve avvenire a 25 anni di età. E' indicato iniziare in età inferiore (ma non prima dei 18 anni) in presenza di storia familiare di carcinoma mammario diagnosticato prima dei 35 anni di età in un parente di primo, secondo o terzo grado. Prima dei 25 anni si ritiene sufficiente effettuare un controllo clinico-ecografico con cadenza semestrale.

Il protocollo di sorveglianza in atto presso il nostro centro è il seguente:

Fra i 25 anni e i 35 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografia mammaria semestrale
- RM annuale
- mammografia annuale (>30 anni) a bassissima dose (< 4 mGy) a giudizio del Radiologo

Fra i 35 anni e i 50 anni:

- visita clinica semestrale
- ecografia mammaria annuale (semestrale se seni densi alla mammografia)
- mammografia annuale a bassa dose (< 8mGy)
- RM annuale

Al di sopra dei 50 anni:

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

Raccomandazioni

- La sorveglianza deve iniziare entro l'età di 25 anni ed in ogni caso 10 anni prima dell'età di insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce nella famiglia (e comunque non prima dei 18 anni)
- la sorveglianza deve prevedere, sia in età premenopausale che postmenopausale, l'impiego della RM
- Sino a 35 anni di età la mammografia deve prevedere una dose ghiandolare media complessiva inferiore a 4 mGy
- Per tutti i soggetti, a partire dai 30-35 anni, deve essere prevista una regolare consulenza ginecologica per la sorveglianza ovarica
- L'inizio del programma di sorveglianza con controllo clinico ed ecografico può essere anticipato a 20 anni
- Le indagini strumentali a cadenza annuale possono essere eseguite contemporaneamente o in alternativa sfasate di 6 mesi

Pregresso trattamento radioterapico

Le donne che hanno avuto un trattamento radioterapico in età pediatrica o giovanile (con dose cumulativa maggiore o uguale a 10 Gy prima dei 30 anni; es. trattamento per linfoma di Hodgkin) hanno un rischio di ammalare di tumore della mammella nell'età compresa tra 40 e 50 anni paragonabile alle donne portatrici di variante patogenetica BRCA. In queste donne è stato dimostrato che la mammografia ha portato un importante contributo (oltre alla RM) per la presenza di tumori in situ diagnosticabili con microcalcificazioni. Pertanto si consiglia di procedere per queste donne con RM annuale a partire dai 25 anni, con aggiunta di mammografia annuale a partire dai 35 anni fino almeno ai 59 anni, e poi biennale o adottare protocolli più intensivi.

In particolare presso il nostro centro si procede secondo le seguenti linee guida:

- dai 25 ai 34 anni esame clinico ogni 6 mesi e RM annuale;
- dai 35 ai 49 anni una mammografia ed una RM annuale ed esame clinico semestrale;

- dai 50 ai 59 anni una mammografia ogni 12 mesi;
- dai 60 ai 69 anni una mammografia ogni 12-18 mesi;
- dai 70 anni in poi una mammografia ogni 24 mesi.

STRUMENTO PER LA SELEZIONE PRELIMINARE DELLE/DEI PAZIENTI

La risposta affermativa ad una delle seguenti domande ne determina l'invio al centro di Senologia presso l'Ospedale

- 1) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- 2) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella; figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui uno diagnosticato entro l'età dei 50 anni?
- 3) Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- 4) Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?
- 5) Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?
- 6) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 7) Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 8) La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 9) Sua nonna materna o una sorella di sua madre ha avuto un tumore dell'ovaio? Se sì c'è in famiglia un altro caso, inclusa lei stessa, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?
- 10) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?
- 11) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?
- 12) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 1 caso di tumore della mammella bilaterale?
- 13) Ci sono stati 3 o più casi di tumore della mammella nella sua famiglia?

CRITERI PER L'INVIO DIRETTO ALLA CONSULENZA GENETICA

Persona con storia personale di:

- Tumore della mammella diagnosticato entro i 35 anni
- Tumore della mammella Triplo Negativo diagnosticato entro i 60 anni
- tumore mammella maschile
- due tumori della mammella indipendenti (esclusa recidiva) nella stessa donna, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
- tumore dell'ovaio epiteliale, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale.

Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogenetica dei geni BRCA1, BRCA2 o di altri geni di alto rischio per tumore mammario

CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA DA PARTE DEI CENTRI DI SENOLOGIA

Storia personale di:

- CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni se con storia familiare non informativa*
- CO epiteliale non mucinoso e non borderline, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale
- CMM
- CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
- CM e CO
- CMTN entro i 60 anni

Storia personale di CO (qualunque istotipo) e storia familiare (in parenti di 1° e 2° grado) di:

- CM a qualsiasi età
- CO a qualsiasi età
- CMB o CMI, almeno uno dei quali diagnosticato entro i 50 anni
- CMTN
- CMM

STORIA PERSONALE di CM a qualsiasi età e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

- CM entro i 50 anni
- CMTN
- CMB o CMI
- CMM
- CO

VARIANTE PATOGENETICA FAMILIARE NOTA DI BRCA1 E BRCA2 O DI ALTRI GENI DI ALTO RISCHIO

SOGGETTO NON AFFETTO ma parente di 1° grado di soggetti che soddisfano i criteri soprariportati

Legenda

CM=Cancro mammella

CO=Cancro ovaio

CMB=Cancro mammella bilaterale

CMI=Cancro mammella ipsilaterale

CMM=Cancro mammella maschile

CMTN=Cancro mammella triplo negativo

Parenti di 1° grado: genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di 1° grado anche nonni e zii

Parenti di 2° grado: nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado

*Storia familiare non informativa: assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei due rami della famiglia

GESTIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE UN CARCINOMA MAMMARIO CHE PRESENTANO MUTAZIONI GENETICHE

Donne di età dai 18 ai 24 anni: un esame clinico semestrale ed ecografico annuale

Esame ecografico
Negativo → controllo annuale
Positivo → ulteriori accertamenti diagnostici

Donne di età dai 18 ai 24 anni con un familiare con diagnosi di tumore mammella inferiore a 35 anni: un esame ecografico semestrale ed un esame RM con mdc annuale possibilmente intervallati

Esame ecografico
Negativo → controllo semestrale
Positivo → ulteriori accertamenti diagnostici
Negativa → controllo annuale
Positiva → ulteriori accertamenti diagnostici

RM con mdc

Non conclusiva → ecografia
Non eseguibile → ecografia

Donne di età dai 25 ai 34 anni: una RM con mdc annuale intervallata da un esame ecografico semestrale

Negativa → controllo annuale
Positiva → ulteriori accertamenti diagnostici

RM con mdc

Non conclusiva → ecografia
Non eseguibile → ecografia e mammografia annuale

Donne di età superiore a 35 anni in poi: una RM annuale e una mammografia annuale intervallata ogni 6 mesi

Negativa → controllo annuale

Mammografia

Positiva → ecografia e/o ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia
Negativa → controllo annuale

RM con mdc

Positiva → ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia
Non eseguibile → ecografia

GESTIONE DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE UN CARCINOMA MAMMARIO CON PREGRESSO TRATTAMENTO RADIOTERAPICO IN ETA' GIOVANILE

Donne di età dai 25 ai 34 anni: un esame clinico/ecografico ogni sei mesi intervallata da una RM con mdc annuale

Negativo → controllo semestrale

Esame ecografico

Positivo → ulteriori accertamenti diagnostici
negativo → controllo annuale
Positiva → ulteriori accertamenti diagnostici

RM con mdc

Non conclusiva → ecografia
Non eseguibile → ecografia

Donne di età dai 35 anni ai 49 anni: una mammografia ogni 12 mesi intervallata ogni sei mesi da una RM annuale

Negativa → controllo annuale

Mammografia

Positiva → ecografia e/o ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia
Negativa → controllo annuale

RM con mdc

Positiva → ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva e non eseguibile → mammografia e/o ecografia

Donne di età compresa tra 50 e 59 anni: una mammografia ogni 12 mesi

Negativa → controllo annuale

Mammografia

Positiva → ecografia e/o ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia

Donne di età compresa tra 60 e 69 anni: una mammografia ogni 12-18 mesi

Negativa → controllo 12-18 mesi

Mammografia

Positiva → ecografia e/o ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia

Donne di età maggiore ai 70 anni: una mammografia ogni 24 mesi

Negativa → controllo biennale

Mammografia

Positiva → ecografia e/o ulteriori accertamenti diagnostici
Non conclusiva → ecografia

PREVENZIONE PRIMARIA

La prevenzione primaria del carcinoma mammario nei soggetti ad alto rischio familiare può essere ottenuta mediante linee di intervento che possono considerarsi complementari: la farmaco prevenzione e la chirurgia profilattica o, meglio definita chirurgia di "riduzione del rischio".

Nel nostro centro attualmente viene eseguita soltanto in casi selezionati la chirurgia profilattica.

Misure chirurgiche di riduzione del rischio

La chirurgia di riduzione del rischio (profilattica) è senz'altro la misura più efficace nel ridurre il rischio di tumore e consente un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico e tubarico e mammario.

Annessiectomia

Le donne portatrici di mutazione deleteria nei geni BRCA hanno un alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico pertanto nell'ambito di una strategia preventiva per questi soggetti si deve sempre considerare questo aspetto. L'intervento sulle ovaie ha in realtà anche una funzione di riduzione del rischio nei riguardi del carcinoma mammario.

Raccomandazioni:

-L'annessiectomia profilattica deve essere proposta a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2.

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

-L'asportazione chirurgica deve comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero.

-In considerazione del rischio residuo il dosaggio del CA125 deve comunque continuare ad essere effettuato anche dopo annesiectomia.

Mastectomia

La mastectomia bilaterale profilattica, meglio definibile come "mastectomia di riduzione del rischio" ha sempre avuto un ruolo controverso per molteplici ragioni quali: motivazioni psicosociali, insufficienza di prove circa la sua reale efficacia e per la ormai raggiunta consapevolezza che la maggior parte delle neoplasie mammarie è oggi curabile con interventi di chirurgia conservativa. In tempi recenti sono però apparsi nella letteratura alcuni lavori che hanno evidenziato nelle donne mutate sottoposte a mastectomia una evidente riduzione del rischio riguardo il carcinoma mammario; in dettaglio la riduzione dopo mastectomia bilaterale è del 90% e addirittura del 95% se abbinata ad annesiectomia. D'altra parte vanno però sottolineati anche gli aspetti negativi di questa chirurgia; in particolare si tratta di una procedura drastica e traumatica, dall'esito cosmetico generalmente discutibile che non annulla completamente il rischio e soprattutto dalle conseguenze irreversibili.

Pertanto per un corretto approccio si dovranno raggiungere precisi obiettivi:

- avere la certezza che solo le donne ad alto rischio vengano sottoposte alla mastectomia;
- avere la certezza che le donne candidate prendano una decisione stabile e consapevole;
- avere la garanzia che gli atti chirurgici ed il risultato cosmetico siano i migliori ottenibili.

Il processo metodologico atto all'ottenimento degli obiettivi dovrà obbligatoriamente prevedere i seguenti passi:

- esecuzione preliminare del test genetico;
- consulenza della candidata con un team multidisciplinare che comprenda un genetista clinico, un chirurgo ed un psicologo che fornisca un supporto anche dopo la chirurgia;
- formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione soprattutto sugli effetti negativi della chirurgia.

Raccomandazioni

- La mastectomia profilattica deve essere sempre considerata un'opzione di intervento da offrire alle donne con mutazione in un'età preferibilmente compresa tra 30 e 50 anni.
- La consulenza psicologica deve essere sempre prevista nella fase decisionale e deve essere possibile anche nei tempi successivi all'intervento.
- La chirurgia deve essere effettuata da equipe che comprendono preferibilmente un chirurgo ricostruttivo.
- Tra la richiesta della candidata ed il momento della chirurgia deve intercorrere un periodo di tempo di 4-6 mesi, al termine del quale verrà sottoposta ad una nuova consulenza definitiva.
- L'asportazione del complesso areola-capezzolo non è obbligatoria.

Nell'ambito del trattamento chirurgico il quesito fondamentale è invece, se la chirurgia conservativa, ove attuabile possa essere proposta con ragionevole sicurezza anche nelle donne ad alto rischio familiare. Possiamo dedurre dai dati della letteratura che non si evidenziano significative differenze in termini di recidiva locale tra i soggetti a rischio e la popolazione generale mentre si osserva una elevata incidenza di tumore controlaterale pari al 35-40% di tutti i casi già trattati in precedenza per ca mammario.

Si capisce quindi quale importanza abbia la riduzione del rischio del tumore controlaterale per una donna ad alto rischio ed affetta da carcinoma quando si pianifica un programma terapeutico.

Consulenza Psicologica

Un risultato positivo al test genetico non rappresenta una diagnosi di cancro ma il venire a conoscenza della propria condizione di rischio può comunque condizionare l'equilibrio psicologico e la progettualità di un individuo.

La condizione psicologica delle persone che hanno ricevuto una comunicazione di rischio genetico di cancro dipende da alcuni fattori quali:

- la preoccupazione di ammalarsi di cancro;
- la paura degli esami diagnostici;
- il timore di poter trasmettere o aver trasmesso ai propri figli la mutazione responsabile della comparsa della malattia;
- il senso di responsabilità verso il partner coinvolto;
- la difficoltà di progettare il proprio futuro.

Tali reazioni sono strettamente correlate al contenuto della comunicazione ricevuta ma anche al tipo di personalità e alla percezione del rischio individuale.

appare fondamentale il ruolo dello Psicologo e il suo sostegno rivolto alla persona considerando tutti i suoi aspetti:

- percezione del rischio di ammalarsi;
- impatto e significato della proposta terapeutica;
- aspettative;

- capacità di adattamento;
- analisi delle risorse personali e sociali.

Nel nostro centro è attiva una consulenza psicologica coordinata da una psicoterapeuta mediante terapia singola e/o di gruppo.

Mario Santarelli
Coordinatore programmi di screening
ASL di Rieti

Fabrizio Liberati
Referente tumore della mammella
ASL di Rieti

MODALITA' DI INVIO DEL PEZZO OPERATORIO AL LABORATORIO DI ANATOMIA PATOLOGICA

Per garantire una corretta valutazione dei parametri morfologici, immunofenotipici e molecolari, indispensabili per la definizione del successivo protocollo terapeutico, è necessario che il campione chirurgico sia sottoposto ad un processo di fissazione immediata, adeguata e completa.

Per ottenere ciò la condizione ottimale è far sì che il campione chirurgico giunga fresco o in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% nel più breve tempo possibile (massimo entro 30 minuti dalla asportazione) al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Gli operatori coinvolti nella gestione dei tessuti neoplastici devono concordare tutti gli accorgimenti atti a garantirne una fissazione immediata, adeguata e completa, anche attraverso variazioni degli orari in cui vengono effettuati i prelievi e/o gli interventi chirurgici.

Il pezzo operatorio deve pervenire integro (non sezionato) e con gli opportuni reperi (fili di sutura, clips, ecc.) che ne permettano il corretto orientamento.

In particolare, in assenza di cute, è fondamentale che vengano posizionati almeno 3 reperi uno dei quali indicante il capezzolo.

Nel caso in cui il pezzo venga incidentalmente o necessariamente inciso si raccomanda di ricostruirlo con un punto di sutura e di segnalarlo al patologo al fine di consentire una accurata valutazione dello stato dei limiti di sezione chirurgica.

Qualora non sia possibile inviare immediatamente il campione chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica, esso va posto nel più breve tempo possibile (tassativamente entro 30 minuti dalla asportazione) in adeguato contenitore con quantità sufficiente di formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10%. Il campione chirurgico deve essere completamente immerso in una quantità di fissativo idoneo al volume del pezzo stesso. In questi casi, al fine di ottenere un'ideale fissazione del tessuto tumorale, è auspicabile che il chirurgo, d'accordo con l'anatomopatologo, effettui uno o più sezioni parallele, dello spessore massimo di 0,5 cm, dalla fascia al versante cutaneo e passanti per la lesione in modo da permettere una idonea fissazione della neoplasia mantenendo comunque l'integrità del pezzo operatorio al fine di consentire un corretto orientamento ed una accurata valutazione dei margini di sezione chirurgica.

Si raccomanda di allegare alla richiesta copia dei referti radiologici (mammografia, ecografia, RM), citologici e istologici e, se possibile, eventuali radiogrammi refertati del pezzo operatorio con giudizio sulla distanza dai margini.

In caso di lesioni non palpabili allegare sempre i radiogrammi refertati del pezzo operatorio per facilitarne il corretto campionamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Wells.C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition. 2006; 221-311.
2. Linee guida refertazione citologia mammaria proposte da SIAPEC-IAP. Pathologica 2012; 104: 172.
3. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012.
4. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012.

5. Documento di consenso del gruppo regionale patologi screening mammografico. Registro Tumori del Veneto, 2012.
6. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella della regione Emilia Romagna, 4a Ed, 2012.
7. Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte - Rete Oncologica, 2009.
8. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali – Manuale per la sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist, Ottobre 2009; 14.
9. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. Mod Pathol. 2012 Aug;25(8):1098-105.
10. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2784-2795.
11. Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, Zampirolo MG, Cimino A, Bussolati G. Vacuum-based based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. Sci Total Environ. 2010 Jul 15;408(16):3092-5.
12. Bussolati G, Chiusa L, Cimino A, D'Armento G. Tissue transfer to pathology labs: under vacuum is the safe alternative to formalin. Virchows Arch. 2008 Feb;452(2):229-31.

ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO DEL MATERIALE CHIRURGICO DELLA MAMMELLA

L'obiettivo fondamentale dell'esame macroscopico e del campionamento dei pezzi chirurgici mammari è l'identificazione e il conseguente esame istologico della lesione clinica o radiologica per la quale la paziente è giunta a intervento.

Entrambi costituiscono una tappa essenziale del referto istopatologico: un'analisi macroscopica non corretta e un campionamento errato o deficitario possono condizionare in modo cruciale la diagnosi finale, con inevitabili e potenzialmente gravi ripercussioni di ordine prognostico e terapeutico, oltre che medico-legale.

Altamente raccomandabile pertanto che tali fasi siano affidate a personale Medico dedicato o svolte sotto la supervisione di un Patologo con consolidata esperienza senologica.

ESAME MACROSCOPICO

L'esame macroscopico deve produrre una descrizione, il più possibile dettagliata, del campione chirurgico pervenuto e delle modalità con cui viene campionato.

Si compone di:

A - Esame "esterno"

Deve fornire i seguenti dati:

- le tre dimensioni del pezzo operatorio inviato
- le due dimensioni della cute quando compresa nell'exeresi (specificando l'eventuale presenza del capezzolo)
- il peso (opzionale)
- la presenza di reperi chirurgici per l'orientamento
- la consistenza, ovvero la presenza di nodularità palpabili

B - Marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china o tempere acriliche

Per i campioni da mastectomia, la marcatura può essere utile in caso di vicinanza macroscopica della lesione al margine profondo (ad es. fascia, muscolo pettorale) o alla cute (nei casi di mastectomia senza asportazione della cute sovrastante la lesione).

C - Sezionamento

Va eseguito il più precocemente possibile dal momento della ricezione in Anatomia Patologica (sia che il campione arrivi a fresco, sia che arrivi in formalina). I pezzi vanno sezionati ed immediatamente immersi in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% per consentire un'adeguata penetrazione del fissativo, senza alterarne la forma o pregiudicarne l'orientamento (vedi Allegato 1). La fissazione deve essere effettuata in formalina per un tempo non inferiore alle 24 ore per qualsiasi campione chirurgico.

Il Patologo esaminerà poi macroscopicamente ogni sezione per valutare la presenza di lesioni e le caratteristiche del tessuto. In particolare, andranno annotate nella descrizione:

- numero, dimensioni e sede (nei vari quadranti in caso di mastectomia o in relazione ai margini in caso di chirurgia conservativa) delle lesioni individuate

- distanza della lesione da cute e margine profondo (fascia o muscolo pettorale in caso di mastectomia) o dal margine di exeresi più vicino (in caso di chirurgia conservativa) opzionale
- aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, margini, eventuale riscontro macroscopico di necrosi, emorragia, calcificazioni
- nel caso di pregressa procedura agobiottica va possibilmente identificato e descritto il sito biottico
- utile, quando possibile, fotografare ogni sezione e le relative lesioni

D - Esame radiologico del materiale chirurgico

Qualora il campione sia di dimensioni tali da non poter essere incluso in toto, è raccomandabile (in particolare, per lesioni non palpabili/calcificazioni) eseguire o avere a disposizione i radiogrammi delle singole macrosezioni, onde poter campionare selettivamente le aree corrispondenti alle anomalie radiologiche.

CAMPIONAMENTO

Il campionamento per l'esame istologico può essere eseguito a fresco oppure dopo fissazione in formalina.

La tecnica di campionamento e il numero di prelievi/inclusioni necessari nel singolo caso varieranno necessariamente in funzione:

- Dimensioni del pezzo chirurgico
- Estensione e caratteristiche clinico-radiologiche della lesione: neoplasia palpabile (opacità, addensamento, distorsione) vs neoplasia non palpabile/calcificazioni

E' indispensabile che, a prescindere dalle variabili intrinseche in ogni procedura di campionamento, vengano raggiunti come obiettivi minimi assoluti:

- un'accurata misura del diametro massimo della lesione
- un dettagliato esame dello stato dei margini di sezione chirurgica e, quando possibile, la distanza microscopica della lesione da essi.

Presupposto necessario per il raggiungimento di tali obiettivi è che il campione chirurgico in esame sia unico, integro (non tagliato) o comunque ricostruibile e ben orientabile mediante reperi. E' evidente che in presenza di campioni multipli o di campione singolo giunto già sezionato e non ricostruibile, lo studio dei margini potrà risultare inaccurato o talora impossibile; allo stesso modo le dimensioni patologiche (pT) e la uni o plurifocalità ad es. di un carcinoma invasivo non potranno essere definite accuratamente (per es. tumore presente in più di 1 campione).

A - Considerazioni generali

- Per campioni di dimensioni contenute (indicativamente fino a 2 cm di asse maggiore) o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni) è preferibile l'inclusione totale in blocchi ordinari mediante prelievi sequenziali o, alternativamente, in "large blocks" (vedi Allegato 2)

- Per campioni di maggiori dimensioni, vedi paragrafo successivo (raccomandazioni specifiche)

- I margini chirurgici possono essere campionati e valutati con varie modalità (vedi Allegato 2):

- Prelievi perpendicolari in blocchi ordinari
- Prelievi perpendicolari in "large blocks" (macrosezioni)
- Prelievi "shaved" (peeling)

- Biopsie separate della cavità chirurgica/letto chirurgico

- In caso di lesioni multiple macroscopicamente sospette, ciascuna di esse andrà campionata; buona norma campionare anche il tessuto apparentemente sano interposto per verificare istologicamente che le lesioni siano effettivamente separate.

- Quando presente, il capezzolo deve essere incluso in toto in due o più frammenti mediante taglio/i longitudinale/i, perpendicolare/i alla cute, più il prelievo di una "rondella" del tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentiranno di valutare la regione dei dotti galattofori.

- Campionamento dei linfonodi ascellari: tutti i linfonodi devono essere prelevati e inclusi in toto per esame istologico. Il loro campionamento ottimale è descritto nell'Allegato 3.

B - Raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico

- Nodulesctomie/Biopsie chirurgiche "diagnostiche"
- Escissioni Terapeutiche/Quadrantectomie (Chirurgia mammaria conservativa)

• Come già indicato (vedi sopra), quando le dimensioni del pezzo asportato lo consentono o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni) la procedura ottimale è l'inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali o in "large blocks" (macrosezioni). In caso di campionamento sequenziale in blocchi ordinari l'estensione della lesione viene definita moltiplicando il numero di livelli consecutivi che la comprendono per lo spessore dei livelli.

Qualora ciò non sia possibile, è altamente raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo e/o delle fette macro ottenute dopo sezionamento ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche. Per una corretta ricostruzione spaziale della lesione e valutazione della sua estensione, è opportuno che il campionamento delle aree selezionate sia comunque condotto con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o in "large blocks" (macrosezioni).

Nei casi con diagnosi preoperatoria di DCIS o con sospetto di DCIS (calcificazioni) – in cui le dimensioni radiologiche spesso "sottostimano" la reale estensione della lesione – è opportuno che il campionamento comprenda le estremità (ad es. prossimale e distale) del target radiologico ma anche il tessuto apparentemente sano circostante; per un'utile correlazione radio-istologica i siti di campionamento potranno essere riportati sulla lastra mediante pennarello o altri marker. Per quanto concerne la valutazione dei margini di exeresi, il campionamento dovrà necessariamente comprendere il punto di minor distanza tra anomalia mammografica e margine di resezione. Sono altresì indicati ulteriori campionamenti mirati delle rimanenti superfici di exeresi. In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell'esame microscopico, i blocchi paraffinati potranno essere radiografati per confermare la presenza del target radiologico e allestire nuove sezioni a livelli più profondi.

• In caso di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (in particolare, DCIS) qualora il campionamento sia effettuato con tecnica non sequenziale o senza macrosezioni, la valutazione dell'estensione tumorale potrà essere solo approssimativa, tenendo conto del numero di blocchi/inclusioni coinvolti.

• In caso di lesioni palpabili o visibili macroscopicamente, il campionamento potrà essere mirato ed effettuato mediante prelievi in blocchi radiali ("radial block") secondo i piani ortogonali dello spazio (superiore-inferiore, mediale-laterale, superficiale-profondo). In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un'unica inclusione; per interventi più ampi sarà necessario utilizzare più inclusioni, campionando separatamente i vari margini. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

• Se vengono inviati più pezzi chirurgici separati, le dimensioni reali della/e lesione/i potranno essere ricostruite solo se i pezzi sono tra loro orientati reciprocamente. In ogni caso, è buona norma misurare la/e lesione/i in ogni pezzo giunto separato.

• In caso di interventi conservativi post-agobiopsia o post-biopsia chirurgica diagnostica, qualora non si proceda all'inclusione totale, è indispensabile campionare in modo mirato (preferibilmente sempre con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o macrosezioni) la zona del pregresso sito biotico ed il tessuto circostante.

Ulteriori prelievi andranno effettuati sul parenchima a distanza e sui margini di escissione.

- Allargamenti (Ri-escissioni)

• Il pezzo chirurgico di un allargamento o ri-escissione per margini positivi, deve essere orientato per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i ed effettuare lo studio dello stato del/i nuovo/i margine/i della ri-escissione.

• Nel caso si rilevi ancora tumore nel tessuto dell'allargamento la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell'escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo sarà possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si potrà valutare se si tratta di lesione singola o multifocale.

- Mastectomia

• Ogni lesione neoplastica, quando le dimensioni lo consentono, va campionata con almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico. Eventuali rapporti del tumore con cute, capezzolo e fascia/muscolo pettorale vanno valutati mediante prelievi mirati. Devono essere inoltre prelevate tutte le lesioni macroscopicamente sospette, specificandone la

topografia. Buona norma effettuare alcuni prelievi random, su ogni quadrante, anche in caso di tessuto apparentemente indenne.

- Come per gli interventi conservativi di grandi dimensioni (vedi sopra), in caso di mastectomie effettuate per lesioni non palpabili/non visibili (in genere DCIS) si raccomanda il campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche (in genere calcificazioni) rilevate ai radiogrammi delle fette da sezionamento macroscopico. Qualora ciò non sia possibile, è indispensabile avere a disposizione almeno i referti delle precedenti indagini radiologiche, sulla scorta dei quali potranno essere selezionate le zone topografiche su cui concentrare il campionamento.

- In caso di vicinanza macroscopica della lesione al margine profondo (ad es. fascia/muscolo pettorale) o superficiale (versante cutaneo nei casi di mastectomia senza asportazione della cute sovrastante la lesione) è consigliabile marcare e campionare tali margini.

- Margine areolare nella mastectomia "Nipple Sparing"

Per l'esame istologico del parenchima retroareolare (intraoperatorio e/o definitivo), è necessario che il chirurgo invii separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio. Tale frammento (di spessore 0,5 – 1 cm) va marcato sul versante verso il capezzolo ("vero margine") con filo-repere o con clip metallica. L'esame del parenchima retroareolare può essere eseguito durante l'intervento chirurgico come esame intraoperatorio (biopsia intraoperatoria al congelatore) oppure successivamente all'intervento chirurgico come esame definitivo.

Il frammento discoidale retroareolare, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) ed il versante verso il capezzolo ("vero margine") deve essere chinato.

L'esame istopatologico può essere eseguito mediante:

- sezioni coronali (perpendicolari all'asse del capezzolo) ottenute sezionando il versante verso la mammella del frammento discoidale "a piatto" (con recupero del "vero margine" mediante ulteriori sezioni sino quasi ad esaurimento del frammento).

- sezioni sagittali (parallele all'asse del capezzolo) dal versante verso il capezzolo a quello mammario, l'intero frammento discoidale va sezionato in fette di 3-5 mm di spessore, interamente incluse.

Si possono prevedere 3 sezioni al congelatore a livelli di 200-300 micron e una ulteriore sezione al definitivo del frammento/i precedentemente valutato/i oppure 4 sezioni ogni 200-300 micron per l'esame definitivo.

Esame della mammella

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

* Tratto da "Documento di Consensus sulla Nipple Sparing Mastectomy"

<http://www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf>

BIBLIOGRAFIA

1. Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition. 2006; 221-311
2. Documento di consenso del gruppo regionale patologi screening mammografico. Registro Tumori del Veneto, 2012
3. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella della regione Emilia Romagna, 4a Ed, 2012
4. Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte – Rete Oncologica, 2009
5. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012
6. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012

MARCATURA DEI MARGINI CHIRURGICI e SEZIONAMENTO DEL PEZZO

MARCATURA DEI MARGINI CHIRURGICI

Per la marcatura dei margini chirurgici occorre asciugare accuratamente il pezzo con carta assorbente/carta bibula.

Successivamente, con un pennello, si distribuisce l'inchiostro di china sulla superficie e si immerge il pezzo (o lo si cosparge) in liquido di Bouin, alternativamente in acido acetico al 10% o in alcool etilico assoluto al fine di fissare definitivamente l'inchiostro. Infine si asciuga di nuovo con carta assorbente per verificare che l'inchiostro rimanga adeso alla superficie del pezzo operatorio.

Nella tecnica di marcatura dei margini con tempere acriliche si usano colori diversi per i vari margini. Utile standardizzare la marcatura affinché lo stesso colore corrisponda sempre allo stesso margine. I colori si stendono con un pennello coprendo le superfici indicate dai reperi e avendo cura di creare margini netti tra i colori adiacenti.

SEZIONAMENTO DEL PEZZO

Le modalità di taglio possono variare in relazione alle diverse metodologie utilizzabili nel successivo campionamento. In linea generale, per i campioni di piccole-medie dimensioni (da biopsia diagnostica o da chirurgia terapeutica conservativa), il pezzo andrà sezionato con tagli seriatati a intervallo di 3-5 mm, condotti perpendicolarmente a uno degli assi spaziali (ad es. mediale-laterale) o parallelamente alla direzione capezzolo-fascia pettorale. I tagli potranno essere sub-completi (mantenendo così inalterato l'orientamento del pezzo).

Per il sezionamento dei pezzi da mastectomia, la mammella va disposta con il piano profondo rivolto verso l'alto. Si effettuano quindi sezioni parallele in senso medio-laterale a intervallo di 5 mm circa e perpendicolari alla cute, in modo che il taglio interessi il parenchima mammario a tutto spessore, lasciando integra la cute, possibilmente secondo l'asse maggiore della lesione come indicato nei referti strumentali (ecografia, mammografia). Con questo metodo sarà possibile fissare l'intera mammella in un unico contenitore, avendo cura di inserire nei tagli tra una fetta e l'altra pochi fogli di garza che aiuteranno la formalina a penetrare, impedendo alle fette di tessuto di collabire.

CAMPIONAMENTO E STUDIO DEI MARGINI

Il campionamento può avvenire in blocchi ordinari perpendicolari, separati e distinti per sezione (livello) sequenziale di prelievo: ogni sezione/livello può comprendere uno o più blocchi in relazione alle dimensioni del campione. Ciò consente una precisa collocazione topografica del singolo blocco e una ricostruzione per lo meno bidimensionale del campione. Alternativamente, è possibile utilizzare la tecnica in "large blocks" (macrosezioni), che consente di esaminare ampie parti di tessuto, conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni.

Per quanto concerne i margini di exeresi, entrambe le procedure permettono una loro corretta valutazione, con possibilità di misurare con precisione la distanza microscopica tra superficie di escissione e lesione.

Ulteriori possibili metodiche per lo studio dei margini sono:

- Tecnica dei margini shaved (peeling): dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele/tangenziali al margine e si includono dal lato del margine stesso (lato marcato con inchiostro di china). Questa modalità permette di esaminare tutta la superficie dei margini con un numero di inclusioni minore rispetto alla modalità in blocchi ordinari, ma presenta lo svantaggio di non permettere una reale valutazione del margine in quanto il blocco paraffinato deve comunque essere "sgrossato" prima di ottenere una sezione valutabile e quindi parte del margine viene persa. Inoltre, e soprattutto, con questo metodo non è possibile misurare la distanza tra il margine e la lesione.

CAMPIONAMENTO DEI LINFONODI ASCELLARI

Al momento dell'esame macroscopico del pezzo chirurgico, andranno ricercati tutti i linfonodi, che potranno essere isolati sia a tessuto fresco che a fissazione avvenuta (in quest'ultimo caso la ricerca è in genere facilitata). Importante cercare di eliminare il più possibile il grasso che circonda il linfonodo, al fine di facilitarne la processazione.

Ogni linfonodo macroscopicamente "negativo" deve essere incluso in toto. Il campionamento deve garantire il riconoscimento di tutte le macrometastasi (> 2 mm). Quindi, quando le dimensioni lo consentono, ciascun linfonodo va sezionato con tagli sottili (mm 2 circa) effettuati lungo l'asse maggiore. Linfonodi di piccole dimensioni possono essere inclusi in singolo blocco. L'inclusione di più linfonodi o di un linfonodo singolo in più parti deve essere descritta in modo da rendere possibile la ricostruzione del numero reale dei linfonodi all'esame microscopico.

Per i linfonodi macroscopicamente metastatici raccomandabile il prelievo di qualsiasi area sospetta per infiltrazione extralinfonodale.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER IL LINFONODO SENTINELLA

PREMESSA E OBIETTIVI

L'esame intraoperatorio non dovrebbe essere richiesto nel caso in cui sia previsto il trattamento chirurgico in due tempi.

La possibilità di diagnosticare micrometastasi e ITC aumenta con l'aumentare del numero di sezioni esaminate (Weaver et al. Am J Surg Pathol 2009; 33:1583-1589) e l'utilizzo routinario o meno della immunohistochimica (IHC) per le citocheratine.

Le "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis" danno le seguenti indicazioni:

- a. metodo di processazione minimo: individuazione delle metastasi > 2 mm;
- b. metodo di processazione ottimale: individuazione delle micrometastasi;
- c. metodo di processazione per l'individuazione delle ITC: "multistep sectioning" e procedure di immunohistochimica.

METODO DI INVIO

Ogni singolo LS deve essere posto in idoneo contenitore, etichettato ed inviato immediatamente al laboratorio di Anatomia Patologica. Nel caso non fosse possibile, il prelievo va conservato in adeguato quantitativo di formalina neutra tamponata al 10%.

RIDUZIONE MACROSCOPICA

I linfonodi con diametro > 5 mm, vanno sezionati lungo l'asse minore, ad intervalli di circa 1-2 mm, per una più esaustiva valutazione della capsula e del seno marginale (sede preferenziale di ITC), ed inclusi in toto, possibilmente in un'unica biocassetta, avendo l'accortezza di poggiare le superfici di taglio così ottenute, sempre nel medesimo verso (eventualmente anche con l'ausilio di spugnette). Tale materiale deve esser incluso dal tecnico rispettando l'orientamento delle sezioni effettuate dal patologo (Weaver et al., Modern Pathology 2010;23:S26-S32).

I LS di diametro < 5 mm vanno tagliati a metà in senso longitudinale e inclusi interamente. Affinché il taglio del linfonodo risulti facilitato, si consiglia di lasciarlo fissare per circa 2 ore, dopo aver eliminato il tessuto adiposo periferico, avendo cura di non lacerare la capsula. E' consigliabile appoggiare su spugna le sezioni di linfonodo ottenute.

MODALITÀ DI ESECUZIONE

Sono previste quattro modalità di esame dei linfonodi:

1. Esame esclusivamente in paraffina: il LS è fissato in formalina ed incluso in paraffina.
2. Esame esclusivamente criostatico: il LS viene esaurito durante l'esame intraoperatorio su sezioni criostatiche.
3. Esame ibrido: in parte criostatato ed in parte fissato in formalina ed incluso in paraffina.

4. Esame mediante analisi molecolare

ESAME IBRIDO

In parte criostatico ed in parte su tessuto in paraffina: il LS, giunto al laboratorio di Anatomia Patologica immediatamente dopo l'asportazione e non fissato, è sezionato seguendo le procedure descritte, e congelato in toto. Al termine dell'esame intraoperatorio il tessuto linfonodale rimanente viene fissato in formalina neutra tamponata al 10%, incluso in paraffina ed esaminato secondo le modalità descritte.

Va inoltre formalizzato che seguirà la diagnosi definitiva al completamento delle procedure.

Se il LS è positivo per metastasi al criostato è sufficiente un solo preparato in E&E all'esame definitivo.

ALLEGATO 5: TERAPIA NEOADIUVANTE

VALUTAZIONE MACROSCOPICA E CAMPIONAMENTO

L'identificazione di una neoplasia dopo terapia neoadiuvante può essere assai difficoltosa qualora vi sia una risposta clinico-strumentale completa al trattamento. Altamente raccomandabile pertanto, prima di iniziare una terapia neoadiuvante, che la lesione in oggetto venga marcata (clip metallica o tatuaggio cutaneo) in modo da renderne possibile la successiva localizzazione. In assenza di marcatura indispensabili i dati radiologici (in particolare RM).

Tenendo in debito conto il tipo di risposta alla terapia, le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le comuni quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie (vedi sopra).

A) Qualora la neoplasia sia ancora visibile (risposta patologica assente) si procede secondo le indicazioni usuali per lesione maligna.

B) Nei casi di risposta clinico-strumentale parziale il residuo di malattia può apparire nodulare, parzialmente sclerotico, o a focolai multipli che contornano un'area edematosa e/o sclerotica. Alla palpazione i residui neoplastici hanno consistenza soffice.

Vanno descritte, misurate e campionate tutte le lesioni evidenti: se il residuo è inferiore a cm 3 va incluso in toto, se superiore a cm 3 viene consigliato ampio campionamento (possibilmente con inclusione in toto dell'area sospetta).

Occorre sempre registrare la distanza dai margini chirurgici di resezione.

C) Nei casi con risposta clinico-strumentale completa l'identificazione del letto tumorale può essere difficoltosa. Di solito non si riconoscono noduli, ma piuttosto un'area a contorni mal definiti, centralmente di aspetto edematoso e/o fibroso. È quindi necessario il campionamento di tutta la zona individuata, previa sua misurazione nelle due dimensioni, con sezioni contigue di 3-5 mm.

In caso di posizionamento di repere va analogamente prelevata tutta l'area adiacente a esso. Utile ricordare che le microcalcificazioni associate alla neoplasia non scompaiono dopo chemioterapia, pertanto anche la radiografia del pezzo operatorio può facilitare il riconoscimento dell'area da campionare. In assenza di repere è altamente raccomandabile effettuare i prelievi con l'ausilio di radiogrammi (calcificazioni) o sulla scorta dei dati RM pre- e post-terapia. Per lesioni multifocali la procedura del campionamento deve essere eseguita su tutte le aree individuate. In ogni caso vanno prelevati i margini tra lesione residua ed il parenchima adiacente ad essa.

Se presente, campionare la cute sovrastante il letto tumorale in caso di risposta clinico-strumentale completa o sovrastante la neoplasia in caso di risposta patologica assente o risposta clinico-strumentale parziale, effettuando, se possibile, sezioni in continuità con la neoplasia.

CHECK LIST DIAGNOSI MICROSCOPICA CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE

- Istotipo (sec. WHO 2012):
- Grado istologico (sec. Elston et al. 1991):
- Mitosi: #/10 HPF score # (diametro del campo #)
- Pleomorfismo nucleare: score #
- Formazione di tubuli: score #
- Invasione vascolare peritumorale (non evidente, presente):

- Invasione vascolare peritumorale massiva (OPZIONALE):
- Invasione perineurale peritumorale (OPZIONALE):
- Focolai multipli di carcinoma invasivo (focolai distinti separati da parenchima sano):
- Carcinoma in situ peritumorale*: (% , istotipo, grado nucleare), segnalare la presenza di estesa componente intraduttale (quando CDIS >25%)
- Presenza o assenza di necrosi (OPZIONALE) (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale)
- Carcinoma in situ intratumorale (OPZIONALE)
- Dimensioni microscopiche della componente invasiva
- Dimensioni totali (componente invasiva più componente in situ):
- Sede:
- Capezzolo, quadrante sottoareolare, cute e parete toracica
- Microcalcificazioni (stromali/endoluminali)
- Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:
 - 1) MARGINE POSITIVO (presenza di china sulla lesione), specificando:
 - a) di quale margine/i si tratta,
 - b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione,
 - c) la dimensione dell' estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm
 - d) l' eventuale presenza di componente in situ sul margine
 - 2) MARGINE/I INDENNE/I DA INVASIONE (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione dai margini campionati se a meno di 1 cm (compresa la distanza dall' eventuale componente in situ)
- Parenchima esente da neoplasia
- Staging (pT sec. TNM 2017 VII edizione).

CHECK LIST DIAGNOSI MICROSCOPICA CARCINOMA MAMMARIO IN SITU

- Tipo di neoplasia:
 - 1 • Classificazione DICS sec. WHO 2012
 - 2 • Sede:
 - 3 • Istotipo prevalente:
- Calcificazioni valutate microscopicamente:
- Necrosi: (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale):
- 4 • Estensione massima misurabile microscopicamente:mm
- Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:
 - 1) MARGINE POSITIVO (presenza di china sulla lesione), specificando:
 - a) di quale margine/i si tratta,
 - b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo c) la dimensione dell' estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm
 - 2) MARGINE/I INDENNE/I DA INVASIONE (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione da tutti i margini campionati se a meno di 1 cm
- 5 • Microinvasione (<= 1 mm): assente/presente e specificare se sono multipli
- 6 • Grading nucleare (sec. WHO 2012)
- 7 • Altre lesioni.

REFERTAZIONE dei FATTORI PROGNOSTICO/PREDITTIVI determinati con METODICA IMMUNOISTOCHEMICA

La ricerca immunocitochimica dei recettori per gli estrogeni (clone # ditta #): è risultata # nel #% delle cellule neoplastiche

La ricerca immunocitochimica dei recettori per il progesterone (clone #, ditta #): è risultata # nel #% delle cellule neoplastiche

L' anticorpo anti-Ki67 (clone #, ditta #) è positivo nel # % delle cellule neoplastiche

La reazione immunocitochimica con anticorpo anti c-erbB2 oncoproteina (clone-kit-ditta) è risultata (sec. ASCO-CAP 2018):

1) POSITIVA (score 3+)

Colorazione della membrana cellulare completa ed intensa nel > 10% delle cellule di carcinoma invasivo (indicare la %)

2) EQUIVOCA (score 2+)

-colorazione della membrana cellulare completa, debole-moderata, in >10% delle cellule di carcinoma invasivo *

*Tenere presente che raramente si possono osservare le seguenti positività, per le quali è prudentiale dare uno score 2+ ed inviare in ISH:

-colorazione della membrana cellulare incompleta (baso-laterale o laterale), moderata/intensa in >10% delle cellule di carcinoma invasivo (RARO, ISTOTIPO MICROPAPILLARE)

-colorazione della membrana cellulare completa, intensa, nel 10% o meno delle cellule di carcinoma invasivo (RARO)

3) NEGATIVA (score 1+)

Colorazione della membrana cellulare incompleta, debole/appena percettibile in >10% delle cellule di carcinoma invasivo (indicare la %)

4) NEGATIVA (score 0)

Assenza di colorazione della membrana cellulare delle cellule di carcinoma invasivo, o colorazione della membrana cellulare incompleta debolissima/appena percettibile nel 10% o meno delle cellule di carcinoma invasivo.

5) INDETERMINATA

La valutazione dei recettori ormonali (ER e PgR) nel carcinoma duttale in situ è opzionale.

LINFONODO SENTINELLA

Linfonodo "sentinella" (esaminato sec. protocollo su sezioni criostatiche condotte ad intervalli di 250-500 micron con parziale consumo del materiale biologico e successiva introduzione in formalina.

Dal materiale residuo incluso in paraffina si ottengono ulteriori sezioni ad intervalli di 250-500 micron di cui una sezione colorata in E/E e la successiva in "bianco" per eventuale immunistochemica con citocheratine.

Il referto microscopico dovrebbe comprendere:

- il numero totale dei SN ricevuti e quindi esaminati
- metastasi macroscopica se presente
- il numero di linfonodi con malattia metastatica
- l'entità dell'interessamento metastatico espresso in mm, soprattutto per le micrometastasi, e con le categorie

pN del TNM VIII edizione 2017.

- Se si osservano diversi foci metastatici all'interno di un linfonodo, dovrebbe essere preso in considerazione il più ampio. Usando le categorie del TNM VIII edizione 2017 deve essere usato il suffisso (sn) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).
- Esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della E&E o dell'immunistochemica con anticorpi anti-pancitocheratina.
- le cellule isolate tumorali (ITC), se riscontrate, vanno riportate nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.

LINFONODI ASCELLARI

- Numero totale di linfonodi esaminati: #
- Numero di linfonodi metastatici: #
- Estensione extracapsulare: #
- Linfonodi-Staging (pN sec. TNM VIII edizione 2017): #

REFERTAZIONE MICROSCOPICA

POST CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE o TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA (TSP)

Sull'agobiopsia che precede il trattamento chemioterapico neoadiuvante o TSP vanno riportati:

1. Numero di frustoli diagnostici

2. Istotipo
3. Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare)
4. Presenza o assenza di invasione vascolare
5. Presenza di carcinoma in situ
6. ER, PgR, Ki-67 ed HER2
7. In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica.

Per il pezzo operatorio post chemioterapia neoadiuvante o terapia sistemica primaria (TSP) la check-list diagnostica microscopica è sovrapponibile a quella per il carcinoma invasivo con le seguenti integrazioni ed indicazioni:

Dimensioni della neoplasia residua, se focolai multipli si considerano le dimensioni del principale e si appone il suffisso (m) per definire la neoplasia residua.

In caso di mancata risposta patologica alla terapia la dimensione della neoplasia ed il quadro istologico risultano pressochè inalterati.

In caso di risposta patologica parziale, le modificazioni istologiche possono essere di grado variabile; la maggior parte dei carcinomi mostra una ridotta cellularità, con nidi di cellule neoplastiche più o meno cellulati sparsi nel contesto del letto tumorale. Spesso gli unici residui neoplastici si possono riscontrare negli spazi linfatici. È importante segnalare quest'ultimo aspetto poiché è associato ad un maggior rischio di recidiva.

Nel caso di una risposta patologica completa il quadro morfologico è caratterizzato da tessuto connettivo edematoso, vascolarizzato, con flogosi cronica ed infiltrato macrofagico. Nei casi più difficili l'uso della colorazione immunistochemica con anticorpi anti-pancitocheratina è utile per differenziare gli istiociti da eventuali cellule epiteliali maligne residue.

Solitamente le forme di carcinoma in situ appaiono più resistenti alla terapia e quindi focolai possono essere riscontrati anche in assenza di una componente invasiva.

Se sono presenti foci invasivi multipli residui separati da stroma lasso fibro-elastotico o mixoide con eventuale presenza di foci di necrosi, si considerano le dimensioni del focolaio di maggiori dimensioni aggiungendo il suffisso (m) al T nella stadiazione. Qualora non vi siano focolai residui di carcinoma invasivo l'area di regressione fibrosa deve essere misurata tenendo conto anche dell'eventuale posizionamento dei reperi pre-operatori. L'utilizzo di anticorpi anti-CK può essere utile per confermare l'assenza di tumore residuo e quindi una risposta patologica completa (pCR).

La cellularità tumorale residua è espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibroso e valutata comparando il campione chirurgico post-TSP con le biopsie pre-TSP.

Se le biopsie pre-TSP non fossero disponibili, può essere espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibro-mixoide valutata nel campione chirurgico post-TSP.

Per una descrizione dettagliata e per il calcolo della cellularità residua, fare riferimento al sito web http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

Stato linfonodale

I linfonodi mostrano in genere ampie aree di fibrosi, associate o meno a focolai di necrosi, e abbondante infiltrato macrofagico. Queste modificazioni istologiche sono da interpretare come la risposta, indotta dalla terapia, da parte della malattia metastatica. Tuttavia la risposta completa della metastasi linfonodale può non lasciare un'evidenza istologica.

Debbono essere descritti e quantificati sia i linfonodi metastatici, sia quelli con aree di fibrosi o focolai di necrosi, sia quelli in cui i due tipi di reperti coesistono. Nei casi in cui non si evidenziano in E&E cellule neoplastiche residue può essere indicato l'utilizzo di anticorpi anti-citocheratine (AE1/AE3 o CAM 5.2) a conferma diagnostica di eventuali micrometastasi o cellule tumorali isolate residue.

Espressione di ER e PgR, Ki67 e stato di HER-2

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR, e Ki-67 e sullo stato di HER2 dopo TSP, questi parametri debbono essere determinati nuovamente sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico dopo TSP con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR).

STADIAZIONE

Il referto anatomopatologico deve essere completato con la stadiazione patologica secondo TNM VIII edizione 2017 aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.

REFERITO SULLA RISPOSTA TUMORALE

Sono stati pubblicati vari sistemi di grading per valutare la risposta neoplastica alla terapia neoadiuvante o TSP e attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico.

Di seguito viene proposto il sistema recentemente elaborato da Pinder et al. che è stato adottato dalle Linee Guida Europee 2012.

Risposta tumorale

1. Risposta tumorale completa suddivisa in:

i) assenza di carcinoma residuo

ii) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.

2. Risposta parziale alla terapia suddivisa in:

i) minimo residuo neoplastico (< 10% della totale area neoplastica)

ii) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10–50% della neoplasia

iii) residuo neoplastico > 50% del tumore, e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.

3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.

2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un downstaging legato alla chemioterapia neo-adiuvante.

3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of the Breast. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. IARC, Lyon 2012.
2. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening Diagnosis. Fourth edition. European Communities 2006.
3. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. Springer, New York, 2010.
4. Raccomandazioni AIFA/AIOM-SIAPEC 2010
5. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410; 1991
6. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 50:409-417; 2007