

FASE PRE-OPERATORIA E CHIRURGICA

RACCOMANDAZIONE:

Nei casi di pazienti che devono essere sottoposti a terapia medica o chirurgica e che hanno avuto una diagnosi in altra sede, prima di procedere a qualsiasi trattamento, è fortemente raccomandato che i patologi della Breast Unit rivedano i preparati istologici.

Questi ultimi andranno richiesti a cura del paziente.

Terapie Neo-Adiuvanti

In diversi studi è stato dimostrato come l'uso della chemioterapia neoadiuvante porti a una riduzione del tumore in oltre l'80% delle pazienti, con una risposta patologica completa compresa tra il 10-40%. Numerosi trials hanno dimostrato, se pur con differenti risultati (30-85%), come pazienti candidate alla mastectomia abbiano, in seguito al trattamento chemioterapico neoadiuvante, potuto beneficiare di un trattamento conservativo. Questi studi hanno altresì dimostrato una curva di sopravvivenza sovrapponibile per le pazienti sottoposte prima e per quelle sottoposte dopo alla chemioterapia.

Indicazioni e controindicazioni

Nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile (stadio IIIB, IIIC e carcinoma infiammatorio) una terapia sistemica primaria deve essere presa in considerazione in prima intenzione, in accordo con una valutazione multidisciplinare. In caso di sospetto coinvolgimento cutaneo (edema della cute, inclusa la pelle a buccia d'arancia) che non si configuri come carcinoma infiammatorio, va valutata la biopsia cutanea per una migliore stadiazione ed ottimizzazione delle terapie successive.

La terapia neoadiuvante non è necessaria in quelle pazienti già candidate alla terapia conservativa, ma resta comunque una valida alternativa in quelle donne candidate alla terapia conservativa con linfonodi clinicamente e patologicamente coinvolti (cN1: metastasi nei linfonodi ascellari I-II livello omolaterali mobili o mammari interni omolaterali) e/o tecnicamente difficilmente operabili (cN2 metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali livello I-II fissi cN3 metastasi nei linfonodi sovra o sottoclaveari omolaterali o nei mammari interni + linfonodi ascellari I e II livello), onde ottimizzare il trattamento chirurgico.

In assenza di coinvolgimento linfonodale (cN0), indicazione essenziale per effettuare la chemioterapia neoadiuvante è che vi sia alla diagnosi indicazione certa di chemioterapia adiuvante (>cT1c palpabile, T>1cm ecografico, tumore triplo negativo o HER2 positivo).

Sarà discussa collegialmente la proposta di una terapia neoadiuvante nelle pazienti con malattia multicentrica e/o con microcalcificazioni estese, con malattie vascolari del collagene in fase attiva che controindicano la radioterapia (in particolare sclerodermia, lupus e dermatomiosite, precedente RT locale o locoregionale, impossibilità di mantenere la posizione di trattamento radiante) o nel caso di carcinoma della mammella maschile. In caso di carcinoma della mammella ereditario, BRCA1/2 positivo non vi è controindicazione ad un trattamento neoadiuvante che andrà condiviso con la paziente a prescindere dalla eventuale decisione di una mastectomia profilattica. Non sono candidati a terapia neoadiuvante tumori non palpabili o clinicamente non valutabili.

Da valutare caso per caso in presenza di carcinoma lobulare infiltrante e carcinoma retroareolare.

Il chirurgo che propone la terapia neoadiuvante deve esplicitarne la motivazione.

Stadiazione loco-regionale pre terapia neoadiuvante

Ogni paziente che deve essere sottoposto a chemioterapia neoadiuvante, deve essere sottoposto ad esame microistologico per definire le caratteristiche biologiche della lesione e deve eseguire mammografia ed ecografia ed eventuale RM prima di iniziare il trattamento.

Al termine di questo, gli esami radiologici vanno ripetuti (di norma solo sulla mammella malata), lo studio radiologico della mammella contro laterale va effettuato nuovamente solo se trascorsi 6 mesi dall'ultima mammografia oppure se è comparsa sintomatologia clinica prima di pianificare l'intervento chirurgico.

In caso di linfonodi ascellari clinicamente e/o ecograficamente sospetti, si consiglia di eseguire la microistologia.

Nel caso di linfonodi sovra o sottoclaveari clinicamente e/o radiologicamente sospetti, si consiglia di valutare l'accertamento cito-istologico per una più corretta stadiazione clinica e decisioni terapeutiche successive.

In sede GICO preneoadiuvante va definito lo stadio clinico cT e cN con le caratteristiche della immunoistochimica.

Durante il trattamento chemioterapico è importante valutare clinicamente e periodicamente il quadro per riscontrare tempestivamente un'eventuale progressione di malattia.

Chirurgia ascellare dopo terapia neoadiuvante: (AIOM 2019)

In pazienti cN0 è di norma effettuata la biopsia del linfonodo sentinella come unica modalità di stadiazione ascellare dopo CHT neoadiuvante.

Pazienti cN+: Una linfadenopatia ascellare metastatica (cN1) confermata citoistologicamente, che al termine della CHT diventi cyN0, non è una controindicazione assoluta al LS.

AIOM 2019 Due metanalisi hanno confermato che dopo terapia neoadiuvante, in caso di negativizzazione dei linfonodi inizialmente positivi, la biopsia del linfonodo sentinella è associata ad un tasso di identificazione del 90-94% con un tasso di falsi negativi che si riduce al 8-10% nel caso sia possibile reperire ed analizzare almeno 3 linfonodi sentinella.

In caso non si localizzi il linfonodo biopsizzato si procederà al sampling.

Qualora il LS mostri la presenza di malattia residua (ogni deposito tumorale dopo CHT diverso da ITC) alla paziente può essere proposta la linfadenectomia ascellare.

In caso di macrometastasi rimane indicata la dissezione ascellare, l'atteggiamento in caso di ITC verrà valutato caso per caso.

Al di fuori di trials clinici non ci sono dati che attualmente autorizzino la procedura del SNB in pazienti con coinvolgimento iniziale cN2-cN3; in tali pazienti va eseguita la ALND anche in caso di negativizzazione clinico strumentale.

Terapia sistemica nel setting neoadiuvante

Quando clinicamente indicato, la terapia medica neoadiuvante si avvale di schemi di chemioterapia sequenziale contenenti antracicline e taxani. Nei carcinomi HER-2 positivi la chemioterapia è associata alla somministrazione di trastuzumab (e pertuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, dopo approvazione della rimborsabilità da parte dell'AIFA).

Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia neoadiuvante completa per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante, la strategia post-chirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase pre-chirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante nelle forme Luminal B like o triplo-negativo oppure capecitabina da discutere in ambito multidisciplinare. In caso in cui si utilizzi la capecitabina la radioterapia dovrà precedere tale trattamento. In caso di malattia HER2 positiva potrà essere proposta, previa discussione collegiale, l'indicazione al TDM-1 (come da studio KATHERINE) in sostituzione al trastuzumab per un anno complessivo, da discutere in ambito multidisciplinare.

La terapia endocrina adiuvante è indicata in presenza di espressione dei recettori ormonali su campione biotico pre-trattamento neoadiuvante.

Il trattamento con trastuzumab adiuvante va somministrato in monoterapia per completare un anno totale di trattamento (compreso il tempo di somministrazione in concomitanza con la chemioterapia prima della chirurgia). La pCR viene definita come ypT0/is ypN0: assenza di residuo invasivo su mammella e/o su linfonodi; residuo non invasivo ammesso.

Schemi di Chemioterapia Neo-Adiuvante suggeriti

HER2-negativi: EC/AC x 4 dose-dense → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli

EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli

In casi selezionati, schemi senza antracicline, come Taxani in monoterapia, CMF, TC

HER2-positivi: EC/AC x 4 dose-dense → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab fino ad 1 anno di terapia (+/- Pertuzumab sec indicazioni AIFA)

EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab fino ad 1 anno di terapia.

In casi selezionati, valutare:

- Schemi senza antracicline come TCH;
- In pazienti a rischio cardiologico, uso di antracicline liposomiali.

Ormonoterapia Neo-Adiuvante

L'ormonoterapia neoadiuvante è riservata a pazienti in post-menopausa con carcinoma Luminal A in assenza di indicazione e/o in caso di controindicazioni alla somministrazione di chemioterapia o rifiuto all'uso di chemioterapia, anche in fase adiuvante. Consigliata terapia con inibitori delle aromatasi per almeno 6-8 mesi prima dell'intervento chirurgico.

Chirurgia della mammella

Lo scopo della chirurgia oncologica della mammella è eseguire interventi radicali dal punto di vista oncologico ma conservativi dal punto di vista anatomico, permettendo quindi un risultato estetico quanto migliore possibile secondo i principi di chirurgia oncoplastica.

Per questo è fondamentale che il chirurgo valuti la paziente in fase pre-operatoria per decidere l'approccio chirurgico migliore, alla luce degli esami radiologici, della situazione clinica generale, delle dimensioni della mammella e del tumore. Fondamentale a questo proposito è l'avere una diagnosi citologica o istologica. La paziente, qualora fosse possibile la terapia conservativa, deve essere informata sulle varie possibilità chirurgiche: terapia conservativa, mastectomia con o senza ricostruzione. Per le lesioni non palpabili deve essere eseguito un centraggio su guida ecografica o mammografica (microcalcificazioni). L'incisione deve tener conto del risultato estetico finale e della possibilità di un'eventuale mastectomia futura. Il chirurgo, asportato il tumore, lo orienta per l'anatomo-patologo che dovrà valutare assenza di tumore lungo i margini di resezione.

La chiusura della breccia chirurgica tiene conto della sede dell'escissione e della quantità del tessuto asportato; ogni premura deve essere presa per un risultato estetico ottimale.

Chirurgia conservativa della mammella

L'approccio conservativo si fonda sul trattamento sequenziale chirurgico (asportazione del tumore con margini di resezione liberi da neoplasia all'esame istologico definitivo) e radioterapico.

Costituiscono controindicazioni alla esecuzione dell'approccio conservativo: impossibilità di accedere ad un centro di RT, condizioni fisiche generali o psichiche compromesse, presenza di microcalcificazioni diffuse maligne o anche sospette, tumori multicentrici, nonché le controindicazioni specifiche alla RT (gravidanza, impossibilità di mantenere la posizione di terapia, malattie del collagene in fase attiva in particolare sclerodermia, lupus e dermatomiosite, precedente RT locale, volume mammario non ottimale).

La chirurgia conservativa trova applicazione in caso di tumori unici o multifocali le cui dimensioni massime possono variare secondo la grandezza della mammella. I margini di resezione possono essere considerati soddisfacenti quando vi è *no ink on tumor* nelle forme infiltranti. In presenza di margini positivi dovrebbe essere eseguita una ulteriore chirurgia o una mastectomia. La presenza di un margine microscopicamente focalmente positivo, senza estensiva componente intraduttale (EIC – 25%), in assenza di indicazione all'intervento di radicalizzazione, potrebbe essere suscettibile di dose più elevata di boost RT.

La presenza di LIN/LCIS sui margini di resezione non rappresenta un'indicazione al reintervento.

Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella è indicata per la stadiazione del cavo ascellare nei tumori mammari stadi iniziali (I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi, o con linfonodi clinicamente sospetti ma con accertamento cito-istologico negativo, in quanto comporta una forte riduzione della morbidità del trattamento con dati equivalenti sulla sopravvivenza rispetto alla ALND.

La biopsia del linfonodo sentinella può essere proposta anche nelle seguenti circostanze cliniche:

- a) nei tumori multipli candidati alla chirurgia conservativa;
- b) nei carcinomi duttali in situ quando viene effettuata una mastectomia;
- c) dopo precedente chirurgia mammaria e/o ascellare;
- d) dopo terapia preoperatoria/neoadiuvante, con linfonodi citologicamente e clinicamente negativi;
- e) nei pazienti cN1 negativizzati (almeno 2/3 linfonodi captanti esaminati) dopo chemioterapia neoadiuvante.

Non è indicata la procedura del BLS in caso di mastite carcinomatosa (T4d) e nei tumori T4 (T4a, T4b, T4c).

Individuazione scintigrafica e biopsia radioguidata del linfonodo sentinella

I LS sono i primi linfonodi regionali che drenano direttamente la linfa dal tumore primitivo e che, quindi, per primi ricevono le cellule che metastatizzano per via linfatica.

Attualmente l'identificazione e BLS, così come raccomandato dalle più recenti linee guida internazionali prevedono l'esecuzione di due distinti procedimenti: la localizzazione scintigrafica e la biopsia radioguidata dei LS oppure si possono utilizzare altre tecniche di individuazione approvate dall'AIFA.

La localizzazione scintigrafica dei LS avviene eseguendo una linfoscintigrafia, lo stesso giorno o quello precedente l'intervento chirurgico. La tecnica prevede l'inoculo cutaneo superficiale (intradermico, subdermico, periareolare o subareolare) di un radiofarmaco (37-150MBq di ^{99m}Tc -NANOCOLL) e, dopo almeno 30-60 minuti, l'acquisizione di immagini scintigrafiche in grado di evidenziare eventuali LS. Il medico nucleare, in base alle immagini acquisite, provvede a tatuare sulla cute ascellare la proiezione dei LS rivelati. Il processo si chiude con un report firmato dal medico nucleare, contenente tutte le immagini scintigrafiche acquisite, la tecnica e l'attività radioattiva utilizzata, il numero dei verosimili linfonodi sentinella individuati ed eventuali altre annotazioni. Unico responsabile della procedura è il medico nucleare, che la esegue sulla base di una richiesta scritta correlata di tutte le indagini strumentali e cliniche eseguite dalla paziente.

La biopsia radioguidata dei LS avviene utilizzando una particolare sonda intraoperatoria, di idonee caratteristiche tecniche e sottoposta ai periodici controlli di qualità previsti dalle normative. La sonda è in grado di localizzare in profondità il segnale radioattivo dei LS, partendo dal tatuaggio cutaneo superficiale eseguito in precedenza dal medico nucleare. Localizzati i LS il chirurgo provvede all'escissione ed all'invio a "fresco" per l'esame istologico estemporaneo. Responsabile del corretto "funzionamento" intraoperatorio della sonda è il medico nucleare. La procedura si conclude con un report contenente i conteggi preoperatori, intraoperatori e postoperatori, firmato dal medico nucleare o dal chirurgo, ognuno per le proprie competenze.

L'analisi è condotta in sede intraoperatoria con la metodica estemporanea.

Biopsia del linfonodo sentinella: valutazione anatomo-patologica

Eventuali linfonodi sentinella multipli devono essere identificati ed inclusi separatamente.

Il materiale deve essere inviato al laboratorio di anatomia patologica "a fresco" nel caso di esame intraoperatorio, o fissato in formalina, in idoneo contenitore, per l'esame istologico definitivo.

È necessario valutare sempre il SN macroscopicamente in prima istanza (esame ad occhio e valutazione della consistenza alla palpazione). Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula del linfonodo.

Vanno riportate le dimensioni del linfonodo/i (lunghezza, larghezza e spessore: in particolare, la misurazione dello spessore è indispensabile per stabilire e monitorare il numero/intervallo delle successive sezioni istologiche).

Quando le dimensioni lo permettono (4-5 mm di spessore) il linfonodo va tagliato macroscopicamente in 2 parti lungo l'asse maggiore dalla capsula all'ilo; se di dimensioni superiori va tagliato lungo l'asse minore ogni 1-2 mm (ad esempio, in un linfonodo di 9 mm di spessore vanno eseguiti almeno 4 prelievi).

È sufficiente un solo prelievo di qualsiasi LS macroscopicamente metastatico. I linfonodi macroscopicamente negativi vanno campionati in toto ed esaminati istologicamente: nei linfonodi di maggiori dimensioni ciò può comportare l'allestimento di più inclusioni, mentre quelli più piccoli potranno essere valutati in un'unica inclusione.

Le inclusioni devono essere sezionate in modo da permettere, come obiettivo minimo, l'identificazione dei depositi metastatici di ≥ 2 mm (metastasi).

Si raccomanda tuttavia di porsi come standard il riconoscimento anche delle micro metastasi e delle ITC.

Per la ricerca di ITC, si devono utilizzare indagini di immunoistochimica con anticorpi anticitocheratine AE1/AE3.

L'immunocitochimica con citocheratina è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Il Philadelphia consensus statement sui SN suggerisce l'uso della citocheratina per casi speciali come incertezza diagnostica sul preparato Ematossilina Eosina (EE) o come il carcinoma lobulare invasivo come tumore primario.

Qualora vi siano possibili indicazioni di patologia di altra natura (es. linfoma), il linfonodo esce dal protocollo del LS.

I referti devono includere:

- Il numero totale di linfonodi sentinella ricevuti;
- Qualsiasi coinvolgimento macroscopico se visto;
- Il numero di linfonodi coinvolti da malattia metastatica;
- L'estensione della malattia metastatica (si raccomanda l'adesione alle categorie pN della più aggiornata edizione della classificazione TNM dei tumori maligni). Se più foci metastatici sono stati identificati in un linfonodo, deve essere riportato il più grande;
- La presenza di aree di fibrosi cicatriziale in caso la paziente fosse stata sottoposta a terapia neoadiuvante;

Il suffisso (sn) deve essere usato quando lo stato linfonodale è stato determinato solo sulla base della biopsia del LS;

- Se sono state usate tecniche speciali (minore distanza tra le sezioni multiple, immunocolorazioni,

analisi molecolari) e se il coinvolgimento linfonodale è ricercato solo con metodi di immunoistochimica o molecolari, questo fatto deve essere evidenziato nel referto;

- Si raccomanda di esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della EE o dell'immunocitochimica;
- L'analisi molecolare al momento non viene raccomandata. Le cellule isolate tumorali, se riscontrate, vanno incluse nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.

Linfoadenectomia

I carichi metastatici linfonodali si dividono in metastasi (diametro massimo ≥ 2 mm), micrometastasi (diametro massimo $\geq 0,2 < 2$ mm) e cellule tumorali isolate (ITC, $< 0,2$ mm o < 200 cellule).

Date le ridotte dimensioni e la loro importanza, la misurazione è obbligatoriamente eseguita con microscopio idoneo. Per quanto possibile, il patologo fornirà anche informazioni riguardo al rapporto dimensione della metastasi/dimensioni del linfonodo, localizzazione della metastasi (nei seni capsulari, nei seni midollari, all'ilo linfonodale), superamento della capsula linfonodale.

La linfoadenectomia è obbligatoria in presenza di:

- LS metastatici in numero maggiore di 2.
- LS con particolari caratteristiche di rischio a giudizio del patologo intraoperatorio, quali ad esempio, superamento della capsula linfonodale;
- linfonodi ascellari non sentinella altamente sospetti all'esplorazione intraoperatoria del cavo ascellare, positivi per metastasi all'estemporanea intraoperatoria
- linfonodo sentinella positivo in pazienti con storia di malattie del collagene o altre situazioni che controindicano trattamento RT
- nei T4 e nel carcinoma infiammatorio.
- mastectomia con linfonodo sentinella positivo (se al di fuori di studi clinici).

In caso di uno o due linfonodi metastatici ed un terzo negativo si può omettere la linfoadenectomia.

In caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella si procede al sampling.

Qualora il superamento della capsula si renda manifesto all'esame istologico definitivo, verranno discusse in sede di GICO le opzioni terapeutiche possibili. Nel caso si opti per la linfoadenectomia questa potrà essere effettuata dopo chemioterapia adiuvante. La comunicazione verrà data alla paziente dal chirurgo e/o oncologo.

Le pazienti con diagnosi biotipica di carcinoma della mammella invasivo e:

1. Linfonodi clinicamente negativi;
2. Carcinoma operabile, cT1-T2;
3. Che non hanno effettuato chemio- o ormono-terapia neoadiuvante;
4. sottoposte a chirurgia conservativa con riscontro all'intervento fino a 2 LS metastatici ma con almeno un 3° linfonodo negativo, che siano fit per il trattamento radiante;

possono non essere sottoposte a linfadenectomia ascellare, previo consenso informato all'intervento chirurgico sempre preceduto da un colloquio con ogni paziente per una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio con accettazione della terapia medica adiuvante selezionata in base alle caratteristiche molecolari del tumore. In questo setting di pazienti va considerata la radioterapia sulla mammella con campi tangenziali o high tangent. Queste pazienti verranno seguite con visita medica senologica ed ecografia del cavo ascellare e della mammella ogni 6 mesi dalla data dell'intervento chirurgico per i primi 36 mesi e quindi annuale con mammografia dopo 6 mesi dal termine della radioterapia e quindi annuale.

Mastectomia

La mastectomia comprende l'asportazione di tutta la mammella comprendente parte della cute e del complesso areola-capezzolo ed è eseguita quando non c'è possibilità di eseguire la terapia conservativa o quando è la paziente stessa a richiederlo.

Le pazienti candidate a quest'intervento devono essere informate sulla possibilità di eseguire contestualmente la ricostruzione mammaria.

Anche per le pazienti candidate a intervento demolitivo, nel caso in cui non vi sia evidenza clinica o radiologica di coinvolgimento linfonodale, può essere eseguito lo studio del linfonodo sentinella.

Le tecniche di mastectomia possono essere varie. La classica mastectomia secondo Madden rimane un caposaldo chirurgico, ma in pratica oggi si possono eseguire interventi di mastectomia conservando la cute (skin sparing mastectomy) o il complesso areola-capezzolo (nipple sparing mastectomy), con ricostruzione immediata con protesi o con l'inserimento di espansore, ottenendo comunque un buon controllo delle recidive loco-regionali.

La "nipple sparing mastectomy" è indicata in tutti i casi in cui c'è indicazione alla mastectomia, ma non deve essere presente infiltrazione della cute e l'esame istologico intra-operatorio del tessuto mammario sotto-areolare deve essere libero da infiltrazione tumorale.

La "skin sparing mastectomy" ha le stesse indicazioni della "nipple sparing mastectomy" ma deve essere eseguita se c'è infiltrazione del complesso areola capezzolo.

La "skin reducing mastectomy" presenta caratteristiche analoghe alle precedenti, ma viene applicata in caso di mammelle molto voluminose e ptosiche e prevede l'asportazione dell'eccesso cutaneo. Nel polo inferiore si allestisce un lembo dermico che viene fissato al muscolo pettorale per fornire protezione alla protesi. Il complesso areola-capezzolo viene asportato e (in caso di tumori distanti almeno 2 cm dal NAC) il tessuto retroareolare viene esaminato in estemporanea. Se il risultato dell'esame estemporaneo è negativo, il complesso areola-capezzolo viene reimpiantato.

Il carcinoma LCIS

L'associazione tra LCIS ed aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario omo e controlaterale è riconosciuta, pertanto viene considerata un indicatore di rischio (AIOM 2019).

È trattato con terapia conservativa, non necessita di terapie adiuvanti, ma di accurato follow-up.

Variante pleomorfa di LCIS (PLCIS)

Nell'ambito del LCIS è stata identificata una variante istologica, denominata LCIS pleomorfo (PLCIS) con comportamento biologico più aggressivo.

Il PLCIS è costituito da cellule con marcato pleomorfismo, nuclei grandi ed eccentrici. Spesso vi è il riscontro di necrosi centrale e calcificazioni. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS. Questo tipo di carcinoma necessita dello stesso approccio terapeutico chirurgico del DCIS, ma la radioterapia in questi casi non è indicata.

Il carcinoma DCIS

Si definisce DCIS un tumore duttale le cui cellule neoplastiche non invadono la membrana basale. A oggi la diagnosi di questo tumore è notevolmente aumentata grazie ai programmi di screening (>15%). Il DCIS può presentare caratteristiche molecolari differenti, per cui è differenziato in basso o alto grado.

Il DCIS può presentarsi sotto forma di lesione nodulare o, più frequentemente, in forma di microcalcificazioni. Nella programmazione dell'intervento è importante il loro riconoscimento pre-operatorio (centraggio ecografico o mammografico). Essendo spesso queste lesioni non papabili devono essere localizzate in fase preoperatoria.

Chirurgia

La terapia del DCIS è in base all'estensione della malattia. Nei DCIS sottoposti a chirurgia conservativa non vi è in genere indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella eccetto in caso di tumori > 2cm.

Esistono altre indicazioni alla BLS nel DCIS:

- opacità di massa o microcalcificazioni diffuse;
- lesione palpabile/multifocale/multicentrica;
- G3, comedocarcinoma.

Il pezzo operatorio deve essere inviato al patologo per lo studio dei margini che devono essere liberi da neoplasia per almeno 2 mm.

Il DCIS può essere distinto in basso ed alto rischio in base alle caratteristiche descritte nella seguente tabella:

Tabella n. 8. DCIS distinto in basso e alto rischio.

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
DCIS G1 – G2 (senza necrosi) T ≤ 2 cm Margini ≥ 2 mm Post-menopausa	DCIS G3 DCIS multipli DCIS margini < 2 mm DCIS G2 con necrosi

Radioterapia

Per le DCIS ad alto rischio (presenti almeno una delle caratteristiche riportate in tabella) è indicata radioterapia dopo chirurgia conservativa. Per il frazionamento si rinvia allo specifico capitolo. Nelle pazienti con DCIS di basso grado, l'omissione della Radioterapia potrebbe essere presa in considerazione. Laddove si debba procedere alla mastectomia non si ritiene indicata la RT postoperatoria considerabile solo in caso di margine positivo non radicalizzabile.

Terapia sistemica

Se RE sono positivi ($\geq 10\%$), può essere presa in considerazione l'ormonoterapia con tamoxifene per 5 anni nelle pazienti ad alto rischio. Non esiste alcuna evidenza a sostegno della CHT nel trattamento del DCIS.

Carcinoma microinfiltrante

Rappresenta 1% delle forme tumorali della mammella.

Segue iter diagnostico-terapeutico del carcinoma infiltrante. La procedura del BLS è raccomandata. L'incidenza di metastasi linfonodali ascellari varia dallo 0% al 20% nei diversi studi pubblicati (AIRO 2013).

Radioterapia: le indicazioni al trattamento radiante dopo chirurgia conservativa non differiscono da quelle del ca invasivo e del DCIS; è sempre necessaria la RT secondo schema di frazionamento convenzionale o ipofrazionato. Non vi è indicazione alla RT in caso di mastectomia. I dati in letteratura sono limitati.

Valutare un trattamento endocrino in presenza di tali carcinomi con espressione dei recettori ormonali.

Carcinoma occulto

Forma rara con incidenza tra 0,2 e 0,8%, si presenta con metastasi linfonodali ascellari in assenza di evidenza clinico-strumentale di tumore primitivo mammario. In tutti i casi va effettuata una valutazione con eco-mammografia e RM ed esami di stadiazione come nel 3° stadio. Da considerare in tali casi l'esecuzione della PET-TC per escludere altra primitività. In caso di negatività della eco-mammografia e della RM mammaria, la valutazione chirurgica dell'ascella riveste un ruolo essenziale, mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane controverso. Le opzioni terapeutiche sono rappresentate essenzialmente dalla mastectomia (con mancato riscontro del tumore nel 30% dei casi) o dalla radioterapia sulla mammella in toto. Non esistono studi che confrontino i due approcci.

In caso di RM mammaria negativa, l'uso della radioterapia è controverso ma la sola osservazione non sembra indicata poiché una successiva manifestazione di carcinoma nella mammella omolaterale è stata documentata nel 40% dei casi. L'iter terapeutico verrà deciso collegialmente dal GICO.

Carcinoma infiammatorio (Mastite carcinomatosa)

È indicata terapia sistemica primaria, previa stadiazione.

Nelle pazienti responder: mastectomia con linfadenectomia, seguita da radioterapia su parete e stazioni linfonodali.

La radioterapia sulla mammaria interna è indicata in caso di positività istologica e/o radiologica. Il trattamento ricostruttivo va valutato e comunque dilazionato.

Nelle pazienti non responder il trattamento va individualizzato.

Malattia di Paget

È un tumore a lentissima evoluzione.

In caso di Paget con manifestazione solo cutanea è indicata la quadrantectomia centrale e BLS, seguite dalla radioterapia complementare o in alternativa la mastectomia.

In caso di Paget associato a nodulo, in genere sottoareolare, saranno le dimensioni e le caratteristiche istologiche di quest'ultimo a dettare la chirurgia ed i successivi trattamenti adiuvanti.

In caso di mastectomia ed assenza di tumore infiltrante, non è indicata la radioterapia postoperatoria.

Filloide e sarcomi

Il filloide benigno, tipo 1 e 2, non va discusso al GICO.

Il tumore filloide maligno è assimilato istologicamente ai sarcomi delle parti molli. I sarcomi ad insorgenza mammaria sono un gruppo di neoplasie istologicamente eterogeneo. Si tratta di tumori molto rari pari a meno dell'1% delle neoplasie mammarie e del 5% dei sarcomi dei tessuti molli. Data la loro rarità, seguono il percorso dei tumori rari possibilmente fin dalle prime fasi di diagnosi, entrando comunque nel percorso GICO.

La resezione chirurgica completa, con margini adeguati, rappresenta il trattamento cardine del sarcoma mammario, essendo l'unico approccio curativo e al contempo il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine. La strategia chirurgica non è ad oggi standardizzata e viene proposta sulla base della sede e dimensioni tumorali, possibilità di assicurare margini di resezione oncologicamente adeguati e scelta del paziente, al fine di assicurare un risultato estetico soddisfacente. È ancora controversa la definizione di margine di resezione adeguato. La raccomandazione standard è quella di ottenere margini >1 cm, eccezion fatta per l'angiosarcoma che, a causa della spiccata tendenza alla recidiva locale, impone un intervento di mastectomia o in alternativa una chirurgia conservativa con margini liberi > 3 cm. La dissezione del cavo ascellare non è in genere indicata, salvo interessamento clinicamente/radiologicamente evidente dei linfonodi.

L'indicazione ad un trattamento chemio o radioterapico preoperatorio, nel tentativo di migliorare la resecabilità e la probabilità di ottenere margini negativi, non rappresenta uno standard terapeutico. La chemioterapia adiuvante non è routinariamente raccomandata ed il suo ruolo è dibattuto in quanto non supportata da studi clinici controllati. Può essere utilizzata nel caso di lesione di dimensioni maggiori di 5 cm di alto grado e sempre dopo discussione multidisciplinare e condivisione della scelta con i pazienti. L'alto tasso di recidiva locale dopo intervento chirurgico (fino ad 1/3 dei pazienti operati) giustificerebbe il ruolo

della radioterapia adiuvante. Tuttavia gli studi disponibili riportano risultati contrastanti con tassi di recidiva loco-regionale soddisfacenti, ma impatto incerto sulla sopravvivenza. Pertanto dopo discussione multidisciplinare, la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in presenza di: lesioni > 5 cm e di alto grado con margini positivi o "close" in cui il re-intervento non sia fattibile. In casi selezionati è considerata un'opzione ragionevole per lesioni comprese tra 2 e 5 cm, di alto grado ed istologia aggressiva. Nei pazienti affetti da tumore filloide maligno la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in base a studi retrospettivi allo scopo di ridurre il rischio di recidiva qualora questa comportasse una significativa morbidità (ad esempio per prevenire recidiva sulla parete toracica dopo mastectomia). Ciò non si tradurrebbe però, nella maggior parte degli studi, in un aumento della sopravvivenza per cui le linee guida NCCN considerano questa indicazione controversa. È stata recentemente pubblicata una metanalisi del 2019, eseguita su 696 casi, che evidenzia un ruolo della radioterapia adiuvante nella riduzione delle recidive locali e nella prevenzione delle metastasi a distanza. Infine particolarmente complessa è la valutazione nei casi dei sarcomi radio indotti alla luce dei possibili effetti tossici dose relati (fratture costali, fibrosi polmonare, polmonite post-attinica, necrosi dei tessuti molli, cardiomiopatia). Pertanto tale indicazione deve essere posta dopo aver attentamente valutato rischi e benefici connessi al trattamento.

Ruolo diagnostico dell'Anatomia Patologica

Al fine di uniformare le modalità di refertazione delle UU.OO. di Anatomia Patologica della Regione Abruzzo, è stata elaborata una specifica documentazione (Allegati B, C, e D) riguardate lo schema di referto istologico.

Esame estemporaneo intraoperatorio

Per un esame intra-operatorio macroscopico delle lesioni nodulari è anche possibile inviare il pezzo all'attenzione del Patologo.

Raccomandazioni: il periodo di ischemia fredda non deve superare un'ora. Lo stesso dovrà essere recapitato in anatomia patologica entro 30 minuti, ove possibile.

I campioni non sottoposti a esame estemporaneo saranno immersi in formalina in sala operatoria appena asportati (l'ora di inizio della fissazione deve essere annotata sulla richiesta di esame istologico che accompagna il campione).

L'esame istologico estemporaneo intraoperatorio potrà essere effettuato sull'area nodulare sospetta e sui margini escissionali a discrezione del patologo.

I noduli con esame cito-istologico preoperatorio diagnostico non sono sottoposti ad esame estemporaneo intraoperatorio.

"L'apertura" del pezzo spetta al Patologo che esegue una valutazione macroscopica dei margini indicando al chirurgo il margine più vicino alla neoplasia rispetto all'epicentro del carcinoma nel pezzo operatorio. Affinché questo sia possibile il Chirurgo deve posizionare dei punti di repere sui margini circonfenziali di resezione per un agevole orientamento (la metodologia viene concordata con il Patologo) ed in caso di assenza di exeresi cutanea deve inoltre indicare il margine superficiale. È inoltre obbligatorio orientare il lato

della radicalizzazione, per esempio ponendo una clip o un filo, rispettando la direzione del pezzo in precedenza asportato.

La ricerca delle microcalcificazioni in un campione chirurgico di segmentectomia o quadrantectomia può essere effettuata con indagine radiografica (radiografia del pezzo operatorio in due proiezioni) del tessuto asportato, prima del prelievo per esame estemporaneo. Il patologo può prendere visione delle radiografie del pezzo operatorio con le clip di repere del chirurgo, per un più agevole e certo campionamento istologico estemporaneo e "definitivo", sul data-base radiologico. In presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni), quando le dimensioni del pezzo operatorio lo consentono, la procedura ottimale è l'inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali. In questo caso l'estensione della lesione viene definita moltiplicando il numero di livelli consecutivi che la comprendono per lo spessore dei livelli. Qualora questo non sia possibile è raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche.

Esame macroscopico

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

I margini di resezione dei campioni da chirurgia conservativa andranno marcati con inchiostro di china o tempere di diversi colori per una loro successiva identificazione e valutazione.

Raccomandazioni: il periodo di ischemia fredda non deve superare un'ora. È necessario indicare sul referto istologico l'ora in cui il pezzo viene immesso in formalina.

Le dimensioni del nodulo neoplastico sono macroscopiche; per tumori più piccoli di 1 cm, la misurazione è microscopica, con un sistema micrometrico.

In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un'unica inclusione; per interventi più ampi sarà necessario utilizzare più inclusioni, campionando separatamente i vari margini. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno tre inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

Valutazione microscopica carcinoma in situ

I parametri patologici da riportare nel referto sono:

- Istotipo in accordo alla classificazione WHO 2019 -
- Grading
- Tipo architetturale
- Presenza di necrosi
- Presenza di microcalcificazioni
- Presenza di microinvasione: deve essere refertata come carcinoma microinvasivo una lesione composta in gran parte da carcinoma in situ, con focolai/o di infiltrazione nello stroma, ognuno dei

quali di dimensioni non superiori a 1 mm (con validazione immunoistochimica utilizzando sempre in associazione gli anticorpi Ck5, CD10 e p63).

- Dimensioni (quando possibile). Quando sul pezzo operatorio è difficile valutare l'estensione (per scarso o assente residuo neoplastico, asportato prevalentemente/completamente in fase diagnostica pre-operatoria) il T è quello rilevabile all'imaging.
- Multifocalità
- Stato dei margini: è necessario indicare la distanza della lesione dal margine più vicino specificando il margine e l'estensione.

Le linee guida NCCN considerano il margine negativo se la lesione non è presente sulla superficie inchiostrata "no ink on tumor" come per il carcinoma infiltrante. Recentemente, una metanalisi e una consensus conference hanno concluso che i margini di 2 mm rappresentano lo standard nel CDIS/DIN, trattato con chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante, perché associati ad una bassa incidenza di recidive locali. Margini di 2 mm hanno inoltre la potenzialità di diminuire le riescissioni, di ottimizzare i risultati estetici e i costi sanitari. Non ci sono evidenze sulla utilità di avere margini superiori a 2 mm. Con margini negativi, ma inferiori a 2 mm, la riescissione deve essere attentamente valutata dal team multidisciplinare

In generale, sia nel carcinoma infiltrante che nel DCIS, descrizioni patologiche come "vicino, in prossimità, al limite, a ridosso", "che lambisce" etc devono essere abbandonate e sostituite con la misura della distanza delle cellule tumorali dalla superficie del campione inchiostrato, con l'ulteriore precisazione di margine indenne.

Si sottolinea che in alcuni casi la valutazione microscopica dei margini può essere limitata da artefatti di tipo termo-elettrico. Alterazioni iatrogene, che impediscono la valutazione dell'architettura e della morfologia cellulare, possono rendere assai difficile, se non impossibile, sia la definizione di margini liberi, sia la diagnosi differenziale ad esempio tra lesioni neoplastiche in situ e lesioni iperplastiche intraduttali, e/o compromettere l'attendibilità di tecniche ancillari (immunoistochimica). In tali casi è utile che il chirurgo lavori con lame "a freddo" oppure con elettrobisturi a potere termico o anche con bisturi a coagulazione elettromagnetica.

- La valutazione dello stato di ER e PgR è oggi raccomandata data l'efficacia della terapia ormonale nel ridurre il rischio di recidiva infiltrante dopo CDIS e CLIS.
- pTNM staging, secondo UICC e anche secondo l'ultimo WHO 2019 il carcinoma lobulare e duttale in situ vanno classificati come pTis.

La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata di routine in caso di CDIS/DIN perché l'incidenza di positività è molto bassa (circa l'1%). Tuttavia nei casi di CDIS/DIN diagnosticati alla VABB, ma infiltranti all'esame del campione operatorio, questa sale al 7-14%. Pertanto la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere considerata nei casi di CDIS/DIN trattati con mastectomia.

Valutazione microscopica carcinoma invasivo

La lesione maligna invasiva non metastatica è costituita nella maggior parte di casi da carcinomi invasivi. Solo una piccolissima parte può essere costituita da sarcomi, da tumori filloidi maligni e da linfomi primitivi della mammella.

Nel caso di carcinoma invasivo della mammella in sede multidisciplinare, postoperatoria sono da considerare:

- Istotipo sec. WHO 2019. Il carcinoma invasivo può essere di tipo non altrimenti specificato (non speciale, NST); speciale puro o misto.
I tipi speciali di CI possono presentarsi in forma pura o come parte minore di un carcinoma NST. Si raccomanda di diagnosticare il tumore come forma pura solo quando il tipo speciale rappresenta non meno del 90% della lesione. Se il tumore presenta aree di tipo speciale tra il 90 e il 50% della sua totale estensione, potrà essere definito “misto”, sotto al 50% rientrerà nel tipo non altrimenti specificato.
- Diametro della componente infiltrante. Questo va riportato nel caso sia diverso da quello riportato nel reperto macroscopico;
- Grado istologico (sec. Elston Ellis 1991): comprende la valutazione di 3 parametri quali formazione di tubuli/acini, aspetti nucleari e mitosi;
- Presenza di componente in situ valutandone la percentuale e/o l'estensione rispetto all'area tumorale e la clivabilità tra le due componenti (infiltrante e in situ);
- Multifocalità del tumore (segnalando se si tratta di istotipi differenti o di grado differente), tenendo presente che il “T” è determinato dalle dimensioni del nodulo maggiore e non dalla somma delle dimensioni di tutti i noduli;
- Presenza (focale /estesa) o non evidenza di invasione vascolare peritumorale;
- Se presente, invasione perineurale peritumorale(opzionale);
- Determinazione dell'infiltrato linfocitario intratumorale (TILs) in caso di tumori triplo negativi seguendo le Raccomandazioni Internazionali per lo score (Salgado International TILs Working Group 2014). Tale determinazione è attualmente opzionale per tumori diversi da quelli triplo negativi. La presenza di infiltrato linfocitario stromale sarà riportata indicando la percentuale di stroma occupata dai linfociti: tali valori percentuali andranno da 0% (assenza di cellule mononucleate) a 100%. Sarà gradato in lieve (compreso tra lo 0 e il 20%), moderato (tra il 21 e il 50%) o severo (il compartimento stromale sarà occupato da linfociti per oltre il 50%);
- Eventuali lesioni associate (opzionale);
- Stato dei margini da indicare sempre per gli interventi conservativi ed in modo opzionale per le mastectomie. Specificare di quale margine si tratta. La distanza della neoplasia dai margini di resezione va specificata anche a livello microscopico specie nei casi in cui sia diversa da quella della descrizione macroscopica. Per la componente in situ va segnalato se la distanza è inferiore

a 2 mm. Per la componente infiltrante il margine viene considerato positivo solo se la lesione raggiunge il colore;

- Stato del o dei linfonodi sentinella, (se non refertati separatamente) o dei linfonodi ascellari se è stata effettuata la linfadenectomia. Nel caso in cui il LNS venga refertato separatamente è opportuno fare riferimento all'esame del LNS. Per i linfonodi ascellari è necessario riportare il numero dei linfonodi positivi rispetto al totale dei linfonodi esaminati;
- La stadiazione TNM (TNM patologico) deve essere sempre riportata a chiusura del referto. È bene sottolineare che la nuova AJCC 2018, contrariamente all'UICC 2017, abolisce la definizione di pTis nel caso in cui il tumore sia composto unicamente da una "neoplasia lobulare in situ";
- La percentuale di cellule proliferanti, Ki-67 positive;
- La percentuale di cellule neoplastiche che presentano iperespressione di HER2 e lo score relativo. In tutti i casi in cui questo venga valutato "2+" (Linee Guida ASCO-CAP 2013 e relative modifiche Raccomandazioni 2018) è necessario procedere con la valutazione dello stato di HER2 con metodica ISH, preferendo quella cromogenica (SISH). Nei tumori ER positivi, HER2 negativi (luminal B like) e con linfonodi ascellari negativi o positivi in numero massimo di 3 possono essere utilizzati test genomici prognostici e predittivi di risposta alla chemio/ormonoterapia.

Diagnostica dopo terapia neoadiuvante:

L'obiettivo "ideale" della Terapia Sistemica Primaria (TSP) è ottenere una risposta patologica completa (pCR) sia sul tumore che sui linfonodi metastatici; questo avviene nel 15-40% dei casi. Vi può essere una risposta patologica parziale (pPR), con riduzione, in proporzioni variabili, della malattia, o nessuna risposta. La risposta patologica del tumore e quella delle metastasi linfonodali non sempre sono simili.

Le dimensioni e le caratteristiche del tumore residuo e lo stato dei linfonodi dopo TSP sono un fattore prognostico d'intervallo libero da malattia. Concettualmente, è noto che:

La risposta tumorale può essere:

- Risposta patologica completa (pCR), suddivisa in:
 - assenza di carcinoma residuo;
 - assenza di carcinoma infiltrante residuo ma presenza di carcinoma in situ.
- Risposta patologica parziale (pPR): presenza di risposta parziale alla terapia, suddivisa in:
 - minima malattia residua (inferiore del 10% della totale area neoplastica);
 - presenza di residuo di neoplasia tra 10-50%;
 - residuo di malattia superiore al 50%.
- Nessuna evidenza di risposta alla terapia: malattia stabile (pSD).

La risposta linfonodale può essere:

- Non evidenza di metastasi né di modificazioni a carico del parenchima linfonodale

- Non evidenza di metastasi con presenza di segni di risposta (fibrosi, etc) che indicano un down-staging legato alla TSP
- Presenza di metastasi associate a segni di risposta
- Presenza di metastasi senza segni di risposta.

Stadiazione ypTNM

La misurazione del tumore infiltrante residuo è molto discussa. I parametri prognostici più importanti sono il grado di regressione e l'indice proliferativo della malattia residua.

- Se presente un'unica localizzazione residua vanno misurate le dimensioni ed il grado di regressione.
- In presenza di focolai multipli attorno o nel contesto dell'area di regressione, misurare il focolaio maggiore di cellule tumorali contigue segnalando la presenza di focolai multipli
- In caso di presenza di malattia residua costituita da isolate cellule tumorali nell'area di sclerosi o da residua angioinvasione con regressione completa del carcinoma infiltrante può essere utilizzato ypTX, associando il grado di regressione tumorale.

Refertazione

È raccomandato l'uso di checklists (scheda mammella) che, soprattutto in patologia mammaria, dove spesso il Patologo si trova di fronte a varie lesioni differenti nello stesso campione chirurgico, aiutano a non tralasciare la trascrizione nel referto di qualche dato utile alla stadiazione, alla terapia o anche solo interessante ai fini di un futuro studio.

Chirurgia Oncoplastica e Ricostruzione Mammaria

La chirurgia oncoplastica permette di unire i principi della chirurgia oncologica (necessità di eseguire interventi radicali) a quello di ottenere il miglior risultato possibile dal punto di vista estetico nell'ambito della chirurgia mammaria conservativa. Preoperatoriamente, verrà valutato ogni caso da sottoporre a chirurgia conservativa per stabilire l'indicazione alla chirurgia oncoplastica in base a:

- Età della paziente;
- Dimensione del tumore in rapporto al seno;
- Localizzazione della neoplasia;
- Desiderio della paziente.

La chirurgia ricostruttiva invece permette la ricostruzione totale del seno dopo interventi chirurgici radicali. La strategia ricostruttiva sarà stabilita dal chirurgo plastico, in base alle indicazioni poste dal senologo e potrà prevedere i seguenti interventi:

- Ricostruzione immediata con protesi dopo "skin sparing mastectomy", "skin-nac-sparing mastectomy" o "skin reducing mastectomy";
- La ricostruzione in due tempi con posizionamento di espansore mammario e successiva sostituzione dell'espansore con protesi mammaria definitiva, con l'ausilio di scaffold di diversa natura (suina, equina, reti di polipropilene titanizzate);

- La ricostruzione con lembi muscolo-cutanei (lembo di gran dorsale, ELD flap, TRAM flap) immediatamente dopo la mastectomia o successivamente a mastectomia e ricostruzione con espansore.

Ricostruzione mammaria

A) Chirurgia Ricostruttiva dopo Quadrantectomia (Chirurgia Conservativa)

La Chirurgia Oncoplastica, quando è presente una indicazione per una chirurgia di tipo conservativo (asportazione parziale di tessuto mammario), permette di unire i principi della Chirurgia oncologica (necessità di eseguire interventi oncologicamente radicali) ai principi della Chirurgia Plastica/Estetica, permettendo di ottenere il miglior risultato possibile dal punto di vista oncologico/estetico/funzionale per la paziente.

Nel corso della valutazione preoperatoria, il Senologo e il Chirurgo Plastico valutano insieme ogni caso da sottoporre a chirurgia conservativa per stabilire la giusta indicazione alla chirurgia oncoplastica in base a:

- Età della paziente
- Dimensione del tumore in rapporto al seno
- Localizzazione della neoplasia (quadrante)
- Anamnesi negativa per diabete e/o storia di tabagismo
- Desiderio della paziente

Se esiste una indicazione a questo tipo di chirurgia, i Chirurghi scelgono il tipo di intervento oncoplastico in base al quadrante interessato dalla neoplasia, in quanto per ogni quadrante esiste una possibilità ricostruttiva usufruendo di rimodellamenti mammari tramite lembi di rotazione o avanzamento della mammella stessa.

La mammella controlaterale può essere sottoposta a simmetrizzazione (mastoplastiche additive, pessi e/o riduzione), sempre rispettando il desiderio della paziente.

La Chirurgia Ricostruttiva con lembi perforanti

Dopo quadrantectomie principalmente dei quadranti esterni (QSE, QEE, QIE) è possibile eseguire la ricostruzione usufruendo dei cosiddetti lembi perforanti di vicinanza della mammella; questi lembi, che vengono scolpiti sui tessuti del torace lateralmente alla mammella, si basano sulla presenza di un vaso perforante che viene evidenziato nel preoperatorio tramite ecodoppler o Angio TC.

I lembi perforanti possibili sono:

- Lembo LICAP: perforante delle arterie intercostali laterali, VI o VII (per QEE e QIE)
- Lembo TDAP: perforante dell'arteria toraco-dorsale (per QEE e QSE)
- Lembo LTAP: perforante dell'arteria toracica laterale (per QSE)
- Lembo AICAP: perforante delle arterie intercostali anteriori (QIE e QII)

Sono interventi che necessitano di microscopio o di occhialini da microchirurgia, senza però la necessità di anastomosi vascolari microchirurgiche.

B) La Chirurgia Ricostruttiva dopo chirurgia oncologica radicale (Mastectomie)

In caso di asportazione totale della mammella, la strategia ricostruttiva sarà stabilita dal Chirurgo Plastico, in base alle indicazioni poste dal Chirurgo Senologo.

I moderni interventi di mastectomia prevedono:

- Mastectomia skin sparing
- Mastectomia skin nac sparing
- Mastectomia skin reducing con reimpianto del NAC

1) La ricostruzione con espansori e materiale protesico

Attualmente, gli espansori da utilizzare presenti sul mercato sono tutti di forma anatomica, di superficie testurizzata, comprendenti diverse tipologie sia per quanto riguarda il profilo che la proiezione. La valvola di gonfiaggio è strutturata nel corpo dell'espansore e viene reperita esternamente grazie all'ausilio di un magnete.

Le protesi oggi in commercio prevedono ovviamente molte tipologie e misure; quelle principalmente utilizzate sono

- Riguardo alla struttura: protesi monocamera a contenuto di gel coesivo oppure protesi a doppia camera di Becker con valvola di gonfiaggio esterna;
- Riguardo alla forma: anatomiche o rotonde
- Riguardo alla superficie di rivestimento: testurizzate (nella maggior parte microtesturizzate), lisce, rivestite in Poliuretano.

Sulla scorta di quanto detto, avendo il chirurgo a disposizione questi materiali, potremo avere quindi le seguenti opzioni ricostruttive:

- ✓ Le mastectomie skin sparing e skin nac sparing possono prevedere la ricostruzione sia con espansore posizionato sempre sotto il muscolo grande pettorale, seguite poi dalla sua sostituzione con protesi definitiva dopo gonfiaggio adeguato, sia con posizionamento immediato di protesi, che può essere posizionata o sotto il muscolo grande pettorale, oppure, se è presente una giusta indicazione, sopra il muscolo stesso; in entrambe le opzioni (espansore o protesi) è possibile fare ricorso all'utilizzo delle cosiddette matrici dermiche di derivazione animale o di tessuto biocompatibile, scelta tecnica peraltro attualmente in forte espansione tra i chirurghi (vedi capitolo successivo).
- ✓ Le mastectomie skin reducing prevedono la ricostruzione con protesi definitiva posizionata sotto il muscolo grande pettorale che viene poi coperta nei quadranti inferiori da un lembo dermogrosso di sicurezza suturato al muscolo stesso.

Nell'ambito delle ricostruzioni con materiale protesico, non si possono non menzionare due importanti argomenti che sono strettamente connessi a questo tipo di ricostruzioni: le matrici dermiche ed il Linfoma anaplastico a grandi cellule.

Le matrici dermiche (ADM) sono considerate degli scaffold, dei supporti, che, una volta impiantati, vengono completamente integrati nel tessuto della paziente, trasformandosi in una sorta di nuovo derma che ha lo scopo di proteggere la protesi (o l'espansore) sottostante; le matrici dermiche oggi in commercio possono essere di derivazione animale (porcina, bovina, equina), rese libere dalle componenti antigeniche animali (materiali acellulati) e pronte per essere impiantate, con o senza idratazione a seconda dei materiali, di tessuti biocompatibili (titanio, non riassorbibile e non estensibile, oppure polipropilene riassorbibile).

Per quanto riguarda la loro applicazione, le matrici possono ricoprire parzialmente la protesi o l'espansore (suture al muscolo), oppure possono ricoprire interamente l'impianto (in questo caso solo protesi definitiva) ed essere posizionati sopra il muscolo, risparmiando il sacrificio di quest'ultimo, con buoni vantaggi per la paziente.

È chiaro che anche per l'uso di questi dispositivi esistono delle indicazioni e controindicazioni, che devono essere in linea di massima rispettate. Le indicazioni sono le mammelle medio-piccole, i lembi di mastectomia adeguatamente vascolarizzati (spessore sostenibile), le controindicazioni le mammelle grandi, le pazienti obese, il diabete, una storia di tabagismo, pregressa RT.

Il Linfoma anaplastico a grandi cellule T (BIA-ALCL), è una rara forma di linfoma (2,8 casi su 100.000 protesi impiantate in Italia, dato del 2019) che sembrerebbe essere connesso all'impianto di protesi con superficie macrotesturizzata. Anche se alcuni paesi (Francia, Australia) hanno vietato l'uso di protesi macrotesturizzate e, recentemente, anche quelle rivestite di poliuretano, a tutt'oggi però non esiste un substrato di evidenze scientifiche che supportino la correlazione causale tra l'insorgenza del linfoma e il tipo di protesi mammaria impiantata. Sulla scorta di quanto detto, in Italia il Consiglio superiore di sanità, a seguito di valutazione della letteratura scientifica e di documentazione tecnico scientifica, ha dichiarato che non si ravvedono motivazioni sufficienti per raccomandare il ritiro delle disponibilità commerciali di tali tipi di protesi, consigliando, a chi è portatrice di queste protesi, di sottoporsi a controllo clinici regolari almeno una volta l'anno, senza fornire indicazioni alla rimozione delle protesi in oggetto in assenza di sospetto clinico di BIA-ALCL.

È opportuno comunque fornire alla paziente un'adeguata informazione con tanto di specifico consenso informato preoperatorio.

2) La ricostruzione con materiale autologo

Attualmente, le ricostruzioni con lembi autologhi ricoprono un ruolo sempre più importante; sono ritenuti molto utili in pazienti che devono eseguire la RT, evitando quindi tutte le problematiche legate all'uso di materiale protesico in queste pazienti.

In generale, tali interventi possono essere eseguiti:

- come prima scelta per le pazienti mastectomizzate
- in associazione con l'utilizzazione di protesi ed espansori
- come interventi di riparazione di pregressi interventi di ricostruzione

Le ricostruzioni con lembi autologhi peduncolati prevedono:

- Tram flap (lembo di m. retto addominale)
- Lembo di m. Gran dorsale
- ELD flap (lembo di m. Gran dorsale esteso)
- Le ricostruzioni con lembi rivascolarizzati prevedono l'uso del microscopio operatorio e l'esecuzione di anastomosi microvascolari; prevedono una curva di apprendimento specifica per il chirurgo plastico; tali interventi comprendono:
 - Diep flap (Deep inferior epigastric artery perforator)
 - Sgap flap (Superior gluteal artery perforator)

Il lipofilling/lipostructure è una tecnica chirurgica che attualmente viene resa estremamente sicura grazie a particolari kit che evitano qualsiasi contatto con l'esterno del grasso prelevato dalla paziente e poi reinnestato (circuiti chiusi). Il ricorso al lipofilling, cioè all'innesto di grasso autologo, viene riservato come intervento di rifinitura dopo asportazioni parziali (quadrantectomie) per riparare eventuali asimmetrie o deformazioni del seno operato, ed in alcuni casi, per la ricostruzione completa del seno dopo mastectomia e posizionamento di espansore.

Questa tecnica ha dei limiti quali soprattutto la necessità di più sedute operatorie e l'essere riservata a pazienti con ampia disponibilità di adipociti.

3) Ricostruzione del NAC

A completamento delle precedenti ricostruzioni vi è la possibilità di ricostruzione del NAC; il capezzolo può essere ricostruito tramite lo scolpimento di lembi locali sulla cupola della mammella, mentre per l'areola si può ricorrere a innesti sottili di pelle da prelievi inguinali o anche al tatuaggio.

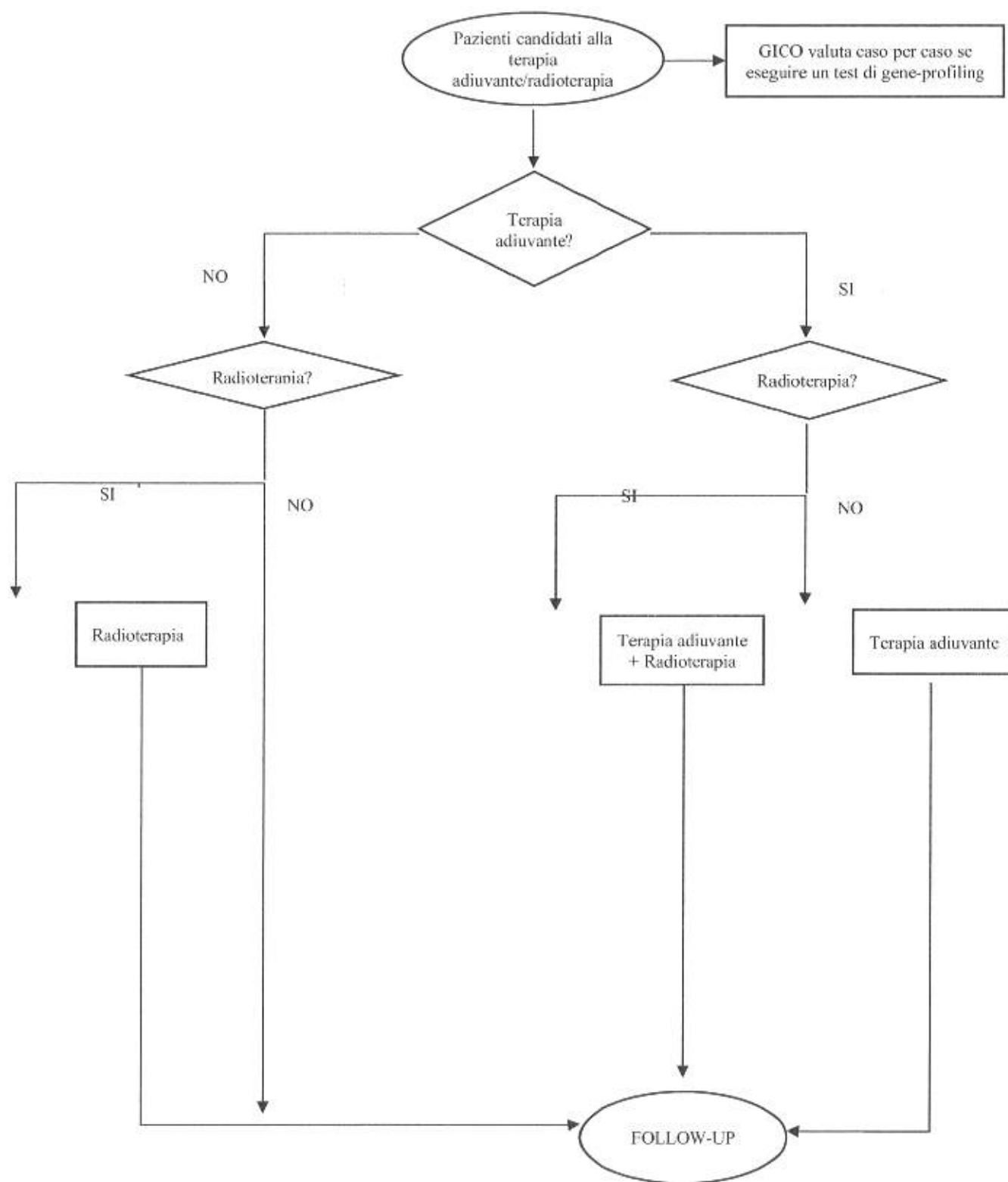
Riabilitazione post operatoria

L'intervento di rimozione del carcinoma mammario può provocare un'alterazione del circolo linfatico per l'asportazione dei linfonodi ascellari. Scopo della terapia riabilitativa post-chirurgica è di ridurre l'edema, il dolore, la contrattura muscolare antalgica e favorire un rapido recupero funzionale. Va riservata alle pazienti sottoposte a linfadenectomia ascellare e alle pazienti che hanno asportato il linfonodo sentinella. Deve essere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche valutate dallo specialista fisiatra, va iniziata in seconda giornata post-operatoria dal terapeuta della riabilitazione e proseguita anche alla dimissione in forma ambulatoriale nelle prime due settimane. Solo per le pazienti dove è stata eseguita la linfadenectomia ascellare si programma una valutazione fisiatrica per il primo follow-up a due mesi. I successivi controlli vengono eseguiti ogni 6 mesi con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza del linfedema dell'arto operato e diagnosticarlo precocemente per ottimizzare i risultati della terapia. Quando è presente il linfedema, il trattamento riabilitativo deve essere eseguito dal personale specializzato nel linfodrenaggio manuale, bendaggio multistrato e compressione elastica perché le linee guida non riconoscono la validità delle monoterapie. Il trattamento decongestivo del linfedema deve potersi avvalere di tecniche di drenaggio


manuali e strumentali eseguite consequenzialmente sulla paziente a seconda del caso clinico. La paziente viene presa in carico dal fisiatra e dal fisioterapista su segnalazione del case manager per la valutazione pre-operatoria dei casi selezionati dal chirurgo e in seconda giornata post-operatoria quando è sottoposta a linfadenectomia ascellare o asportazione del linfonodo sentinella. In base al programma riabilitativo individuale si eseguono sedute di fisioterapia durante il ricovero e, successivamente, in forma ambulatoriale. Le sedute comprendono esercizi di mobilizzazione articolare, rieducazione posturale, drenaggio linfatico, educazione della paziente a norme igieniche e comportamentali, addestramento ad esercizi da eseguire a domicilio. Qualora la paziente abbia in programma trattamento radiante, è consigliabile sospendere linfodrenaggio dall'esecuzione della TC di centratura fino al termine della Radioterapia per evitare modifiche volumetriche che possano compromettere la riproducibilità del trattamento.

I successivi follow-up, solo per le pazienti con linfadenectomia ascellare, sono a due mesi e sei mesi; vengono effettuati negli ambulatori ospedalieri di medicina fisica e riabilitazione.

FASE POST-OPERATORIA



LEGENDA

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

FASE POST-OPERATORIA

Scopo della terapia medica adiuvante del carcinoma della mammella è di ridurre il rischio di ripresa di malattia e di morte.

La terapia adiuvante deve essere personalizzata in base alle caratteristiche della paziente (età, stato di menopausa, eventuali co-morbidità) e del tumore (dimensioni del tumore, stato linfonodale, caratteristiche biologiche della neoplasia quali: assetto recettoriale, espressione di HER2, attività proliferativa, profili genici). Le caratteristiche biologiche del tumore valutate in immunohistochimica consentono di distinguere 5 differenti tipologie di neoplasia con diverso comportamento biologico e sensibilità all'ormonoterapia, e alla chemioterapia ed alla terapia anti-HER-2:

Luminal A-like

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 basso (<14%)

oppure

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 intermedio (tra 14% e 19%) e PgR \geq 20%

Luminal B-like

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 intermedio (tra 14% e 19%) e PgR negativo o <20%

oppure

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 > 20%

Tabella n. 9. New proposal for surrogate definitions of intrinsic subtypes of HER2-negative, endocrine-responsive breast cancer^a

Intrinsic subtypes	Clinicopathological surrogate definitions
Luminal A	"Luminal A-like" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 low expression (<14%) Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR high expression (\geq 20%)
Luminal B (HER2-negative)	"Luminal B-like (HER2-negative)" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR negative or low expression (<20%) Ki-67 high expression (\geq 20%)

^aER, Estrogen receptor; HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; PgR, Progesterone receptor

Il trattamento chemioterapico deve essere possibilmente iniziato entro 30 giorni dall'intervento. Vi è accordo che sono da privilegiare gli schemi di chemioterapia di 3^a generazione contenenti antracicline e taxani. L'aggiunta della terapia biologica con trastuzumab nelle pazienti con tumore HER2 positivo determina un sicuro beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva ed incremento della sopravvivenza globale. Il

trastuzumab dovrebbe essere somministrato concomitante alla chemioterapia contenente taxani, e proseguito per completare 1 anno di terapia. La ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con recettori ormonali positivi. La durata deve essere di almeno 5 anni e, se associata a chemioterapia, va iniziata al termine di quest'ultima. Le seguenti indicazioni devono essere modulate in base all'età ed alle eventuali comorbidità delle pazienti. Tutte le pazienti sono invitate a partecipare ai trials clinici approvati dal Comitato Etico.

pN0 pN1mic	Triple negative		T _≤ 0.5cm	Follow-up
			T _≥ 0.5cm	Chemio
	HER2-enriched		T _≤ 0.5cm	Follow-up
			T _≥ 0.5cm	Chemio + Trastuzumab
	Luminal B	HER2+	T _≤ 0.5cm	OT
			T _≥ 0.5cm	Chemio + Trastuzumab + OT
		HER2-	T < 1cm	OT
			T 1-2 cm	- OT e - Chemio + OT se RE & RP < 40%
	Luminal A		T < 3cm	OT
			T _≥ 3cm	Chemio + OT
pN+				Chemio + OT + Trastuzumab
pN 1-3 No linfadenectomia	Luminal A		≥ 65 aa T < 3cm Altro da discutere in ambito GICO	OT

In casi selezionati di tumore T1-T2 anche pN1a, la pianificazione della strategia terapeutica adiuvante può avvalersi, anche alla luce delle raccomandazioni contenute nel Manuale AJCC VIII edizione, di un test di Gene-Profiling (preferibilmente prognostico e predittivo di risposta terapeutica, di livello di evidenza 1, maggiormente raccomandato dalle Linee Guida Internazionali, validato da studi prospettici e con controllo di qualità esterno).

Le indicazioni al test genomico sono quelle contenute nel Decreto Ministeriale del 18 maggio 2021, recante "Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce", in cui è riportato che l'utilizzo è riservato ai pazienti "a rischio intermedio". Nella seguente tabella contenuta nel decreto sono descritte le caratteristiche dei pazienti "a basso rischio" e quelli ad "alto rischio" per i quali non c'è indicazione per il test genomico:

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche:	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche:
G1	G3
T1 (a-b) *	T3 – T4
Ki67 < 20%	Ki67 > 30%
ER > 80%	ER < 30%
N negativo	N positivo (> 3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli.	

Il GICO, organismo deputato ad ordinare l'esecuzione del test, trasmetterà alla U.O. di Anatomia Patologica tale decisione. Quindi, il patologo responsabile per il percorso del carcinoma mammario nella ASL, si incaricherà delle fasi di esecuzione del test e della comunicazione del risultato al GICO.

Di seguito sono analiticamente elencate le modalità e i requisiti per l'accesso ai test genomici per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce così come disciplinate dal DM del 18 maggio 2021.

Nello specifico la gestione del carcinoma della mammella in fase precoce si basa principalmente sul trattamento locoregionale attraverso la sola chirurgia o in combinazione con la radioterapia cui segue la terapia adiuvante nella grande maggioranza di casi. Nel 70% de tumori è presente una iper-espressione dei recettori ormonali che pone l'indicazione a una esclusiva terapia ormonale in aggiunta ai trattamenti suddetti; in alcuni casi, ad esempio nei tumori triple negative o HER2 positivi o quando il rischio di recidiva è sufficientemente alto, vi è indicazione ad aggiungere un trattamento chemioterapico e/o con farmaci a bersaglio molecolare.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi test in grado di valutare l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della replicazione cellulare delle cellule tumorali e nella genesi delle metastasi, che permettono di individuare profili genomici specifici per «categorie di rischio» di recidiva.

Tali strumenti hanno la capacità di identificare pazienti alle quali non è possibile assicurare un significativo beneficio con l'utilizzo della chemioterapia adiuvante, e quindi supportano il clinico e la paziente nell'obiettivo di evitare l'esposizione agli effetti tossici dei chemioterapici durante e dopo il trattamento, riducendo i relativi costi sociali e gestionali. Si stima che l'utilizzo di questi test come supporto alla scelta terapeutica in casi selezionati potrebbe comportare una riduzione dal 50 al 75% del ricorso alla chemioterapia adiuvante.

I test genomici, pertanto, rappresentano un valido ulteriore strumento decisionale a disposizione dei clinici che hanno in cura pazienti con carcinoma invasivo della mammella in stadio precoce per le quali non è chiara l'utilità di una chemioterapia in aggiunta alla endocrino terapia.

In questi casi i test genomici integrano l'informazione fornita dagli altri indicatori clinici-patologici, strumentali e molecolari, e insieme alla valutazione dei benefici attesi, delle comorbidità e della preferenza delle pazienti, indirizzano verso l'opzione terapeutica migliore nello specifico caso concreto (medicina personalizzata).

Indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test genomici nell'ambito del percorso di cura con garanzia di presa in carico multidisciplinare e di appropriatezza d'uso

Indicazione

I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) con recettori ormonali positivi (ER+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica.

I test genomici non sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia adiuvante né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.

I test genomici non sono altresì indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale ER+/HER- identificate dopo stratificazione clinico-patologica come a basso rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post operatoria, o ad alto rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post operatoria.

Prescrizione

La prescrizione dei test genomici deve essere effettuata dall'equipe multidisciplinare (GICO) dei Centri di Senologia², identificati nello specifico capitolo del presente documento tecnico (Capitolo 2: Rete Senologica) e che hanno in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente, opportunamente informata. Nel rispetto del principio costituzionale di eguaglianza, la prestazione viene assicurata, laddove sussistano i presupposti clinici, indipendentemente dall'appartenenza di genere.

Il centro preposto alla prescrizione deve compilare una scheda/richiesta informatizzata che riporti i parametri che consentono di individuare il livello di rischio della paziente, il successivo risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso. Tale scheda dovrà inoltre essere aggiornata con i dati del follow-up annuale.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di senologia sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

È altresì assicurato il rispetto delle prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici contenute nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'art.

² Il Centri di Senologia eseguiranno la valutazione multidisciplinare e l'eventuale richiesta di test adottando i criteri stabiliti di accesso alle prestazioni.

21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, anche relativamente alle informazioni da fornire agli interessati, all'acquisizione del consenso e alla consulenza genetica.

Esecuzione

Il test genomico è erogabile una sola volta (salvo insorgenza di problematiche tecniche nella corretta esecuzione del test non prevedibili ed eccezionali, nonché in caso di nuovo tumore primitivo in sede analoga le cui caratteristiche biologiche potrebbero nuovamente dover richiedere il test) per ciascuna paziente correttamente indicata, anche se non residente in regione Abruzzo. Il test richiesto è eseguito sul campione di tessuto tumorale ottenuto da resezione chirurgica, il più rappresentativo della lesione e adeguatamente fissato in formalina e incluso in paraffina.

Al fine di tracciabilità, e adottando tecniche di cifratura e pseudonimizzazione o altre soluzioni che consentano il trattamento dei dati di cui trattasi nel rispetto delle disposizioni e delle prescrizioni in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, l'Unità operativa di Anatomia Patologica nella quale risiede il materiale su cui sarà eseguito il test utilizza la dicitura univoca **«Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata»**, sia che proceda direttamente alla esecuzione, sia che invii il materiale per esecuzione in altra sede.

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test le regioni e le province autonome devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate, di buona qualità e stimate secondo il metodo Grade.

Utilizzo

L'interpretazione dei risultati del test genomico è garantita dall'equipe multidisciplinare del Centro di Senologia che ha in carico la paziente (GICO) per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante.

Per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici sono adottate, in ogni caso, le cautele dettate nel provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146 del 2019.

Monitoraggio

Ciascun Centro di Senologia assicura la rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici, e, in attesa dell'eventuale aggiornamento del nomenclatore tariffario nazionale, utilizza la seguente denominazione: **“test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata”**.

Ai fini della rendicontazione, ciascun Centro di Senologia della rete senologica (Hub e Spoke) invia **entro e non oltre il 10 gennaio** dell'anno successivo, una relazione attestante il numero, la tipologia e i costi dei test

effettuati nell'anno precedente, all'Agenzia Sanitaria Regionale (ASR) e al Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo. Il Dipartimento Sanità provvederà a trasmettere la stessa al Ministero della Salute **entro e non oltre il 31 gennaio**.

Per le pazienti residenti afferenti a centri di cura posti al di fuori della Regione Abruzzo la prestazione è a carico della Regione Abruzzo, mediante compensazione economica tra regione erogante e regione di residenza, che avviene tramite fatturazione diretta. A tal fine l'ASL di residenza rilascia alla paziente una preliminare autorizzazione in tal senso.

Infine, secondo quanto disposto dall'allegato 2 al DM del 18 maggio 2021, *"le regioni e province autonome provvedono a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale; inoltre, comunicano al Ministero una relazione dettagliata riguardo all'uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse (quali il numero di cicli di chemioterapia e di accessi in regime di ricovero e/o ambulatoriale) ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici. Per tale relazione le regioni e province autonome si avvalgono dei dati comunicati dai centri oncologici individuati riguardo alla evoluzione dei trattamenti postoperatori, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima"*.

Chemioterapia adiuvante

Schemi suggeriti:

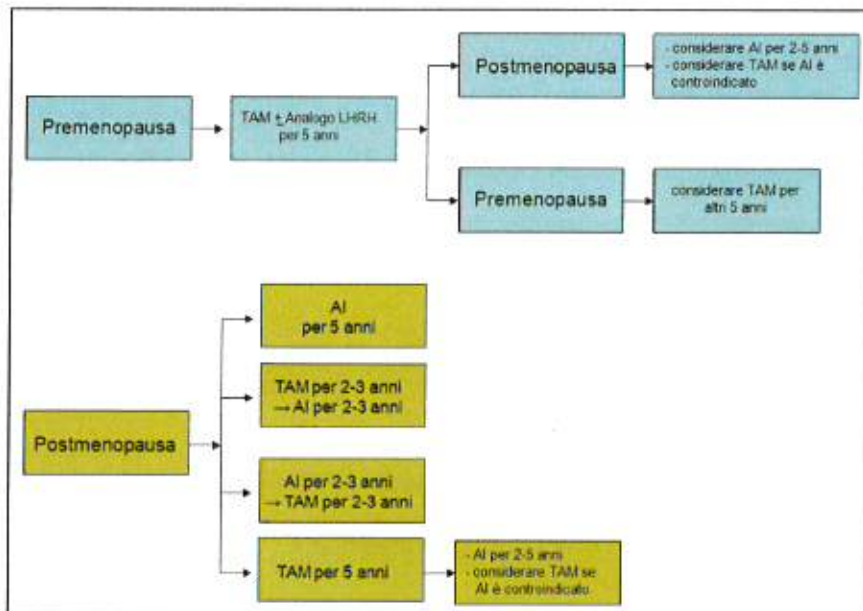
HER2- neg:	TC (docetaxel + ciclofosfamide) x 4 cicli FEC ₁₀₀ x 3 cicli → Docetaxel x 3 cicli EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli
HER2+ pos:	EC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab TC (docetaxel + ciclofosfamide) x 4 cicli + Trastuzumab TCH (docetaxel + carboplatino + trastuzumab)

Terapia Ormonale Adiuvante post-menopausa

Tamoxifene per 2-3 aa	→	I.A. a completare 5 aa
I.A. per 2-3 aa	→	Tam a completare 5 aa
Alto rischio/HER2+:	→	I.A. per 5 aa



Terapia Ormonale adiuvante



Lo stato di menopausa per la prescrizione degli AI, dovrebbe essere definito da uno dei seguenti criteri:

- Annessiectomia bilaterale;
- Età > 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRHa.

In casi selezionati, in postmenopausa, per le pazienti a maggior rischio di progressione di malattia (grading, coinvolgimento linfonodale, etc.), in assenza di effetti collaterali importanti, si può proporre di continuare l'ormonoterapia adiuvante con AI fino a 10 anni di trattamento.

Tumori classicamente a recettori ormonali positivi con istotipo speciale quali i tubulari, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui, soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari, possono essere trattati con la sola ormonoterapia e, se di dimensioni <1cm, non ricevere alcun trattamento sistemico. Alcuni tumori "triplo- negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e, in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.

NOTA: tutte le indicazioni di terapia neoadiuvante ed adiuvante vanno periodicamente aggiornate in accordo con le linee guida della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Fertilità

Tutte le donne in pre-menopausa devono essere informate circa il potenziale impatto della chemioterapia sulla fertilità ed interrogate riguardo il loro desiderio di eventuali future gravidanze. È fondamentale avere traccia in cartella clinica dei colloqui effettuati e l'invio a consulenza con lo specialista della fertilità. Studi clinici randomizzati hanno mostrato che la soppressione ovarica con analoghi LH-RH somministrati durante la chemioterapia in donne in pre-menopausa con tumori negativi per i recettori ormonali potrebbe essere utile nel preservare la funzione ovarica e nel diminuire la probabilità di amenorrea chemio-indotta. Risultati contrastanti sono, invece, emersi da studi retrospettivi riguardo l'effetto protettivo degli analoghi LH-RH sulla preservazione della fertilità in donne con tumori positivi per i recettori ormonali.

Radioterapia post-operatoria

La radioterapia adiuvante viene modulata nelle sue indicazioni in base al tipo di chirurgia eseguita.

L'obiettivo della radioterapia è quello di ridurre il rischio di recidiva locoregionale.

Timing

È auspicabile una pianificazione integrata e condivisa dai diversi specialisti per ottimizzare il timing ed evitare potenziali enhancement della tossicità.

È indispensabile conoscere il tipo di farmaci impiegati, il numero di cicli programmati nonché i dati relativi all'eventuale tossicità correlata alla chemioterapia.

La radioterapia non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti antiblastici che contengano Antracicline e/o Taxani in considerazione dell'aumentato rischio di effetti collaterali su cute, sottocute, polmone e cuore (mammella sinistra).

In casi di trattamento chemioterapico adiuvante la RT verrà eseguita a circa un mese dal termine dello stesso. Non ci sono dati certi in merito alla sequenza ottimale tra ormonoterapia e radioterapia, attualmente l'approccio prevalente è quello concomitante.

La somministrazione di Trastuzumab concomitante alla radioterapia non sembra aumentare la tossicità acuta; non vi sono dati per quanto riguarda la tossicità tardiva.

Nelle pazienti non candidate a chemioterapia, pur in assenza di dati derivanti da studi randomizzati, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, non essendo identificabile una soglia limite. Non ci sono evidenze né cliniche né teoriche che definiscano una soglia temporale per iniziare la RT. Comunemente si ritiene che si debba iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, tra 8 e 20 settimane dall'intervento chirurgico. Non è stata individuata una soglia temporale ottimale per le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante. In un recente studio retrospettivo (The Breast 2018) è stata evidenziata la criticità del lasso temporale che separa la chirurgia dall'inizio RT suggerendo l'importanza di un "ponte" tra i due trattamenti che consenta di evitare dilazionamenti.

Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella in toto è considerata lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma mammario.

Nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa di età > 70 anni T1, N0, RE + con OT, la RT può essere omessa, previa discussione GICO ed informazione alla paziente. Nelle donne con età ≥ 80 anni o quelle con comorbidità non vi è indicazione alla radioterapia di elezione, da considerare in casi selezionati, se ad elevato rischio di recidiva locoregionale, previa discussione multidisciplinare ed eventuale valutazione multidimensionale geriatrica.

Chirurgia conservativa e positività linfonodale ≥ 4

Si raccomanda l'irradiazione delle stazioni claveari omolaterali, nelle pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi.

Chirurgia conservativa e positività linfonodale 1-3

In caso di positività 1-3, l'eventuale irradiazione linfonodale va valutata caso per caso in base alla copresenza di due o più fattori di rischio (età < 45 anni, dimensioni del T > 3.5 cm, G3, recettori negativi, invasione linfovaskolare, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi (Nratio) > 25% con almeno 10 linfonodi escissi, estensione extracapsulare).

Nelle pazienti con positività del linfonodo sentinella che corrispondano a tutti i criteri dello studio Z0011 (T1-T2, positività del SNB, chirurgia conservativa, Radioterapia whole breast pianificata, non esecuzione di terapie neoadiuvanti) e pertanto non sottoposte ad ALND, va considerata la RT personalizzata (tangent, high tangent WB + aree linfonodali).

Partial Breast Irradiation

La Partial Breast Irradiation (PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (whole breast) ed un miglior profilo di tossicità.

- CRITERI DI INCLUSIONE alla PBI a fasci esterni con Fotoni:
 - Donne di età ≥ 50 anni;
 - Istologia: carcinoma duttale infiltrante unifocale della mammella;
 - Chirurgia conservativa + BLS;
 - Margini chirurgici negativi (no ink);
 - Stadio T: pT1;
 - Stadio N: cN0 e pN0 stage (consentito isolated tumor cells [i+]);
 - Qualsiasi grado tumorale (se pT ≤ 10 mm), G1-2 (se pT tra 11 e 20 mm);
 - Luminal A-like;

- Invasione vascolare non presente;
- BRCA negativo (laddove eseguito);
- Adesione tramite firma di consenso informato.
- CRITERI DI ESCLUSIONE:
 - Donne di età < 50 anni;
 - Istologia: carcinoma lobulare infiltrante e DCIS;
 - Chirurgia oncoplastica;
 - Margini positivi (anche solo focalmente);
 - Stadio T: tutti eccetto pT1;
 - Stadio N: pN+;
 - Invasione vascolare presente;
 - BRCA positivo (laddove eseguito);
 - Evidenza clinica di metastasi a distanza al baseline (tranne in casi selezionati);
 - Terapia sistemica preoperatoria (chemioterapia, terapia ormonale);
 - Patologie che controindicano la RT (es. Malattie del collagene, dermatomiosite, LES o sclerodermia);
 - Qualsiasi patologia medica che compromette la compliance della paziente (es. Parkinson, Epilessia, Corea Huntington,...)
 - Qualsiasi condizione psicologica, familiare, sociale o geografica che possa potenzialmente inficiare la compliance al protocollo e al follow-up;
 - Qualsiasi grave patologia medica, malattie sistemiche non oncologiche, o infezioni attive non controllate;
 - Patologia tumorale negli ultimi 5 anni (eccetto carcinoma basocellulare o squamocellulare della pelle trattati, carcinoma della portio sottoposto a conizzazione), a meno che in remissione clinica al momento della terapia.

Durante il GICO preoperatorio, in base all'età, alla presentazione clinica-radiologica, all'istotipo e, laddove presente, all'immunistochemica, si selezionano le pazienti idealmente proponibili per PBI. In tale sede, unitamente con il Radiologo, si valuta l'opportunità di esecuzione della RM mammaria per confermare la unifocalità. Durante l'intervento chirurgico, sarebbe auspicabile posizionare dalle 4 alle 6 clips chirurgiche a delimitare il letto operatorio nei suoi limiti mediale, laterale, superiore, inferiore, anteriore e posteriore. Il trattamento radiante deve essere concluso tra la dodicesima settimana e non più tardi della ventesima.

Radioterapia dopo mastectomia

La radioterapia dopo mastectomia è indicata nei seguenti casi:

- a) Nei T3 N1

Nei T3 N0 il trattamento può essere somministrato alla sola parete toracica. Allo stato attuale le indicazioni ed i volumi di trattamento vengono valutati caso per caso; in caso di T ≤ 5 cm, N0, margini ≥ 1 mm in genere la RT non è indicata.

- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute identificato come T4, indipendentemente dallo stato linfonodale;
- c) Numero di linfonodi ascellari ≥ 4;
- d) Presenza di margini positivi.

Mastectomia e N1-3

Nelle pazienti con malattia T1-2 con un numero di linfonodi positivi da uno a tre, sono stati identificati i seguenti fattori prognostici:

- Età < 45 anni;
- T2 "grande" (≥ 3,5 cm);
- Triplo negativo escluso il carcinoma midollare a stroma linfoide;
- Recettori estrogeni negativi;
- G3;
- Invasione linfovaskolare;
- Nodal ratio ≥ 25 %;
- Estensione extracapsulare.

In presenza dei quali il rischio di recidiva locoregionale può superare il 20%. Pertanto il trattamento radiante postoperatorio va considerato, informando adeguatamente la paziente, pur in assenza di studi clinici randomizzati, in presenza di almeno due dei sopraelencati fattori.

Nei casi eccezionali in cui non venga eseguita la dissezione ascellare, al di fuori di protocolli di studio, per volontà della paziente e/o altri fattori, la RT verrà eseguita solo in presenza dei fattori di rischio sopraelencati e/o nomogrammi. Verranno valutati caso per caso i volumi da trattare.

Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

In caso di chirurgia conservativa si fa riferimento al paragrafo specifico.

Vi sono difficoltà a dare indicazioni precise al trattamento radiante post-operatorio poiché queste sono spesso derivate da risultati di studi retrospettivi e gli studi prospettici non sono stati disegnati per valutare il ruolo della radioterapia.

Le indicazioni alla radioterapia ed i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia, dal tipo di chirurgia e dalla risposta patologica. Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale locoregionale adeguata, nonché cito/istologica dello stato dei linfonodi ascellari (da riportare nei passaggi terapeutici successivi) per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia.

È altresì importante conoscere i risultati della stadiazione sistemica, le eventuali tossicità riscontrate durante il trattamento antitumorale nonché i risultati della ristadiazione prechirurgica.

Il trattamento radiante esteso anche alle stazioni linfonodali sovraclaveari è indicato in presenza di linfonodi patologici dopo terapia sistemica primaria.

Nelle pazienti trattate con terapia neoadiuvante le indicazioni alla radioterapia ed i campi di trattamento dovrebbero essere basate sullo stadio massimo, basandosi su stadio clinico pre-terapia, stadio patologico, caratteristiche tumorali ed anche in base alla risposta patologica completa.

Indicazioni alle sedi da irradiare

Radioterapia della mammella dopo chirurgia conservativa: la mammella deve essere irradiata in toto, fino a 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute viene inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non viene considerato target.

Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia: la parete toracica è la sede più frequente di ricaduta e pertanto, dove esista l'indicazione, l'irradiazione è "mandatoria" (cute e piano muscolare inclusi, escluso il piano costale).

Radioterapia delle stazioni linfonodali claveari: la radioterapia trova indicazione nelle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari ≥ 4 . Nel caso di coinvolgimento ascellare da 1 a 3 linfonodi, la radioterapia sarà oggetto di discussione collegiale e l'esecuzione, comunque, si valuterà sulla base della presenza di fattori di rischio associati.

Radioterapia sull'ascella: la RT sulle stazioni linfonodale non è indicata in caso di dissezione, indipendentemente dal numero di linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extracapsulare a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia non ulteriormente resecabile.

Radioterapia sulla catena mammaria interna: tale trattamento, oggetto di notevoli controversie, non può essere né raccomandata né sconsigliata allo stato attuale in fase adiuvante. È allo stato attuale indicata in presenza di un documentato interessamento.

Frazionamenti e dosi dopo chirurgia conservativa

Frazionamento convenzionale

- 50 Gy whole breast, dose /die 2. 0 Gy (25 frazioni)

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a 0,5 cm dalla superficie cutanea. La cute è inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target.

Nel caso in cui non sia fattibile un sovradosaggio (boost) su letto operatorio (doppio intervento, oncoplastica) si valuterà l'aumento della dose totale su tutta la ghiandola mammaria fino a 54-60 Gy.

Ipfrazionamento

- 42. 56 Gy whole breast, dose /die 2. 66 Gy (16 frazioni) oppure
- 40 Gy whole breast, dose/die 2. 67 (15 frazioni)

sono sicuri ed efficaci, comparabili al frazionamento convenzionale.

La decisione di proporre l'ipofrazionamento è indipendente da: età, grading, stato recettoriale/ HER2, margini, istologia (anche DCIS), lateralità.

Può essere considerata, seppur con minor evidenza, nelle istologie rare e dopo CHT e Trastuzumab concomitante.

Si devono valutare le seguenti cause di esclusione:

- Stadi localmente avanzati pT3-pT4;
- Positività linfonodale;
- Mammelle voluminose per l'alta disomogeneità di dose;
- Piano di trattamento non conforme ai limiti di dose (zone ove la dose supera il 107%);
- Precedenti trattamenti RT;
- Cardiopatie (in caso di mammella sinistra);
- Malattie del collagene;
- Multicentricità;
- Presenza di protesi additive;
- Mastectomia.

La IORT

La tecnica IORT può essere utilizzata come boost anticipato e seguita, in un secondo momento, da una irradiazione della mammella residua.

Criteri di inclusione:

- Post menopausa;
- Diagnosi istologica di carcinoma invasivo;
- cN0 cM0;
- Assenza di tumore multicentrico dimostrato alla RM raccomandabile, ma non vincolante;
- Diametro massimo della neoplasia fino a 2,5 cm;
- Luminal A;
- Negatività intraoperatoria dei margini di escissione.

Criteri di esclusione

- Malattia del connettivo;
- Suscettibilità a CT adiuvante (valutazione in sede GICO);
- EIC;
- Infiltrazione del derma o della fascia pettorale;
- cT3-4;
- cN1 cM1;
- Tumore multicentrico;
- Diametro della neoplasia maggiore di 2,5 cm;

- Positività dei margini o margine close alla valutazione intraoperatoria e non ampliabili.

La IORT è una delle tecniche a disposizione per l'irradiazione parziale. In base ai documenti ASTRO ed ESTRO si suggerisce di candidare a trattamento con IORT esclusiva anche al di fuori di studi clinici.

Criteri di inclusione:

- Post menopausa;
- Diagnosi istologica di carcinoma invasivo;
- cN0 cM0;
- Assenza di tumore multicentrico dimostrato alla RM;
- Diametro massimo della neoplasia fino a 2 cm;
- Luminal A;
- Negatività intraoperatoria dei margini di escissione

Criteri di esclusione:

- Malattia del connettivo;
- Chemioterapia
- EIC;
- Infiltrazione del derma o della fascia pettorale;
- cT3-4;
- cN1 cM1;
- Tumore multicentrico;
- Diametro della neoplasia maggiore di 2 cm;
- Positività dei margini o margine close alla valutazione intraoperatoria e non ampliabili

Boost su letto operatorio

L'aggiunta di un supplemento di dose sul letto tumorale riduce il rischio di LR senza generalmente aggiungere tossicità e con un modesto impatto sul risultato estetico.

Il boost è raccomandato nelle pazienti con tumore invasivo che abbiano almeno uno di questi criteri: età ≤50 anni con ogni grading, età 51-70 con G3, o margini focalmente positivi non radicalizzabili.

È inoltre da considerare in caso di Invasione Vascolare o Estensiva Componente Intraduttale (>25%).

L'omissione è considerabile nei seguenti casi: età > 70 anni con recettori positivi e G1-2 resecati con ampi margini negativi (≥ 2 mm).

Nel caso di DCIS, il boost può essere impiegato nelle pazienti che abbiano almeno uno dei seguenti criteri: età ≤ 50 anni, G3, margini close (< 2 mm) o positivi non radicalizzabili.

Nelle pazienti con DCIS > 50 anni, l'omissione del boost è considerabile nei seguenti casi: diagnosi radiologica, dimensione ≤ 2.5 cm, G1-2, margini chirurgici ≥3 mm.

Nelle pazienti non comprese nei precedenti gruppi, la decisione deve essere individualizzata.

Dose boost

- 10 Gy (in 4-5 frazioni) o schedule di frazionamenti con dose biologica equivalente, indipendentemente dal frazionamento del whole breast. Timing: sequenziale.
- 14-16 Gy (7-8 frazioni) oppure 12.5 Gy (5 frazioni) in caso di: età < 40 anni e margini close.

PBI

La PBI comprende schedule di trattamento con dosi di ipofrazionamento da moderato come nella irradiazione whole breast (15-16 frazioni) ad accelerato (Accelerated Partial Breast Irradiation – APBI) in 5-10 frazioni.

Frazionamenti e dosi dopo mastectomia

- 50 Gy – 2 Gy/die (25 frazioni) su parete toracica; allo stato attuale non è previsto in tale setting l'ipofrazionamento.

Il boost può essere considerato in caso di margini positivi (non radicalizzabili) chiaramente identificabili (clips).

- 54-60 Gy – 2 Gy/die (27-28 frazioni) su parete può essere considerata in caso di margini positivi non identificabili e/o non radicalizzabili.

Frazionamenti e dosi regione clavicolare

- 46-50 Gy (dose/die 2.0 Gy). La dose totale va definita con il piano di trattamento e la distribuzione agli organi a rischio. Allo stato attuale non è previsto l'ipofrazionamento.

Radioterapia dopo ricostruzione mammaria

- Le indicazioni, i volumi bersaglio e le tecniche della radioterapia dopo ricostruzione sono le stesse del trattamento radiante dopo mastectomia.
- L'unico elemento predittivo di risultato meno favorevole, sembra essere il tipo di ricostruzione: l'irradiazione delle pazienti portatrici di protesi è associata a maggiore incidenza di complicanze tardive ed estrusione della protesi, contrattura capsulare. Il grado di soddisfazione delle pazienti non è risultato differente tra le pazienti irradiate rispetto alla non irradiate.
- Tra le pazienti sottoposte a ricostruzione con TRAM (lembo di muscolo grande dorsale e retto addominale) immediata e quelle sottoposte a differita, al termine della radioterapia, non sono riportate differenze significative nell'incidenza di complicazioni precoci quali trombosi dei vasi, perdita parziale/totale del lembo e problemi di riparazione delle ferite. Il tasso di complicanze tardive (liponecrosi e perdita di volume/contrattura del lembo) è più alto nel gruppo con una ricostruzione immediata.

Carcinoma lobulare in situ

Non vi è indicazione alla radioterapia complementare.

Mastectomia "skin e nipple sparing"

La mastectomia "skin sparing" è probabilmente equivalente alla mastectomia standard ed il trattamento radiante segue le stesse indicazioni.

Le indicazioni alla radioterapia dopo mastectomia "nipple-areola sparing", non essendoci al momento attuale dati conclusivi, si assimilano a quelle della mastectomia standard. La mastectomia skin sparing e la sua variante, nipple sparing, sono oggi considerate nelle forme benigne e nella profilassi, ma anche in neoplasie in situ estese ed in piccoli tumori infiltranti, con pareri discordanti.

Le indicazioni alla RT adiuvante non differiscono dalle indicazioni standard postmastectomia, seguendone i principi oncologici.

AMBULATORIO DI MEDICINA INTEGRATA

La letteratura scientifica internazionale fornisce evidenze sempre più convincenti circa la maggiore efficacia, a fini di recupero e di prevenzione, delle Terapie Integrate in Oncologia rispetto all'utilizzo delle sole Terapie Convenzionali, con maggiore evidenza nell'ambito del carcinoma della mammella.

La Medicina Integrata consiste nell'affiancamento alle cure convenzionali (i.e. terapia chirurgica, radiante, farmacologica e fisica) di terapie non convenzionali e perciò definite "complementari", con conseguente possibilità di accelerare il recupero della paziente e di migliorare la sua capacità di guarigione e prevenzione anche attraverso l'applicazione di corretti stili di vita ed il miglioramento della performance psicofisica.

Sulla scia:

- delle evidenze scientifiche,
- delle rilevazioni EUSOMA in corso di audit 2021,
- delle esperienze di ricerca sperimentale e traslazionale dell'equipe universitaria del Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara e dell'Ambulatorio di Medicina Integrata afferente alla U.O.C. di Chirurgia Generale ad indirizzo Senologico dell'Ospedale "G. Bernabeo" di Ortona ASL2 Abruzzo, nell'ambito degli effetti della gestione dello stile di vita sul recupero di donne trattate per cancro alla mammella,

è auspicabile l'istituzione di un Ambulatorio di Medicina Integrata nell'ambito di ogni Centro di Senologia con lo scopo di: 1) ottimizzare il recupero delle donne trattate per cancro alla mammella, 2) migliorare la loro qualità di vita, 3) intervenire in prevenzione primaria, terziaria e quaternaria nella ricorrenza del cancro alla mammella, ed infine 4) minimizzare le condizioni patologiche la cui insorgenza è legata ai trattamenti convenzionali.

Si può accedere a tutte le attività dell'Ambulatorio mediante richiesta diretta di una donna in possesso di diagnosi di tumore mammario, oppure mediante richiesta di uno dei componenti essenziali del GICO, sia che la donna si trovi in fase pre-operatoria, sia che la donna si trovi in fase post-operatoria o di follow-up.

Le attività sanitarie dell'ambulatorio sono inerenti a due diverse prescrizioni effettuate dai medici specialisti o dai medici di medicina generale:

- Visita multidisciplinare (codice ministeriale nuovi LEA: 89.07) che è inerente all'inquadramento multidisciplinare della paziente. Deve includere: raccordo anamnestico, test psicologici, analisi della composizione corporea, analisi dello stile di vita motorio (effettuato mediante utilizzo di holter multisensore, indossato dalla donna per 9 giorni consecutivi) e nutrizionale (effettuato mediante riempimento di diario alimentare, per 9 giorni consecutivi, e colloquio con nutrizionista, successivo a compilazione del diario nutrizionale) e conseguenti counseling. La visita multidisciplinare deve essere svolta in 2 incontri, a distanza di 10 giorni l'uno dall'altro; durante il primo incontro (e nei giorni che separano le 2 visite) viene effettuata la raccolta dati, mentre durante il secondo incontro vengono effettuati i counseling nutrizionale, motorio e psicologico, sulla base dei dati raccolti. In aggiunta, la VISITA MULTIDISCIPLINARE consente anche l'individuazione delle donne elegibili al trattamento con agopuntura e a quello inerente all'attività fisica adattata. In base alla situazione, la donna potrà usufruire di controlli giornalieri, settimanali o mensili. È opportuno che le donne che posseggono adeguata attitudine tecnologica, e che vogliono, possano usufruire del controllo in remoto dell'attività fisica e del sonno, mediante apparecchiatura multisensore e portale dedicato. Ogni 15 giorni ciascuna partecipante al progetto di monitoraggio continuo riceve feedback personalizzati, da parte del personale dell'Ambulatorio, inerenti al miglioramento di attività fisica e sonno;

1. Altra agopuntura (codice ministeriale nuovi LEA: 99.92) che è inerente alla prevenzione primaria, terziaria e quaternaria degli effetti collaterali delle terapie oncologiche. Il trattamento dipende dagli esiti delle terapie ed è concordato dall'equipe dell'Ambulatorio di Medicina Integrata.

Grado di raccomandazione 1A: l'agopuntura è raccomandata come terapia complementare quando il dolore è scarsamente controllato, quando nausea e vomito associati a chemioterapia o anestesia chirurgica sono scarsamente controllati o quando gli effetti collaterali di altre modalità sono clinicamente significativi.

Grado di raccomandazione 1B: l'agopuntura è raccomandata come terapia complementare per la xerostomia indotta da radiazioni.

Grado di raccomandazione 1B: nei pazienti che presentano gravi sintomi vasomotori non suscettibili di trattamento farmacologico, può essere preso in considerazione il trattamento con agopuntura.

Grado di raccomandazione 2C: In persone affette da sintomi come dispnea correlata al cancro, affaticamento correlato al cancro, neuropatia indotta da chemioterapia o dolore post-toracotomia, il trattamento con l'agopuntura può essere di aiuto.

Grado di raccomandazione 2C: In persone affette da insonnia, ansia, depressione e disturbi dell'umore, il trattamento con l'agopuntura può essere di aiuto.

Parte integrante del percorso, da affiancare alle attività sanitarie dell'ambulatorio, sono:

- Il SERVIZIO DI ATTIVITÀ FISICA ADATTATA, a cui possono avere accesso le donne che abbiano già svolto VISITA MULTIDISCIPLINARE, che non necessitino di trattamento fisioterapico, che non

presentino controindicazioni alla pratica di Attività Fisica Adattata e che abbiano ottenuto via libera dallo psico-oncologo e dal fisiatra membri del GICO, nonché che abbiano ottenuto il certificato di idoneità alla pratica sportiva non agonistica. Tutti i professionisti che forniscono l'idoneità psico-fisica alla partecipazione al servizio di ATTIVITÀ FISICA ADATTATA devono essere in possesso dei protocolli di allenamento a cui le donne saranno sottoposte.

- SEMINARI EDUCAZIONALI, aperti al pubblico, in presenza oppure online, inerenti a tutto ciò che è attinente alla prevenzione primaria, secondaria, terziaria e quaternaria del tumore della mammella, della sua recidiva e degli effetti collaterali dei suoi trattamenti. I seminari vengono svolti a cadenza mensile.

È auspicabile che la descrizione di tutte le prestazioni e le attività inerenti l'Ambulatorio di Medicina Integrata, incluse quelle educazionali, sia disponibile su una pagina web dedicata, a cui è possibile accedere tramite link oppure tramite codici QR presenti in poster dedicati affissi nelle sale di aspetto.