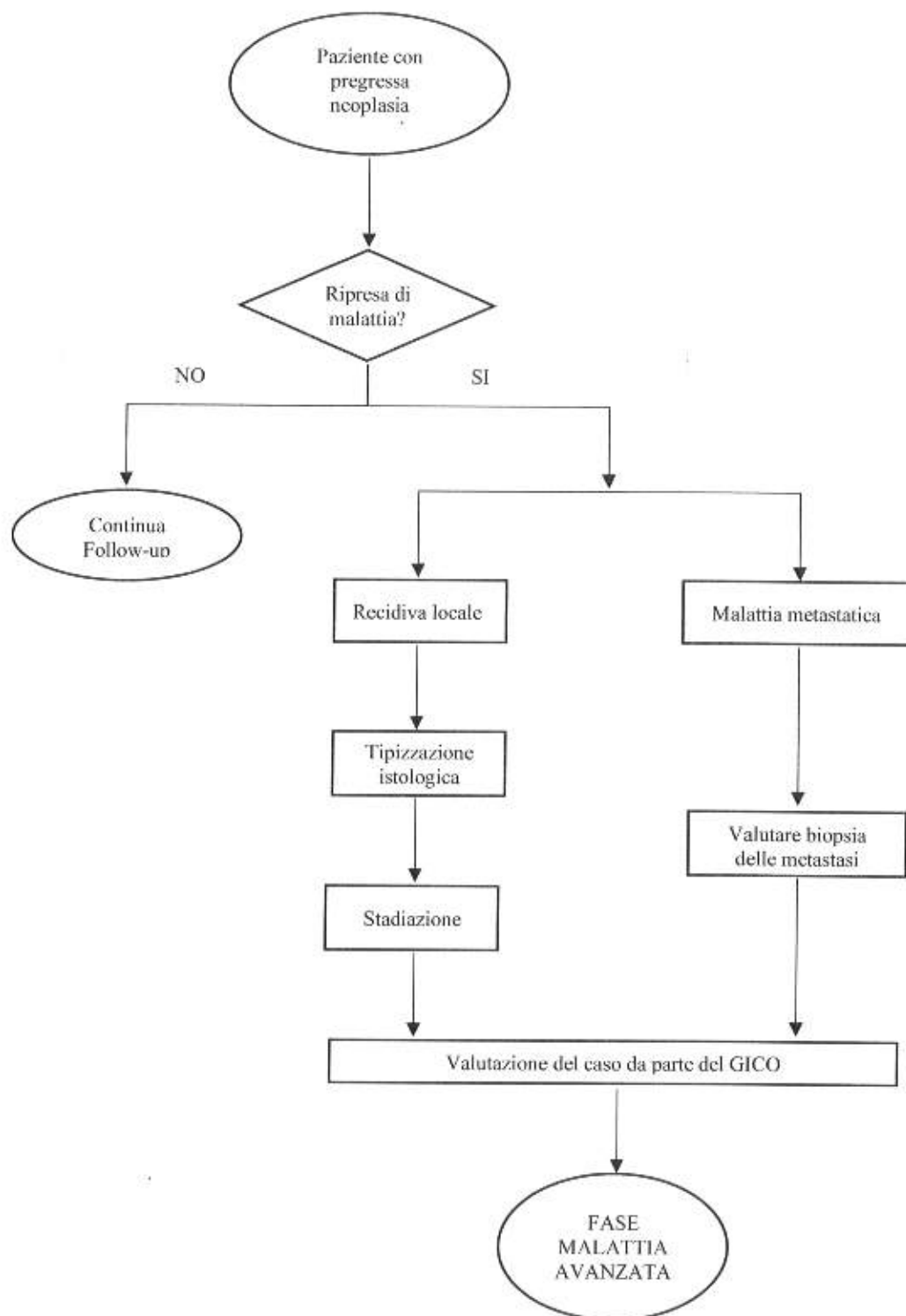


FASE FOLLOW-UP



LEGENDA

-  - INPUT E OUTPUT
-  - ATTIVITA' O FASI
-  - SNODI DECISIONALI

FOLLOW-UP

Il follow-up è un programma di sorveglianza finalizzato alla diagnosi precoce di una eventuale ripresa di malattia. Per tutte le pazienti è indicata la mammografia annuale + ecografia mammaria su indicazione del radiologo senologo e, per le pazienti che hanno effettuato la radioterapia, il primo controllo va effettuato non prima di 6 mesi dal termine di quest'ultima.

Al momento non vi sono evidenze scientifiche che una diagnosi tempestiva di metastasi a distanza abbia una ricaduta sulla sopravvivenza, pertanto il follow-up delle pazienti operate viene indicato secondo le linee guida AIOM, valutando l'opportunità di effettuare nei singoli casi, un follow-up più intensivo per le pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia.

La recidiva locale o locoregionale rende necessaria la tipizzazione istologica e la ristadiatione per il rischio di disseminazione a distanza. Il trattamento va quindi personalizzato in base al tipo di recidiva, alle caratteristiche biologiche della stessa, alle terapie eseguite in prima istanza ed al tempo intercorso dal primo evento e discusso in ambito GICO con indicazione all'eventuale terapia medica sistemica.

Recidiva di T infiltrante

In casi di recidiva locoregionale, va ripetuta la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore per la possibilità di una loro variazione.

- In caso di sola recidiva locale in pregressa QUART le pazienti dovrebbero essere sottoposte a mastectomia, da valutare in base alle dimensioni della mammella e previo colloquio con la paziente, con stadiazione ascellare quando non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del I e II livello. In situazioni selezionate è possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare nelle pazienti non sottoposte in precedenza a RT sul volume mammario. Nelle pazienti già sottoposte a radioterapia, si può considerare una Partial Breast Irradiation a fasci esterni, non scevra da rischi con protocollo concordato tra gli Specialisti Chirurghi e Radioterapisti. Nei casi di re-irradiazione, è indispensabile un attento bilancio del costo-beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali. Il superamento di una dose cumulativa di 100 Gy potrebbe esporre a possibili sequele con ulcerazione, plessopatia, osteonecrosi, fratture e cardiomiopatia, fibrosi polmonare. I fattori da considerare nella re-irradiazione, sono il tempo intercorso tra la fine della prima irradiazione e la comparsa della recidiva e le condizioni di trofismo dei tessuti. Nei casi di pregressa irradiazione, la RT può essere somministrata se è trascorso un adeguato intervallo di tempo dal primo trattamento (superiore a 1 anno) e in assenza di tossicità tardiva.
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia seguita da radioterapia va effettuata resezione chirurgica se possibile.
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia senza RT va effettuata resezione chirurgica se possibile seguita da radioterapia.

- In caso ripresa ascellare considerare la resezione chirurgica se possibile seguita da radioterapia sulle aree linfonodali a rischio previo studio di fattibilità tecnica (se paziente già precedentemente sottoposta a RT sulla mammella).
- In caso ripresa sovraclaveare o della catena mammaria interna considerare la radioterapia previo studio di fattibilità tecnica (se paziente già precedentemente sottoposta a RT).

Recidiva di DCIS

- In caso di trattamento iniziale solo chirurgico va considerata la chirurgia conservativa se eseguibile seguita da RT. Laddove le prime due opzioni non fossero fattibili si eseguirà la mastectomia
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia vanno prese in considerazione l'escissione con ampi margini.

Carcinoma della mammella maschile

Le mutazioni di BRCA2 predispongono allo sviluppo di un carcinoma mammario nell'uomo e sono implicate dal 4 al 14% di tutti i casi. I tumori maschili sono ER-positivi nell'81% dei casi, PgR-positivi nel 74% e nel 30% sovra-esprimono HER2. Inoltre, i tumori nel sesso maschile sembrano presentarsi generalmente ad uno stadio più avanzato, meno frequentemente di Grado I o di istologia lobulare. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio.

Circa l'85% dei pazienti maschili esegue un intervento di mastectomia. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile: il tamoxifene è la terapia ormonale adiuvante standard; nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia e la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia. L'esperienza con gli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma mammario maschile è più limitata rispetto a quella con tamoxifene. Una possibile problematica è rappresentata dall'incremento dei livelli di FSH e di testosterone per un meccanismo di feed-back legato alla riduzione dei livelli di estrogeni circolanti durante trattamento. Un aumento dei livelli di testosterone renderebbe disponibile più substrato per l'enzima aromatasi, con conseguente potenziale attenuazione dell'effetto antineoplastico. Per tale motivo, con Determinazione del 9 Dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione ad LH-RH analoghi nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormono-positivo.

FASE MALATTIA AVANZATA

Gli obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta del migliore approccio terapeutico tenendo in considerazione le caratteristiche cliniche e biologiche della malattia unitamente allo stato ed alle preferenze della paziente, saranno definiti, nel singolo caso, in accordo alle linee guida della AIOM, annualmente aggiornate, ed alla disponibilità di farmaci innovativi registrati AIFA.

Va sempre prevista ed effettuata, se possibile, la ritipizzazione istologica nella ripresa di malattia mediante:

- Valutazione di PD-L1 nelle forme TN;
- Valutazione di PI3K per le forme Luminal.

FASE CURE PALLIATIVE

Simultaneous care, cure di supporto e cure palliative

Le linee guida N.I.C.E. indicano come il periodo ideale per l'applicazione di cure di supporto e palliative sia un anno prima del prevedibile fine vita, indicando tale periodo come il minimo necessario per poter stabilire una alleanza terapeutica, premessa di cure palliative di qualità; d'altro canto è però rilievo corrente che esiste un periodo, a volte lungo, tra il momento in cui il curante (oncologo, radioterapista, chirurgo) non essendoci più margini di intervento, dimette la paziente dalle cure, ed il momento in cui la paziente viene presa in carico dalla rete delle cure palliative.

Le cure palliative prevedono una Assistenza domiciliare integrata in stretta collaborazione con l'Hospice, il medico di famiglia, un medico specialista per la gestione della terapia di supporto, uno psicologo e una associazione di volontariato per il sostegno al paziente e alla sua famiglia.

Il distacco dalla U.O. di Oncologia/Radioterapia/Chirurgia ed in ogni caso l'uscita da un percorso di cura viene vissuto dalla paziente e dai suoi familiari con un senso di abbandono e ciò, oltre alle possibili mancate cure di supporto e palliative, accresce il disagio e la sofferenza del paziente.

È questo il motivo per cui le cure palliative e di supporto vanno intraprese, almeno per quanto riguarda il setting di consulenza ambulatoriale, ogniqualvolta ci si trova di fronte a sintomi refrattari alla terapia ordinaria, per i quali può essere utile l'intervento di uno specialista di riferimento.

La procedura si articola tra tutte le U.O. coinvolte nel percorso clinico organizzativo per il trattamento del carcinoma mammario e la U.O. aziendale Cure Palliative-Hospice.

Lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo e l'infermiere professionale che seguono il paziente, rilevano:

- Condizioni tali da rendere non più indicate terapie specifiche;
- Individuano nel quadro clinico le condizioni, attuali o potenziali, riportate nella Tabella 10.

Tabella n. 10. Condizioni cliniche e sintomi che necessitano di intervento palliativo.

DOLORE
DISPNEA
NAUSEA E VOMITO
ANORESSIA
IMPORTANTE CALO PONDERALE
CACHESSIA E DISIDrataZIONE
ASCITE
OCCLUSIONE INTESTINALE
SINTOMI DEL CAVO ORALE
SINTOMI NEUROLOGICI (delirium, sindrome neurolettica maligna, etc.)
SINTOMI RARI (prurito, singhiozzo, tenesmo)
REFRATTARIETA' DEI SINTOMI

In caso positivo, oltre ad informare il paziente e/o i familiari sull'andamento della malattia di base, lo specialista curante segnala il caso al case manager della paziente e quindi allo specialista della U.O. di Cure Palliative e Hospice.

Lo specialista della U.O. di Cure Palliative fissa l'appuntamento per una consulenza nel più breve tempo possibile e mai oltre le 48 ore dalla avvenuta segnalazione. Particolari esigenze possono essere prese in considerazione attivando la consulenza presso la U.O. richiedente ovvero presso il domicilio qualora ne ricorrano le condizioni.

Il paziente viene visitato dalla equipe di Cure Palliative, medico, infermiere e, ove necessario, psicologo, ed al termine della visita il caso viene discusso congiuntamente dagli specialisti e dagli infermieri professionali interessati.

Al termine della valutazione multidimensionale viene stilato un piano di intervento che sarà sempre provvisorio, potendo essere revisionato al successivo controllo.

In relazione alle problematiche presenti il piano di intervento potrà essere coordinato con lo specialista oncologo per un programma di simultaneous care in ambulatorio, oppure si procederà ad una presa in carico da parte della rete cure palliative nel caso in cui lo specialista oncologo effettui la dimissione del caso; in quest'ultima eventualità la paziente verrà inserita in un programma di cure palliative in relazione alle caratteristiche dei bisogni individuali:

- Ambulatoriale;
- Domiciliare;
- Hospice.

8. AMBULATORIO DI SENOLOGIA E PAC DIAGNOSTICO DI SOSPETTA LESIONE NEOPLASTICA MAMMARIA

Per consentire appropriate modalità di accettazione e accoglienza delle pazienti, le Direzioni Aziendali per i Centri di Senologia qualificati come Hub e Spoke nel rispettivo ambito aziendale devono prevedere, tra i servizi che ne compongono la struttura organizzativa, l'ambulatorio dedicato di Senologia.

Nell'attività diagnostica e di accertamento di malattia, lo specialista senologo nel corso della prima visita effettua la valutazione clinica, la richiesta di accertamenti di imaging o cito/microistologici, la stadiazione secondo i percorsi diagnostici e terapeutici condivisi.

Disciplina di riferimento

La definizione della organizzazione della gestione del PAC è espletata in ottemperanza alle disposizioni della L.R. n. 20/2006.

Razionale

Gli esami eco-mammografici di una lesione mammaria con forte sospetto di neoplasia necessitano di tempestivi approfondimenti diagnostici. Il PAC rappresenta una modalità organizzativa che consente di

effettuare in tempi brevi e in regime ambulatoriale le prestazioni minime essenziali richieste dal tipo di patologia garantendo però la presa in carico del paziente.

Tipologia di pazienti

Pazienti con sospetta lesione neoplastica mammaria sia clinica e/o eco-mammografica che necessitano di un approfondimento diagnostico. Il PAC non può essere erogato alle pazienti già presi in carico dal programma di screening.

Procedure Amministrative

La cartella ambulatoriale deve essere redatta per ciascun paziente, sia per motivi clinico-gestionali che medico-legali e deve contenere oltre ai dati anagrafici, anamnestici, all'esame obiettivo e il diario anche:

- Le prescrizioni degli esami;
- I referti degli esami;
- I moduli di consenso informato con la relativa scheda informativa (dove serve)

Al fine di garantire una migliore fruibilità del percorso si ritiene utile l'attivazione, da parte dell'U.O., di uno sportello di accettazione CUP - CUP di II Livello, a cui ogni Azienda Sanitaria deve tendere a realizzare (Azione 5. DCA 60/15).

Relazione al medico curante

Viene inviata attraverso il paziente, una relazione finale destinata al medico curante dove verranno riportati i suddetti elementi unitamente ai consigli terapeutici proposti a domicilio.

Organizzazione del lavoro e controllo di qualità

Il lavoro all'interno degli ambulatori complessi deve essere organizzato in equipe, in stretta collaborazione tra tutte le figure professionali, ciascuno per il proprio ruolo e con compiti tecnico-professionali ben definiti. Devono essere previste riunioni di audit clinico-organizzativo promossi dalla Direzione Aziendale con cadenza semestrale, per una verifica della qualità delle prestazioni erogate e per l'apporto di eventuali correttivi.

Le "Cartelle Ambulatoriali", così come precedentemente dettagliate, devono risultare registrate e archiviate in modo da consentire un periodico controllo della qualità ed efficienza, prevedendo un rapporto annuale a cura del Responsabile del Servizio Qualità Aziendale.

Il PAC Diagnostico può comprendere diversi accessi a seconda del Programma Assistenziale individualizzato per il singolo paziente.

Per configurarsi il PAC per la diagnosi della mammella, devono essere erogate almeno 4 prestazioni tra quelle sotto indicate (le analisi cliniche, indipendentemente dal loro numero, vengono conteggiate come una singola prestazione).

La definizione del programma diagnostico viene effettuata dal medico referente sulla base delle necessità cliniche del paziente. Nel PAC non possono rientrare prestazioni non comprese nell'elenco sottostante. Le prestazioni dell'elenco, tranne quelle della branca 00 - laboratorio analisi, possono essere erogate una sola volta nell'ambito del PAC.

Il percorso relativo viene articolato in modo da concentrare tutte le prestazioni diagnostiche necessarie riducendo al minimo il numero dei contatti.

Le procedure da eseguire per la realizzazione del PAC Diagnostico sono le seguenti:

1. Impegnativa per la prima visita specialistica da parte del MMG o un altro specialista ospedaliero o dello specialista convenzionato; con la prescrizione di visita senologica con le condizioni di erogabilità in classe di priorità "B" (priorità BREVE), secondo l'Allegato A, ad integrazione del Disciplinare Tecnico All. 1 della D.G.R. 575/2011.
2. Prenotazione a cura della paziente della visita specialistica presso il CUP;
3. Visita dello specialista che diventa responsabile dell'eventuale attivazione della procedura e:
 - a) Apre la *Cartella Ambulatoriale*;
 - b) Consegna al paziente l'impegnativa del ricettario SSR per il pagamento del ticket riferito al pacchetto ambulatoriale;
 - c) Individua lo specifico programma assistenziale del paziente all'interno degli esami individuati per il PAC di seguito riportati;
 - d) Prenota attraverso il case manager le prestazioni secondo il programma di cui al punto c) che precede;
 - e) Prenota la successiva visita per la valutazione dei referti.
4. Visita specialistica programmata per la valutazione degli esami clinico-strumentali eseguiti, dalla quale lo specialista può:
 - 4.a Proseguire la procedura diagnostica ambulatoriale;
 - 4.b Diagnosticare la patologia e portare il paziente al GICO.
 - 4.c Esclude la patologia maligna e chiude la cartella ambulatoriale

In caso di 4.a il percorso riprende dal punto 3.

In caso di 4.b lo specialista provvede a:

1. Chiudere la cartella ambulatoriale;
2. Espletare tutti gli adempimenti previsti dalla normativa vigente in materia

Di seguito vengono illustrate le prestazioni di specialistica ambulatoriale secondo il Nomenclatore Tariffario Regionale (All. A alla DCA 12/2013 e s.m.i.) che possono essere erogate all'interno del PAC (Tabella 11 a, b), in attesa di recepimento regionale del Nomenclatore Nazionale (All. 4 al DPCM del 12/01/2017) (Tabella 12 a, 12 b).



Tabella n. 11a. Prestazioni strumentali secondo Nomenclatore Tariffario Regionale.

Codice NTR	Prestazione	Codice Catalogo Unico Regionale	Descrizione Prestazione Catalogo
89.7	Visita generale-visita specialistica - prima visita		Prima visita*
89.01	Anamnesi e valutazione, definite brevi - storia e valutazione abbreviata, visita successiva alla prima, visita di controllo		Visita successiva alla prima*
85.11	Biopsia [percutanea][agobiopsia] della mammella	008511D	BIOPSIA [PERCUTANEA][AGOBIOPSIA] DELLA MAMMELLA [DX]
		008511S	BIOPSIA [PERCUTANEA][AGOBIOPSIA] DELLA MAMMELLA [SN]
		08511AA	BIOPSIA MAMMARIA STEREOTASSICA VUOTO ASSISTITA
85.11.1	Biopsia eco-guidata della mammella - biopsia con ago sottile della mammella	085111D	BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [DX]
		085111S	BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [SN]
		85111AA	AGOASPIRATO MAMMARIO ECOGUIDATO
		85111AB	BIOPSIA SU GUIDA STEREOTASSICA
		85111AD	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA [DX]
		85111AS	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA [SN]
		85111BD	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA - BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [DX]
		85111BS	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA - BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [SN]
85.21.1	Aspirazione percutanea di cisti della mammella - eco-guidata	085211D	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA - ECO-GUIDATA [DX]
		085211S	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA - ECO-GUIDATA [SN]
87.37.1	Mammografia bilaterale - (2 proiezioni)	087371	MAMMOGRAFIA BILATERALE - (2 PROIEZIONI)
87.37.2	Mammografia monolaterale - (2 proiezioni)	087372D	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [DX]
		087372S	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [SN]
87.44.1	Radiografia del torace di routine, nas - radiografia standard del torace [telerradiografia, telecuore] - (2 proiezioni)	0087441	RX DEL TORACE DI ROUTINE, NAS - RX STANDARD DEL TORACE [TELERR, TELECUORE] - (2 PROIEZIONI)
88.73.1	Ecografia della mammella - bilaterale	0088731	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE
		887310A	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE
88.73.2	Ecografia della mammella - monolaterale	088732D	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		088732S	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
		88732AD	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		88732AS	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
89.52	Elettrocardiogramma	0008952	ELETTROCARDIOGRAMMA
87.35	Galattografia	0008735	GALATTOGRAFIA
88.92.6	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella - monolaterale	088926D	RM MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		088926S	RM MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
88.92.7	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto - monolaterale	088927D	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - MONOLATERALE [DX]
		088927S	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - MONOLATERALE [SN]
88.92.8	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella - bilaterale	0088928	RM DELLA MAMMELLA - BILATERALE
88.92.9	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto - bilaterale	0088929	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - BILATERALE
40.11	Biopsia di strutture linfatiche - biopsia di linfonodi cervicali, sopraclavari o prescalenici / biopsia di linfonodi ascellari	0004011	BIOPSIA DI STRUTTURE LINFATICHE - BIOPSIA DI LINFONODI CERVICALI, SOPRACLAVARI O PRESCALENICI / BIOPSIA DI LINFONODI ASCELLARI

*Per i Codici 89.7 e 89.01, lo specialista individua la branca più opportuna utilizzando il codice specifico secondo Catalogo Unico Regionale (Determina 37/2020 e s.m.i.).

Tabella n. 11b. Analisi cliniche e istopatologiche secondo Nomenclatore Tariffario Regionale.

Codice NTR	Prestazione	Codice Catalogo Unico Regionale	Descrizione Prestazione Catalogo
90.62.2	Emocromo: hb, gr, gb, hct, plt, ind. deriv., f. l.	0090622	EMOCROMO: HB, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
		90622AA	MORFOLOGICO DEL SANGUE PERIFERICO
		90622AB	EMOCROMO IN CITRATO
90.65.1	Fibrinogeno funzionale	0090651	FIBRINOGENO FUNZIONALE
90.75.4	Tempo di protrombina (pt)	0090754	INR RAPPORTO INTERNAZIONALE NORMALIZZATO
		907540A	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
		907540B	TEMPO DI PROTROMBINA (PT TAO)
90.76.1	Tempo di tromboplastina parziale (ptt)	0090761	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)
91.49.2	Prelievo di sangue venoso	0091492	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.16.3	Creatinina [s/u/du/la]	090163D	CREATININA [DU]
		090163L	CREATININA [LA]
		090163S	CREATININA [S]
		090163U	CREATININA [U]
		90163AA	CREATININA - LIQUIDO PERITONEALE
90.27.1	Glucosio [s/p/u/du/la]	090271D	GLUCOSIO [DU]
		090271L	GLUCOSIO [LA]
		090271P	GLUCOSIO [P]
		090271S	GLUCOSIO [S]
		090271U	GLUCOSIO [U]
91.39.1	Es. citologico da agoaspirazione nas	0091391	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS
		91391AA	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS - (FNAB)
		91391AB	ESAME CITOLOGICO AGOBIOPSIA OVAIO
		91391AC	ESAME CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE SU STRATO SOTTILE
		91391AD	ESAME CITOLOGICO DI AGOASPIRATO ECOGUIDATO
91.46.5	Es. istocitopatologico mammella: biopsia stereotassica	091465D	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEREOTASSICA) [DX]
		091465S	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEREOTASSICA) [SN]

Tabella n. 12a. Prestazioni strumentali secondo Nomenclatore Nazionale.

Codice	Prestazione
89.02	VISITA A COMPLETAMENTO DELLA PRIMA VISITA
85.11	AGOASPIRATO DELLA MAMMELLA. Incluso: valutazione adeguatezza del prelievo
85.11.1	AGOASPIRATO ECOGUIDATO DELLA MAMMELLA. Biopsia con ago sottile della mammella
85.11.2	AGOASPIRATO DELLA MAMMELLA IN STEREOTASSI. Incluso: valutazione adeguatezza del prelievo Chirurgia generale Diagnostica
85.11.3	BIOPSIA [PERCUTANEA] MAMMARIA "VACUUM ASSISTED" ECOGUIDATA
85.11.4	BIOPSIA [PERCUTANEA] MAMMARIA "VACUUM ASSISTED" IN STEREOTASSI
85.11.5	BIOPSIA DELLA MAMMELLA CON TRU-CUT
85.11.6	BIOPSIA ECOGUIDATA DELLA MAMMELLA TRU-CUT
85.11.7	BIOPSIA STEREOTASSICA DELLA MAMMELLA CON TRU-CUT
85.11.9	BIOPSIA RM DELLA MAMMELLA CON RETROASPIRAZIONE
85.21.1	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA Ecoguidata
87.35	GALATTOGRAFIA [DUTTOGRAFIA, DUTTOGALATTOGRAFIA] MONOLATERALE
87.37.1	MAMMOGRAFIA BILATERALE
87.37.2	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE

87.44.1	RX DEL TORACE. Radiografia standard del torace in 2 proiezioni posteroanteriore e laterolaterale
88.73.1	ECOGRAFIA BILATERALE DELLA MAMMELLA. Incluso ecografia del cavo ascellare ed eventuale integrazione Colordoppler. Incluso: eventuale valutazione clinica della mammella
88.73.2	ECOGRAFIA MONOLATERALE DELLA MAMMELLA. Incluso: ecografia del cavo ascellare ed eventuale integrazione Colordoppler
88.92.9	RM MAMMARIA MONO E/O BILATERALE SENZA E CON MDC
89.52	ELETTROCARDIOGRAMMA
40.11.1	BIOPSIA INCISIONALE DI STRUTTURE LINFATICHE. Biopsia di linfonodi cervicali superficiali, sopraclavari o prescalenici. Biopsia di linfonodi ascellari o inguinali
40.11.2	BIOPSIA ESCISSORIALE DI SINGOLO LINFONODO ASCELLARE O INGUINALE

Tabella n. 12b. Analisi cliniche e istopatologiche secondo Nomenclatore Nazionale.

Codice	Prestazione
90.62.2	EMOCROMO: ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND, DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico
90.64.6	FIBRINOGENO CLAUS
90.65.5	FIBRINOGENO IMMUNOLOGICO
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA (APTT)
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.16.3	CREATININA. Non associabile a 90.16.4
90.27.1	GLUCOSIO
91.39.6	ESAME CITOLOGICO DA AGOASPIRATO DI ALTRI ORGANI O SEDI. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi
91.46.8	ES. ISTOPATOLOGICO DELLA MAMMELLA. BIOPSIA VACUUM ASSISTED. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi. Per almeno 8 campioni
91.46.A	ES. ISTOPATOLOGICO DELLA MAMMELLA. Biopsia semplice. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi. Per campione
91.47.8	PANNELLO DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI PER PATOLOGIA TUMORALE MALIGNA DELLA MAMMELLA. Almeno 4 campioni

Per gli aspetti amministrativi, si rimanda al documento Tecnico; "Disposizioni attuative L.R. n. 20/2006. Organizzazione e funzionamento dei Pacchetti Ambulatoriali Complessi" ex DGR 595/2018.

9.CARCINOMA EREDO - FAMILIARE DELLA MAMMELLA: VALUTAZIONE DEL RISCHIO E STRATEGIE DI PREVENZIONE.

La maggior parte dei tumori della mammella è sporadica, circa un 20% di essi possono definirsi come forme familiari mentre il 5-10%. è dovuto ad una predisposizione ereditaria

Dal punto di vista genetico sono circa trenta i geni coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie, ma i due principalmente interessati sono il gene BRCA1 ed il gene BRCA2.

Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono, in accordo all'età, un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio.

I tumori eredo-familiari e lo specifico rischio oncologico richiedono quindi una gestione assistenziale specifica e diversificata rispetto a quella dei tumori sporadici. La possibilità di identificare i portatori di tali mutazioni

genetiche o comunque, in generale, di valutare attentamente il profilo di rischio dei soggetti che presentano familiarità per questo tipo di neoplasie ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico.

È necessario promuovere un'efficace attività di prevenzione dell'insorgenza di tumori della mammella e dell'ovaio attraverso il riconoscimento delle condizioni di predisposizione percorrendo delle tappe:

1. Selezione delle famiglie a rischio sulla base di criteri clinici (familiarità, precocità di insorgenza, molteplicità di neoplasie in uno stesso individuo, etc.);
2. Consulenza genetico-oncologica per la definizione delle famiglie eleggibili;
3. Identificazione dell'alterazione genetica predisponente ai tumori della mammella e dell'ovaio dei geni BRCA1 e BRCA2 mediante strategie di diagnosi molecolare;
4. Pianificazione collegiale di strategie di prevenzione adeguate per ogni singolo caso (sorveglianza diagnostica, interventi chirurgici radicali, adesione a trials di chemioprevenzione).

INVIO A CONSULENZA GENETICA DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

Le Raccomandazioni 2019 elaborate da Gruppo di Lavoro AIOM-ANISC- SICO- SIGU - SIBIOC - SIAPECIAP- Fondazione AIOM³ definiscono i criteri di invio a consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario. Questi criteri, riassunti nella tabella 13, individuano situazioni associate a una probabilità superiore al 10% di identificare una VP BRCA germinale e rappresentano, quindi, un'indicazione all'esecuzione di un test con accettabile rapporto costo/beneficio.

Il presente percorso è raccomandato ai pazienti che afferiscono al PDTA clinico organizzativo per il trattamento del carcinoma mammario dei Centri di Senologia della rete regionale.

Nell'ambito della pratica clinica, i criteri di riferimento per l'avvio alla consulenza genetica debbono essere adeguatamente contestualizzati, e non utilizzati in maniera acritica, al fine di prendere decisioni su singoli pazienti/famiglie. In particolare, nei casi in cui l'effettuazione del test BRCA sia indispensabile per l'accesso a specifici trattamenti antitumorali, dovrà essere presa in considerazione l'opportunità di eseguirlo anche in pazienti che non rientrano nei criteri di invio alla consulenza genetica oncologica. Questa decisione deve essere condivisa nell'ambito della discussione collegiale del GICO.

³ Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia.

Tabella n. 13. Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario.

Storia personale di:	
1. Carcinoma mammario maschile	
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;	
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni	
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;	
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;	
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:	
- Carcinoma mammario < 50 anni;	
- Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;	
- Carcinoma mammario bilaterale;	
- Carcinoma mammario maschile;	
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)	
Storia familiare di:	
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare	

* parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli.
Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie)

Il test genetico BRCA1 e BRCA2 può essere eseguito da tutti i pazienti su indicazione del genetista medico, dell'oncologo o di altro specialista del SSN, successivamente alla consulenza genetica e alla firma di appositi consensi presso le strutture del SSR accreditate in base alla normativa vigente e le linee guida delle società scientifiche sui test di oncogenetica.

In assenza di uno dei criteri precedenti è possibile eseguire la valutazione sottostante.

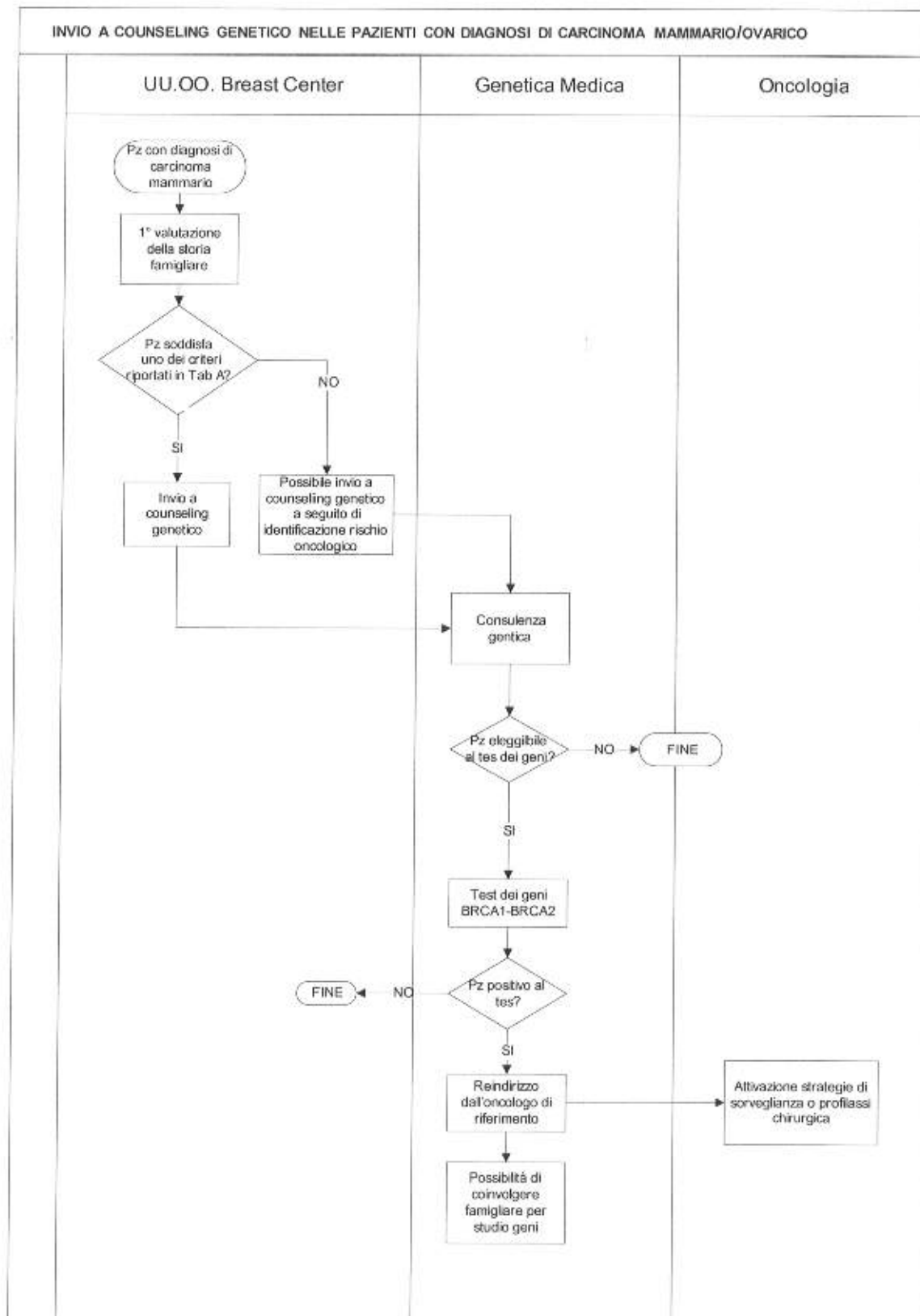
Tabella n. 14. Storia personale e familiare di tumore (Cerchiare i punteggi relativi ai casi riferiti e sommarli).

	Carcinoma mammario					Carcinoma ovarico
Eta d'insorgenza	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	qualunque
		Bilaterale*	Monolaterale			
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Padre	2	2	2	2	2	-
Fratello	2	2	2	2	2	-
Cugina	0	0	0	0	0	0
Nipote	1	1	1	0	0	1

Somma:

- < 2 Rischio è assimilabile a quello della popolazione generale
- ≥ 2 Invio alla consulenza genetica

PERCORSO DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO



Una prima valutazione della storia familiare delle pazienti viene effettuata dallo specialista di una delle U.O. dei Centri di Senologia, secondo i criteri riassunti nella Tabella 13 ed eventuale Tabella 14.

Se la paziente soddisfa uno dei criteri riportati nella Tabella 13 viene inviata direttamente a counseling genetico.

Percorso test pre-operatorio

Nel caso in cui alla biopsia diagnostica in donne con età < 60, il patologo individui pattern G3 o sospetti, ed effettui l'immunoistochimica diagnosticando un tumore triplo negativo, la paziente viene inviata alla consulenza genetica dal chirurgo. Lo stesso chirurgo può inviare alla consulenza genetica donne con biopsia positiva per carcinoma della mammella con età < 40 aa.

Se il test risulta positivo il chirurgo propone le possibili opzioni terapeutiche.

Altri casi da inviare a counseling genetico preoperatorio rimangono a discrezione del chirurgo in base ai criteri della Tabella 13.

Se la paziente non soddisfa uno dei criteri riportati in Tabella 13, allora le potrà essere sottoposta la scheda con i criteri della Tabella 14, per l'identificazione del rischio oncologico entro cui la donna si trova:

Livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale, da non inviare a consulenza genetica (punteggio <2);

Livello di rischio oncologico superiore a quello della popolazione generale, da inviare a consulenza genetica (punteggio > 2).

La consulenza genetica potrà identificare:

Soggetti eleggibili al test dei geni poiché positivi al software di stima della probabilità di mutazione BRCA. Ai pazienti che non raggiungono lo score minimo per poter essere sottoposti al test genetico, verrà rilasciata un'attestazione nella quale il genetista certifica che la persona non rientra nei criteri di studio dei geni BRCA1 e BRCA2.

Soggetti eleggibili al test a prescindere dal software adottato, poiché rientrano nei requisiti riportati in Tabella 13.

A tutti i soggetti eleggibili all'analisi dei geni BRCA1 BRCA2 viene richiesta la firma del consenso.

Il soggetto a cui è stato effettuato il test, verrà riconvocato per una consulenza genetica post-test durante la quale il genetista spiega i risultati ottenuti. Alla paziente è inoltre consegnata una lettera in cui viene interpretato il dato genetico e spiegato il rischio familiare.

Dall'analisi dei geni è possibile ottenere un risultato informativo (la presenza di una mutazione nei due geni analizzati BRCA1 BRCA2 è stata identificata), oppure un risultato non informativo (la mutazione predisponente non è stata identificata, ma non si può escludere che altri geni siano coinvolti nella genesi dei carcinomi della mammella e dell'ovaio).

Le pazienti con diagnosi di carcinoma in cui è stata identificata una mutazione verranno reindirizzate all'oncologo di riferimento che si farà carico di attivare le diverse strategie di sorveglianza o di profilassi chirurgica.

Ai soggetti positivi al test genetico verrà inoltre data la possibilità di coinvolgere i familiari di età > 18 aa in uno screening genetico e di discutere dunque sui rischi che hanno di sviluppare il tumore della mammella, dell'ovaio o altro.

Nota: il test genetico BRCA1/2 per le sue caratteristiche di complessità interpretativa, viene effettuato esclusivamente su probandi affetti da carcinoma. I soggetti ad alto rischio familiare in cui non è possibile effettuare il test su un collaterale affetto, saranno inviati ad un programma di sorveglianza senologica come riportato successivamente per il profilo 2 alto rischio senza mutazione genetica accertata.

Nei casi in cui l'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 non evidenzia la presenza di mutazioni di questi geni, sarà possibile procedere, previa consulenza genetica, con l'approfondimento diagnostico mediante analisi di pannelli multigenici che comprendano geni a bassa penetranza noti per essere collegati ad una aumentata suscettibilità al carcinoma mammario (es. PALB2, CHECK, BARD1, PTEN, CDH1 ecc.) o per essere responsabili di sindromi genetiche caratterizzate primariamente da aumentata suscettibilità ad altri tumori ma potenzialmente responsabili anche di cancro mammario (es. Sindrome di Lynch, Poliposi Adenomatosa Familiare, Sindrome Li Fraumeni ecc.).

Tale approfondimento, previsto dai nuovi LEA sotto la dizione di **"Carcinoma mammario e ovarico ereditario approfondimento diagnostico"**, potrà essere richiesto, a seguito dell'esito di un test negativo per mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, dai diversi specialisti sulla base di specifici dati clinici o quadri anatomopatologici, oppure sulla base della presenza di una evidente familiarità per neoplasie, con presenza di tumori anche diversi dal carcinoma mammario noti per possedere una componente ereditaria ed effettuato nelle strutture accreditate del SSR previa consulenza genetica oppure oncogenetica.

INVIO A CONSULENZA GENETICA DEI SOGGETTI SANI O AD ALTO RISCHIO FAMILIARE

L'offerta del test genetico ai soggetti sani va valutata caso per caso, considerando due criteri di eleggibilità:

1. **Parenti sani dei portatori di varianti patogenetiche nei geni di suscettibilità ai tumori.** In questo caso viene offerto un test genetico mirato o "test a cascata" in grado di identificare la mutazione specifica del caso indice che può essere esteso a tutti i membri a rischio della famiglia di età superiore o uguale a 18 anni. Due soli tipi di risultato possono essere ottenuti dalla applicazione del seguente test:
 - Presenza della variante patogenetica familiare ("test positivo"): il soggetto sano ha un rischio aumentato di sviluppare tumori nel corso della vita e pertanto deve essere indirizzato ad un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato
 - Assenza della variante patogenetica familiare ("test negativo"): non viene identificata la specifica variante precedentemente riscontrata nel probando e in questo caso il soggetto sano presenta un rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale.
2. **Soggetti sani ad alto rischio oncologico sulla base della storia familiare, per i quali non sia disponibile un familiare affetto vivente da analizzare in prima battuta, in presenza di almeno:**
 - due parenti di primo grado con tumore della mammella insorto prima dei 50 anni;

- due parenti di primo grado, uno con tumore della mammella insorto prima dei 50 anni e l'altro con tumore dell'ovaio, insorto a qualsiasi età
- due parenti di primo grado con tumore dell'ovaio, insorto a qualsiasi età;
- casi di tumore della mammella maschile;
- due o più parenti di primo grado con tumore della mammella bilaterale insorto prima dei 60 anni;
- casi di neoplasie multiple (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico e tumore del colon-retto).

Il test genetico che viene offerto è un test completo BRCA e il risultato è considerato informativo solo se viene identificata una variante a significato patogenetico. Nel caso in cui, invece, non venga identificata alcuna variante, il risultato potrebbe essere "non informativo" in quanto non è possibile escludere nel familiare affetto non testato la presenza di varianti in geni diversi da BRCA1 e BRCA2.

Programma di identificazione delle donne ad alto rischio

Il reclutamento delle donne sane ad alto rischio genetico prevede la partecipazione dei Medici di Medicina Generale (MMG), dei Centri di screening mammografico delle ASL e dei genetisti medici e degli onco-genetisti coinvolti direttamente nella campagna di informazione sui tumori ereditari. Una prima valutazione dei profili di rischio sarà effettuata dal MMG e dal Centro di screening attraverso la compilazione, da parte della donna, di un semplice questionario di anamnesi familiare (Allegato F). Tale questionario è in grado di valutare se il soggetto in esame ha un rischio basso, assimilabile alla popolazione generale, o aumentato. In quest'ultimo caso la donna sarà inviata a consulenza genetica.

Il programma di reclutamento prevede un percorso con due passaggi di selezione:

1) Fascia d'età compresa fra i 20 e i 49 anni

I MMG e una campagna di sensibilizzazione da parte dei genetisti medici e il programma di screening per il cervicocarcinoma, svolgeranno un ruolo importante per il reclutamento delle giovani donne con familiarità per carcinoma mammario e ovarico. Il questionario di valutazione potrà essere somministrato dai MMG o inviato unitamente alle convocazioni per la Fase di invito allo screening del cervicocarcinoma. Tutti i questionari saranno valutati dal genetista per indentificare la categoria del rischio.

2) Fascia d'età compresa fra i 50 e i 69 anni

In questa fascia di età il programma di screening senologico/mammografico e i MMG sono gli attori principali. Insieme alla lettera di invito allo screening, la donna riceverà il questionario che, una volta auto-compilato, sarà restituito il giorno dello screening mammografico al centro di radiologia (Allegato G).

Anche in questo caso i questionari saranno valutati dal genetista per indentificare la categoria del rischio.

Classificazione del rischio

Il questionario di anamnesi familiare è uno strumento di selezionare per una prima valutazione del profilo di rischio eredo- familiare per il carcinoma mammario e/o ovarico.

Interpretazione del questionario:

	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon – retto)
Età di insorgenza	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna	1	1	2	1
Nonno Materno	2	2	0	2
Nonna paterna	1	1	2	1
Nonno paterno	2	2	0	2
Madre	1	1	2	1
Padre	2	2	2	2
Figlia 1	1	1	2	1
Figlia 2	1	1	2	1
Figlio1	2	2	0	2
Figlio2	2	2	0	2
Sorella 1	1	1	2	1
Sorella 2	1	1	2	1
Fratello1	2	2	0	2
Fratello2	2	2	0	2

Somma:

< 2 Rischio è assimilabile a quello della popolazione generale

>= 2 Invio alla consulenza genetica

In presenza di almeno due criteri elencati nel questionario, valutati dai sanitari degli screening, è previsto l'invio della donna alla consulenza genetica pre-test.

Sulla base del punteggio ottenuto dopo compilazione del questionario si possono distinguere 2 livelli di rischio (cut off \geq a 2) (Allegato2):

- 1) **Livello di rischio basso** (punteggio <2) equivalente a quello della popolazione generale, da non inviare a consulenza genetica;
- 2) **Livello di rischio alto**, (punteggio \geq 2) superiore a quello della popolazione generale, da inviare a consulenza genetica.

Il test genetico BRCA1 e BRCA2, e gli altri eventuali approfondimenti genetico molecolari indicati, potranno essere eseguiti da tutti i pazienti su indicazione del genetista medico e/o dell'oncologo successivamente alla consulenza genetica e alla firma di appositi consensi presso le strutture del SSR accreditate o convenzionate in base alla normativa vigente e secondo le linee guida delle società scientifiche. Determinante sarà fornire alla paziente oltre al risultato del test molecolare una spiegazione dettagliata dei risultati e l'interpretazione clinica e famigliare in un percorso di consulenza genetica dedicato e concordato con i colleghi all'interno delle singole strutture.

I soggetti sani portatori di mutazione BRCA1/BRCA2 e i soggetti ad alto rischio NON portatori di mutazione BRCA1/BRCA2 vengono inviati alla consulenza di Oncogenetica⁴, che, ove necessario, indirizza i suddetti soggetti a figure di riferimento specialistico. A questi soggetti andrebbero garantiti percorsi dedicati che coinvolgano: radiologo, ginecologo (sorveglianza ginecologica e ovariectomia profilattica), urologo (carcinoma della prostata), chirurgo addominale (carcinoma del pancreas) e dermatologo (melanoma).

Tutto il percorso sarà supportato da uno psico-oncologo dedicato. Lo psico-oncologo affianca il medico genetista e i soggetti portatori di mutazioni o ad alto rischio durante i counseling, durante la sorveglianza clinico-radiologica e durante il percorso di valutazione di chirurgia preventiva. La presenza dello psico-oncologo facilita sia la comunicazione medico-consultante, sia quella tra consultante e familiari.

L'approccio psiconcologico nel counseling genetico

Un intervento integrato medico-psicologico-genetico rappresenta l'approccio più consono all'interno di un processo di consulenza genetica.

Il rischio di sviluppare un tumore o di essere portatori di mutazione genetica può produrre in un soggetto reazioni emotive e comportamentali che necessitano di un supporto psicologico appropriato. Tale supporto, inoltre permette al paziente di sviluppare strategie cognitive utili a sostenere in modo efficace le informazioni ottenute e le scelte che dovrà affrontare evitando, quindi, che la situazione diventi paralizzante e controproducente.

La consulenza psicologica nell'ambito del counseling genetico sarà effettuata da uno psico-oncologo formato e dedicato all'interno di un setting riservato rivolto al paziente, all'eventuale coppia ed ai familiari.

Il concetto della conservazione degli ovociti, comunicata dal medico, deve essere rafforzato dallo psiconcologo per vagliare l'esistenza o meno di una progettualità futura sia in presenza di figli che in loro assenza.

Tale intervento si svolgerà con le seguenti modalità:

- 1) Una seduta da effettuare prima del counseling genetico comporta:
 - a. Compilazione della cartella psicologica;

⁴ Il Centro di Senologia deve poter fruire della consulenza di un medico genetista con esperienza nel settore dei tumori eredo-familiari della mammella/ovaio anche in convenzione con una istituzione ove è disponibile un professionista con esperienza specifica e dove sia possibile eseguire i test genetici specifici.

- b. Disamina dei vissuti del paziente;
 - c. Stile di coping;
 - d. Rete sociale e familiare estesa.
- 2) Una seduta da effettuare durante l'attesa dell'esito del test genetico finalizzata:
- a. supporto psicologico per il contenimento dell'ansia;
 - b. Fantasie guidate;
 - c. Tecniche di rilassamento.
- 3) Due sedute da effettuare dopo la comunicazione dell'esito del test genetico.
- Nella prima seduta si incentra l'intervento psicologico sulla valutazione chirurgica preventiva e/o sulla sorveglianza clinica radiologica. In caso di intervento chirurgico è necessario un lavoro in equipe multidisciplinare.
- Nella seconda seduta si lavora sulla progettualità futura che dipende dall'esito del test genetico.
- 4) eventuali altre sedute psicologiche avverranno su richiesta del paziente.

In conclusione, le finalità di un sostegno psicologico nell'ambito della consulenza genetica sono:

- Costruzione di un'alleanza terapeutica con il paziente che possa agevolare la comprensione corretta delle informazioni sui tumori, le misure di gestione del rischio, conoscenza degli stili di vita del paziente, dei suoi stili di coping, della fase del ciclo di vita del soggetto e della famiglia, delle risorse familiari;
- Supporto al paziente nella decisione di effettuare il test con diminuzione del distress psico-emotivo;
- Gestione dei risultati del test, supporto psicologico, sostegno alla comunicazione paziente-curanti; diminuzione inferenze di vissuti e pregiudizi con sostegno alla decisionalità e alla progettualità;
- Sostegno al paziente nella ricerca di strumenti e strategie di problem-solving che siano utili al momento e in previsione di un possibile sviluppo della malattia con riduzione del rischio di sviluppo di ansia e depressione.

PERCORSO DI PREVENZIONE

Sorveglianza senologica

Le procedure diagnostiche utilizzabili sono la visita senologica, la mammografia, l'ecografia, la Risonanza Magnetica, cambiando peraltro, in relazione alla progressione della età, la tempistica di effettuazione e la loro reciproca combinazione. È possibile identificare due categorie di rischio:

a) Profilo 2 alto rischio senza mutazione genetica accertata:

- 25-34 aa: visita + ecografia semestrale + RM annuale;
- 35-59 aa: visita + ecografia semestrale + mammografia annuale (ecografia a giudizio del radiologo) + RM annuale;

- 60-69 aa: visita + mammografia annuale (ecografia a giudizio del radiologo) + RM annuale;
- 70-74 aa: mammografia biennale.

b) Profilo 2 alto rischio con mutazione genetica (BRCA1/2) accertata:

La complessità della presa in carico dei portatori di mutazione nei geni BRCA1/2 deriva dalla necessità di gestire un "rischio multiorgano" durante un lungo periodo di tempo. Le Linee guida internazionali NCCN (National Comprehensive Cancer Network), hanno negli ultimi anni rivolto l'attenzione alla corretta gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico. In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono sia di tipo strumentale che di tipo chirurgico, e vanno discusse con il paziente all'interno di un percorso di counseling oncogenetico. La presenza di una mutazione patogenetica nel gene BRCA richiede per i soggetti portatori l'instaurarsi di un percorso di prevenzione, anche nel caso in cui tali soggetti abbiano sviluppato una prima neoplasia. Nello specifico, in base alle linee guida NCCN e AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) è suggerito alle donne portatrici di mutazione BRCA1/2 il seguente protocollo di prevenzione (tabella 15):

- < 25 aa: visita + ecografia semestrale
- 25-34 aa: visita + ecografia semestrale + RM annuale
- 35-74 aa: visita + ecografia semestrale + mammografia annuale + RM annuale
- >74 aa: mammografia biennale o secondo valutazione specialistica

Sorveglianza ginecologica

Pur in assenza di chiare evidenze scientifiche in proposito, per quanto riguarda l'efficacia delle seguenti proposte in termini di diagnosi precoce, per le donne portatrici di mutazione BRCA1/2, la sorveglianza intensiva dell'apparato genitale prevede, a partire dall'età di 30 aa (tab 15):

- Visita ginecologica bimanuale ogni 6 mesi;
- Ecografia pelvica transvaginale ogni 6 mesi;
- Dosaggio ematico CA125 ogni 6 mesi.

Qualunque lesione ovarica sospetta deve essere caratterizzata.

Sorveglianza uomini sani portatori di mutazione BRCA1/2:

A partire dall'età di 35 anni

- Autopalpazione mensile;
- Esame clinico ogni 12 mesi;
- Screening per il carcinoma della prostata mediante dosaggio PSA >>> da effettuare anche negli uomini con carcinoma della mammella BRCA mutato.

Inoltre è importante specificare che in presenza di mutazioni di altri geni di suscettibilità al cancro identificate mediante approfondimento diagnostico, il percorso di prevenzione seguirà le specifiche indicazioni previste per il tipo di mutazione e per il gene interessato.

Raccomandazioni:

1. La sorveglianza deve iniziare entro l'età di 25 anni ed in ogni caso 10 anni prima dell'età d'insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce nella famiglia (e comunque non prima dei 18 anni);
2. La mammografia deve essere effettuata con tecnica digitale possibilmente con tomosintesi;
3. Le indagini strumentali a cadenza annuale possono essere eseguite preferibilmente sfasate di 6 mesi.

Le tabelle seguenti riassumono i protocolli di prevenzione come sopra descritti.

Tabella 15. Donne portatrici di mutazione BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER LA MAMMELLA E OVAIO	FREQUENZA
25-34 anni	Visita senologica + RMN mammaria con contrasto Ecografia mammaria	Annuale Semestrale
35-74 anni	Visita senologica + Mammografia + RMN mammaria con contrasto Ecografia mammaria	Annuale Semestrale
Dai 30 anni	Visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio del CA-125	Semestrale

Tabella 16. Uomini portatori di mutazione nel gene BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER LA MAMMELLA E PROSTATA	FREQUENZA
35-74 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Annuale
Dai 40 anni	Visita urologica e dosaggio del PSA	Annuale

Tabella 17. Test di sorveglianza consigliati per entrambi i sessi portatori di mutazione nei geni BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER COLON, PANCREAS E RISCHIO DI MELANOMI	FREQUENZA
Dai 35 anni	Visita gastroenterologica e colonscopia	Quinquennale
Dai 45 anni	Ecografia addominale ed eventualmente risonanza magnetica	Valutata caso per caso
Dai 25 -60 anni	Visita dermatologica e oculistica per rischio di melanomi cutanei, congiuntivali e uveali (in particolare per i carrier BRCA2)	Annuale

Farmacoprevenzione

Al momento attuale l'evidenza non consente ancora di offrire, alle donne ad alto rischio e BRCA mutate, in maniera sistematica l'impiego di farmaci anche per la presenza di importanti effetti collaterali né vi è alcun farmaco registrato con questa indicazione.

D'altra parte le donne con familiarità dovrebbero essere informate:

- 1) Del fatto che il consumo di alcol può aumentare, se pur lievemente, il rischio di carcinoma mammario. Tale dato deve essere tuttavia valutato considerando e ponderando i potenziali benefici di un moderato consumo di alcol su altre condizioni cliniche (come le patologie cardiovascolari) e gli effetti dannosi derivanti da un suo eccessivo consumo;
- 2) Dell'aumentato rischio di carcinoma mammario post-menopausale legato al sovrappeso e all'obesità;
- 3) Dei potenziali benefici dell'attività fisica sul rischio di ammalarsi di tumore al seno.

Chirurgia di riduzione del rischio oncologico

Tra le strategie di chirurgia profilattica è possibile prospettare alle portatrici di mutazioni BRCA1 la combinazione di mastectomia bilaterale e salpingo-ooforectomia bilaterale tra i 35-40 anni, tra i 40-45 anni per le donne portatrici di mutazioni BRCA 2 o la sola mastectomia bilaterale a partire dai 25 anni per tutte le carrier BRCA1/2. Nelle donne che esprimono il desiderio di effettuare un tale tipo di intervento le linee guida internazionali prevedono un appropriato percorso di counseling psicologico pre-chirurgico che aiuti la persona nel processo decisionale. Il gruppo di lavoro deve essere necessariamente multidisciplinare poiché il counseling psicologico deve integrarsi nel counseling chirurgico dove il chirurgo generale e il chirurgo plastico devono esporre alla donna tutte le opzioni ricostruttive disponibili, per quanto riguarda la mastectomia profilattica, e nel counseling chirurgico ginecologico nel caso della salpingo-ovariectomia profilattica. La decisione di effettuare chirurgia profilattica deve prevedere:

1. Consulenza genetica ed esecuzione preliminare del test genetico;
2. Consulenza multidisciplinare (genetista, oncologo, radiologo, chirurgo generale e chirurgo plastico, ginecologo);
3. Consulenza psicologica sia nella fase decisionale che successiva all'intervento;
4. Formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione.

Mastectomia bilaterale profilattica

Nelle donne sane con mutazione BRCA1/2 accertata, può essere indicata, previo colloquio e consulenza psicologica, la mastectomia bilaterale profilattica (skinsparing mastectomy o nipplesparing mastectomy) con ricostruzione immediata. A causa di un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo, molte pazienti portatrici di mutazione scelgono di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario o in fase successiva. La scelta di effettuare una mastectomia profilattica bilaterale al momento dell'intervento chirurgico per la prima neoplasia suggerisce la necessità di eseguire un

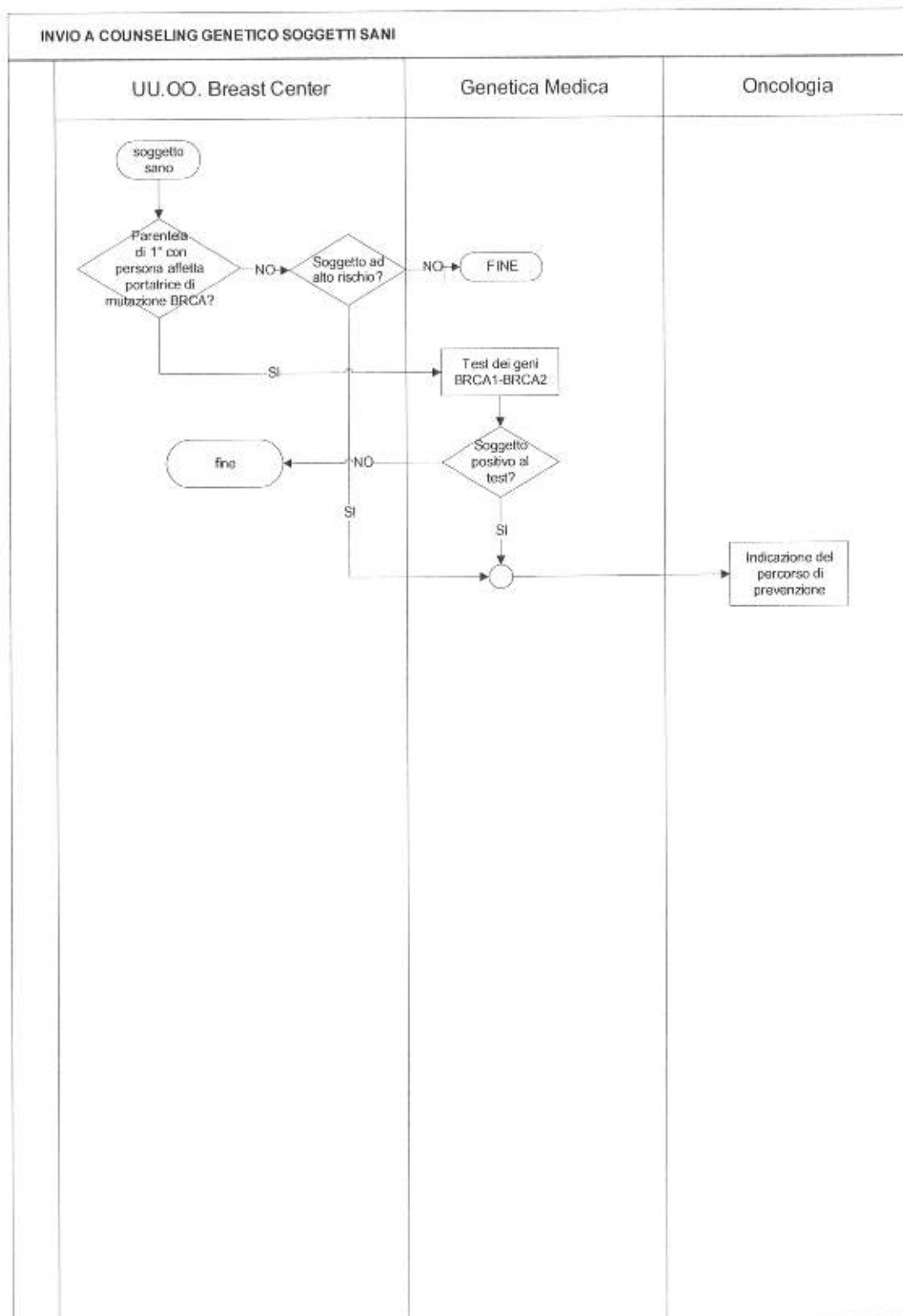
test genetico rapido (entro 4 settimane). Inoltre è ormai dimostrato che l'offerta di una mastectomia bilaterale all'esordio della prima neoplasia è maggiormente accettata rispetto alla proposta di una chirurgia controlaterale ritardata (41,7% vs. 4,7%). Nella mastectomia profilattica non viene eseguita la biopsia del linfonodo sentinella.

A fronte di una sempre crescente richiesta di mastectomia di riduzione del rischio oncologico in donne asintomatiche senza mutazione genetica accertata, il percorso assistenziale deve prevedere una corretta presa in carico psicologica per verificare l'eventuale presenza di cancerofobia e/o altri tratti di fragilità psicologica che possano impedire la persona di prendere decisioni consapevoli per il proprio stato di salute. In caso di sospetto di cancerofobia, un approfondimento psichiatrico dovrebbe essere inserito nel percorso assistenziale.

Salpingo-ovariectomia profilattica

La salpingo-ovariectomia profilattica rappresenta un'opzione di riduzione del rischio a partire dall'età di 35-40aa, e comunque dopo aver completato il desiderio di prole e previo colloquio e consulenza psicologica. La salpingectomia da sola non può essere raccomandata al di fuori di studi clinici. L'uso della pillola contraccettiva ha dimostrato una consistente diminuzione del rischio di sviluppo di carcinoma ovarico del 40%–60%. Le donne con mutazione accertata, che desiderino una gravidanza, su richiesta, verranno inviate a consulenza presso i Centri di procreazione medicalmente assistita per la preservazione del tessuto gonadico o degli ovociti (ex DGR 659/2018). È raccomandato che per questi specifici trattamenti siano previsti dei percorsi ginecologici dedicati.

PERCORSO DEI SOGGETTI SANI O AD ALTO RISCHIO FAMILIARE



10. INDICATORI

Indicatori organizzativi

- Recepimento dell'aggiornamento del PDTA regionale per il carcinoma della mammella: Atto Aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Protocollo clinico organizzativo aziendale del carcinoma della mammella entro 60 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Conformità del protocollo aziendale per il carcinoma della mammella al PDTA regionale: 100%.
- N° di eventi formativi aziendali sul PDTA delle pazienti con carcinoma della mammella: almeno 2/anno.

Indicatori di processo

- N° di pazienti con carcinoma della mammella prese in carico dal GICO per anno/Totale pazienti ricoverate con diagnosi principale per carcinoma della mammella (dati ASDO) per anno: $\geq 90\%$.

Indicatori del Piano Nazionale Esiti

- Intervento chirurgico per tumore maligno della mammella: volume di ricoveri per interventi.
- Proporzioni di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella.
- Proporzioni di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui.

Gli indicatori sopra esposti, che verranno monitorati dall'ASR Abruzzo, potranno essere implementati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte che potranno esserci da parte dei professionisti coinvolti nel percorso stesso.

L'ASR Abruzzo, con cadenza annuale, elabora una scheda reportistica che sarà trasmessa al Dipartimento per la Salute e alle ASL e pubblicato sul sito istituzionale.

Nell'allegato E sono riportati i Codici Diagnosi e Interventi per il Tumore maligno della Mammella previsti dal PNE.



PRIMA VISITA SENOLOGICA PRESSO AMBULATORIO DI SENOLOGIA

Classe BREVE:

- Paziente con sospetto ecografico e/o mammografico per patologia oncologica in atto o con sospetto clinico dopo valutazione strumentale non dirimente
- Mastite accertata clinicamente
- Perdita ematica o sierosa dal capezzolo

SCHEDA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:

Campione da:

Quadrante:

Lato (Dx/Sn):

Peso gr:

Dimensioni campione mm:

LESIONI:

Lesione Benigne:

Lesioni proliferative:

Dimensione Neoplasia mm:

Tipo di crescita:

Lesioni in Situ:

Tipo (pattern):

%Tumore in Situ:

Tumore Invasivo:

Subtipo Immunomolecolare:

Differenziazione (basale/luminale/mista):

Ø tumore Invasivo mm:

Ø tumore in Situ mm:

Ø tumorale totale mm:

Focalità:

Invasione Vascolare:

Calcificazioni:

VALUTAZIONE TILsTILs stromale:TILs intraepiteliali:TILs periferico:Strutture linfoidi terziarie extra-
tumorali:Strutture linfoidi terziarie intra-
tumorali:Plasmacellule:**MARGINI:**Margini: **LIBERI**per mm (distanza minima):**STATO LINFONODALE:**N° LNF Sentinella Metastatici:N° LNF Sentinella esaminati:pN sentinella:N° LNF ascellari metastatici:N° LNF ascellari esaminati:N° TOTALE LNF Metastatici:
extracapsulare:N° LNF TOTALI esaminati:Estensione**CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE****ER:****PgR:****MIB1/Ki67:****CK5:****HER2/neu:****p STAGING & GRADING****pT:****pN:****Grade sec. Elston-Ellis: (Tubuli: Pol. Nucl: Mitosi:)**Riferimenti Cito\Istologici:NOTE:

MAMIS

SCHEDA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:Campione da:Quadrante:Lato(Dx/Sn):Peso gr:Dimensioni campione mm:**LESIONI:**Lesione Benigne:Lesioni proliferative:Dimensione Neoplasia mm:Tipo di crescita:Lesioni in Situ:Tipo (pattern):Microinvasione:Tumore Invasivo:Subtipo Immunomolecolare:Differenziazione (basale/luminale/mista):Ø tumore Invasivo mm:Ø tumore in Situ mm:Ø tumorale totale mm:Focalità:Invasione Vascolare:Calcificazioni:**MARGINI:**Margini: LIBERIper mm (distanza minima):**STATO LINFONODALE:**N° LNF Sentinella Metastatici:N° LNF Sentinella esaminati:pN sentinella:N° LNF ascellari metastatici:N° LNF ascellari esaminati:N° TOTALE LNF Metastatici:Estensione extracapsulare:

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE

ER:

PgR:

MIB1/Ki67:

CK5:

HER2/neu:

p STAGING & GRADING

pT:

pN:

Grade nucleare:

Riferimenti Cito\Istologici:

NOTE:



MAMY

SCHEDA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:

Campione da:

Quadrante:

Lato (Dx/Sn):

Peso gr:

Dimensioni campione mm:

LESIONI:

Lesione Benigne:

Lesioni proliferative:

Dimensione Neoplasia mm:

Tipo di crescita: NODO

Lesioni in Situ:

Tipo (pattern):

% Tumore in Situ:

Tumore Invasivo:

Subtipo Immunomolecolare:

Differenziazione (basale/luminale/mista):

Ø tumore Invasivo mm:

Ø tumore in Situ mm:

Ø tumorale totale mm:

Focalità:

Invasione Vascolare:

Calcificazioni:

VALUTAZIONE TILs		
<u>TILs stromale:</u>	<u>TILs intraepiteliali:</u>	<u>TILs periferico:</u>
<u>Strutture linfoidi terziarie extra-tumorali:</u>	<u>Strutture linfoidi terziarie intra-tumorali:</u>	<u>Plasmacellule:</u>

MARGINI:

Margini: **LIBERI**

per mm (distanza minima):

STATO LINFONODALE:

N° LNF Sentinella Metastatici:

N° LNF Sentinella esaminati:

pN sentinella: **ypN (sn)**

N° LNF ascellari metastatici:

N° LNF ascellari esaminati:

N° TOTALE LNF Metastatici:

N° LNF TOTALI esaminati:

Estensione extracapsulare:

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE			
<u>ER:</u>	<u>PgR:</u>	<u>MIB1/Ki67:</u>	<u>CK5:</u>
<u>HER2/neu:</u>			

p STAGING & GRADING			
<u>ypT:</u>	<u>ypN:</u>	<u>Grade sec. Elston-Ellis:</u>	<u>(Tubuli: Pol. Nucl: Mitosi:)</u>

VALUTAZIONE DEL GRADO DI RISPOSTA PATOLOGICA sec. PINDER et al.

Riferimenti Cito/Istologici:

NOTE:



Codici Diagnosi e Interventi per il tumore maligno della mammella

Come diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella vengono utilizzati i seguenti codici ICD-9-CM: 174, 198.81, 233.0; per gli interventi principali o secondari di quadrantectomia della mammella o mastectomia i codici ICD-9-CM utilizzati sono: 85.2x, 85.33, 85.34, 85.35, 85.36, 85.4.x.

I sopracitati codici vengono utilizzati sia dal PNE che dal monitoraggio regionale dei volumi ed esiti.

ALLEGATO F

QUESTIONARIO PER LA SELEZIONE DELLE DONNE SANE AD ALTO RISCHIO GENETICO (per MMG e Centri di screening)

Io sottoscritta _____, nata a _____ il _____,
 recapito telefonico _____

Età di insorgenza	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon – retto)
	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna				
Nonno Materno				
Nonna paterna				
Nonno paterno				
Madre				
Padre				
Figlia 1				
Figlia 2				
Figlio1				
Figlio2				
Sorella 1				
Sorella 2				
Fratello 1				
Fratello 2				

ALLEGATO G

QUESTIONARIO PER LA SELEZIONE DELLE DONNE SANE AD ALTO RISCHIO GENETICO (da inviare insieme alla lettera di invito per lo screening mammografico)

Gent.ma Signora,

Le chiediamo di dedicare un po' del suo tempo alla compilazione del presente questionario per verificare se nella sua famiglia ci sono stati casi di tumore mammario femminile, mammario maschile, ovarico oppure familiarità per tumori multipli. Il rapporto di parentela su cui si focalizza l'indagine riguarda i parenti di primo grado (nonni, madre, padre, figli e sorelle).

Il questionario compilato dovrà essere consegnato al Centro di Radiologia il giorno fissato per la mammografia.

Io sottoscritta _____, nata a _____ il _____,
recapito telefonico _____

	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon – retto)
Età di insorgenza	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna				
Nonno Materno				
Nonna paterna				
Nonno paterno				
Madre				
Padre				
Figlia 1				
Figlia 2				
Figlio1				
Figlio2				
Sorella 1				
Sorella 2				
Fratello 1				
Fratello 2				

