

# **Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore della Mammella**

**SOMMARIO**

REDAZIONE VERIFICA APPROVAZIONE .....	3
Definizione e terminologia	4
Introduzione razionale e campo di applicazione	5
Analisi del contesto	6
Obiettivi	7
Il GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare)	8-9
Inquadramento della Patologia	10-11
Percorso per segmentazione	12

REDAZIONE VERIFICA APPROVAZIONE AZIENDA

**Redazione comunità di pratica 2024**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Grosso Elisa	Dirigente Medico	SSD Oncologia	
Lojacono Giuseppe	Dirigente	SC Professioni Sanitarie	
Atzori Francesco	Sostituto Direttore	SSD Oncologia	
Atzeni Manuela	Dirigente Medico	SC Radiologia	
Zanda Jacopo	Dirigente Medico	SSUO Anatomia Patologica	
Piredda Antonella	Direttore	UO Chirurgia Sirai	
Serra Tiziane	Dirigente Medico	Centro Screening	
Caria Silvia	Dirigente Psicologo	SSD Oncologia	
Calvia Manola	Sostituto Direttore	SC Laboratorio Analisi	
Demontis Carla	Dirigente Medico	UO Cure Palliative	
Zedda Jacopo	Dirigente Medico	UO Anatomia Patologica	
Pilloni Igor	Dirigente Medico	UO Fisiatria	

**Verifica**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Cuccuru Antonello	Sostituto Direttore	SC Professioni Sanitarie	
Martis Marco	Sostituto Direttore	UO Radiologia	
Paolucci Antonino	Sostituto Direttore	SC Igiene e Sanità	

**Approvazione**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Campus Giuliana	Direttore Generale	ASL Sulcis	
Pisano Antonio	Direttore Sanitario	ASL Sulcis	

**Referente clinico**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Atzori Francesco	Sostituto Direttore	SSD Oncologia	

**Referente controllo attività**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma
Della Salda Andrea	Dirigente Medico	SC Igiene e Sanità	

**Referente Associazione pazienti oncologici**

Nominativo	Ruolo	Struttura	Firma

**Stato delle revisioni**

xxxxx

## DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA

<b>PDTA</b>	Con il termine di Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) si intende l'insieme sequenziale (da qui percorso) di azioni /interventi che una Organizzazione Sanitaria introduce (allineate alle linee guida correnti) al fine di garantire al paziente le migliori possibilità di Diagnosi, Cura e Assistenza rispetto al bisogno di salute presentato.
<b>Procedura</b>	Documento coinvolgente più strutture o più funzioni nella conduzione di un processo che ne disciplina i passi fondamentali, le responsabilità ed i collegamenti con altri processi. La procedura è a carattere prevalentemente gestionale (esempio la presente procedura)
<b>Istruzione Operativa</b>	Documento che coinvolge, di solito, una o poche funzioni di una struttura e che descrive modalità tipicamente clinico – sanitarie di un processo. Il protocollo è a carattere prevalentemente operativo

## INTRODUZIONE

### RAZIONALE

La condivisione dei percorsi clinico organizzativi costituisce un elemento fondamentale per il governo del migliore percorso di cura del paziente, sia dal punto di vista dell'efficacia e dell'efficienza delle cure, sia dal punto di vista della gestione delle risorse impiegate.

Il Percorso rappresenta uno strumento di orientamento della pratica clinica che, mediante l'adattamento alle linee guida internazionali, coinvolge e integra tutti gli operatori interessati al processo al fine di ridurre la variabilità dei comportamenti attraverso la definizione della migliore sequenza di azioni, l'esplicitazione del tempo ottimale degli interventi e il riesame dell'esperienza conseguita per il miglioramento continuo della qualità in sanità.

L'ASL Sulcis Iglesiente ha declinato i principi di cui sopra in una specifica metodologia che prevede:

**1. L'elaborazione di un percorso per ciascun regime assistenziale**, soprattutto al fine di individuare indicatori di valutazione della performance clinica e di monitoraggio di risultati maggiormente significativi e aderenti alla struttura dei flussi informativi istituzionali.

**2. L'elaborazione di un documento unitario**, articolato nel cosiddetto Ragionamento clinico-assistenziale (in cui è definita la strategia di risposta a uno specifico bisogno di salute al fine di massimizzare l'efficacia della stessa in relazione alle conoscenze e competenze espresse dalla comunità di pratica) e nel cosiddetto Percorso organizzativo (in cui il ragionamento clinico assistenziale è declinato attraverso "matrici di responsabilità" che esplicitano il "chi fa che cosa, in quali tempi, con quali strumenti").

### SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo documento nasce con lo scopo di organizzare le procedure diagnostico-terapeutiche e riabilitative e di promuovere il miglioramento continuo della qualità del percorso della paziente con tumore mammario, dalla fase diagnostica fino al percorso di riabilitazione e follow-up, prescindere dalle modalità di accesso.

Questo lavoro rappresenta una sintesi condivisa dai vari professionisti coinvolti nel trattamento della patologia, partendo dalle Linee Guida che hanno rappresentato i principali riferimenti per la sua elaborazione. Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante, follow-up, gestione delle recidive della malattia metastatica, riabilitazione, terapie palliative.

Il presente documento è soggetto a revisione periodica, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Il presente percorso definisce e dettaglia l'iter intrapreso per tutti i pazienti affetti da **"neoplasia mammaria"**, afferenti all'ASL Sulcis Iglesiente, comprensiva degli Stabilimenti Sirai di Carbonia e CTO di Iglesias, nell'ottica di favorire il coordinamento tra i servizi e le unità operative ospedaliere.

## Ambito geografico di applicazione

La Legge Regionale 11 settembre 2020, n.24 ha modificato l'assetto istituzionale del Servizio Sanitario Regionale, istituendo l'Azienda Regionale della Salute (ARES), le otto Aziende Socio-sanitarie Locali (ASL) e confermando le già esistenti, ovvero:

- ☐ Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione "G. Brotzu" (ARNAS);
- ☒ Azienda Ospedaliero - Universitaria di Cagliari (AOU CA);
- ☒ Azienda Ospedaliero - Universitaria di Sassari (AOU SS);
- ☒ Azienda Regionale dell'Emergenza e Urgenza della Sardegna (AREUS);
- ☒ Istituto Zooprofilattico della Sardegna (IZS).


L'ambito territoriale della ASL Sulcis è corrispondente ad una porzione dell'attuale Provincia del Sud Sardegna (L.R. 2/2016) e comprende 23 Comuni, con una estensione di circa 1499,67 Km<sup>2</sup>, (pari al 6,21% dell'intera superficie della Sardegna); la popolazione, secondo la rilevazione Istat del Gennaio 2021, è di circa 120.000 abitanti (7,5 % della popolazione sarda). Il territorio comprende tre aree geografiche: Sulcis, Iglesiente e le Isole di Sant'Antioco e di San Pietro, che costituiscono l'Arcipelago del Sulcis.



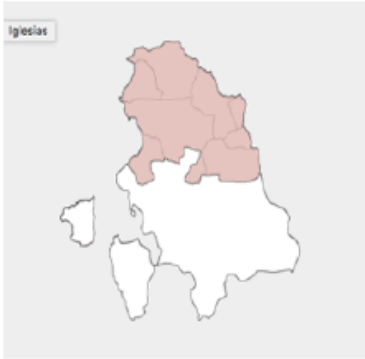
## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

L'Azienda Sanitaria Locale (ASL) n.7 del Sulcis è articolata in 3 Distretti Sanitari: Carbonia, Iglesias ed il Distretto delle Isole.


Il Distretto di Carbonia comprende 13 Comuni.

Distretto Carbonia	Comuni (abitanti)
	<p>Carbonia (26.672 abitanti)  Giba (1.909 abitanti)  Masainas (1.239 abitanti)  Narcao (3.102 abitanti)  Nuxis (1.443 abitanti)  Perdaxius (1.318 abitanti)  Piscinas (823 abitanti)  Portoscuso (4.895 abitanti)  S. Giovanni Suergiu (5.707 abitanti)  Sant'Anna Arresi (2.644 abitanti)  Santadi (3.199 abitanti)  Tratalias (993 abitanti)  Villaperuccio (1.015 abitanti)</p> <p><b>TOTALE Abitanti 54.959</b></p>

Il Distretto di Iglesias comprende 7 Comuni.

Distretto Iglesias	Comuni (abitanti)
	<p>Buggerru (1.040 abitanti)  Domusnovas (5.895 abitanti)  Fluminimaggiore (2.685 abitanti)  Gonnesa (4.751 abitanti)  Iglesias (25.493 abitanti)  Musei (1.425 abitanti)  Villamassargia (3.427 abitanti)</p> <p><b>TOTALE Abitanti 44.786</b></p>

Il Distretto delle Isole Minori comprende 3 Comuni.

<b>Distretto San Pietro e Sant'Antioco</b>	<b>Comuni (abitanti)</b>
	<p><b>Calasetta (2.803 abitanti)</b>  <b>Carloforte (5.960 abitanti)</b>  <b>Sant'Antioco (10.767 abitanti)</b></p> <p><b><i>TOTALE abitanti 19.530</i></b></p>

## OBIETTIVI

La capacità di ottenere un ottimale metodo d'integrazione delle decisioni e delle cure, mantenendo al centro le esigenze del malato, passa attraverso un complesso percorso organizzativo che si prefigge come obiettivi specifici di:

- garantire alle pazienti affette da neoplasia mammaria un'efficace presa in carico multidisciplinare, secondo le migliori evidenze disponibili, basati sui principi dell'EBM (Evidence Based Medicine) e dell'EBP (Evidence Based Prevention).
  - perfezionare gli aspetti informativi e comunicativi con i pazienti, a cui saranno garantiti:
  - comprensione del percorso di diagnosi e cura per una partecipazione attiva e consapevole alle scelte di trattamento
  - sinergia e integrazione tra le varie fasi, con particolare attenzione agli aspetti organizzativi
  - accompagnamento e attenzione ai bisogni aggiuntivi
- razionalizzare e rendere omogeneo il percorso diagnostico e terapeutico
- migliorare e facilitare l'accesso ai servizi di diagnosi e cura, anche con l'interazione dei servizi di diagnosi e cura di altre strutture e servizi extra aziendali, compresi MMG (Medico di Medicina Generale) e servizi territoriali
- offrire un percorso integrato e di qualità che garantisca la presa in carico assistenziale dei pazienti, riduca e standardizzi i tempi dell'iter diagnostico- terapeutico, fissando gli



standard aziendali

- monitorare la qualità dei trattamenti attraverso l'identificazione, la raccolta e l'analisi di indicatori di processo e di esito

### **Criteri di ingresso:**

- Sospetto o diagnosi di tumore della mammella

### **Criteri di uscita:**

- Invio del paziente in altro centro per studio clinico o altra terapia non erogabile presso la nostra Azienda
- Affidamento del paziente ai servizi territoriali di cure palliative prossimi al domicilio
- Decesso
- Riaffidamento del paziente al MMG di riferimento al termine del follow up oncologico

### **Gruppo Interdisciplinare di Cura oncologico (GIC)**

I Gruppi Interdisciplinari di Cura oncologici sono gruppi di lavoro, che si riuniscono a cadenze regolari (anche settimanali per i GIC a maggior casistica), composti da specialisti afferenti a varie aree (quali ad esempio l'oncologo, il chirurgo oncologo, il radioterapista, l'anatomopatologo, ecc), che contribuiscono alla definizione e alla attuazione del percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo dei pazienti oncologici, nel rispetto dell'Evidence Based Medicine.

I GIC svolgono compiti clinici, tecnico-scientifici ed organizzativi, che riguardano tutte le attività direttamente connesse con il paziente e la sua patologia, oltre a funzioni legate allo sviluppo ed al miglioramento delle modalità di interazione tra i professionisti. In tale ottica, i GIC rappresentano il tipico esempio di confronto multidisciplinare e condiviso, finalizzato ad offrire ad ogni singolo paziente oncologico il percorso migliore e più appropriato di diagnosi e cura.

La neoplasia mammaria costituisce una patologia oncologica, la cui diagnosi e trattamento richiede un alto livello di expertise e un notevole impegno per i sistemi ospedalieri. Per poter rispondere ai challenge sempre nuovi che questa patologia impone è necessaria la condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA). Nell'ambito di tali processi vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. In ASL Sulcis è attivo un gruppo multidisciplinare (TMD) inerente la Patologia Neoplastica Mammaria che considera l'approccio multidisciplinare come un cardine imprescindibile del percorso di cura di queste pazienti e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le risorse presenti in Azienda, al fine di garantire a tutti i pazienti la migliore cura, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi

## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

alle terapie oncologiche attive, alla riabilitazione, fino alle eventuali necessità di cure palliative o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA.

### **COMPONENTI**

Componenti effettivi del TMD/GIC (core team):

- Anatomo Patologo
- Oncologo Medico
- Chirurgo Senologo
- Radiologo
- Medico Nucleare\*
- Radioterapista\*
- Infermiere Case Manager
- Psiconcologo

Partecipano al TMD/GIC, su chiamata del coordinatore:

Anestesista

- Genetista
- Farmacista
- Fisiatra
- Palliativista
- Chirurgo Plastico\*\*
- Personale CAS
- Altro Specialista (su problematiche definite)

**\*Specialisti ARNAS Brotzu**

**\*\*Specialista AOU Cagliari**

Il GIC si riunisce, generalmente ogni due settimane, di mercoledì pomeriggio dalle ore 14.30, presso la sala riunioni dell'Osp. Sirai per discutere tutti i nuovi casi di pazienti con neoplasia mammaria e stabilire l'iter diagnostico terapeutico ed assistenziale più appropriato.

La valutazione multidisciplinare che precede ogni snodo critico del percorso di cura deve essere documentata in cartella e costituisce un elemento qualificante, risultando strategica per pianificare tempi e modalità efficaci della presa in carico di queste pazienti.

Qualora sia funzionale all'organizzazione del percorso è raccomandata la partecipazione alle riunioni sia del Personale infermieristico di reparto, per le problematiche assistenziali, che del Centro Accoglienza e Servizi (CAS), per una migliore integrazione delle fasi successive.

### **Psiconcologo**

L'intervento psicologico è mirato a favorire il processo di accettazione e adattamento alla patologia, facilitando la relazione terapeutica con l'equipe curante, sostenendo il paziente sul piano emotivo, promuovendo l'assunzione di responsabilità individuale nel processo decisionale, ma contemporaneamente, sostenendo l'assunzione delle responsabilità di cura da parte dell'equipe.

L'obiettivo generale di tali interventi è di offrire un supporto psicologico clinico in tutte le fasi del percorso diagnostico terapeutico, ridurre le situazioni di stress, elaborare stili di coping alternativi, migliorare la qualità di vita e limitare il rischio di conseguenze psicopatologiche

La metodologia si basa fondamentalmente su:

-Colloquio clinico individuale con finalità diagnostica e supportiva

-Colloquio di sostegno psicologico di gruppo a formazione omogenea

**Infermiere case manager**

Il suo ruolo è quello di miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza dell'assistenza sanitaria, basata sulla logica di coordinamento delle risorse da utilizzare per la specifica patologia, prevedendo un'assistenza di tipo integrato da parte di un team multidisciplinare (Core Team), del quale l'infermiere Case Manager fa parte.

Ulteriori attribuzioni dell'infermiere case manager sono quelle di:

- Garantire un contatto telefonico di riferimento per comunicare dubbi o situazioni di emergenza
- Formare ed educare alla gestione di sintomi, complicanze, effetti collaterali, terapie domiciliari, etc
- Informare sulle risorse disponibili, sulle procedure burocratiche amministrative (es. pratiche d'invalidità)
- Concordare compatibilmente con la disponibilità del paziente-caregiver gli eventuali appuntamenti
- Facilitare l'interfaccia con i servizi, i professionisti, etc
- Dedicare tempo all'ascolto e in caso di stato di ansia o depressione coinvolgere il psicologo

## INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

### Epidemiologia

Nei prossimi decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media, dell'1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne (dati AIRTUM). Questo aumento annuo riguarderà anche i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno). In base a tali stime, nel 2023 in Italia vengono stimate 55.900 nuove diagnosi di tumori della mammella, che continua a essere di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30,0% di tutti i tumori nelle donne.

Nel 2022 sono stimati 15.000 decessi per tumore della mammella mentre sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi che si avvicina al 90%.

Nel 2022 sono state operate 1578 pazienti in Sardegna per tumore mammario, di queste, 1288 pazienti sono state ricoverate in Sardegna (il 99% residenti) e 301 fuori Regione (con un tasso di fuga del 19.1%). Nelle tabelle in basso i ricoveri nelle strutture Regionali e fuori Regione.

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

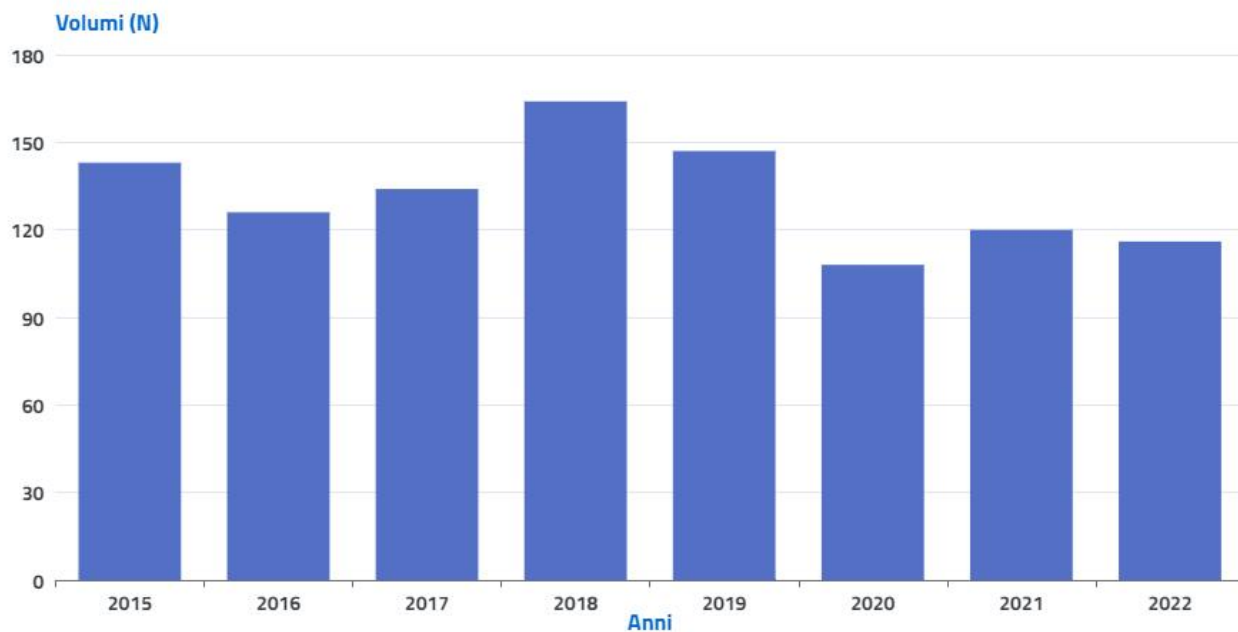
Ricoveri in strutture della Regione						
Struttura	Comune	Ricoveri totali	NON Residenti	% NON Residenti	Residenti	% Residenti
Altre Strutture		91	1	1.1%	90	98.9%
Stabilimento A. Businco	Cagliari	408	2	0.5%	406	99.5%
Stabilimento Cliniche Di San Pietro	Sassari	261	0	0.0%	261	100.0%
Policlinico Monserrato	Cagliari	200	2	1.0%	198	99.0%
Kinetika Sardegna Srl	Quartu Sant'elena	183	1	0.5%	182	99.5%
Mater Olbia Hospital	Olbia	145	5	3.4%	140	96.6%
<b>TOTALE</b>		<b>1288</b>	<b>11</b>	<b>0.9 %</b>	<b>1277</b>	<b>99.1 %</b>

Ricoveri dei Residenti in strutture fuori Regione			
Struttura	Comune	Ric. fuori Regione	% Ric. fuori Regione
Altre Strutture		107	35.5%
Istituto Europeo Di Oncologia	Milano	194	64.5%
<b>TOTALE</b>		<b>301</b>	<b>100%</b>

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

In basso il grafico rappresentante il numero di pazienti sottoposto a chirurgia per tumore mammario residenti nell'area Sulcis tra il 2015 e il 2022. Nel 2022 sono state operate 116 pazienti (dati estrapolati dal Programma Nazionale Esiti 2023).

### Provincia di Carbonia-Iglesias - Intervento chirurgico per TM mammella: volume di ricoveri (2022)



## **Screening prevenzione del carcinoma della mammella ASL Sulcis**

Le donne residenti nella Provincia di Carbonia-Iglesias di età compresa tra i 50 e i 69 anni, che sono circa 20.000, saranno invitate dal Centro Screening nell'arco di due anni, con una lettera personalizzata all'esecuzione del test con l'indicazione di giorno, ora e sede di effettuazione dell'esame. La mammografia viene eseguita gratuitamente presso l'Unità Mobile convenzionata che si sposterà nei centri periferici della provincia per favorire una maggior adesione al programma.

Le utenti con esito negativo al test di screening riceveranno un referto, con l'indicazione per la ripetizione a due anni. Le utenti risultate positive al test verranno contattate telefonicamente dagli operatori del Centro Screening che le inviteranno a sottoporsi ad ulteriori accertamenti (quali esame clinico, ecografia, risonanza magnetica, esame citologico, biopsia, ecc) con indicazione dell'appuntamento (esame di 2° livello).

Gli esami di 2° livello verranno effettuati presso il Reparto di Radiologia (Diagnostica Senologica) del Presidio Ospedaliero Sirai di Carbonia e presso la radiologia del C.T.O di Iglesias.

Nel 2024 sono state eseguite (a settembre 2024) oltre 1200 mammografie di screening.

## **Fattori di rischio e trattamento**

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. I principali fattori di rischio sono rappresentati da: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà. Malattia in stadio iniziale Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata a radioterapia o dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, viene generalmente proposto un trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata. Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita. Nelle pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo sono oggi prescrivibili in regime di rimborsabilità da parte del SSN classificatori prognostici genomici (e.s. Oncotype Dx®, Mammaprint), i quali sono indicati in pazienti a rischio intermedio di recidiva, per le quali sia quindi necessaria un'ulteriore definizione della effettiva utilità dell'aggiunta della

## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

chemioterapia adiuvante al trattamento endocrino. Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale a recettori ormonali positivi/HER2-negativo, operato, ad alto rischio di recidiva ( $\geq 4$  linfonodi ascellari positivi o 1-3 linfonodi ascellari positivi con ulteriori caratteristiche di alto rischio, quali dimensioni della neoplasia  $\geq 5$  cm e/o grado istologico 3), è oggi disponibile l'inibitore CDK 4/6 abemaciclib (per 2 anni), in associazione alla terapia endocrina adiuvante (da combinare a soppressione ovarica in caso di stato pre o peri-menopausale). Abemaciclib è rimborsato in Italia da parte del SSN. Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi o recettori ormonali negativi), è oggi disponibile, in associazione alla terapia adiuvante standard con chemioterapia associata a trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab. La terapia sistemica neoadiuvante trova invece indicazione, come trattamento iniziale e prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile), nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa) o nel carcinoma mammario operabile ad alto rischio di recidiva, anche in relazione alla possibilità di calibrare il trattamento post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Infatti, in pazienti che non hanno raggiunto la risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante, sono ad oggi disponibili diverse strategie terapeutiche post-operatorie (chemioterapia con capecitabina nella malattia triplo-negativa e l'anticorpo farmaco-coniugato trastuzumab emtansine - TDM1 nella malattia HER2-positiva). Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, è oggi disponibile l'inibitore del checkpoint immunitario PD1 pembrolizumab, in combinazione a chemioterapia neoadiuvante e successivamente proseguito come singolo agente nel setting adiuvante.

Pembrolizumab è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole. Si specifica che tale opzione terapeutica non è al momento rimborsata da parte del SSN. Infine, per le pazienti con mutazione germinale dei geni BRCA1/2 e carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio di recidiva è ad oggi disponibile nel setting post-operatorio l'agente inibitore di PARP, olaparib. Olaparib è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole. **Malattia metastatica** Nel 6-7% dei casi, il tumore alla mammella si presenta metastatico già alla diagnosi, tuttavia la maggior parte delle donne che oggi vive in Italia con carcinoma mammario metastatico (circa 37.000) ha presentato una ripresa di malattia dopo un trattamento per una forma iniziale di carcinoma mammario. Grazie ai progressi diagnostico terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale di queste pazienti con malattia metastatica è notevolmente aumentata. La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna e dei precedenti trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante. Nella malattia con recettori ormonali positivi (HR+) e HER2-negativo, l'aggiunta degli inibitori delle cicline CDK4/6 all'ormonoterapia ha dimostrato un raddoppiamento della PFS rispetto alla sola ormonoterapia sia in prima linea che nelle successive linee e in alcuni casi anche ad un vantaggio in termini di SG. Inoltre, in queste pazienti, se portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e se pre-trattate (anche con



## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

CD4/6 inibitori) è oggi rimborsato in Italia dal SSN un farmaco orale inibitore di PARP, il talazoparib, che ha dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia. Nei tumori HER2-positivi, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) associato a docetaxel in prima linea ha riportato PFS e SG superiori (sia da un punto di vista statistico che clinico) rispetto a trastuzumab e docetaxel (PFS: 18,5 vs 12,4 mesi; SG: 56,5 vs 40,8 mesi). Inoltre, in Italia è approvato e rimborsato TDM1 in pazienti andate incontro a recidiva precoce (durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab) oppure come seconda linea in pazienti in progressione dopo trattamento a base di chemioterapia con trastuzumab-pertuzumab. Ulteriori opzioni di terapia anti-HER2 sono rappresentate dall'anticorpo farmaco coniugato anti-HER2 trastuzumab deruxtecan e dall'inibitore tirosin-chinasico tucatinib. In particolare, trastuzumab deruxtecan è attualmente disponibile in Italia in classe Cnn in monoterapia per pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico o localmente avanzato non resecabile che non possano essere trattati con alcuna alternativa terapeutica autorizzata e che abbiano ricevuto uno o più precedenti regimi a base di terapia anti-HER2 per il setting metastatico. Tucatinib è rimborsato in Italia dal SSN in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico o localmente avanzato non resecabile che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2. Nei tumori metastatici triplo-negativi, nei casi di malattia aggressiva (cioè con breve intervallo libero da malattia oppure in presenza di crisi viscerale) e nelle pazienti con tumore mammario ormonosensibile che non rispondano più alla terapia ormonale, la chemioterapia rimane il gold standard. Più recentemente, nel fenotipo "triplo-negativo" l'immunoterapia (atezolizumab) aggiunta alla chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea ha dimostrato di incrementare non solo la PFS (7,5 vs 5 mesi) ma anche la SG rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con tumori PD-L1-positivi (SG: 25 vs 15 mesi) e tale trattamento è attualmente prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del SSN. Una ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dall'anticorpo farmaco-coniugato anti-TROP2 sacituzumab govitecan, attualmente rimborsato in Italia dal SSN in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o localmente avanzato non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata. Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo-negativo portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e pre-trattate, sono attualmente rimborsati da parte del SSN due agenti inibitori di PARP, olaparib e talazoparib, che hanno dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

### **Percorso per segmentazione**

- ☐ Screening senologico per Persone asintomatiche
- ☐ Diagnostico/Stadiativo per Persone con lesione mammaria
- ☐ Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase precoce
- ☐ Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase localmente avanzata

## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

- ☐ Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase metastatica
- ☐ Follow-up per Persone con patologia mammaria pregressa

## Screening senologico per Persone asintomatiche

Lo screening è una attività di prevenzione secondaria periodica rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, di ridurre la mortalità da carcinoma mammario, possibilmente con l'impiego di trattamenti meno aggressivi. La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (*digital mammography*, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen). È una procedura attualizzata dalle strutture territoriali rivolta a tutte le donne comprese nella fascia di età 50-69 anni. L'intervallo di screening è biennale.

Il piano Nazionale Italiano di Prevenzione 2005-2007 (PNP) suggerisce, inoltre, alle regioni di valutare l'estensione dell'invito alle donne con fasce di età compresa tra i 45 e i 49 anni con cadenza annuale nonché alle donne con fascia di età compresa tra i 70 e i 74 anni. Per le donne con età compresa tra i 40 e i 44 anni, invece, la mammografia andrà valutata prendendo in considerazione sia il profilo di rischio individuale che la densità del tessuto mammario.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi.

Di seguito in **Figura 1** si propone il Percorso Assistenziale cui fare riferimento. La paziente sarà contattata dalla propria ASL di residenza o dal proprio MMG, con la periodicità specifica per fascia di età sopra descritta, con un invito a praticare lo screening presso il centro di competenza identificato dalla ASL di residenza.

Le pazienti 'positive' al test di screening saranno richiamate per esami di approfondimento presso le strutture identificate dalla ASL di residenza. Gli esami di II livello includeranno, a seconda dei casi: ecografia, dettagli/ingrandimenti mammografici, RMN con mdc, prelievo con ago per citologia o istologia e verranno coordinati dal CAS (Centro Accoglienza e Servizi) che provvederà a programmare nei centri specifici gli esami di II livello (es. ARNAS Brotzu, Policlinico Universitario di Cagliari o altri centri).

Le pazienti che al termine dell'approfondimento avranno una diagnosi citologica/istologica certa o sospetta per neoplasia mammaria saranno presi in carico dal GIC specifico per la patologia tumorale mammaria per il percorso Diagnostico/Stadiativo e, eventualmente, Terapeutico.

## **RAGIONAMENTO CLINICO**

Viene sinteticamente descritto in sequenza, tramite FLOW CHART, senza vincoli di luogo (regime o reparto) o tempo di ciò che deve essere fatto (iter diagnostico terapeutico). I contenuti sono AZIONI (□) E SNODI DECISIONALI (<>)

### **FLOW CHART FASE I - DIAGNOSI**

**Figura 1. Percorso di Screening Senologico per Persone Asintomatiche**



### Percorso diagnostico/stadiativo per persone con lesione mammaria

Donne e uomini di almeno 18 anni, con una lesione mammaria di incerta natura e/o con sintomi ad essa collegati (es. secrezione dal capezzolo, dolore mammario) afferiranno autonomamente od opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di I o II livello per la gestione diagnostico-terapeutica del caso attraverso il CAS. I casi accertati andranno poi indirizzati al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale mammaria.

Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato alla patologia mammaria entro 7 giorni dalla prenotazione.

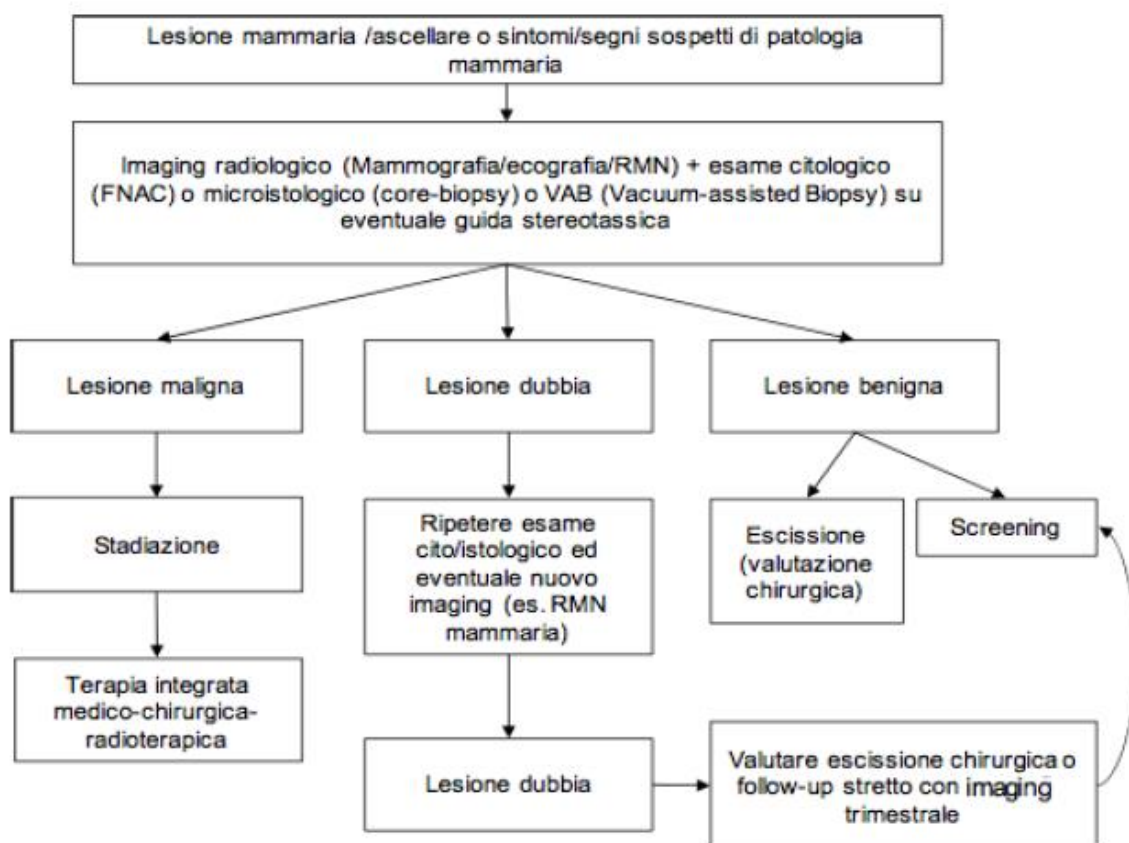
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (chirurgo senologo, radiologo, radiologo interventista, genetista, anatomo-patologo, oncologo, radioterapista e psiconcologo).

L'infermiere Case-Manager del CAS incaricato dal GIC si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi, in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GIC, le pazienti presso altre strutture Regionali.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, le pazienti di sesso femminile e nella fascia di età appropriata saranno reindirizzate al percorso di screening per la diagnosi precoce delle malattie mammarie come previsto dalle linee guida più attuali (vedi **Figura1**). Tutti gli altri saranno reindirizzati al MMG.

I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso (vedi **Figura2**).

**Figura 2. Percorso diagnostico per Persone con nodulo mammario/sintomi di sospetto**



Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente sarà sottoposto/a agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, riportati in Figura 3, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO), sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso diversi centri Regionali (di I e II livello), su indirizzo del GIC responsabile della Presa in Carico.

### CLASSIFICAZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO IL SISTEMA TNM

Il continuo e rapido progredire conoscenze in ambito oncologico impone che i metodi di classificazione dei tumori debbano essere periodicamente rivisti e aggiornati per poter mantenere la loro utilità in ambito clinico. Questo vale ovviamente anche per il sistema TNM la cui ultima e ottava edizione è entrata nell'uso clinico nel 2017 sostituendo la precedente datata 2009. La classificazione TNM è usata solo per i carcinomi ed è applicabile sia alle forme femminili che maschili. Nel caso di tumori multipli sincroni nella stessa mammella viene classificato quello con il T più elevato. I tumori multipli bilaterali simultanei vanno invece classificati indipendentemente.

<b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b>	
<b>T = TUMORE PRIMITIVO</b>	
<b>TX</b>	tumore primitivo non definibile
<b>T0</b>	non evidenza del tumore primitivo
<b>Tis</b>	carcinoma in situ Tis (DCIS) carcinoma duttale in situ Tis (Paget) malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante
<b>T1</b>	tumore della dimensione massima fino a 2 cm T1 mi microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm T1a tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm T1b tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm T1c tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm
<b>T2</b>	tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
<b>T3</b>	tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima
<b>T4</b>	qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei) T4a estensione alla parete toracica esclusa la sola aderenza/invasione del m. pettorale T4b Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio T4c presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b T4d carcinoma infiammatorio

<b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b>	
<b>N = LINFONODI REGIONALI</b>	
<b>Nx</b>	linfonodi regionali non valutabili
<b>N0</b>	linfonodi regionali liberi da metastasi
<b>N1</b>	linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e mobili
<b>N2</b>	linfonodi ascellari omolaterali del I o II livello metastatici e clinicamente fissi tra di loro o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
<b>N2a</b>	linfonodi ascellari omolaterali metastatici e fissi tra di loro o ad altre strutture
<b>N2b</b>	metastasi linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
<b>N3</b>	metastasi ai linfonodi sottoclaveari omolaterali o ai linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
<b>N3a</b>	metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali
<b>N3b</b>	metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari
<b>N3c</b>	metastasi nei linfonodi sovraclaveari

<b>CLASSIFICAZIONE CLINICA AJCC 2017</b>	
<b>M = METASTASI A DISTANZA</b>	
<b>MX</b>	metastasi a distanza non accertabili
<b>MO</b>	non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza
<b>cM0(i+)</b>	non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi
<b>M1</b>	metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm

**NOTE**

- I carcinomi nel parenchima mammario associati con m. di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.
- La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.
- Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. La evidenziazione istologica di invasione tumorale dei linfatici del derma supporta la diagnosi ma tale caratteristica NON è richiesta per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. L'invasione tumorale dei linfatici del derma senza caratteristiche cliniche tipiche non è sufficiente per una diagnosi di carcinoma mammario infiammatorio.
- Clinicamente rilevabili = rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.
- Nella classificazione patologica i casi sottoposti a trattamento medico neoadjuvante vengono identificati anteposando la lettera y alla categoria (es: ypT2N1a) • Non clinicamente rilevabile = non rilevabile mediante esami di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico.



<b>CLASIFICAZIONE PATOLOGICA AJCC 2017 (ottava edizione)</b>	
<b>pT = TUMORE PRIMITIVO</b>	
<b>TX</b>	Il parametro T è definito con gli stessi criteri della classificazione clinica
<b>pN = LINFONODI REGIONALI</b>	
<b>pNx</b>	linfonodi regionali non possono essere definiti (es: perché precedentemente rimossi)
<b>pN0</b>	assenza di metastasi ai linfonodi regionali o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC) Se il dato è basato sulla biopsia del linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare va aggiunto (sn). <p>pN0 (i-) assenza di metastasi nei linfonodi all'istologia</p> <p>pN0 (i+) presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm</p> <p>pN0 (mol+) non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR negativa</p> <p>pN0 (mol+) RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi all'istologia o all'immunohistochimica</p>
<b>pN1</b>	micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili: <p>pN1 mi micrometastasi superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm</p> <p>pN1a metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm</p> <p>pN1b metastasi nei linfonodi mammari interni ITC escluse</p> <p>pN1c Combinazione di pN1a e pN1b</p>
<b>pN2</b>	metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari <p>pN2a metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, con almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm</p> <p>pN2b metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari</p>
<b>pN3</b>	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali <p>pN3a pN3a metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)</p> <p>pN3b metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o metastasi in più di tre linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate attraverso biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili</p> <p>pN3c metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali</p>
<b>M = METASTASI A DISTANZA</b>	
<b>pM</b>	Il parametro T è definito con gli stessi criteri della classificazione clinica



CLASIFICAZIONE IN STADI 2017			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1	N0	M0
Stadio IB	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	M0
Stadio II A	T0	N1 ml	M0
	T1	N1 mi	M0
	T2	N0	M0
Stadio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadio III A	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
Stadio III B	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
Stadio III C	Ogni T	N3	M0

**NOTE**

- Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.
- La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
- Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica dopo terapia neoadiuvante (ad esempio ypT0N0 cM0).
- M0 comprende M0(i+).

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II asintomatiche, il rischio di riscontrare metastasi a distanza mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace è talmente basso (circa 5%) che vi può essere indicazione alla sola stadiazione locoregionale (**Figura 3, pannello A**). Essa prevede una mammografia (MMX) bilaterale, eventualmente associata ad ecografia mammaria, soprattutto per le donne giovani o con necessità di ulteriore approfondimento sulla base del risultato della MMX. Soprattutto in stadio II clinico, può essere valutata l'aggiunta di una ecografia dell'addome e della RX torace.

L'esame obiettivo, un emocromo completo con formula e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità. Il dosaggio dei marcatori tumorali (CEA e CA15-3) può essere considerato prima di iniziare il trattamento programmato. In caso di alterazione, i marcatori potranno essere utilizzati per valutare l'andamento delle terapie.

La RM mammaria con mezzo di contrasto (mdc) è indicata come indagine di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario solo nelle seguenti condizioni:

1. Pazienti con mutazione germinale di BRCA1/2.
2. Forte sospetto di bilateralità tumorale (clinico, per carcinoma lobulare infiltrante alla biopsia diagnostica, multifocalità o multicentricità).
3. CUP *syndrome*.
4. Diagnosi differenziale di lesioni pericicatrizziali.
5. Valutazione preoperatoria post terapia sistemica neoadiuvante.
6. Risultati equivoci alla MMX/ecografia, se non possibile la biopsia.
7. Sospetto clinico o all'*imaging* convenzionale in donne con protesi mammarie.

L'esecuzione di esami aggiuntivi di stadiazione (TC del torace e/o TC dell'addome con mdc, scintigrafia ossea, TC o RM encefalo con mdc) è indicata in caso di positività clinica dei linfonodi ascellari e/o tumori superiori ai 5 cm (stadio II, a giudizio clinico, e stadi III e IV TNM), biologia

aggressiva (tumori HER2-positivi o Triplo-negativi), pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi (**Figura 3 Pannello A e B**). Esami endoscopici quali gastroscopia o colonscopia sono indicati solo sulla base di sospetto clinico/radiologico di metastatizzazione al tratto gastrointestinale. La PET-FDG, con o senza TC associata, è indicata solo in caso di inconclusività delle altre indagini stadiative.

L'appropriatezza delle indagini radiologiche ed endoscopiche diagnostico/stadiative è riassunta in **Tabella 1**.

**Figura 3. Percorso di Stadiazione per tumore della mammella accertato**

**Pannello A**

<p>Stadio I T1 N0 M0</p>	<p><b>Esami clinico-laboratoristici-strumentali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesi ed esame obiettivo</li> <li>• Emocromo e routine biochimica</li> <li>• Mammografia bilaterale, ecografia mammaria</li> <li>• Eventuale Risonanza Magnetica mammaria (CUP syndrome, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali)</li> <li>• Definizione anatomo-patologica di ER, PgR, c-erbB2, Ki-67, grading e istotipo</li> <li>• Counselling oncogenetico, se sospetta ereditarietà</li> <li>• Counselling oncofertilità, se paziente in età fertile che necessita di trattamenti sistemici antineoplastici</li> <li>• <u>Esami aggiuntivi se presenti sintomi di sospetto o per tumori con biologia aggressiva:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ TC del torace standard</li> <li>➢ Ecografia epatica</li> <li>➢ Scintigrafia ossea</li> <li>➢ Markers tumorali (CEA, CA 15-3)</li> <li>➢ Altri: TC torace e/o addome, RMN addome, RMN encefalo,</li> </ul> </li> </ul>
<p>Stadio IIA T0-1 N1 M0 T2 N0 M0</p>	
<p>Stadio IIB T2 N1 M0 T3 N0 M0</p>	

**Pannello B**

Stadio IIIA  
T3 N1 M0

Stadio IIIA  
T0-3 N2 M0

Stadio IIIB  
T4 N0-2 M0

Stadio IIIC  
Ogni T N3 M0

Stadio IV  
Ogni T Ogni N  
M1

**Esami clinico-laboratoristici-strumentali**

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Emocromo e routine biochimica
- Markers tumorali (CEA, CA 15-3)
- Mammografia bilaterale, ecografia mammaria
- Eventuale Risonanza Magnetica mammaria (CUP syndrome, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali,)
- Definizione anatomo-patologica di ER, PgR, c-erbB2, Ki-67, grading e istotipo
- Counselling oncogenetico, se sospetta ereditarietà
- Counselling oncofertilità, se paziente in età fertile che necessita di trattamenti sistemici antineoplastici
- TC total body con mdc
- Scintigrafia ossea
- Esami addizionali se presenti sintomi di sospetto:
  - RMN addome
  - RMN encefalo
  - esami endoscopici

**Tabella 1. Appropriatelyzza degli esami diagnostici e stadiativi**

SETTING	TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Stadio I-II TNM	Citologia/Biopsia	Appropriata
	Mammografia bilaterale	Appropriata
	Ecografia mammaria e cavi ascellari	Appropriata
	Risonanza magnetica mammaria con mdc	Appropriata in casi selezionati
	RX torace standard	Appropriata in casi selezionati
	Ecografia addominale	Appropriata in casi selezionati
	TC torace con mdc	Appropriata in casi selezionati
	TC o RM addome con mdc	Appropriata in casi selezionati
	TC o RM encefalo con mdc	Appropriata in casi selezionati
	Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
	PET-FDG/TC	Appropriata in casi selezionati
	Dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA15-3)	Appropriata prima dell'inizio dei trattamenti raccomandati
	Esami endoscopici (es. gastroscopia, colonscopia)	Appropriata in casi selezionati
Stadio III-IV TNM	Citologia/Biopsia	Appropriata
	Mammografia bilaterale	Appropriata
	Ecografia mammaria e cavi ascellari	Appropriata
	Risonanza magnetica mammaria con mdc	Appropriata in casi selezionati
	RX torace standard	Appropriata, ma preferibile TC torace
	Ecografia addominale	Appropriata, ma preferibili TC o RM addome
	TC torace con mdc	Appropriata
	TC o RM addome con mdc	Appropriata
	TC o RM encefalo con mdc	Appropriata
	Scintigrafia ossea	Appropriata
	PET-FDG con/senza TC	Appropriata in casi selezionati
	Dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA15-3)	Appropriata prima dell'inizio dei trattamenti raccomandati
	Esami endoscopici (es. gastroscopia, colonscopia)	Appropriata in casi selezionati

La terapia del tumore della mammella differisce a seconda dello stadio di malattia (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia in fase localmente avanzata non suscettibile di un approccio chirurgico radicale up-front e malattia avanzata).

I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

In caso di diagnosi istologica di carcinoma mammario localizzato (Stadio I, II e in casi selezionati il IIIA) il percorso prevede il ricorso diretto all'intervento chirurgico, che andrà eseguito entro 30-45 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa (**Figura 4A**).

Fanno eccezione i sottotipi HER2+ e Triplo-negativo che, anche se operabili, ma con dimensioni 2 cm, seguono il percorso del trattamento neoadiuvante (**Figura 5**).

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni circa dall'intervento chirurgico.

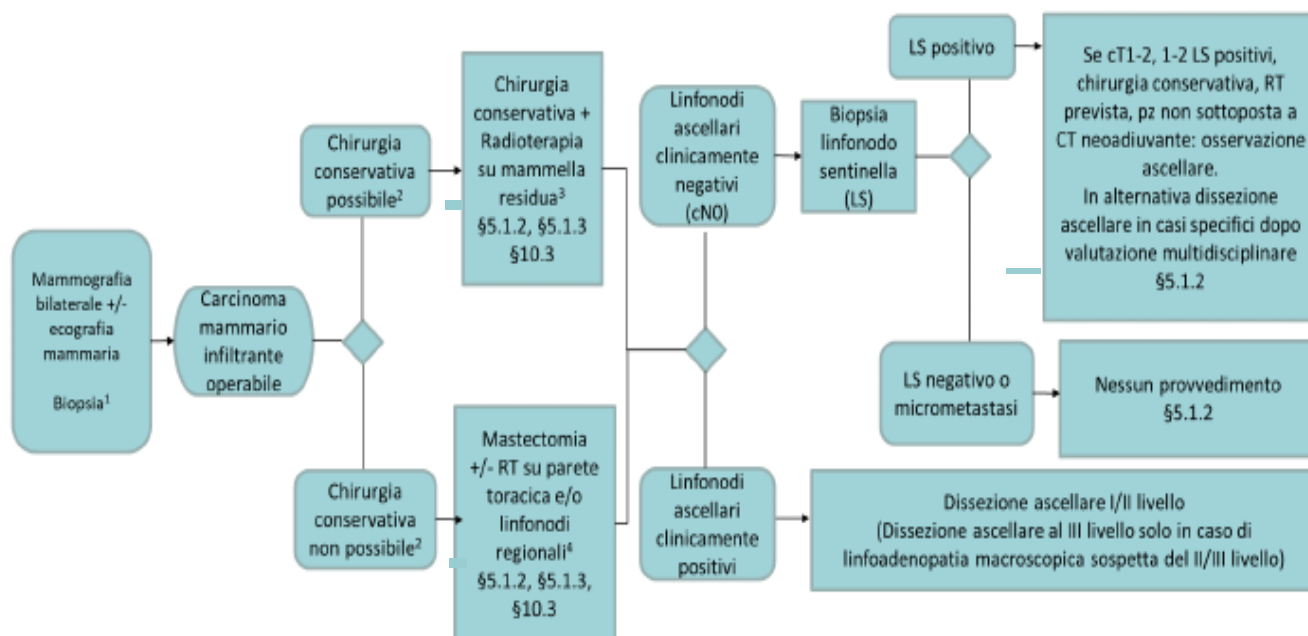
Spetterà al Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico una nuova visita, che possibilmente, dovrebbe essere erogata entro 7 giorni, in modo tale che il GOM possa pianificare il successivo percorso terapeutico o follow-up.

La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM della Presa in Carico.

L'inizio di una eventuale terapia sistemica (es. chemioterapia) dovrà avvenire entro 30-90 giorni dall'intervento chirurgico.

L'inizio della Radioterapia dovrà essere realizzato, secondo le linee guida nazionali, preferibilmente entro massimo sei mesi dall'intervento chirurgico.

La **Figura 4** sintetizza il percorso terapeutico da seguire nel caso in cui venga diagnosticato un tumore della mammella in fase precoce di malattia.



**Nota 1** - La biopsia è preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.

**Nota 2** - In base a: localizzazione, multifocalità, dimensioni del T, dimensioni mammella, preferenza della paziente, controindicazioni a RT. Se indicazione a terapia neoadiuvante vigura Figura 9.

**Nota 3** - Radioterapia standard 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni o altro frazionamento iso-equivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali

**Nota 4** - Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se: pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la chemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica (trastuzumab/pertuzumab).

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di *fattori prognostici* che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia e *fattori predittivi* di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2), nonché dei *benefici* attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.

La scelta di un'appropriata terapia per le pazienti con carcinoma mammario si basa tradizionalmente su parametri clinico-patologici prognostici (età, dimensione del tumore, presenza di metastasi linfonodali e grado istologico), oltre a fattori biologici predittivi di risposta al trattamento (ER/PgR e HER2). La combinazione di questi fattori negli algoritmi decisionali può supportare il clinico nella scelta delle diverse opzioni di trattamento. In considerazione dell'elevato valore prognostico dello stato dei linfonodi ascellari e del loro ruolo nella recente definizione della categoria di pazienti a rischio elevato di recidiva, si rammenta l'importanza di una corretta stadiazione linfonodale ascellare ai fini di una appropriata scelta della terapia adiuvante.

Per la Radioterapia adiuvante la scelta del frazionamento e dei volumi da irradiare deve seguire le correnti linee guida. Le attuali tendenze prevedono un sempre maggiore utilizzo di schemi di Radioterapia ipofrazionata.

Oggi sono disponibili test multigenici in grado di guidare la scelta della terapia adiuvante. Il beneficio atteso dei test multigenici combinati agli indicatori prognostici clinico-patologici è quello di avere informazioni aggiuntive (tipicamente espresse in livelli di rischio o punteggio) in termini di esiti clinici (sviluppo di metastasi a 10 anni). L'uso di test multigenici può portare a una selezione ottimale dei pazienti e potrebbe evitare gli effetti tossici della chemioterapia adiuvante in pazienti che non ne trarrebbero realmente beneficio.

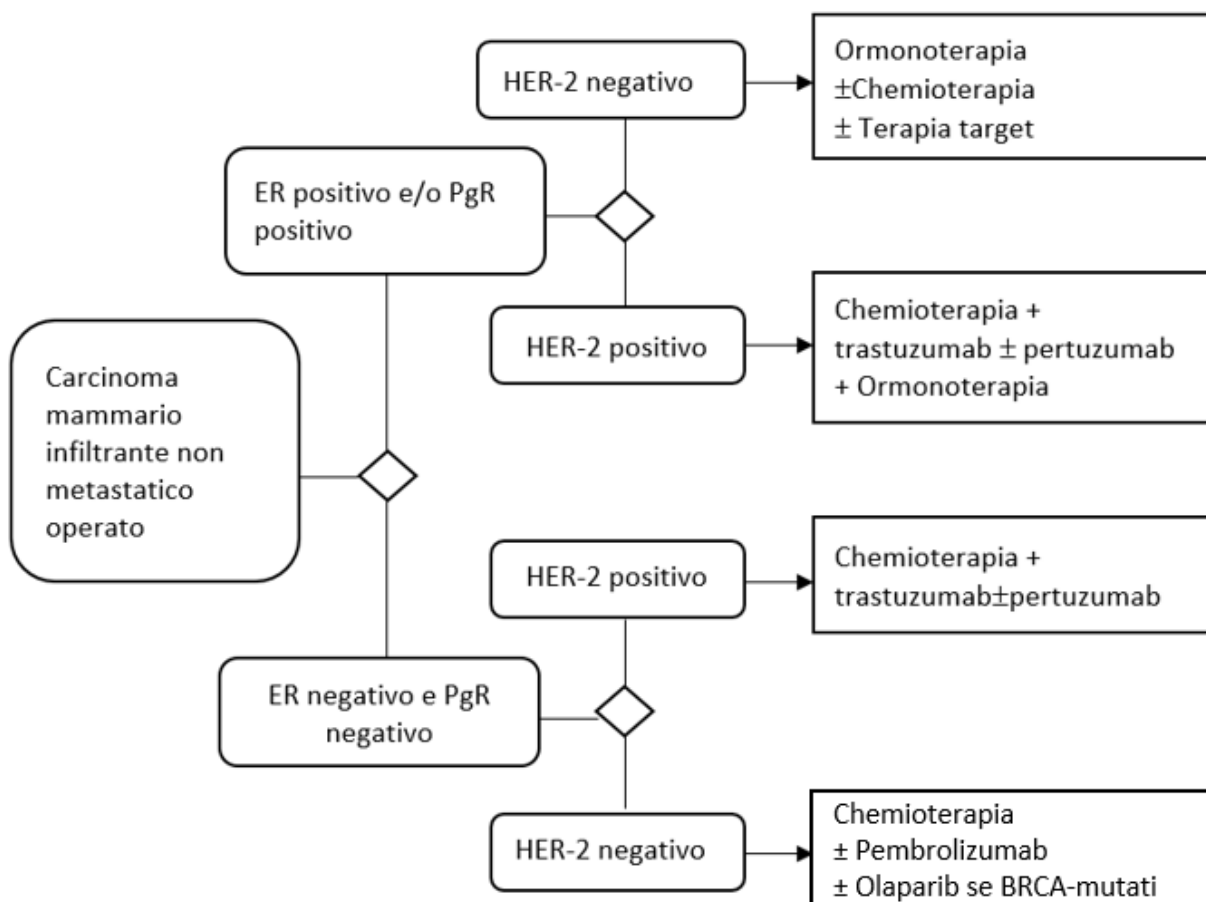
In Italia sono disponibili quattro test multigenici per il carcinoma mammario in fase iniziale: Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® e Prosigna®, validati in studi clinici e farmacoeconomici.

In Sardegna abbiamo a disposizione due test multigenici rimborsabili (Oncotype DX®, EndoPredict®). La prescrizione dei test multigenici è effettuata nell'ambito dei GOM regionali del tumore della mammella e fanno capo all'Anatomia Patologica dell'ARNAS Brotzu.

La scelta terapeutica deve comunque tenere in debito conto le comorbidità della paziente e, sulla base di una dettagliata informazione sul rapporto rischio/beneficio di ciascun trattamento, eventuali preferenze della paziente stessa.

La **Figura 5** sintetizza il percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario in fase precoce valutando i fattori predittivi di risposta al trattamento.

**Figura 5. Percorso per la terapia del Tumore Mammario in fase precoce:**





**Note per la Figura 5.**

1. La ormonoterapia adiuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi, associati o meno ad un analogo del GnRH (nelle pazienti in premenopausa) ed ha una durata di 5-10 anni. La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Si rimanda alle linee guida AIOM 2020 e successive per le indicazioni specifiche.
2. La terapia con trastuzumab (ed eventualmente pertuzumab) dovrà avere una durata complessiva di 12 mesi (tenendo conto anche la durata di una eventuale terapia avvenuta in fase preoperatoria, vedi percorso seguente). Il trastuzumab può essere associato ad una chemioterapia a base di taxani ma non antracicline, per eccessivo rischio di cardiotossicità.
3. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da analogo LH-RH, la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo (es. Denosumab, difosfonati) dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee. Recenti dati, inoltre, dimostrano che l'uso di questi farmaci contribuisce a ridurre ulteriormente il rischio di recidiva (soprattutto ossea), costituendo, pertanto, un altro motivo per la loro prescrizione in questo setting.
4. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2-negativo, N0 o N1-3, a rischio intermedio di recidiva, la scelta del trattamento adiuvante (endocrinoterapia da sola o chemioterapia seguita da endocrinoterapia) può essere supportata dall'utilizzo di test multigenici attualmente rimborsati in Italia sulla base del DM 18 maggio 2021. In Regione Sardegna, l'utilizzo dei test multigenici per il tumore della mammella è regolato dalla [Delibera del 09 novembre 2021, n. 44/22](#)
5. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitori dell'aromatasi deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo ai recettori ormonali, HER2-negativo ad alto rischio di recidiva ( $\geq 4$  linfonodi positivi o 1-3 linfonodi positivi e almeno una delle seguenti caratteristiche: G3 o  $T \geq 5$  cm), è indicata l'aggiunta alla terapia endocrina di una terapia target con Abemaciclib. In Italia, abemaciclib in associazione alla terapia endocrina è attualmente rimborsato da parte del SSN come da Gazzetta Ufficiale n. 136 del 13/06/2023.
6. Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-negativo ad alto rischio di recidiva e mutazione germinale di *BRCA1* o *BRCA2* è indicato il trattamento adiuvante con olaparib (in associazione alla terapia endocrina nei casi di malattia con recettori ormonali positivi).  
[Nota AIFA n°01392793 del 30 novembre 2023](#)
7. Per le pazienti con carcinoma mammario infiltrante sottoposte a chirurgia conservativa la radioterapia adiuvante trova sempre indicazione. Per le pazienti sottoposte a mastectomia l'indicazione per la radioterapia adiuvante va considerata alla luce dei fattori prognostici.

**Percorso terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase localmente avanzata**

In caso di carcinoma mammario localmente avanzato non suscettibile di approccio chirurgico *ab initio* (per le dimensioni e/o per la presenza di N2/N3 clinico) il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di permettere la successiva chirurgia.

La terapia neoadiuvante è, anche, consigliata per ridurre l'estensione della chirurgia in tumori operabili candidati alla mastectomia.

L'approccio terapeutico neoadiuvante va impiegato, come già detto, anche in caso di tumori HER2+ e Triplo-negativi > 2 cm, anche se operabili e N0, al fine di garantire le massime probabilità di guarigione alle pazienti. Alcune linee guida internazionali (es. NCCN) suggeriscono, per questi tumori, l'impiego della terapia neoadiuvante anche nei casi pT1c (1-2 cm) N0.

Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici), sebbene vi sia un crescente interesse a espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante ( $\pm$  terapia con inibitori di CDK4/6) in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

Dopo terapia neoadiuvante, può essere presa in considerazione una chirurgia conservativa per le pazienti che ottengono un'ottima risposta, ad eccezione delle pazienti con iniziale mastite carcinomatosa, nelle quali l'eventuale chirurgia, qualora fattibile, sarà sempre la mastectomia associata a dissezione ascellare.

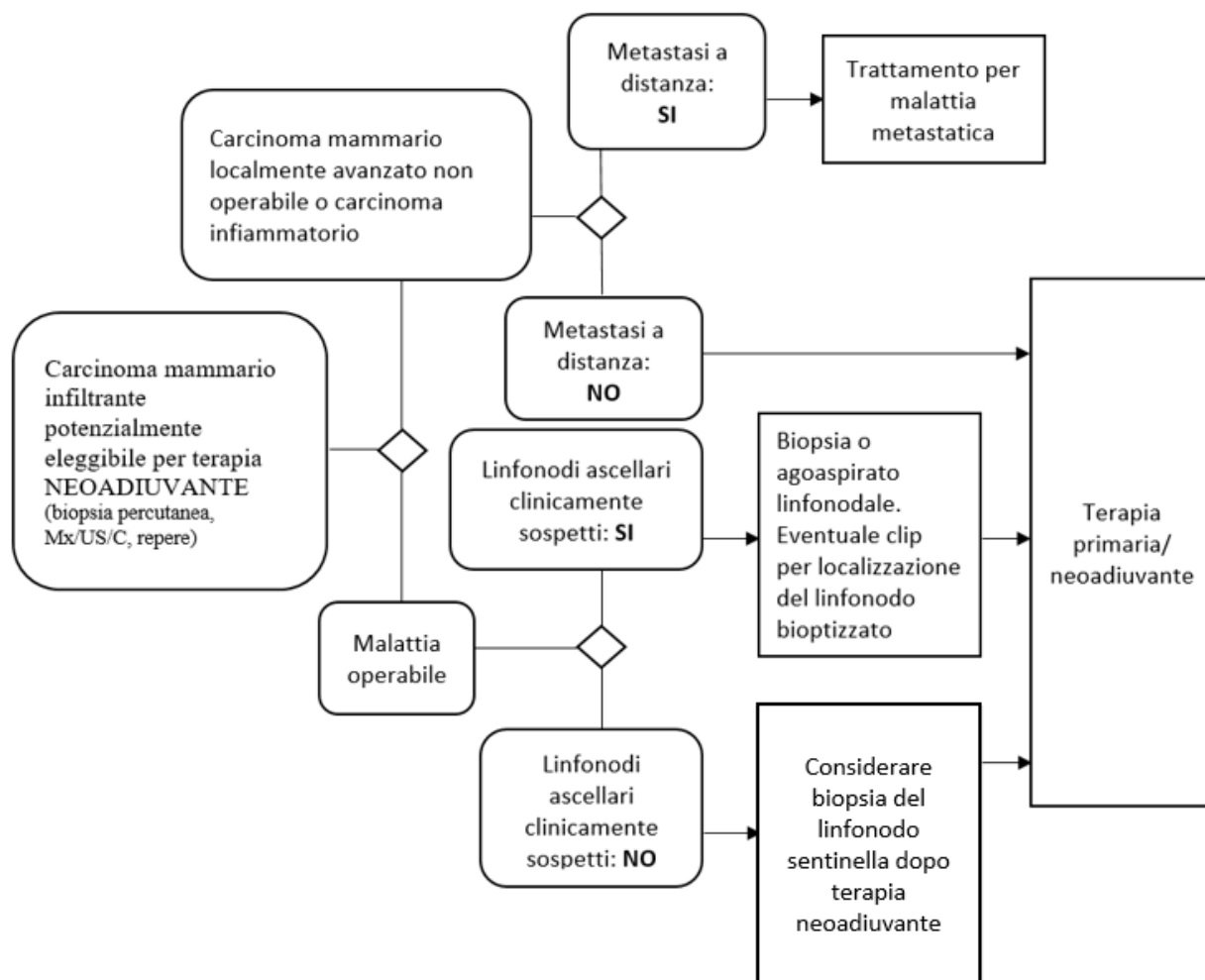
La radioterapia dopo trattamento neoadiuvante va valutata in base a: lo stadio d'esordio, le caratteristiche biologiche della malattia, la risposta alla chemioterapia ed all'intervento chirurgico ricevuto.

La **Figura 6 (6A e 6B)** sintetizza il percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario localmente avanzato e, più, in generale, dei tumori candidati alla terapia neoadiuvante. I regimi chemioterapici da adottare in *setting* neoadiuvante saranno gli stessi previsti per il trattamento adiuvante. La durata è di 4-6 mesi, salvo progressione clinica della patologia tumorale. In caso di progressione e malattia operabile, sarà necessario sospendere temporaneamente il trattamento sistemico per indirizzare la paziente a chirurgia radicale. In seguito varranno le strategie del *setting* adiuvante. Per i tumori HER2-positivi in *setting* neoadiuvante sono indicati regimi a base di antracicline, taxani e trastuzumab. Quest'ultimo può essere somministrato in associazione al taxano ma mai in associazione ad antracicline. Sarebbe preferibile associare a trastuzumab anche pertuzumab, approvato in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva e il trattamento. Tale indicazione non è tuttavia soggetta a rimborsabilità, al momento. Per le pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-cN2) è indicato l'utilizzo del pembrolizumab come trattamento neoadiuvante (in combinazione con chemioterapia) e, successivamente, come trattamento adiuvante dopo chirurgia (in monoterapia), di pazienti adulti con carcinoma mammario.

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante, è oggi approvato il farmaco TDM1 in fase adiuvante, sulla scorta dei risultati dello studio KATHERINE. Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante è disponibile una monochemioterapia con capecitabina sulla scorta dei risultati dello studio CREATE-X. In questo studio erano inclusi anche pazienti con tumori ormonosensibili per cui l'opzione della capecitabina post neoadiuvante potrebbe essere presa in considerazione anche per i tumori luminali ad alto rischio.

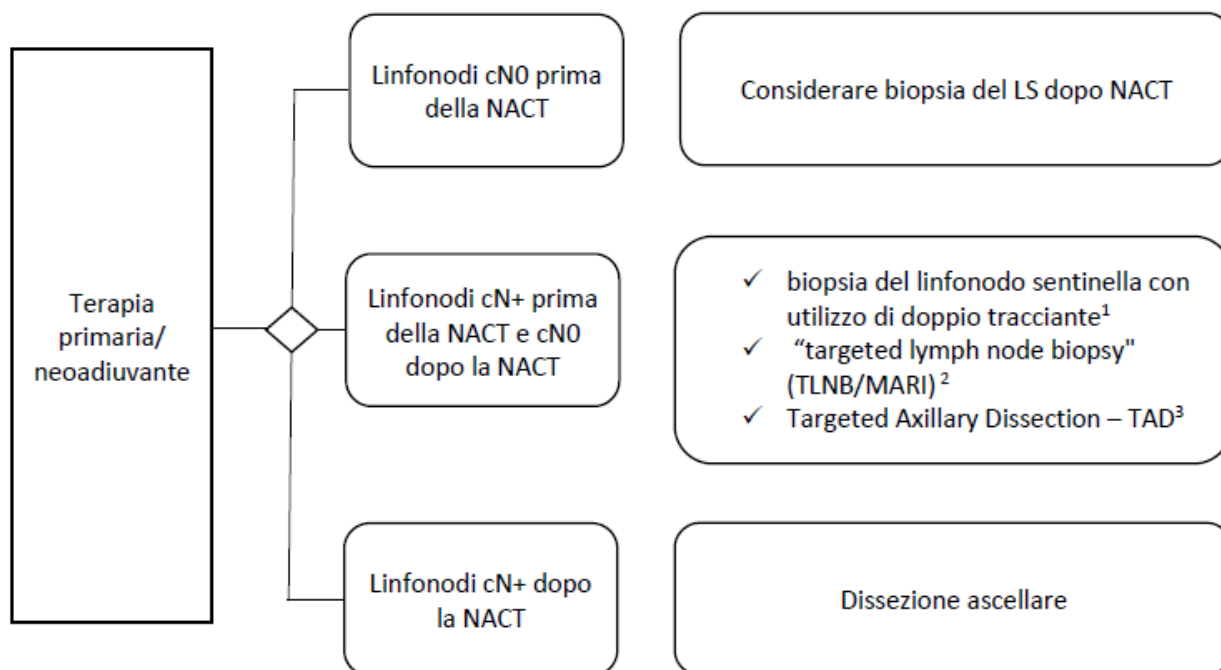
## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

**Figura 6A. Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante (tumori HER2+ e Triplo-negativi >2 cm; tumori candidati a mastectomia).**



## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

**Figura 6B. Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante (tumori HER2+ e Triplo-negativi >2 cm; tumori candidati a mastectomia)**



1. Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB-asportazione di almeno 3 linfonodi sentinella) con utilizzo del doppio tracciante
2. "Targeted Lymph Node Biopsy" (TLNB/MARI): asportazione dei linfonodi precedentemente marcati con clip
3. Targeted axillary Dissection-TAD: asportazione del/dei linfonodi sentinella identificati con doppio tracciante e del /dei linfonodo/i marcato/i con clip prima della NACT- dunque SLNB+TLNB/MARI

**Percorso terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase metastatica**

Solo il 6-7% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico *de novo*, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso *pattern* di siti metastatici (maggior rischio di metastasi ossee nelle neoplasie ER+/HER2-negative, maggior rischio di metastasi viscerali nei tumori Triplo-negativi, maggior rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2-positivi).

Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmente di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, migliorare la qualità della vita.

In un numero limitato di casi (fino a 10%) quando la malattia si presenta oligometastatica si può auspicare oltre al controllo della malattia anche alla lungo sopravvivenza/guarigione (2-3%). In questi casi un approccio multidisciplinare che contempli dei trattamenti loco-regionali sui singoli secondarismi può essere valutato in base alle caratteristiche biologiche della malattia di base e alla risposta alla terapia sistemica.

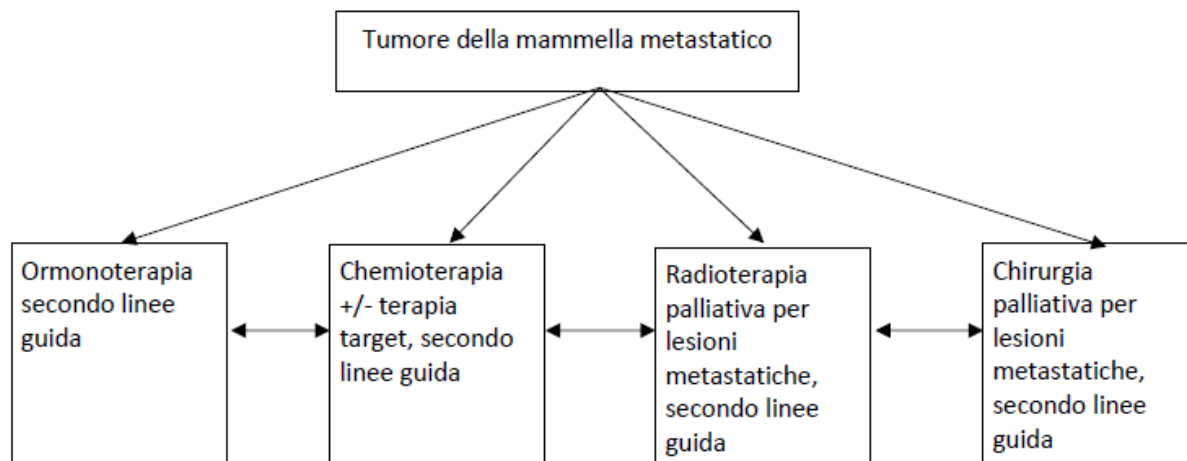
La scelta della terapia sistemica tiene conto in primis delle caratteristiche biologiche di malattia e in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2: questi sono ad oggi gli unici due fattori predittivi validati nel tumore mammario.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori Triplo-negativi o HER2-positivi, rispettivamente. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina +/- farmaci biologici (preferibilmente un CDK4/6-inibitore). Alla luce delle ultime evidenze scientifiche l'uso della terapia con CDK4/6-inibitori + terapia endocrina risulta plausibile anche in pazienti con malattia viscerale sintomatica e nei casi in cui si palesa il quadro della cosiddetta "crisi viscerale". Resta inteso che ogni caso va valutato singolarmente mirando sempre più ad un approccio personalizzato e che la chemioterapia nelle pazienti con crisi viscerale resta una valida opzione terapeutica.

La **Figure 7A-D** sintetizzano il percorso terapeutico *sommario* da seguire per il carcinoma mammario metastatico.

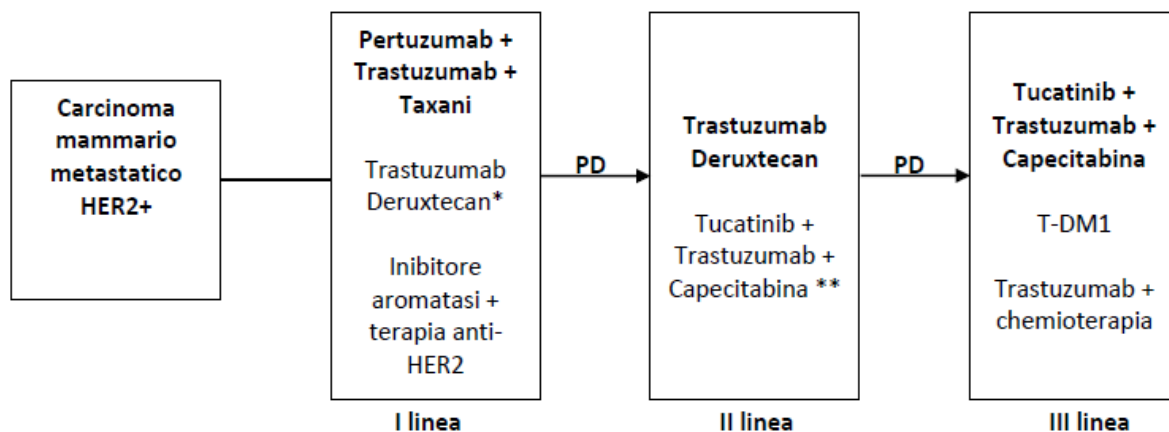
## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

**Figura 7A. Percorso terapeutico generale per tumore della mammella metastatico**



**Figura 7B. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HER2-positivo**

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001



\*Solo nei casi con DFI < 6 mesi dal termine della terapia anti-HER2 nel setting neo/adjuvante

\*\* Nei casi in progressione dopo 2 linee di terapia anti-HER2

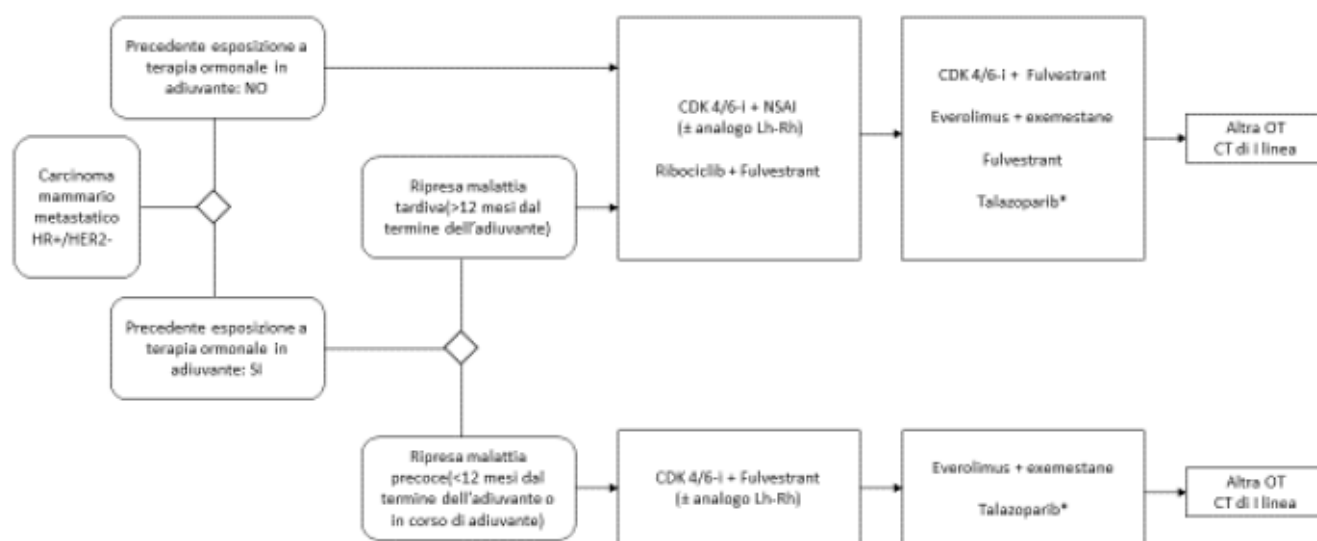
**Legenda.** PD: progressione di malattia.

**Note per la Figura 7B.**

1. La figura 7B è indicativa sulle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la malattia metastatica HER2+.
2. Pertuzumab è indicato in associazione a Trastuzumab e docetaxel o paclitaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico o localmente recidivato non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica (vedi testo per criteri di eleggibilità e per caratteristiche delle pazienti incluse).
3. Il Trastuzumab emtasine (T-DM1), in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono: essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.
4. In pazienti selezionati, con carcinoma mammario HER2+/ER+ ad andamento estremamente indolente e/o laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, il trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia. Si segnala tuttavia che non esistono studi di confronto con chemioterapia + terapia anti-HER2.
5. Trastuzumab deruxtecan in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione. Trastuzumab deruxtecan è rimborsato in Italia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 come da Gazzetta Ufficiale n. 153 del 03/07/2023.
6. Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.
7. Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia.



**Figura 7C. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HR+ / HER2-negativo**



**Note per la Figura 7C.**

1. Alpelisib, un inibitore selettivo dell'isoforma alfa dell'enzima fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K) è oggi indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali, negativo per HER2, con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia sulla scorta dei risultati dello studio SOLAR-1.

2. Nel carcinoma mammario metastatico HER2-negativo con mutazione germline di BRCA 1/2, attualmente in Italia sono disponibili gli agenti PARP-inibitori Olaparib e Talazoparib. In particolare, Olaparib è stato autorizzato in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina. Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali, BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina. Tuttavia, si rammenta che l'olaparib è attualmente rimborsato solo per le pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico triplo-negativo e mutazione BRCA1/2, mentre il talazoparib è rimborsato per tutte le pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

metastatico HER2-neativo e mutazione BRCA1/2 indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali.

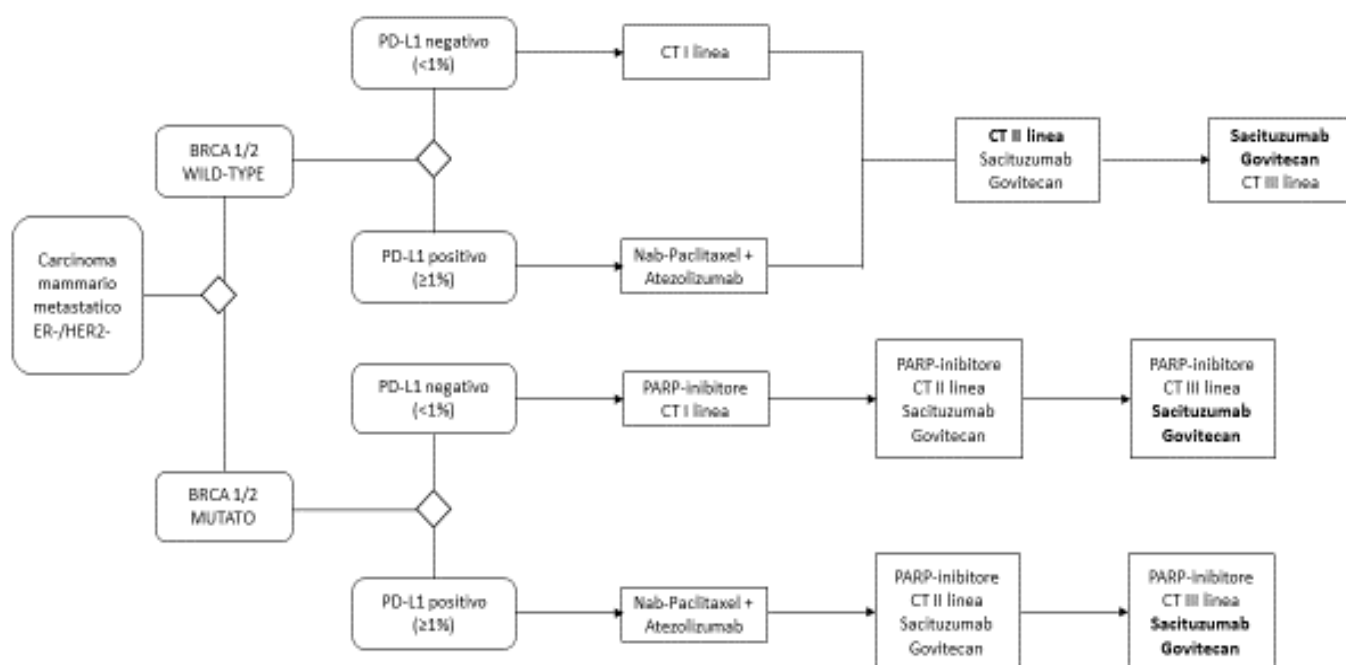
3. In caso di progressione durante una linea endocrina, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso.

4. Pur in assenza di dati da studi prospettici, l'aggiunta di un'endocrinoterapia di mantenimento quando si interrompe la chemioterapia in una paziente in risposta o con malattia stabile è ammissibile.

5. Le pazienti in premenopausa con tumore ER+/HER2-negativo, presentano le stesse raccomandazioni terapeutiche delle pazienti in postmenopausa, sebbene sia necessario garantire una adeguata soppressione della funzione ovarica utilizzando un analogo del GnRH.

6. Ulteriori ormonoterapie sono rappresentate da fulvestrant, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. In taluni casi, da valutare sulla base di comorbidità, preferenze della paziente, *performance status* e precedenti terapie ormonali della fase precoce, possono anche essere considerate come trattamento di prima linea. Alternativamente saranno utilizzabili a partire dalla seconda, tenendo in conto il partner terapeutico precedentemente utilizzato in combinazione con un inibitore CDK4/6.

**Figura 7D. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico triplo-negativo**



**Note per la Figura 7D.**

1. Atezolizumab, da associare a Nab-paclitaxel, è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica, i cui tumori presentino espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  (tale cut off si riferisce al test immunohistochimico Ventana SP142).

2. Sacituzumab Govitecan in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

La rimborsabilità in seconda linea metastatica, come da scheda monitoraggio AIFA, è ristretta alle pazienti con una recidiva entro i 12 mesi dal termine della (neo) adiuvante e inizio della recidiva precoce.

In Italia, bevacizumab è indicato in associazione con paclitaxel per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico. Bevacizumab in associazione con capecitabina è inoltre indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento con bevacizumab in associazione con capecitabina.

**Percorso follow-up per persone con neoplasia mammaria pregressa**

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (vedi Figura 7). Nel programma di *follow-up* del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni e quindi ogni 6-12 mesi per i due anni successivi e quindi annualmente. Nel programma di *follow-up* del carcinoma mammario operato la mammografia, per la ghiandola residua e/o controlaterale, dovrebbe essere eseguita con regolarità e a cadenza annuale.

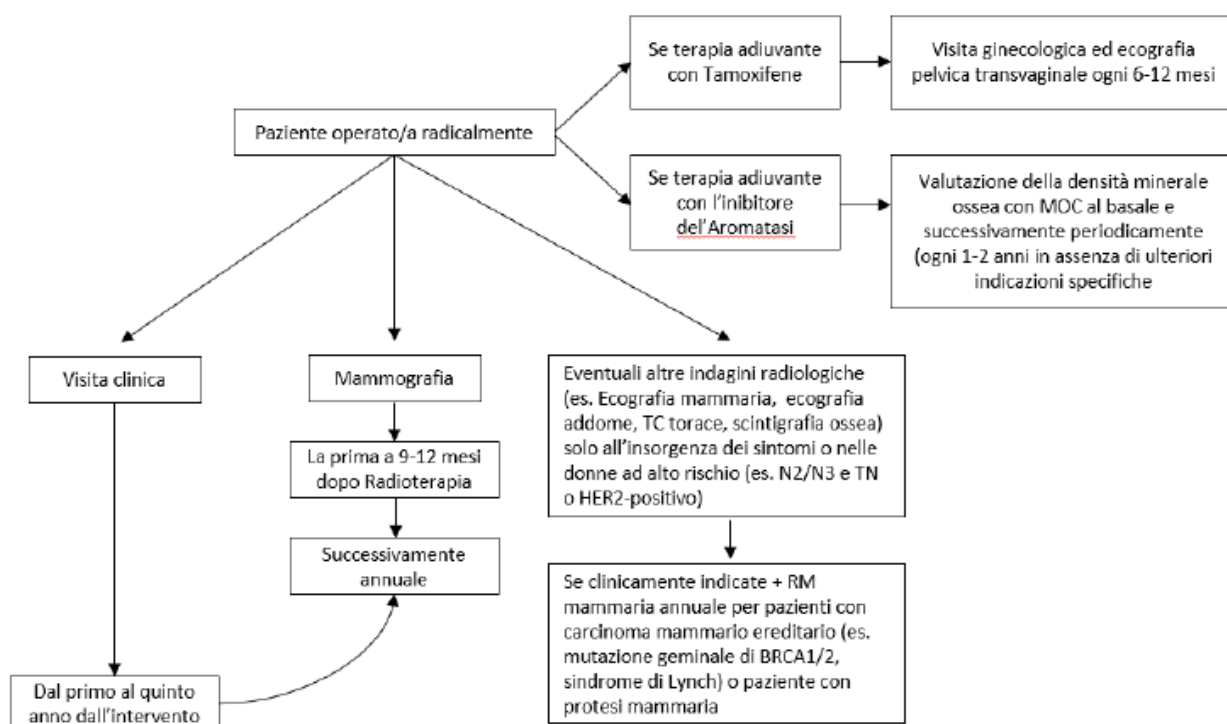
Le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi andrebbero inoltre sottoposte a monitoraggio periodico della densità minerale ossea con esame MOC-DEXA al basale e successivamente ogni 1-2 anni, salvo ulteriori indicazioni specifiche.

In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto *follow-up* "intensivo" non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l'uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace; l'ecografia addominale, la TC encefalo-torace-addome; la TC-PET con FDG; la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA-15.3) non dovrebbero fare parte delle indagini routinarie in assenza di sospetto clinico di ripresa.

In caso di recidiva il/la paziente sarà opportunamente rivalutato dall'Oncologo Medico al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati.

Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

**Figura 8. Percorso di follow-up per paziente con pregressa patologia mammaria**



## Cure Palliative

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore ed palliativista, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed Internazionali (ESMO, NCCN).

## **RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA MAMMARIO**

### **CONTROINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA**

Si distinguono controindicazioni generali e specifiche per la radioterapia adiuvante.

Le controindicazioni specifiche vengono distinte in assolute e relative.

#### **GENERALI**

☒ Impossibilità ad accedere quotidianamente al Centro di Radioterapia Oncologica

#### **SPECIFICHE ASSOLUTE**

- ☒ Gravidanza
- ☒ Incapacità di mantenere la corretta posizione per EBRT e/o scarsa compliance (valutare BRT o IORT)
- ☒ Malattie del tessuto connettivo (soprattutto sclerodermia) in fase attiva
- ☒ Pazienti con patologie autoimmunitarie (non esistono studi randomizzati che dimostrino chiaramente il ruolo della radioterapia ed i dati degli studi retrospettivi riguardano pochi pazienti e sono contrastanti tra loro nei risultati).

#### **SPECIFICHE RELATIVE**

- ☒ Malattie del tessuto connettivo (soprattutto sclerodermia) in fase quiescente
- ☒ Pregressa radioterapia del torace
- ☒ Comorbidità cardio-polmonare

#### **Nel dettaglio delle Controindicazioni specifiche assolute:**

☒ *Gravidanza*: controindicazione assoluta per il rischio teratogenico, di induzione di aborti, di neoplasie radio-indotte e di disordini ematologici nel bambino.

Per tale motivo prima dell'inizio del trattamento radiante è necessario accertarsi che la paziente non sia in stato di gravidanza, raccomandando, inoltre, di evitare tale evenienza sino al completamento della radioterapia adiuvante.

☒ *L'incapacità di mantenere la corretta posizione per il trattamento e/o la scarsa compliance*: impedisce l'adeguata esecuzione del trattamento. In tali situazioni si può valutare, in alternativa all'omissione del trattamento radioterapico, l'impiego di una tecnica radioterapica perioperatoria (brachiterapia o IORT).

#### **Nel dettaglio delle Controindicazioni specifiche relative:**

☒ *Malattie del tessuto connettivo* (artrite reumatoide, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite e vasculite) possono rappresentare una controindicazione al trattamento per il rischio di aumentata tossicità correlata, specie se la malattia è in fase attiva.

Non esistono studi randomizzati che dimostrino chiaramente il ruolo della radioterapia in pazienti con tali patologie auto-immunitarie. Uno di questi studi definisce la *sclerodermia* come malattia che espone le pazienti ad un maggior rischio di tossicità trattamento-correlata, mentre l'artrite reumatoide non è considerata controindicazione certa. I dati degli studi retrospettivi riguardano pochi casi e sono contrastanti tra loro nei risultati, ancora insufficienti a supportare una specifica controindicazione alla

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

radioterapia nei pazienti con malattie del tessuto connettivo. Tuttavia, sembra ragionevole un approccio cauto nei casi di malattia in fase attiva.

▣ **Pregressa RT sulla regione toracica:** nei pazienti con pregressa irradiazione della regione toracica, la radioterapia adiuvante, come ri-trattamento, non può prescindere dalla conoscenza e valutazione di precedenti dosi, tecniche e volumi. Quando il secondo trattamento espone la paziente ad un significativo rischio di tossicità (soprattutto cardiaca e/o polmonare), può essere opportuno valutare la mastectomia o, come alternativa, le tecniche di radioterapia peri-operatoria (brachiterapia o IORT).

▣ **Comorbidità cardio-polmonari:** la decisione in merito alla esecuzione della radioterapia sulla mammella va effettuata in ambito multidisciplinare valutando il rapporto rischio/beneficio correlato all'intervento terapeutico.

La maggior parte delle pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria (forme invasive e non invasive) durante il percorso terapeutico necessitano del trattamento radioterapico che presenta indicazioni e finalità differenti.

Si distingue:

▣ **RT adiuvante** a trattamenti chirurgici (conservativi e radicali) il cui fine è la bonifica locoregionale e la riduzione del rischio di recidive locali.

▣ **Esclusiva** in presenza di tumori non operabili nel carcinoma infiammatorio

▣ **Sintomatico-palliativa**

### TRATTAMENTO RT ADIUVANTE (POSTOPERATORIO)

Il trattamento radioterapico della ghiandola mammaria residua (con o senza la concomitante irradiazione dei linfonodi locoregionali a seconda della presenza di fattori di rischio) dopo chirurgia conservativa riveste un ruolo fondamentale nel diminuire il rischio di recidiva loco-regionale.

Analogo ruolo fondamentale ha l'irradiazione della parete toracica dopo mastectomia nei casi in cui risulta indicata (in base a stadio e presenza di fattori di rischio).

Può avere indicazione sia nei carcinomi invasivi (CDI e CLI) che in quelli non invasivi (CDIS) sottoposti a chirurgia.

### CARCINOMA INVASIVO

Rappresentano circa il 70%-75% dei tumori della mammella. Nel 70-80% sono rappresentati dall'istotipo duttale non altrimenti specificato (NST); tra gli altri istotipi in ordine di frequenza il ca. lobulare infiltrante (CLI).

Circa l'80% delle pazienti è suscettibile di *trattamento chirurgico conservativo* associato a radioterapia postoperatoria sull'intera mammella residua. La RT infatti determina una riduzione statisticamente significativa di ogni recidiva rispetto alla sola chirurgia e impatta, in particolare nelle pazienti con positività linfonodale, sulla riduzione assoluta della mortalità per malattia.

La RT postoperatoria trova anche indicazione 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.

#### RT DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

##### Chirurgia conservativa in presenza di linfonodi ascellari negativi

La RT dopo intervento chirurgico conservativo è sempre indicata.

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta il trattamento standard.

Essa comprende l'irradiazione di tutta la mammella residua e viene attuata con schemi di frazionamento convenzionale o con moderato ipofrazionamento.

L'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost), sede nella quale si presenta la maggior parte delle recidive, ne riduce l'incidenza in tutte le età con effetto più evidente nelle pazienti <40 anni.

È raccomandato:

▣ Nei tumori di alto grado

- ☐ in presenza di componente intraduttale estesa
- ☐ nei sottotipi triplo negativo o HER2+
- ☐ nelle donne di età <50 anni

Può essere omesso nei casi di basso rischio di recidiva locale, particolarmente in caso di pazienti anziane.

Pur non rappresentando attualmente lo standard dopo chirurgia conservativa, in pazienti ben selezionate a basso rischio di recidiva (linee guida ASTRO, GEC-ESTRO, DEGRO) può essere proposta, in alternativa all'irradiazione dell'intero parenchima mammario, l'irradiazione parziale della mammella (Partial Breast Irradiation-PBI). E' un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria del solo letto operatorio.

#### **Chirurgia conservativa in presenza di > di 4 Linfonodi ascellari positivi**

Vi è indicazione, oltre all'irradiazione della mammella in toto, anche all'esecuzione di un trattamento a livello delle stazioni linfonodali locoregionali.

#### **Chirurgia conservativa in presenza di 1-3 Linfonodi ascellari positivi**

In caso di 1-3 linfonodi ascellari positivi, l'irradiazione delle stazioni linfonodali va presa in considerazione in base alla presenza di almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli rappresentate da:

- ☐ età ≤40-45 anni,
- ☐ dimensioni tumorali ≥3,5-4 cm,

- ☐ negatività recettoriale
- ☐ presenza di invasione linfovaskolare
- ☐ estensione extracapsulare della metastasi linfonodale
- ☐ grading elevato
- ☐ rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi > 20-25%.

In queste situazioni si ritiene indispensabile la discussione multidisciplinare ed una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi-benefici.

#### **RT DOPO INTERVENTO DI MASTECTOMIA TOTALE**

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale è fortemente indicata nei seguenti casi:

- ☐ *Neoplasie stadio pT3pN+ e pT4 qualsiasi N*
- ☐ *Neoplasie con ≥ 4 linfonodi ascellari metastatici e tumore di qualsiasi dimensione*
- ☐ *Presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili dopo mastectomia, indipendentemente da T ed N*

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale dovrebbe essere valutata nei seguenti casi:

- ☐ ***Neoplasie stadio pT1-2 con linfonodi positivi da 1 a 3***

Fattori di rischio a supporto delle indicazioni alla RT postoperatoria e che condizionano un rischio di recidiva locoregionale, senza RT, che può superare il 20% sono i seguenti:

- ☐ età ≤40-45 anni,
- ☐ dimensioni tumorali ≥3,5-4 cm,
- ☐ negatività recettoriale
- ☐ presenza di invasione linfovaskolare
- ☐ estensione extracapsulare della metastasi linfonodale
- ☐ grading elevato
- ☐ rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi > 20-25%.



**▣ Neoplasie stadio pT3 pN0**

Considerare la RT sulla sola parete toracica soprattutto se in presenza dei fattori di rischio sopra citati.

**RT DOPO TERAPIA SISTEMICA NEOADIUVANTE**

Essa trova indicazione:

▣ nelle neoplasie localmente avanzate, inoperabili all'esordio

▣ è un'opzione per la malattia operabile con intento citoreducente per consentire l'esecuzione di una chirurgia conservativa ottimale

Fondamentale per le indicazioni terapeutiche dopo la chirurgia è la completa definizione clinico-strumentale del tumore e dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della chemioterapia neoadiuvante.

La risposta patologica completa al trattamento chemioterapico è un fattore prognostico predittivo indipendente dai sottotipi molecolari.

Devono essere anche considerati i fattori aggiuntivi di rischio di recidiva loco-regionale rappresentati dalla giovane età (< 50 aa), dalle dimensioni del T > 5 cm, dai sottotipi biomolecolari come triplo negativi e HER2 positivo.

**RT in pazienti con stadio cT1-T2 cN1 dopo Terapia Medica Neoadiuvante e chirurgia conservativa**

E' sempre indicata a livello della ghiandola mammaria residua anche dopo risposta patologica completa.

L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere valutata considerando la risposta alla NACT riscontrata con la biopsia del linfonodo sentinella post-NACT.

**RT in pazienti dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia****- Malattia in stadio cT1-cT2 cN1**

deve essere considerata anche in pazienti con ypCR/ypN0 in presenza di fattori di rischio (giovane età, ER/PR negativi, invasione linfovaskolare); potrebbe essere omessa quando si ottiene una risposta patologica completa sia sul T che sul N, in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale;

**In caso di persistenza di malattia nelle stazioni linfonodali** queste dovrebbero essere irradiate indipendentemente dai fattori di rischio.

**- Malattia in stadio cT3 cN0**

L'irradiazione della parete toracica dovrebbe essere tenuta in considerazione in presenza dei già citati fattori di rischio. L'irradiazione delle stazioni linfonodali rimane ancora oggetto di dibattito. È opportuna una valutazione multidisciplinare di ogni singolo caso al fine di personalizzare la terapia in funzione della paziente.

**- Malattia in stadio cT3 cN1, qualunque cT cN2, cT4 qualunque cN**

Si tratta di una situazione ad alto rischio di ripresa di malattia.

E' sempre indicata la RT postoperatoria estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali

**- Carcinoma infiammatorio (stadio cT4d)**

L'approccio terapeutico è trimodale: terapia medica neoadiuvante seguita da mastectomia radicale modificata, quando operabile (sono controindicate sia la skin sparing mastectomy che interventi conservativi) e RT postoperatoria.

In pazienti che non rispondono al trattamento sistemico dovrebbe essere eseguito un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia. Raccomandato un aumento di dose fino a 66 Gy in sottogruppi di pazienti a rischio elevato (età < 45 anni, margini chirurgici non negativi, 4 o più linfonodi positivi, malattia poco responsiva alla CT neoadiuvante).



**CARCINOMA OCCULTO (CUP SYNDROME)**

Condizione caratterizzata dalla presenza di metastasi linfonodali ascellari in assenza di lesioni mammarie rilevabili all'esame clinico e strumentale.

Le opzioni terapeutiche sono rappresentate da:

- mastectomia + dissezione ascellare
- dissezione ascellare radicale senza alcuna chirurgia sulla mammella, seguita poi da radioterapia "whole breast" e chemioterapia

Non esistono studi prospettici che confrontino mastectomia e radioterapia; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi.

Relativamente alla metodologia del trattamento radiante i dati di letteratura riflettono estrema eterogeneità nei volumi di irradiazione utilizzati (mammella +/- drenaggi linfonodali) nel frazionamento convenzionale vs ipofrazionamento e nella dose ottimale da somministrare (50 Gy in 25 frazioni vs 60 Gy in 30 o dosi equivalenti in ipofrazionamento).

Pertanto è opportuno che il giudizio sui volumi di trattamento venga individualizzato.

**CARCINOMA NON INVASIVO****Carcinoma duttale in situ (DCIS)**

Il suo riscontro è notevolmente aumentato negli ultimi anni soprattutto in relazione alla maggiore diffusione dello screening mammografico.

Anche in queste forme la RT postoperatoria riduce significativamente l'insorgenza di recidive locali. Nei DCIS a rischio alto/intermedio sottoposti a chirurgia conservativa, la RT postoperatoria è indicata perché il suo utilizzo ha evidenziato un maggior controllo locale rispetto al solo trattamento chirurgico. Anche nelle pazienti con DCIS a basso rischio la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali ma non ci sono evidenze sull'impatto sulla sopravvivenza.

Pertanto la decisione di omettere la RT postoperatoria nelle pazienti con DCIS a basso rischio è una scelta terapeutica che deve essere presa dopo ampia discussione del team multidisciplinare, valutando caso per caso e deve essere una scelta condivisa dalla paziente che, adeguatamente informata, deve accettare il potenziale rischio di una recidiva locale.

Pertanto:

- ☐ nei DCIS sottoposti a chirurgia conservativa è sempre indicata la radioterapia postoperatoria.
- ☐ il ruolo del Boost sul letto operatorio nei pazienti con DCIS trattati con chirurgia conservativa può essere preso in considerazione in presenza di margini positivi, grading elevato e donne giovani (< 45 anni).

Nei carcinomi DCIS sottoposti a mastectomia, in assenza di specifici fattori di rischio, non vi è indicazione alla radioterapia postoperatoria.

**Carcinoma lobulare in situ (DLIS)**

In nessun caso vi è l'indicazione alla radioterapia complementare.

**Carcinoma Microinvasivo**

Va considerato un vero e proprio carcinoma invasivo con potenzialità metastatica accertata, anche se bassa e con ottima prognosi.

- ☐ Dopo chirurgia conservativa si dovrebbe sempre prendere in considerazione il trattamento radiante adiuvante.
- ☐ Dopo mastectomia non vi è indicazione alla RT complementare.

**CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE**

Rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella e si osserva prevalentemente in pazienti di età media compresa tra i 60-65 anni.

L'eziologia è controversa e multifattoriale: tra le cause principali ci sono alterato metabolismo ormonale con aumento del tasso estrogenico, patologie dei testicoli, sindrome di Klinefelter, cirrosi epatica, obesità, assunzione di estrogeni, ginecomastia, pregresso trattamento radiante su volumi toracici,

esposizioni occupazionali, familiarità.

Le mutazioni BRCA2 sono più frequentemente associate con il carcinoma della mammella maschile, ma sono state descritte anche mutazioni di altri geni quali BRCA1, ATM/CHK2, PMS2 e FANCL.

I pazienti maschi affetti dovrebbero essere indirizzati ad un servizio di counselling genetico, particolarmente se in famiglia sono presenti altri soggetti affetti da neoplasie della mammella e dell'ovaio.

Se la neoplasia è operabile, l'intervento di elezione è la mastectomia, poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroareolare, con eventuale interessamento del capezzolo, rendono difficile la chirurgia conservativa.

La radioterapia post-operatoria va effettuata nei rari casi sottoposti a chirurgia conservativa mentre, dopo mastectomia solo nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale.

Le indicazioni alla radioterapia, le tecniche di trattamento e le dosi consigliate sono analoghe a quelle per la patologia femminile.

### **DOSI RADIOTERAPICHE E FRAZIONAMENTO**

#### **Frazionamento convenzionale**

Dopo chirurgia conservativa per carcinoma infiltrante il trattamento radiante prevedeva la somministrazione di 50 Gy /25 frazioni (2 Gy/die, 5 frazioni settimanali) su tutta la mammella residua. Quando indicato, ad esso poteva far seguito o concomitare un sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Esso nei trattamenti con frazionamento convenzionale poteva essere:

☐ sequenziale (10 Gy/5 frazioni o 10 Gy/4 frazioni) quando è immediatamente successivo al trattamento su tutta la mammella residua;

☐ concomitante (10 Gy/25 frazioni) quando il sovradosaggio viene erogato contemporaneamente al trattamento su tutta la mammella residua.

L'impiego del boost concomitante è attualmente sempre più utilizzato nella comune pratica clinica poiché consente una riduzione del tempo complessivo del trattamento associato ad un vantaggio radiobiologico dovuto al lieve ipofrazionamento della dose.

In presenza di margini di resezione positivi o "close" (nei casi non in cui si opta per ri-escissione chirurgica), la dose del sovradosaggio deve essere aumentata fino a 14-20 Gy (o dose equivalente nei regimi di ipofrazionamento).

La dose ai linfonodi sovraclaveari omolaterali da considerarsi congrua, è di 50 Gy/25 frazioni.

L'irradiazione linfonodale, quando indicata, avviene con tempistica concomitante a quella della mammella/ parete toracica.

#### **Ipfrazionamento**

Un'alternativa al frazionamento convenzionale è rappresentata dall'impiego di dosi/frazione più elevate somministrate in un tempo totale più breve, con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente (ipofrazionamento).

L'utilizzo di schemi moderatamente ipofrazionati è stato validato da studi clinici randomizzati, che ne hanno mostrato la non inferiorità in termini di controllo locale, tossicità acuta e cronica e risultato cosmetico rispetto a quello convenzionale.

Pertanto, l'utilizzo di schemi di radioterapia moderatamente ipofrazionati nel trattamento delle neoplasie della mammella in stadio iniziale, dopo chirurgia conservativa, viene suggerito nelle principali linee guida nazionali e internazionali. L'adozione di schemi ipofrazionati comporta notevoli vantaggi per le pazienti quali: diminuzione del numero di sedute di radioterapia e conseguente miglioramento della qualità di vita. Inoltre, per quanto riguarda l'organizzazione dei centri di Radioterapia Oncologica, consente di ridurre significativamente le liste di attesa.

I dati desunti da studi randomizzati hanno dimostrato che dosi di 40,05 Gy in 15 frazioni e 42.6 Gy in 16 frazioni sono sicure ed efficaci quanto il frazionamento convenzionale.

Le pazienti sottoposte a RT con schedula ipofrazionata su intera mammella residua possono essere sottoposte a trattamento ipofrazionato concomitante/sequenziale anche sul letto operatorio (boost).

## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, entrambe le opzioni (frazionamento convenzionale ed ipofrazionamento) sono contemplabili.

In questo caso, la scelta a tale riguardo richiederà una valutazione individualizzata del singolo caso, da condividere con la paziente adeguatamente informata, contemplando anche aspetti logistici.

Anche per quanto riguarda l'irradiazione dei linfonodi locoregionali può essere eseguita una RT locoregionale con schema ipofrazionato (40 Gy/15 frazioni).

### **Schemi ultra-ipofrazionati**

In un recente studio randomizzato di fase III è stato dimostrato che uno schema ultra- ipofrazionato (26 Gy in 5 sedute consecutive) è risultato non inferiore rispetto al braccio standard (schema moderatamente ipofrazionato: dose singola 2,67 Gy, dose totale 40,05 in 15 frazioni) in termini di controllo locale a 5 anni e di tolleranza dei tessuti sani.

In base ai risultati favorevoli di questo protocollo (protocollo "FAST-Forward") ed alle indicazioni delle principali Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali, abbiamo aderito ad uno studio multicentrico, osservazionale retrospettivo e prospettico nelle pazienti affette da carcinoma della mammella che dopo chirurgia conservativa devono essere irradiate solamente a livello della ghiandola mammaria.

Le dosi somministrate per quanto riguarda la radioterapia adiuvante ultra-ipofrazionata (Protocollo FAST-F-PG01) a livello dell'intera ghiandola mammaria residua sono di 26 Gy erogati in 5 frazioni consecutive (dose singola 5,2 Gy) seguito o meno da un sovradosaggio sequenziale (7,6 Gy in 2 frazioni consecutive, a dose singola 3,8 Gy) o concomitante (30 Gy in 5 frazioni consecutive, a dose singola di 6 Gy) a livello della cavità chirurgica, utilizzando fotoni X prodotti da acceleratore lineare utilizzando come tecnica di irradiazione sia la radioterapia tridimensionale conformazionale (3DCRT) che la radioterapia ad intensità modulata (IMRT).

### **Indicazioni al sovradosaggio (boost) sul letto chirurgico**

In accordo con le linee-guida ASTRO 2018, il sovradosaggio sul letto chirurgico sarà praticato in presenza di almeno 1 dei fattori di rischio seguenti:

- ☐ età < 50 anni (qualsiasi grado istologico)
- ☐ dai 51 ai 70 anni (se alto grado e/o margini positivi)

Analogo suggerimento viene proposto anche per le pazienti con DCIS ed età  $\leq 50$  anni, grado istologico elevato e/o margini close ( $< 2$  mm) o positivi, anche se a fronte di una peggiore cosmesi che inficia la qualità di vita.

La task force dell'ASTRO suggerisce, invece, di omettere il boost nelle pazienti a basso rischio, in particolare di età  $> 70$  anni con grado basso o intermedio e margini ampiamente negativi ( $\geq 2$  mm). Per le pazienti a rischio intermedio viene raccomandata una decisione condivisa che tenga conto del bilancio tra benefici e potenziali rischi, oltre che delle preferenze della paziente.

Classi di rischio elevato che possono trarre sicuro beneficio dal sovradosaggio sono pazienti giovani  $\leq 40$  anni o con fattori di rischio per recidiva locale quali margini di resezione in presenza di malattia o prossimi, alto grading G3, positività linfonodale, alto indice proliferativo, presenza di estesa componente intraduttale, infiltrazione linfovaskolare, recettori ormonali negativi, HER2 iperespresso.

### **TECNICA**

Si raccomanda l'utilizzo di tecniche di ottimizzazione del trattamento al fine di migliorare l'omogeneità della dose a livello del "target" al fine di ridurre la tossicità sia acuta che tardiva.

L'utilizzo di tecniche speciali come quella del controllo del respiro (DIBH- Deep Inspiration Breast Hold) possono essere al fine di ridurre la dose agli organi sani (ad esempio la tossicità cardiaca nelle donne con ca. mammario sinistro).

### **RADIOTERAPIA E RECIDIVE LOCOREGIONALI**

La terapia delle recidive si basa su un approccio multidisciplinare, che comprende chirurgia, radioterapia, chemioterapia, trattamenti biologici e/o terapia endocrina. I trattamenti combinati sono,

infatti, correlati a una riduzione della mortalità.

Il trattamento radiante in caso di recidive di malattia da carcinoma in situ o da carcinoma infiltrante (non precedentemente sottoposte a radioterapia) si esegue con analoghe indicazioni e modalità rispetto alla radioterapia adiuvante.

In genere la mastectomia di salvataggio è stata considerata storicamente il miglior trattamento nelle recidive locali, ma negli ultimi anni si è osservato un maggior interesse per una ulteriore chirurgia conservativa.

Nelle pazienti che hanno già eseguito una radioterapia adiuvante sulla mammella dopo pregressa quadrantectomia il trattamento standard è rappresentata dalla mastectomia di salvataggio.

Nelle pazienti già irradiate e sottoposte ad una seconda chirurgia conservativa, si può valutare di effettuare una re-irradiazione.

I criteri attualmente riportati in letteratura nella decisione per procedere ad una re-irradiazione sono:

- ☐ dimensioni della recidiva
- ☐ unifocalità
- ☐ età superiore a 50 anni
- ☐ fattibilità tecnica
- ☐ rifiuto della paziente ad eseguire un intervento di mastectomia

In caso di re-irradiazione è necessaria un'attenta valutazione della pregressa radioterapia, dell'integrazione con trattamenti sistemici e delle possibilità derivanti dalle moderne tecniche oggi in uso.

In caso di recidiva locale operabile dopo mastectomia il primo approccio è chirurgico con intento di radicalità. La radioterapia postoperatoria dovrebbe essere somministrata in tutte le pazienti non precedentemente radio-trattate o sulle sedi non già irradiate; per le pazienti già sottoposte a precedente RT è necessaria un'attenta valutazione caso per caso.

In caso di recidiva locale inoperabile dopo mastectomia in pazienti radiotrattate la radioterapia quale trattamento unico è in grado di fornire una risposta clinica completa nel 38-69% dei casi, con sopravvivenza del 20-40% a 5 anni. Il controllo loco-regionale dipende dalla dose erogata e dalle dimensioni del campo di trattamento. Soprattutto in questi casi le pazienti devono essere valutate da un team multidisciplinare.

Nella decisione di eseguire una re-irradiazione è necessario tenere conto del precedente trattamento (volumi, dosi e frazionamento), della tolleranza allo stesso e del tempo intercorso dalla precedente radioterapia al momento di insorgenza della recidiva.

La re-irradiazione può essere presa in considerazione se è trascorso un adeguato intervallo di tempo dal primo trattamento (generalmente superiore a 1 anno) e in assenza di tossicità tardiva.

### **RADIOTERAPIA A FINALITÀ PALLIATIVA / ANTALGICA**

Il carcinoma mammario metastatico rappresenta una patologia cronica da trattare con finalità palliative, avendo prognosi sfavorevole con sopravvivenza mediana tra 18 e 30 mesi.

#### **Metastasi ossee**

L'osso è la sede più comune di metastasi, rappresentando la prima localizzazione di recidiva a distanza nel 50% delle pazienti. La radioterapia è il trattamento di scelta per la palliazione del dolore osseo localizzato con riduzione del rischio di complicanze, quali fratture e compressione del midollo spinale.

**Circa il 90% delle pazienti riceve un beneficio dal trattamento radiante con remissione completa della sintomatologia dolorosa nel 15-20 % dei casi e con una risposta parziale in più del 70% di casi.**

Il controllo del dolore si ha in genere entro le 1-4 settimane dalla fine della radioterapia.

Nella pratica clinica sono usati diversi regimi di frazionamento:

- ☐ 30 Gy in 10 frazioni,
- ☐ 20 Gy in 5 frazioni

☐ 8 Gy in frazione unica.

Questi schemi non presentano differenze significative in termini di tossicità e si associano ad identici risultati per quanto riguarda la risposta antalgica.

Nei casi di buon PS e con buona aspettativa di vita dovrebbero essere preferiti regimi modestamente ipofrazionati (30 Gy in 10 frazioni), mentre la dose unica o ipofrazionata nei casi di metastasi ossee plurime ed in pazienti con un'aspettativa di vita limitata.

In presenza di lesioni litiche che possono causare fratture patologiche con conseguenti danni neurologici, dovrebbe essere valutata la stabilizzazione chirurgica prima della radioterapia.

I regimi di ipofrazionamento (30 Gy in 10 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni) si associano a risultati migliori per quanto riguarda la ricalcificazione ossea rispetto alla dose in singola frazione.

#### **Re-irradiazione ossea**

Può essere considerata in caso di recidiva del dolore dopo un'iniziale risposta.

Il ritrattamento deve necessariamente tenere conto della dose precedentemente erogata e della tolleranza degli organi critici.

La re-irradiazione dei corpi vertebrali è limitata dalla dose di tolleranza del midollo spinale.

#### **Compressione midollare.**

Rappresenta una delle più temute complicanze della malattia metastatica, si verifica nel 5%-10% di tutti i pazienti e richiede un trattamento urgente.

Differenti regimi di frazionamento sono stati confrontati in studi prospettici con risultati analoghi.

Gli ipofrazionamenti (4 Gy/fr per 5 frazioni o la frazione singola di 8 Gy) vengono utilizzati in pazienti con una breve aspettativa di vita mentre frazionamenti più lunghi (3 Gy/fr per 10 frazioni) possono essere considerati nei casi con prognosi migliore.

#### **Metastasi cerebrali.**

Il carcinoma mammario è la seconda causa di metastasi cerebrali tra i tumori solidi,

☐ In presenza di metastasi cerebrale singola o in numero limitato ( $\leq 4$ ), lesioni di piccole dimensioni (<4 cm), in pazienti con performance status > 70% secondo Karnofsky (PSK), età inferiore a 65 anni, recettori ormonali positivi, malattia extracranica controllata, può essere previsto un trattamento locale di chirurgia o radioterapia stereotassica.

La radioterapia stereotassica e la radiochirurgia costituiscono una importante opzione per le pazienti che non possono effettuare la neurochirurgia.

☐ In presenza di metastasi cerebrali multiple (>5 lesioni) la radioterapia panencefalica (WBRT) è il trattamento standard in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi e dei segni neurologici con risultati più stabili nel tempo rispetto alla sola terapia steroidea. Sono stati valutati vari schemi di frazionamento.

È largamente condivisa la dose totale di 30 Gy in 10 frazioni. Utilizzato anche ipofrazionamento da 20 Gy in 5 frazioni.

#### **Metastasi polmonari.**

La radioterapia stereotassica body sulle metastasi polmonari è un trattamento efficace e sicuro e rappresenta un'alternativa alla chirurgia.

La selezione delle pazienti è fondamentale, prediligendo metastasi di piccole dimensioni ( $\leq 2,5$  cm o 1cc) ed in numero limitato (da 1 a 3).

**La SBRT dovrebbe essere offerta in particolare ai pazienti più giovani con carcinoma mammario oligometastatico.** Possono essere somministrate alte dosi di radiazioni in singola frazione (24-30 Gy) o in frazioni multiple (48-60 Gy in 3-5 frazioni), con scelta della dose sulla base delle dimensioni, localizzazione (periferica o centrale) e coinvolgimento di organi critici, senza sicure differenze

significative tra il mono-frazionamento e l'ipofrazionamento intermini di controllo locale.

## **RT- CASI PARTICOLARI**

### **RADIOTERAPIA E PACEMAKERS (IDP)/ DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI (ICD)**

Nelle pazienti portatrici di pacemaker cardiaci (IDP) e altri dispositivi, quali i defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando alcune raccomandazioni, poiché è noto un possibile malfunzionamento di tali dispositivi a causa degli effetti delle radiazioni ionizzanti e delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari.

Il cardiologo responsabile della paziente deve essere contattato e coinvolto nelle decisioni terapeutiche.

Parallelamente alla valutazione cardiologica, andrà effettuata, a cura del Radioterapista Oncologo e del Fisico Medico, una valutazione della dose calcolata al pacemaker.

I dispositivi IDP/ICD vanno considerati "organi a rischio", pertanto devono essere contornati ed esclusi dai campi di trattamento e va evitata l'irradiazione diretta, eventualmente impiegando geometrie di irradiazione non standardizzate. Nei casi in cui questo non è possibile deve essere richiesta la loro dislocazione in altra sede.

In alternativa, si può contemplare l'irradiazione parziale della mammella (Partial Breast Irradiation, PBI) se le caratteristiche di malattia (stadio, caratteristiche biologiche, distanza dell'IDP/ICD del nodulo asportato) la rendono un'opzione praticabile.

Nei casi in cui il pacemaker/ defibrillatore cardiaci impiantabile risulta al di fuori dei campi di trattamento, il trattamento è da considerarsi fattibile.

In base alla dose calcolata al PM, alle caratteristiche del PM e alla PM-dipendenza o meno, il collega cardiologo esprimerà un parere sull'eventuale necessità di provvedimenti di varia natura da attuarsi durante la RT (es. intensificazione dei controlli del PM durante RT, eventuale necessità di applicare un magnete durante le sedute, riprogrammazione del PM prima delle sedute, necessità di monitoraggio audiovisivo e/o ECG durante le sedute).

## **TRATTAMENTO RIABILITATIVO**

L'intervento riabilitativo sulla persona operata per neoplasia mammaria ha lo scopo di ottenere il massimo recupero funzionale, minimizzando l'impatto che esiti e complicanze della patologia possono comportare sulla qualità di vita e autonomia della paziente. Il percorso di cura deve essere avviato precocemente, considerando la persona nella sua globalità, al fine di ottenere il miglior risultato possibile, nel setting più appropriato. A causa dell'eterogeneità evolutiva della malattia di base, e dei molteplici fattori che possono influire sulla disabilità, non è possibile definire un programma riabilitativo standardizzato. Si rende invece necessaria una modulazione personalizzata (Progetto Riabilitativo Individuale) in base alla stadiazione clinica, alle condizioni funzionali premorbose, al substrato psico-emotivo della paziente e alle eventuali complicanze insorte.

Il trattamento chirurgico per neoplasia mammaria, e i trattamenti ad esso associati quali radio e chemioterapia possono divenire causa di disabilità attraverso molteplici meccanismi: dolore (post-chirurgico, post-radioterapico, post-chemioterapico), limitazione funzionale dell'arto superiore, aderenze peri e cicatriziali, alterazioni della postura, interessamento neurologico periferico (paralisi del plesso brachiale, paralisi del nervo intercostobrachiale, paralisi del nervo toracico lungo), deficit respiratori, insorgenza di linfedema secondario, linfangiti, linfo-sclerosi (axillary web syndrome), aderenze/fibrosi capsulari peri-protesiche, fatigue e disturbi ansioso-depressivi.

Data la complessità dell'iter terapeutico e l'eterogeneità dei quadri clinici che possono presentarsi, risulta utile inquadrare la riabilitazione rispetto al momento della diagnosi e del relativo intervento chirurgico, in una fase acuta, una fase post-acuta ed una fase di follow-up.

La fase acuta, immediatamente successiva all'intervento chirurgico, ha lo scopo di identificare



## **PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001**

precocemente disturbi di competenza riabilitativa e di educare la persona sensibilizzandola circa le problematiche correlate al trattamento della patologia mammaria oncologica. In questa fase una valutazione specialistica multidisciplinare consente la definizione del Progetto Riabilitativo Individuale con lo scopo di identificare gli obiettivi riabilitativi della singola persona e il setting più appropriato di presa in carico.

È altresì necessario informare e guidare la paziente alla ripresa delle attività quotidiane in sicurezza, limitando e trattando gli esiti già evidenti, favorendo il recupero funzionale dell'arto superiore e la gestione del dolore.

L'obiettivo nella fase post-acuta, periodo in cui la paziente si sottopone, se necessario, a chemioterapia, radioterapia, intervento di ricostruzione definitiva, è quello di prevenire e trattare le sequele derivanti dall'intervento chirurgico e/o dai trattamenti adiuvanti. In questa fase possono essere riscontrate problematiche che, se non adeguatamente e tempestivamente trattate, possono divenire permanenti e invalidanti a lungo termine. Sono di più frequente riscontro deficit funzionale dell'arto superiore omolaterale alla sede di intervento, squilibri posturali, insorgenza del linfedema secondario, fatigue.

Nella fase del follow-up, successiva alla conclusione dei suddetti interventi terapeutici, è necessario focalizzare l'attenzione sugli effetti indotti dalla chemio/radioterapia e/o dall'intervento di ricostruzione. Tali problematiche possono essere di nuovo riscontro o, se già presenti, essere esacerbate e volgere alla cronicizzazione.

E' nelle more del servizio l'attivazione del follow up avvalendosi anche del supporto della Telemedicina

### **LINFEDEMA**

*"Il linfedema è una condizione generalmenteproggressiva, caratterizzata da continui cambiamenti nella struttura e nella composizione dei tessuti connettivali superficiali, dell'ipoderma e derma, conseguenza di una incapacità del sistema linfatico di riassorbire completamente l'istolinf che viene alimentata e rigenerata in seno alla matrice extracellulare connettivale, dalla fisiologica e continua, seppur variabile ultrafiltrazione plasmatica".*

Il linfedema è dunque un cronico accumulo di liquidi a livello interstiziale, la cui genesi è legata allo squilibrio tra produzione di linfa e capacità di drenaggio da parte della rete linfatica.

Il linfedema secondario è fra le complicanze più frequenti e temute nei postumi di intervento per carcinoma mammario ed è solitamente correlato al danno provocato al sistema linfatico dalle cure oncologiche necessarie al trattamento del carcinoma mammario (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) che può coinvolgere l'arto superiore, la mammella e l'emitorace omolaterali ai trattamenti.

È una condizione clinica che può causare disabilità anche severa nel paziente che ne è affetto. In Italia i linfedemi secondari sono più frequenti (58%) delle forme primarie (42%) ed essenzialmente correlati al trattamento di patologie oncologiche (carcinoma della mammella, causa di circa il 30% delle forme secondarie). L'incidenza del linfedema all'arto superiore nelle donne sottoposte a mastectomia o quadrantectomia con linfoadenectomia ascellare è valutata intorno al 20-25% ed aumenta sensibilmente (35%) quando l'intervento è associato al trattamento radiante.

Il linfedema è una complicanza che può comparire entro 6 mesi -1 anno dall'intervento chirurgico, talvolta può manifestarsi anche immediatamente dopo l'intervento chirurgico o dopo anni.

La concomitanza della linfoadenectomia ascellare omolaterale alla mastectomia e/o alla quadrantectomia, ma anche la chemioterapia neo-adiuvante, la chemioterapia successiva alla chirurgia e soprattutto la radioterapia, sono fattori che aumentano notevolmente il rischio che la paziente sviluppi il linfedema dell'arto superiore, a cui può aggiungersi anche il linfedema della mammella e/o del torace.

A tali circostanze connesse alle terapie salvavita per il carcinoma mammario, si possono aggiungere altri fattori di rischio quali:

- complicanze infettive del drenaggio
- formazioni di sieromi
- iniezioni venose per terapie o prelievi all'arto omolaterale
- patologie croniche della cute
- shunt artero-venoso per la dialisi
- impianto di pace-maker.

Riconoscere tempestivamente i segni permette una presa in carico precoce: il lavoro di un'equipe multidisciplinare garantisce alla paziente i trattamenti più efficaci possibili.

La prevenzione del linfedema si attua in primis con un'adeguata informazione della paziente e relativo caregiver, di tutte quelle azioni da evitare sia nell'immediato post-operatorio che nel corso della vita futura: ferite, prelievi, traumi, fonti di calore, ustioni, sovraccarico fisico, utilizzo di reggiseni e/o corsetti eccessivamente stretti.

### **LINFEDEMA -TRATTAMENTO RIABILITATIVO**

La prevenzione, il trattamento e la gestione del linfedema è tra i principali obiettivi del programma riabilitativo del carcinoma mammario dopo l'intervento chirurgico, sia a breve che a lungo termine. Lo scopo del trattamento riabilitativo è quello, se possibile, di ridurre il volume dell'arto, prevenire la progressione della patologia, ridurre il rischio di infezione limitando l'influenza negativa su funzione e qualità di vita.

Le linee guida internazionali individuano la terapia decongestiva complessa o completa (TDC) come il gold standard per il trattamento del linfedema.

La TDC prevede un programma di trattamento in due fasi: la prima fase intensiva si avvale di varie tecniche di trattamento (combina linfo-drenaggio manuale, bendaggio multistrato da posizionare sempre dopo trattamento di linfo-drenaggio, esercizi di attività specifica che attivino la pompa muscolare, cura e igiene della cute, linfo-taping), a cui fa seguito una fase di mantenimento, in cui il paziente viene addestrato alla gestione autonoma della patologia e alla corretta gestione dell'arto affetto.

1° fase (intensiva): consiste nel praticare giornalmente la cura della cute + uno specifico linfo-drenaggio manuale + un bendaggio compressivo multistrato + esercizi di articolarietà con bendaggio; tale fase ha la durata di circa 2-4 settimane.

2° fase (di mantenimento): inizia immediatamente dopo, ed ha come obiettivi preservare e ottimizzare i risultati raggiunti nella prima fase, e include l'utilizzo di bracciali elastocompressivi, esercizio terapeutico regolare durante il quale si indossa l'indumento elastocompressivo, e un'adeguata cura e igiene della cute.

L'intensità di cura e la frequenza dei trattamenti dipenderà dal livello di gravità del linfedema stesso, con l'obiettivo a breve termine di una completa decongestione dell'arto, e a medio e lungo termine del mantenimento dei risultati conseguiti mediante l'uso corretto del tutore elastocompressivo, l'auto-bendaggio, la cura della cute e l'esercizio terapeutico con tutore. Particolare riguardo deve essere dato alla cura della cute che, in un paziente linfo-patico, può andare incontro a soluzioni di continuità di varia natura, esponendolo ad un rischio di sequele infettive, quali la linfangite, l'erisipela, fino a complicarsi in fascite necrotizzante e shock settico. Parte integrante del percorso di prevenzione e cura del linfedema è rappresentata dall'utilizzo di indumenti elastocompressivi, che dovranno garantire il mantenimento delle condizioni di massima decongestione dell'arto interessato raggiunte durante il trattamento.



I tutori elastocompressivi sono dispositivi progettati per esercitare una compressione graduata sull'arto edematoso al fine di favorire il riassorbimento della linfa e prevenirne l'ulteriore accumulo.

Devono essere necessariamente prescritti da un medico prescrittore specialista, esperto in linfedema, previo confronto con il fisioterapista responsabile della presa in carico del paziente, in quanto la classe di compressione, il materiale e la taglia devono essere adattati in base alle condizioni cliniche del paziente ed andrebbero sostituiti ogni 6 mesi, salvo modifiche delle condizioni cliniche o particolare usura.

I tutori possono essere standard o realizzati su misura, dovranno avere come caratteristiche strutturali principali una trama piatta e classe di compressione compresa dalla 2° alla 4°, a seconda dello stadio evolutivo e della gravità della malattia.

Il tutore è costituito da un bracciale che parte dal polso e arriva fino all'ascella, può avere incorporata una porzione, detta palmare, che coinvolge il dorso e il palmo della mano e il pollice; in caso di edema anche delle dita della mano sarà necessario utilizzare al posto del palmare un guanto incorporato con il bracciale. Possono integrare la prescrizione eventuali "optional di comfort" come ad esempio la protezione al gomito, la protezione al pollice se con palmare o guanto incluso, il bordo obliquo in ascella con o senza silicone al bordo.

Dopo la prescrizione del tutore da parte del fisiatra, è necessario mantenere l'arto decongestionato fino alla presa misure e alla fornitura del tutore prescritto. Successivamente il paziente dovrà, dopo aver praticato dal tecnico ortopedico fornitore la prima indossatura, utilizzare il tutore per qualche giorno prima del collaudo, in modo da poter valutare correttamente che non ci siano eventuali inadeguatezze. Tale fase è molto delicata in quanto, un tutore non adeguato, potrebbe creare peggioramenti dell'edema se non addirittura causarli.

#### LINFEDEMA -COMPLICANZE INFETTIVE

Le principali complicanze infettive del linfedema sono rappresentate da: micosi, linfangiti, erisipela, celluliti, fascite necrotizzante fino allo shock settico.

È molto importante curare le infezioni tempestivamente con appropriata terapia antibiotica/antimicotica e prevenirle con l'igiene della cute e degli annessi cutanei.

In caso di linfangiti, il sottocute e il derma si presentano congesti, duri, infiammati e dolenti. Il paziente avverte malessere generale e potrebbe essere piretico. Al trattamento farmacologico andrebbe associato dopo circa tre giorni, il bendaggio elastocompressivo multistrato che, riducendo la congestione dei tessuti, ne favorisce la guarigione.

Solo dopo completa remissione dell'infezione è possibile riprendere o intraprendere il trattamento completo con drenaggio linfatico manuale.

Nei casi di sospetto o di riscontro di metastasi, è indispensabile indirizzare la paziente all'oncologo per gli accertamenti del caso.

#### COMPLICANZE POST-CHIRURGICHE

Una delle complicanze dell'intervento chirurgico per il trattamento del carcinoma mammario è la "Axillary Web Syndrome", che consiste nella linfosclerosi o fibrotizzazione di alcuni collettori linfatici interessati dall'exeresi chirurgica. Tali collettori, ispessiti e rigidi, ancorati alla matrice extracellulare, formano una serie di "cordini" a carico dell'ascella, che possono propagarsi lungo tutto l'arto superiore fino alla mano. Sono riconoscibili alla palpazione in quanto molto sottili e superficiali, visibili anche a occhio nudo. Tali "cordini linfatici" creano tensione molto dolorosa, limitando notevolmente il ROM dell'articolazione scapolo-omerale e dell'arto superiore nel suo complesso, e richiedono un intervento riabilitativo tempestivo.

Altre complicanze post-operatorie sono il sieroma e il linfocele caratterizzati dall'accumulo di fluidi

in una cavità o nel tessuto circostante la ferita chirurgica. Il trattamento di entrambi può includere monitoraggio, aspirazione, drenaggio chirurgico o l'uso di compressione.

## Il management della Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL)

Il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene + analoghi del LHRH in donne con carcinoma della mammella induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea e, in buona parte in maniera indipendente della BMD, aumenta rapidamente il rischio fratturativo. Il rischio fratturativo, analogamente a quanto avviene nell'osteoporosi cortisonica, è molto precoce, fin dal primo anno di trattamento ormonale adiuvante, e sostanzialmente indipendente dalla perdita di massa ossea (BMD)

La terapia ormonale adiuvante determina nelle donne con tumore della mammella una BMD molto più rapida che in menopausa e un precoce rischio di frattura. Una perdita di BMD molto accelerata è stata osservata anche nella donne con tumore della mammella in premenopausa con menopausa post-chemioterapia. Le pazienti con carcinoma della mammella che iniziano una terapia ormonale adiuvante dovrebbero iniziare la terapia con antirassorbitivi.

Le linee guida AIOM sono aggiornate ogni anno e sono partite nel 2015, in cui sono state punto di partenza per la Nota 79 G.U. 20/5/15 n. 115. Gli aspetti principali relativi alla CTIBL consistono in.

La densitometria non è la determinante del rischio fratturativo, dal momento che non vi sono studi che definiscano la soglia densitometrica per il rischio di frattura. I pochi studi presenti per l'osteoporosi indicano che il *cut-off* non è definibile perché spesso si ricade nell'ambito della normalità. Quindi, anche i pazienti con BMD (*bone mineral density*) nella norma dovrebbero essere trattati con farmaci antirassorbitivi per tutto il tempo della durata della terapia ormonale. Questo punto, definito con il metodo SIGN, ha qualità dell'evidenza bassa e forza di raccomandazione clinica positiva debole.

A differenza degli altri *consensus statement*, si specifica che l'inizio della terapia con inibitori del riassorbimento osseo per i pazienti in terapia ormonale adiuvante per carcinoma della prostata e della mammella si può prendere in considerazione in prevenzione primaria, a partire dall'inizio della terapia ormonale adiuvante, come nel caso dell'osteoporosi cortisonica. Anche questo aspetto è definito con il metodo SIGN; il grado di raccomandazione è moderato e la forza della raccomandazione clinica è positiva forte.

Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi sarebbe indicato denosumab 60 mg/ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture da CTIBL. In questo caso, la qualità dell'evidenza è forte (GRADE).

Una recente *consensus* ha sottolineato che in caso di cancro della prostata non c'era vantaggio dall'uso di acido zoledronico 4 mg/mese nei pazienti ormono-sensibili metastatici. Nella Nota 79, questi aspetti sono confluiti nelle condizioni ad alto rischio fratturativo insieme all'osteoporosi cortisonica e pazienti con densitometria molto bassa, per cui si propone la prevenzione primaria.

CTIBL: la letteratura

Relativamente alla FRAX, è noto che non sia efficace. Tuttavia, è disponibile uno strumento meno noto, italiano, che è efficace: il DeFRA© score.

In pazienti senza fattori di rischio e densitometria ossea normale ma sotto terapia ormonale adiuvante presentano un rischio di fratture maggiori a 10 anni intorno al 30%, quasi uguale a quello dei pazienti che presentano un T-score pari a -5. Quindi, la terapia ormonale soppressiva è un fattore di rischio fratturativo. In effetti, alla sospensione dell'anastrozolo emerge esservi un abbassamento del rischio fratturativo nei successivi due anni.

Prevenzione primaria

Da uno studio pubblicato su *Lancet* nel 2015, il denosumab risulta ridurre significativamente l'incidenza di fratture cliniche rispetto al placebo a prescindere dalla *baseline* BMD. Inoltre, distribuendo i fratturati in base a BMD e *turnover* osseo, emerge che presentano caratteristiche diverse: pazienti osteoporotici hanno bassa BMD, mentre i pazienti con CTIBL hanno *turnover* molto elevato, che può dare perforazione trabecolare. Questo comporta un diverso approccio.

Lo studio ZO-FAST e altre ricerche gemelle (come Greenspan *et al.* 2008) hanno indagato due popolazioni, in un caso attendendo prima di somministrare acido zoledronico e in un altro intervenendo in prevenzione primaria. L'effetto è risultato essere significativamente diverso in tutti i casi. Altro studio che ha portato a considerare la prevenzione primaria in questo ambito è la velocità a cui si sviluppano le fratture dall'inizio della terapia ormonale: secondo lo studio Gnant *et al.* 2015, raddoppia ogni 8 mesi.

Spesso il tamoxifene è considerato protettivo per l'osso. Una ricerca pubblicata nel 2018 mostra tuttavia che in postmenopausa non è molto protettivo sulle fratture, mentre in premenopausa risulta detrimental perché ha un'azione agonista debole sull'osso di una donna con attività ormonale da età fertile.

Terapia

Il farmaco più efficace risulta essere il denosumab, che secondo lo studio Gnant 2015 risulta portare a una riduzione del 50% nelle fratture cliniche. Peraltro, l'effetto antifratturativo è molto precoce. Anche laddove il paziente ha BMD normale comporta una riduzione del rischio. Questo è stato verificato anche nei maschi, mediante uno studio che vedeva questo aspetto come *end-point* secondario.

L'acido zoledronico sembra prevenire le fratture in pazienti sotto blocco adiuvante, ma lo studio AZURE mostra che non ha effetto sulle fratture se non nelle donne che avevano ripresa clinica da tumore della mammella. L'80% di loro presentava metastasi ossee e l'acido zoledronico previene le fratture da metastasi. Peraltro, le dosi utilizzate sono *off-label* in Italia, dal momento che un dosaggio alto aiuta a contrastare il *turnover* osseo elevato (soprattutto nelle donne premenopausa).

Nei maschi, uno studio pubblicato nel 2021 ha individuato che l'acido zoledronico porta un miglioramento a livello di BMD ma non a livello delle fratture; lo stesso è emerso nelle donne in premenopausa, che hanno altissima velocità di perdita, per cui dovrebbero essere tra le prime trattate. Questo studio conferma che l'acido zoledronico può essere usato in prevenzione primaria per un effetto sulla BMD.

Spesso, i pazienti sono messi in prevenzione con calcio e vitamina D. Tuttavia, non risultano prevenire l'alterazione della BMD.

Al termine della terapia ormonale

Alla conclusione della terapia ormonale, occorre valutare il paziente: se continuerà a essere a rischio fratturativo, proseguirà con la terapia antiassorbitiva. Se il rischio fratturativo decadrà in quanto la terapia ormonale era l'unico fattore di rischio, si potrà interrompere anche il trattamento antiassorbitivo.

CTIBL: linee guida AIOM. Conclusioni

Secondo le linee guida AIOM per la CTIBL:

- Sono a rischio di frattura donne e uomini sotto terapia ormonale adiuvante, a prescindere da altri fattori di rischio.
- Il trattamento dovrebbe iniziare a breve dall'inizio della terapia ormonale adiuvante (prevenzione primaria) e non essere sospeso mentre questa è in corso.
- Per il trattamento, in base all'evidenza l'unico farmaco che ha dimostrato di ridurre il rischio fratturativo della CTIBL (in donne postmenopausa in AI e maschi in ADT) è il denosumab. L'acido zoledronico (4 mg/6 mesi) risulta prevenire la perdita ossea in premenopausa.
- Al termine della terapia ormonale occorre valutare il rischio fratturativo del paziente prima di sospendere eventualmente la terapia antiassorbitiva.

## PERCORSO ORGANIZZATIVO

### NOTE GENERALI

#### REGOLAMENTO VALUTAZIONI COLLEGIALI GIC NEOPLASIE MAMMARIE

<b>Coordinatore GIC</b>	Il coordinatore del GIC è individuato liberamente all'interno del gruppo stesso dai componenti del team. Francesco Atzori- Dirigente Medico SSD Oncologia – e-mail <a href="mailto:francesco.atzori@aslulcis.it">francesco.atzori@aslulcis.it</a>
<b>Segreteria</b>	Le riunioni GIC si svolgono su calendario prestabilito. Eventuali annullamenti/spostamenti sono comunicati via mail ai componenti il GIC (esclusivamente mail aziendali) da parte del coordinatore o del suo sostituto.
<b>Sede dell'incontro</b>	Ambiente appositamente dedicato, attrezzato alla condivisione dell'imaging c/o Ospedale Sirai Carbonia
<b>Incontro - periodicità e orario</b>	☑ Le riunioni multidisciplinari sono tenute con cadenza quindicinale, il <b>primo e terzo mercoledì non festivo</b> dalle ore 14.30, presso la Sala Riunioni dell'Osp. Sirai Alle varie riunioni, su preavviso, vengono invitati i referenti di disciplina o eventuali specialisti utili alla discussione del caso clinico.
<b>Modalità di refertazione</b>	Verbale cartaceo firmata dai diversi referenti di patologia presenti all'incontro. Tale scheda è archiviata in un apposito raccoglitore ubicato in armadio chiuso presso la SSD Oncologia dell'Osp. Sirai accessibile per la consultazione da parte dei diversi referenti che ne richiedano la visione.
<b>Descrizione sintetica del funzionamento</b>	Tutti i casi di neoplasie mammarie pervenuti al nosocomio sono discussi in ambito multidisciplinare (preoperatori o postoperatori) I singoli casi vengono presentati al GIC e discussi durante l'incontro. Al termine di ogni singolo caso clinico viene completato il verbale GIC di presentazione del caso, con la proposta terapeutica condivisa. Tale verbale viene quindi stampato e fatto firmare ai presenti. Al termine della riunione ogni singola scheda GIC firmata, viene raccolta dal coordinatore e archiviata in un apposito raccoglitore. La comunicazione al paziente dell'esito discussione GIC è demandata allo Specialista di riferimento (chirurgo, oncologo o altra figura) che proseguirà l'iter del paziente come da indicazione GIC. Qualora il trattamento del paziente preveda, come primo passaggio, un intervento chirurgico, la programmazione del ricovero sarà gestita dal CAS, in base alla struttura chirurgica di destinazione Qualora sia previsto un trattamento oncologico e/o radioterapico, lo Specialista di riferimento prenota una visita presso la struttura interessata.
<b>Descrizione del percorso assistenziale</b>	Il medico referente per il caso clinico segnala il nominativo dell'assistito al Personale CAS. La presa in carico delle problematiche del paziente e del contesto familiare avvengono durante la prima valutazione infermieristica CAS e successivamente condivise con lo Specialista di riferimento. La valutazione infermieristica prende in considerazione le problematiche assistenziali

	<p>(psicosociali, presenza di fragilità, presenza/necessità CVC, valutazioni geriatriche, problematiche specifiche).</p> <p>Sono state elaborate <b>schede di valutazione infermieristica CAS</b> che devono essere compilate da personale formato, in ambiente appositamente dedicato. Le schede possono essere archiviate informaticamente in area dedicata e consultabili in ambito GIC</p> <p>Le schede sono aggiornabili ogni qualvolta venga ritenuto necessaria una rivalutazione, con mantenimento dello storico e possibilità di monitoraggio delle varie problematiche assistenziali, durante tutto il percorso di cura.</p>
--	--

## FASE DI AVVIO E ATTIVAZIONE PERCORSO

### Compiti CAS

1. Esenzione 048 (verifica possesso ed eventuale sollecito richiesta)
2. Prenotazione esami di approfondimento
3. Ritiro esami (previa delega)
4. Ritiro esenzione 48 (previa delega)
5. Consegna esami al medico di riferimento
6. Attivazione consulenza Psicologica (se indicata)
7. Attivazione Servizio Sociale (se indicato)

## AVVIO PERCORSO MAMMELLA

### IMAGING RADIOLOGICO ESEGUITO C/O SIRAI o CTO o altra struttura

#### A. CAS - CONTATTO DIRETTO DEL PAZIENTE (SU AUTOPALPAZIONE)

#### N.B.

**Al fine di garantire un elevato livello di appropriatezza il /la paziente deve essere valutato/a dal Curante (MMG o Specialista) prima di accedere a imaging.**

#### Il personale CAS:

- ☐ consiglia di rivolgersi al curante per una valutazione clinica
- ☐ in caso di conferma del sospetto il curante potrà contattare direttamente il CAS che fornirà informazioni sulla compilazione delle DEM

Il percorso continua come da punto B – contatto MMG

#### B. CAS - CONTATTO DEL MMG SU SOSPETTO CLINICO

#### Il personale CAS

- ☐ Propone al MMG la compilazione di DEM con le seguenti prestazioni radiologiche:
  - i. visita radiologica
  - ii. ecografia mammaria + eco cavo ascellare
  - iii. mammografia
  - iv. biopsia mammaria
- ☐ prenota gli esami richiesti tramite agende esclusive dedicate CAS (in via di attivazione)

## **Il MMG**

- ☐ compila e consegna le DEM al paziente classe B

Il/la **paziente** contatta il CAS (o vi accede direttamente) per:

- ☐ comunicazione dati DEM
- ☐ prenotazione degli esami tramite agende dedicate CAS (in via di attivazione)
- ☐ eventuale delega ritiro esami imaging (il referto istologico verrà consegnato dal Radiologo, con colloquio dedicato)

Il percorso continua come da punto C - Esecuzione Esame

## **C. CHIRURGIA - PZ SINTOMATICA - ACCESSO CON RICHIESTA MMG ESAME SPECIFICO**

### **Il medico chirurgo senologo**

- ☐ valutano l'appropriatezza dell'esame richiesto
- ☐ se richiesta è ritenuta non adeguata reinvia al curante per nuova prescrizione
- ☐ valuta la possibilità di esenzione **D07**
- ☐ **se richiesta idonea indirizza il /la paziente al CUP per la programmazione della prestazione**

## **ESECUZIONE ESAME**

### **Il giorno dell'esame**

- ☐ visita il/la paziente
- ☐ esegue la prestazione
- ☐ stila referto dell'esame eseguito definitivo/provisorio
- ☐ se esegue biopsia compila richiesta /DEM per prestazioni Anatomia Patologica
- ☐ avvisa il /la paziente che verrà contattato/a per comunicazioni inerenti la consegna del referto da parte del Medico Radiologo/Chirurgo senologo.

Il/la paziente regolarizza il pagamento ticket a esame eseguito.

## **INVIO REFERTO ANATOMO PATOLOGICO**

**Il referto istologico è inviato dalla UO Anatomia Patologica alla Radiologia di esecuzione della biopsia**

Se istologico negativo per neoplasie mammarie:

- ☐ **SC Chirurgia Osp. Sirai** contatta direttamente il/la paziente per comunicazioni inerenti il ritiro.

Se istologico positivo per neoplasie mammarie:

### **il Medico Chirurgo Senologo:**

- ☐ contatta direttamente il/la paziente per comunicazioni inerenti il ritiro (colloquio dedicato)
  - o avvia il /la paziente al CAS
  - o compila DEM per prima visita CAS

### **il CAS**

- ☐ comunica al/alla paziente la data della visita.

**CONSEGNA REFERTO POSITIVO**

**Il Medico Chirurgo senologo** che ha eseguito la procedura bioptica e che ha in carico il/la paziente, in presenza di un referto istologico **positivo** per neoplasia mammaria e su assenso del paziente, in occasione della consegna del referto:

- ☐ Illustra compiti e specificità, del CAS se non già noti.
- ☐ Compila la richiesta di esenzione per patologia (048)
- ☐ Compila Impegnativa /DEM per prima visita CAS
- ☐ Indirizza il/la paziente al CAS per inoltro richiesta esenzione al distretto di competenza e per programmazione data visita.

**Il Personale CAS**, previo nulla osta scritto del paziente:

- ☐ Invia richiesta di esenzione 048 al distretto di competenza (unitamente a copia della tessera sanitaria)
- ☐ Il personale infermieristico valuta i bisogni assistenziali del/la paziente con compilazione della scheda che verrà archiviata in intranet, area dedicata.

**PRIMA VISITA CAS**

**Lo Specialista Oncologo**

- ☐ Effettua la visita e le valutazioni del caso
- ☐ Stila referto visita e compila la scheda **Visita Senologica**
- ☐ Compila tutte le richieste /DEM relative agli esami di stadiazione (come da PDTA aziendale)
- ☐ Compila il Modulo riassuntivo esami stadiazione

**Il Personale CAS**, previo nulla osta scritto del paziente:

- ☐ Provvede alla prenotazione degli esami di stadiazione, accedendo a liste esclusive dedicate. (in attivazione)

**N.B.**

I posti sono utilizzabili esclusivamente dal CAS, non devono essere occupati tramite prenotazioni CUP esterne. Le liste diventano accessibili a posti CUP esterni solo se non sono occupati dal CAS 24 ore prima dell'esame.

- ☐ Consegna eventuali preparazioni pre esami e relativi consensi
- ☐ Riporta sul modulo riassuntivo luogo e data prenotazione degli esami
- ☐ Esegue fotocopia del modulo, consegnando l'originale al paziente (come promemoria).

**RITIRO DOCUMENTAZIONE E INVIO ALLO SPECIALISTA DI RIFERIMENTO**

Il Personale CAS, in un secondo tempo, se autorizzato dal paziente

- ☐ Ritira gli esiti di tutti gli esami effettuati in ASL
- ☐ Ritira il certificato di esenzione
- ☐ Consegna la documentazione al Medico CAS con cui concorda la data della visita di restituzione



esami

☐ Contatta il/la paziente comunicando data e ora della visita di controllo.

Nel caso l'inviante/richiedente non sia il medico CAS:

☐ Invia allo Specialista di riferimento referti e certificato in busta chiusa indicando:

o Mittente: CAS

o Alla c.a. del/la dr/dr.ssa (cognome e nome dello Specialista) – Reparto (indicare struttura), s.p.m.

**N.B.- Deve essere evitato qualsiasi riferimento ai dati del paziente (sia anagrafici che sensibili).**

☐ Contatta lo Specialista di riferimento avvisandolo dell'invio e concordando la data della visita di controllo (per restituzione degli esiti al /alla paziente).

☐ Contatta il/la paziente comunicando data e ora della visita di controllo. In caso il/la paziente non sia disponibile per quel giorno ricontatta lo Specialista per fissare un appuntamento in altra data.

#### **PRESENTAZIONE GIC PATOLOGIE MAMMARIE**

**Lo Specialista che ha in cura il caso:**

☐ Presenta il caso al GIC, condividendo e recependone le decisioni che avrà cura di comunicare al paziente durante la visita di controllo.

#### **VISITA DI CONTROLLO CON RESTITUZIONE ESITI AL PAZIENTE**

**Lo Specialista**, nel corso del successivo colloquio con il/la paziente:

☐ Consegna il certificato di esenzione per patologia (048)

☐ Comunica gli esiti degli accertamenti eseguiti illustrando gli steps successivi e le proposte elaborate dal GIC.

☐ Su assenso del paziente, in base alle proposte del GIC, organizza gli steps successivi, compresa la compilazione delle impegnative/DEM necessarie al prosieguo del percorso.

proseguo del percorso

## MATRICE RESPONSABILITÀ

### CAS

<b>EVENTO</b>	<b>CAS – Presa in carico Paziente, Prenotazione, Ritiro esiti esami e invio allo Specialista di riferimento</b>
<b>Figure Coinvolte e relative attività</b>	Personale Infermieristico Personale Amministrativo
<b>Logistica</b>	Sede CAS - Piano Terra, ingresso principale CTO di Iglesias
<b>Tempistiche</b>	Presa in carico entro 5 gg lavorativi Chiusura stadiazione entro 21gg, se percorso semplice. Se percorso complesso necessità di ulteriori gg per esami approfondimento
<b>Documentazione prodotta</b>	<input type="checkbox"/> Scheda di valutazione infermieristica <input type="checkbox"/> Modulo riassuntivo prenotazione esami <input type="checkbox"/> Modulo consenso ritiro esami <input type="checkbox"/> Modulo consenso ritiro esenzione <input type="checkbox"/> Modulo nulla osta invio referti via email
<b>Allegati</b>	<input type="checkbox"/> Raccolta dati paziente e compilazione cartella infermieristica, gestione dati personali; <input type="checkbox"/> Somministrazione consenso informato per indagini diagnostiche; <input type="checkbox"/> Modulo consenso per ritiro referti <input type="checkbox"/> Scheda riassuntiva appuntamenti del paziente <input type="checkbox"/> Modulo prenotazione esami per i servizi. <input type="checkbox"/> Preparazione agli esami.

<input type="checkbox"/> Verifica presenza esenzione 048 - patologia neoplastica, se non presente il Personale CAS richiederà la compilazione al Medico referente.  Se indicati compilazione e invio mail di: <input type="checkbox"/> Modulo di attivazione <b>Colloquio Psicologico</b> <input type="checkbox"/> Modulo attivazione <b>Servizio Sociale</b>
---

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

<b>Indicazioni al paziente</b>	<p>Vengono fornite;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Informazioni dettagliate e indicazioni sugli esami prenotati da eseguire,</li> <li>☐ Eventuali schede di preparazione agli esami, (osservare il digiuno; dieta priva di score e / o dieta da osservare).</li> </ul> <p>Portare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ tessera sanitaria e documento di identità</li> <li>☐ esenzione per patologia (o eventuale altra esenzione posseduta)</li> <li>☐ eventuale documentazione sanitaria pregressa inerente</li> </ul>
<b>Alert particolari (indirizzati agli operatori)</b>	Verificare la presenza o meno delle esenzioni.
<b>Rischi correlati</b>	n.a.
<b>Obiettivi/traguardi sanitari</b>	Chiusura percorso stadiazione in tempi brevi. Supporto e assistenza al paziente in tutto il percorso
<b>Note</b>	

## VALUTAZIONI MULTIDISCIPLINARI (GIC)

	<b>VALUTAZIONE TEAM MULTIDISCIPLINARE (GIC)</b>
<b>Figure Coinvolte e relative attività</b>	<p><b>Operatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Anatomopatologo</li> <li>☐ Chirurgo Senologo</li> <li>☐ Oncologo</li> <li>☐ Radiologo/Rad. Interventista</li> <li>☐ Radioterapista (Specialista ARNAS Brotzu)</li> <li>☐ Personale CAS</li> </ul> <p>A chiamata <b>e/o al bisogno</b> (su pre-allerta) altri professionisti anche del Centro Screening</p> <p>Le riunioni multidisciplinari sono tenute con cadenza quindicinale, come da planner prestabilito.</p> <p>Devono essere discussi preventivamente tutti i casi candidabili di neoplasie mammarie.</p> <p>Vengono discussi i casi che nella fase diagnostica presentano una discordanza tra la clinica, la radiologia e il referto istologico.</p> <p>I casi operati vengono discussi con esame istopatologico completo per la pianificazione della terapia medica e radiante.</p>
<b>Logistica</b>	Ambiente appositamente dedicato, attrezzato alla condivisione dell'imaging c/o Ospedale Sirai, sala riunioni

## PDTA TUMORE MAMMARIO PDTA AZ 001

<b>Tempistiche</b>	<p>Se la paziente è candidata a RT e OT, subito dopo la riunione del GIC la chirurgia invia la richiesta di prima visita all' Oncologia e Radioterapia dell'Osp. Businco.</p> <p>Se la pz è candidata inequivocabilmente a CT antiblastica prima della RT, la chirurgia invia la richiesta di prima visita alla Oncologia. Il referto istologico è prodotto di norma entro 20 gg da intervento</p> <p>La discussione del caso in GIC è immediatamente successiva</p>
	<p>(prima riunione utile) al recepimento dell'istologico.</p> <p>La prima visita Oncologica è effettuata di norma entro 15 gg da riunione GIC,</p> <p>Dopo la riunione del GIC il Case manager convoca la pz, consegna referto istologico e comunica quanto deciso dal GIC.</p>
<b>Documentazione prodotta</b>	<p>Verbale di discussione dei casi con schema multidisciplinare</p> <p>Richieste (Impegnative DEM) visite specialistiche/ eventuali approfondimenti</p>

<b>Allegati</b>	Richieste (Impegnative DEM) visite specialistiche/ eventuali approfondimenti
<b>Indicazioni al paziente</b>	n.a.
<b>Alert particolari (indirizzati agli operatori)</b>	Portare in discussione casi con documentazione completa
<b>Rischi correlati</b>	Errata pianificazione terapeutica multidisciplinare dei casi
<b>Obiettivi/traguardi sanitari</b>	Discussione dei casi post-chirurgici del 100%, dei restanti almeno il 90% dei casi.
<b>Note</b>	

## MONITORAGGIO, VERIFICA ATTUAZIONE PERCORSO

### INDICATORI DI VOLUME, PROCESSO, ESITO

N.	Criterio	Fonte Data Base	Anno 2022 rilevazione	Standard atteso (dati PNE 2022)
1	N° incontri multidisciplinari (GIC)/mese	Verbali Collegiale	-----	≥ 2/mese
2	Numero pazienti valutate in media negli incontri GIC	Verbali Collegiale	-----	≥ anno precedente
3	Tempo di attesa del referto istologico biopsie		≤ 10 gg (80% casi)	
4	Aderenza allo screening mammografico		Db screening	
5	Tempo tra presa in carico e discussione multidisciplinare			











