

REPUBBLICA ITALIANA
Regione Siciliana



ASSESSORATO DELLA SALUTE
L'ASSESSORE

“Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione Siciliana”

- Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;
- Visto** il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502 e s.m.i.;
- Vista** la Legge Regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante “Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale”;
- Visto** il Piano Regionale della Salute 2011-2013;
- Visto** il Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito con la legge 8 novembre 2012, n. 189 recante: «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»;
- Visto** il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 ed in particolare il punto 3 del macro obiettivo 2.1 che espressamente recita: “sviluppare un percorso organizzato per la prevenzione del tumore della mammella su base genetica (mutazioni del BRCA1 e BRCA2) con caratteristiche di integrazione e complementarietà al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella”;
- Vista** la Legge Regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4 inerente l’obbligo di pubblicazione dei decreti assessoriali sul sito internet della Regione Siciliana;
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 novembre 2014 recante “Organizzazione della Rete Oncologica Siciliana Re.O.S.”;
- Vista** l’Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 18 dicembre 2014 recante “Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia”, recepita dalla Regione Siciliana con Decreto Assessoriale n. 339 del 28 febbraio 2018;
- Visto** il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 recante “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”;
- Visto** il Decreto Assessoriale 1 luglio 2015, n. 1181 di recepimento del predetto D.M. n.70/2015;
- Visto** il Decreto Assessoriale 8 marzo 2016, n. 351 di approvazione del Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018;
- Visto** il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all’art.1 comma7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502;
- Vista** l’Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 14 dicembre 2017 recante “Linee di indirizzo percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici”;
- Visto** il Decreto Assessoriale 24 aprile 2018, n. 733 di rimodulazione e proroga al 2019 del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 e degli indirizzi operativi;

- Visto** il Decreto Assessoriale 18 giugno 2018, n. 1124 con il quale è stata istituita la Commissione per l'individuazione di correttivi volti al superamento del fenomeno della mobilità extraregionale nell'ambito della patologia mammaria;
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 gennaio 2019 n. 22 e s.m.i. recante "Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 2 aprile 2015, n. 70, che in questa prima fase ha individuato i Centri HUB della rete senologica nelle strutture dipartimentali nell'ambito della chirurgia generale dei presidi ospedalieri: ARNAS Civico di Palermo, A.O. Villa Sofia-Cervello di Palermo, AOU Policlinico di Palermo, AOU Policlinico di Catania, A.O. Cannizzaro di Catania, P.O. di Taormina (ME), P.O. di Gela (CL) e P.O. di Ragusa.
- Visto** il Decreto Assessoriale 15 gennaio 2019, n. 32 recante "Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio";
- Rilevata** la necessità di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) condiviso per la paziente con tumore al seno per la rete oncologica della Regione Siciliana;
- Considerato** che tra i compiti della Commissione Regionale di cui al sopra citato D.A. n. 1124/2018 vi era quello di elaborare tale PDTA;
- Visti** i lavori della Commissione Regionale e il documento consegnato all'Assessore per la Salute in data 8 aprile 2019;
- Ritenuto**, al fine di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza, di dover adottare il PDTA elaborato dalla Commissione Regionale sopra citata;
- Ritenuto** altresì di prevedere, entro il 31 dicembre 2019, la revisione completa della rete dei Centri di Senologia "Breast Unit", così come individuati con il sopra citato D.A. n. 22/2019, sulla scorta delle risultanze dell'indagine conoscitiva avviata nell'ambito della patologia mammaria dalla Commissione Regionale ex D.A. 1124/18 nel febbraio 2019 ed in corso di svolgimento;

DECRETA

ART. 1

Per le motivazioni citate in premessa, è approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione Siciliana allegato al presente decreto e che ne costituisce parte integrante.

ART. 2

Entro 30 giorni dalla data di pubblicazione del presente PDTA le Aziende Sanitarie e le Strutture private accreditate dovranno adottare formalmente il PDTA in argomento dandone comunicazione all'Assessorato Salute – Servizio 4 Programmazione Ospedaliera - Dipartimento Pianificazione Strategica.

Le Aziende Sanitarie e le Strutture private accreditate che già avevano un proprio PDTA dovranno adeguarlo a quello allegato al presente decreto.

ART. 3

Entro il 31 dicembre 2019 sarà effettuata la revisione completa della rete dei Centri di Senologia "Breast Unit" così come individuati con il sopra citato D.A. n. 22/2019, sulla scorta delle risultanze dell'indagine conoscitiva avviata nell'ambito della patologia mammaria dalla Commissione

Regionale ex D.A. 1124/18 in aderenza al modello previsto dall'Intesa Stato Regioni del 18 dicembre 2014 recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia" e recepita dalla Regione Siciliana con Decreto Assessoriale n. 339 del 28 febbraio 2018:

ART. 4

Le previsioni contenute nel presente PDTA potranno essere soggette a revisione alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Il presente decreto viene trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 08.05.2019



L'Assessore
Avv. Ruggero Razza



Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE

**PDTA PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E
TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA
MAMMELLA NELLA REGIONE SICILIANA**

Componenti della Commissione Oncologica Senologica Siciliana che ha realizzato il PDTA

Francesca Catalano, Coordinatore della Commissione

Vincenzo Adamo

Giuseppe Catanuto

Giuseppe La Perna

Lucia Li Sacchi

Gaetano Magro

Francesco Marletta

Eleonora Miano

Egidio Riggio

Maria Francesca Rizzo

Alessandra Santoro

Salvatore Scondotto

Hanno fornito un prezioso contributo ai lavori della Commissione

Loredana Pau - Europa Donna Italia

Anna Mancuso - Salute Donna Onlus

Antonella Agodi

Gabriella Dardanoni

Giovanni Moruzzi

Stefano Campo

Lorenzo Bandini

Indice

INTRODUZIONE	4
1. EPIDEMIOLOGIA.....	5
2. VALUTAZIONE PIANO NAZIONALE ESITI (PNE)	8
3. LA RETE SENOLOGICA IN SICILIA.....	10
4. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO.....	10
4.1 Fase diagnostica	11
4.2 Trattamento e riabilitazione	20
4.2.1 Chirurgia senologica	20
4.2.2 Anatomia Patologica	31
4.2.3 Radioterapia	32
4.2.4 Oncologia medica	37
4.3 Cure Palliative/Fine vita	45
5. UMANIZZAZIONE DELLE CURE	50
6. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA	52
7. QUESTIONARI "Quality of Life"	56
8. BIBLIOGRAFIA.....	58

INTRODUZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

Con D.A. n. 1124 del 18 Giugno 2018, è stata istituita la Commissione oncologica senologica siciliana per l'individuazione di correttivi volti al superamento del fenomeno della mobilità extra regionale nell'ambito della patologia mammaria con il compito, tra gli altri, di definire un PDTA di riferimento per le pazienti affette da tumore della mammella.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, l'accesso uniforme alle terapie, in ogni fase di malattia.

Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi al follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore della mammella una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare il documento alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento. Si tratta quindi di un PDTA flessibile in linea anche con le moderne acquisizioni scientifiche in continuo divenire.

Dott.ssa Francesca Catalano - Coordinatore Commissione rete oncologica senologica Regione Siciliana

1. EPIDEMIOLOGIA

Ogni anno in Sicilia vengono diagnosticati oltre 3000 nuovi casi di tumore della mammella, confermandosi il tumore più frequente nelle donne con una incidenza di 117 nuovi casi ogni 100.000 (fonte: Atlante oncologico della Sicilia, 2016). Tuttavia il trend assoluto del numero di nuove diagnosi è in continuo aumento negli ultimi anni. Inoltre si stimano 35.158 donne con pregressa diagnosi di tumore mammario pari a circa il 35% di tutti i casi di tumore femminili. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione dei programmi di screening e i miglioramenti nella sopravvivenza dal momento della diagnosi di tumore.

AZIENDA SANITARIA	Numero medio annuale	Tasso grezzo x100.000	ASR EU X100.000	Intervalli di confidenza al 95%		Prevalenza Stimata tassi AIRTUM
				Limite inferiore	Limite superiore	
ASP 1 Agrigento	260,0	113,0	83,9	--	--	3144
ASP 2 Caltanissetta	165,2	117,0	95,2	88,5	102,2	1915
ASP 3 Catania	709,4	127,4	105,6	103,0	108,4	7553
ASP 4 Enna	99,9	104,3	86,3	79,3	93,9	1246
ASP 5 Messina	403,4	119,0	90,7	87,6	93,9	4599
ASP 6 Palermo	728,8	113,1	93,2	90,9	95,6	8735
ASP 7 Ragusa	182,7	116,2	94,1	89,4	99,0	2135
ASP 8 Siracusa	231,3	113,5	90,8	86,8	95,0	2767
ASP 9 Trapani	235,0	104,1	82,6	78,5	87,0	3064
REGIONE SICILIA	3027,2	117,2	94,7	93,4	96,0	35158

Incidenza e prevalenza per tumore della mammella (Atlante Sanitario della Sicilia 2016)

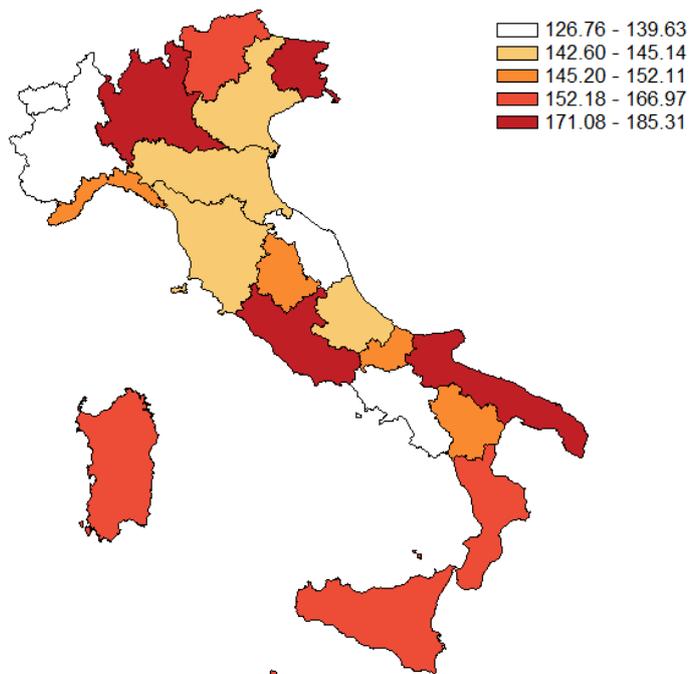
Si tratta della prima sede tumorale di incidenza in ordine di frequenza con il 29% dei casi nelle donne (due terzi delle nuove diagnosi oncologiche femminili tra i 45 e i 54 anni)

	MASCHI		FEMMINE	
RANGO	Rete Regionale SICILIA	AIRTUM	Rete Regionale SICILIA	FEMMINE
1°	PROSTATA (17%)	PROSTATA (20%)	MAMMELLA (29%)	MAMMELLA (29%)
2°	POLMONE (16%)	POLMONE (15%)	COLON-RETTO (13%)	COLON-RETTO (13%)
3°	VESCICA (13%)	COLON-RETTO (14%)	TIROIDE (7%)	POLMONE (6%)
4°	COLON-RETTO (13%)	VESCICA (10%)	UTERO CORPO (5%)	TIROIDE (5%)
5°	FEGATO (4%)	STOMACO (5%)	POLMONE (4%)	UTERO CORPO (5%)

L'incidenza inizia a crescere a partire dalla terza decade e raggiunge il suo picco tra le fasce di età 45-49 e 75-79 anni.

La Sicilia inoltre mostra un trend in crescita con valori tendenzialmente più elevati a quelli per il Mezzogiorno.

Dal confronto dei tassi standardizzati diretti con il resto delle regioni italiane la Sicilia si colloca nella fascia di valori medio-alta rispetto al Centro e al Nord.



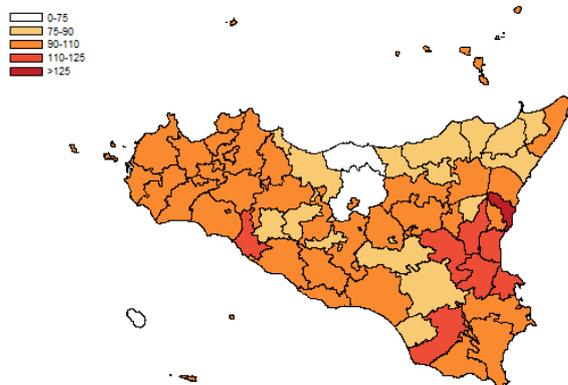
Distribuzione dei tassi standardizzati diretti di incidenza nelle regioni italiane (fonte HFA)

In Sicilia le neoplasie della mammella determinano una quota rilevante di decessi nelle donne siciliane (976 in media ogni anno) e rappresentano la prima causa di morte nelle donne in alcune classi d'età.

I rapporti standardizzati di mortalità evidenziano valori statisticamente significativi nella sola provincia di Catania, confermati anche dall'analisi su base distrettuale dove si osservano degli eccessi nei distretti di Acireale, Catania metropolitana e Ragusa.

Tuttavia la mortalità per tumore in Sicilia si mantiene costantemente al di sotto della media nazionale

AZIENDA SANITARIA	Mortalità per tumore della mammella 2009-2017					
	Numero medio annuale di decessi	Tasso grezzo x 100.000	Tasso standardizzato x 100.000	SMR	Limite inferiore	Limite superiore
ASP Agrigento	86	37,5	21,8	97,5	90,7	104,6
ASP Caltanissetta	49	34,8	21,2	94,7	86,1	104,0
ASP Catania	227	40,0	25,2	112,8	108,0	117,8
ASP Enna	35	38,1	21,4	96,3	85,9	107,7
ASP Messina	134	40,0	22,2	97,3	91,9	103,0
ASP Palermo	221	33,8	21,2	92,4	88,4	96,6
ASP Ragusa	59	36,5	22,8	99,5	91,2	108,4
ASP Siracusa	79	38,4	24,2	104,6	97,0	112,6
ASP Trapani	88	39,3	23,0	99,1	92,3	106,3
SICILIA	976	37,5	22,7			



Distribuzione spaziale degli SMR per distretto di residenza

Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM 2009-2017.

Il tumore della mammella determina ogni anno in Sicilia una media (triennio 2015-2017) di 3.797 ricoveri ospedalieri in regime ordinario (1 ogni mille donne residenti) e oltre il 18% in Day Hospital.

Il 9,7% dei ricoveri è effettuato in mobilità passiva (fuori regione) ed il 24,8% in province diverse da quella di residenza (fonte: Atlante oncologico della Sicilia, 2016).

2. VALUTAZIONE PIANO NAZIONALE ESITI (PNE)

L'efficacia degli interventi sanitari è una caratteristica specifica di ciascun intervento e dell'outcome valutato. Per quanto riguarda soprattutto gli interventi clinici le caratteristiche organizzative, strutturali e di processo dei servizi sanitari sono potenziali forti modificatori delle misure di efficacia. Tra queste caratteristiche i volumi di attività sono una caratteristica misurabile di processo che possono avere un impatto rilevante nel modificare l'efficacia degli interventi.

Il volume di attività è una delle caratteristiche di processo che può avere un impatto sull'efficacia degli interventi ed esistono numerose prove in letteratura sull'associazione tra volume di attività ed esito delle cure.

Alcune revisioni sistematiche della letteratura (Epidemiol Prev 2017; 41(5-6):1-128.doi:10.19191/EP17.5-6S2) hanno approfondito le condizioni cliniche e gli interventi per i quali è stata studiata l'associazione tra volume di attività ed esito delle cure.

Il Ca mammario rientra tra gli ambiti in cui si è osservata una associazione positiva nella maggioranza degli studi e dei partecipanti e/o sintesi statistiche con risultati positivi.

In ogni caso, la stima dell'associazione tra volume di attività ed esito delle cure risente certamente delle differenti caratteristiche organizzative e di contesto.

Il Programma Nazionale Esiti (PNE) per gli interventi sanitari per i quali sono disponibili prove scientifiche di efficacia, valuta in modo particolare, attraverso revisioni sistematiche della letteratura e analisi empiriche sui dati italiani, l'associazione tra volumi di attività ed esiti delle cure stimando con specifici protocolli, indicatori di attività e di qualità.

Si riportano di seguito alcuni elementi riguardanti il contesto della Regione Sicilia paragonato al resto del paese

a) Volume di ricoveri per interventi chirurgici per tumore maligno della mammella

In Italia (Fonte PNE 2017) risultano 600 strutture con almeno 5 interventi annui. Il volume mediano di attività annuo è pari a 31, con uno scarto interquartile di 80; solo una struttura (0,2%) presenta un volume di attività annuo superiore ai 1.000 interventi.

In Sicilia, nel 2017 (Fonte: Elaborazione DASOE) sono stati eseguiti 3532 primi interventi come riportato in tabella seguente, con 22 strutture (pari al 36%) con almeno 5 interventi/anno e il 15% oltre a 100.

Oltre la metà degli interventi (58%) viene eseguito in soli sei presidi con volume superiore a 150 e oltre i 2/3(68%) in quelli con volume superiore a 100.

volume di ricoveri per interventi chirurgici per tumore maligno della mammella (*): distribuzione per classi di volume per presidio (Sicilia 2017)

Classi di volume	Numero di strutture	% strutture	interventi	% interventi
<=5	22	36,7	56	1,59
6_50	19	31,7	340	9,63
51_100	10	16,7	711	20,13
101_150	3	5,0	375	10,62
>150	6	10,0	2050	58,04
Totale int.	60	100,0	3532	100

(*)ricoveri in regime ordinario o day hospital, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella (ICD-9-CM 174, 198.81, 233.0) ed intervento principale o secondario di quadrantectomia della mammella o mastectomia (ICD-9-CM 85.2x, 85.33, 85.34, 85.35, 85.36, 85.4.x).

La mobilità per primi interventi, in base ai dati del PNE 2017, è del 10,9% di cui circa la metà presso la regione Lombardia.

b) Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella. L'indicatore esprime la qualità delle cure chirurgiche attraverso una valutazione comparativa tra strutture.

Il PNE 2017 documenta un rischio di reintervento a 120 giorni dopo chirurgia conservativa del cancro della mammella con un valore medio nazionale di 8,26%. In Sicilia sono stati eseguiti in strutture intraregionali 2411 reinterventi a 120 gg con una proporzione del 6,24%.

3. LA RETE SENOLOGICA IN SICILIA

Il DM 70/2015 richiama espressamente la necessità di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza.

In un'ottica di aderenza agli obiettivi del Ministero della Salute e dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGENAS), la Regione Siciliana ha negli anni organizzato il modello assistenziale secondo il sistema di rete.

Con Decreto Assessoriale n. 22 dell'11 gennaio 2019 è stata approvata la Rete Ospedaliera Siciliana di adeguamento al D.M. 70/2015.

Per i tumori della mammella la programmazione regionale, in questa prima fase, ha definito i Centri HUB della rete senologica nelle strutture dipartimentali nell'ambito della chirurgia generale dei presidi ospedalieri: ARNAS Civico di Palermo, A.O. Villa Sofia-Cervello di Palermo, AOU Policlinico di Palermo, AOU Policlinico di Catania, A.O. Cannizzaro di Catania, P.O. di Taormina (ME), P.O. di Gela (CL) e P.O. di Ragusa.

La Commissione per la rete oncologica senologica, istituita con il sopracitato D.A. n. 1124/2018, ha il compito di definire un modello organizzativo di Rete Senologica in aderenza alle previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 18 dicembre 2014 recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della Rete dei Centri di Senologia"¹ al fine di assicurare la presa in carico del paziente mettendo in relazione strutture, pubbliche e private accreditate in sinergia tra loro che erogano interventi sanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa.

4. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

L'identificazione di un modello di intervento pubblico a livello regionale, non può prescindere dalla copertura, per quanto possibile, dell'intera popolazione, alla quale deve essere garantito un percorso diagnostico senologico che sia uniforme, equo, accessibile ed efficace.

Tale intervento deve essere misurabile e comparabile secondo i criteri di qualità, finalizzato alla riduzione della mortalità per Ca mammario.

Questo modello si integra nel percorso organizzato (**Breast Unit**), dove le varie strutture pubbliche e private accreditate e le professionalità coinvolte nella gestione della patologia mammaria, concorrono sia a livello locale sia come rete regionale, e rappresenta un obiettivo primario per ottenere la compliance della popolazione.

¹ Recepita dalla Regione Siciliana con Decreto Assessoriale n. 339 del 28/02/2018

Il presente documento è rivolto a:

- donne età compresa tra 50 e 69 anni inserite nel programma di screening aziendale (target);
- donne asintomatiche al di fuori della fascia di età target;
- donne con sospetto di neoplasia maligna
- donne con neoplasia maligna accertata
- donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico della Mammella si articola nelle seguenti fasi:

- Diagnostica
- Trattamento, riabilitazione e follow-up
- Cure Palliative/fine vita

4.1 Fase diagnostica

Per quanto attiene la fase diagnostica, l'intervento pubblico identifica un percorso orientato su due modalità di intervento:

- a) Programmi di Screening organizzato
- b) Diagnostica clinica di I e II livello per donne che non rientrano nel programma di screening organizzato

a) Organizzazione Programmi di Screening

L'intervento pubblico "organizzato" è realizzato mediante lo **screening mammografico** che, nella Regione Siciliana, coinvolge la popolazione femminile residente, di età compresa tra 50 e 69 anni.

Lo screening rappresenta lo strumento di base per il reclutamento ed il coinvolgimento della popolazione target in un meccanismo di sorveglianza periodica, con il fine di identificare e condurre alla cura la patologia neoplastica incidente della mammella nella fase più precoce possibile, riducendo la mortalità per cancro della mammella.

Con tale presupposto il programma di screening si integra e partecipa ai protocolli di attività della Breast Unit, unità funzionale che assimila i percorsi clinico-diagnostici in senologia.

I Programmi di Screening vengono attuati mediante un modello operativo organizzato in ottemperanza al D.A. n. 1845 del 18.09.2012 e realizzato nelle singole ASP su base provinciale.

La struttura operativa specifica in esso identificata, è l'Unità Operativa di Screening Mammografico, istituita in ciascuna ASP, che opera sotto il controllo della Direzione Generale e Sanitaria, in sinergia con il Centro Gestione Screening (CGS). L'intero percorso è attuato con la

supervisione del Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato della Salute.

Il programma di screening così organizzato, garantisce a ciascuna donna residente nella provincia di appartenenza un percorso di sorveglianza periodica con cadenza biennale.

Le Direzioni Aziendali, con i CGS e le UO di Screening predispongono un agenda di partecipazione e adottano strategie tese alla maggior adesione possibile delle donne coinvolte.

La donna che aderisce all'invito viene indirizzata presso le sedi della UO di Screening dove, accolta da apposito front office, è informata sulle procedure cui è sottoposta, sono raccolti e monitorati i dati anagrafici, anamnestici e clinici, inseriti in apposita scheda personale sul database dello screening e dove possono essere altresì raccolti dati ai fini della valutazione del rischio eredo-familiare.

Per le donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata si attiva il Percorso Diagnostico Terapeutico ed il programma di sorveglianza con i tempi e le modalità approvati con Decreto Assessoriale n. 32 del 15.01.2019² e successive revisioni.

I Centri di senologia accreditati (Breast Unit) identificati, in questa prima fase, con Decreto Assessoriale n. 22 dell'11 gennaio 2019 e riportati al punto n. 3 del presente PDTA, cureranno l'applicazione del PDTA prendendosi carico dei soggetti considerati ad alto rischio.

Lo strumento con cui viene effettuato lo screening è il "Test mammografico" di primo livello.

Nel caso in cui la valutazione del Test generi una risposta negativa (in assenza di rilievi di possibile significato patologico neoplastico), questa viene comunicata alla donna a mezzo lettera e la stessa verrà richiamata dopo due anni per un successivo controllo.

In caso di rilievi sospetti o patologici per neoplasia la donna viene richiamata dai medici della UO di Screening per sottoporsi ad esami di approfondimento.

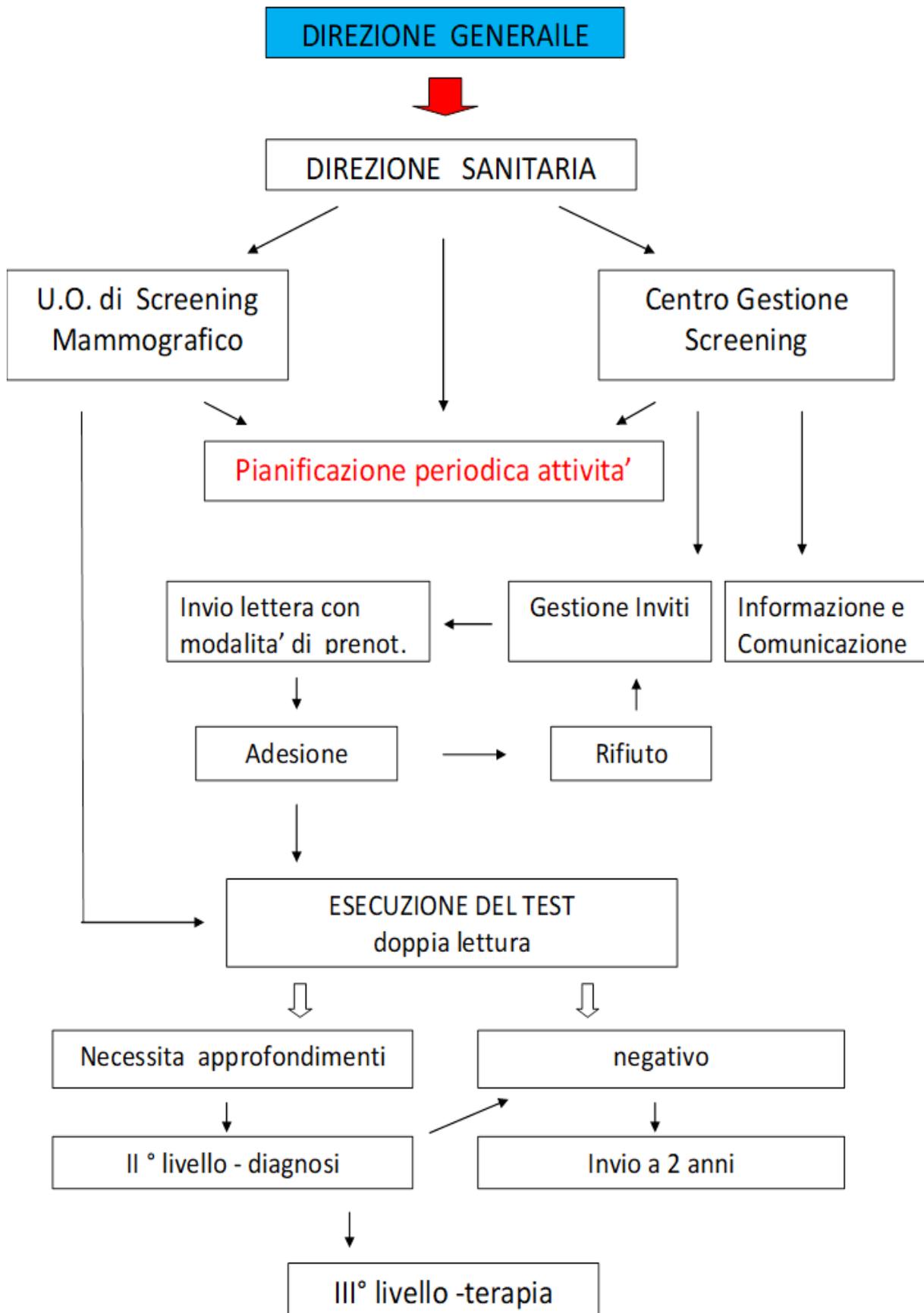
In ottemperanza al D.A. 1845/12, le UO di Screening Mammografico devono garantire l'accesso alle procedure di approfondimento (II livello) laddove ciò sia stato realizzato nel percorso della stessa UO, ovvero indirizzando la paziente presso le strutture individuate per gli approfondimenti diagnostici di II livello (Spoke).

Le pazienti con patologia accertata, sono inviate alle Breast Unit di riferimento per il trattamento terapeutico.

2

Pertanto, le U.O. di Screening concorrono con le attività della Breast Unit di riferimento. A tal fine il referente aziendale del programma di screening è chiamato a partecipare ai meeting multidisciplinari delle Breast Unit.

FLOW CHART PROCEDURE SCREENING:



b) Diagnostica "clinica" di Primo e Secondo livello

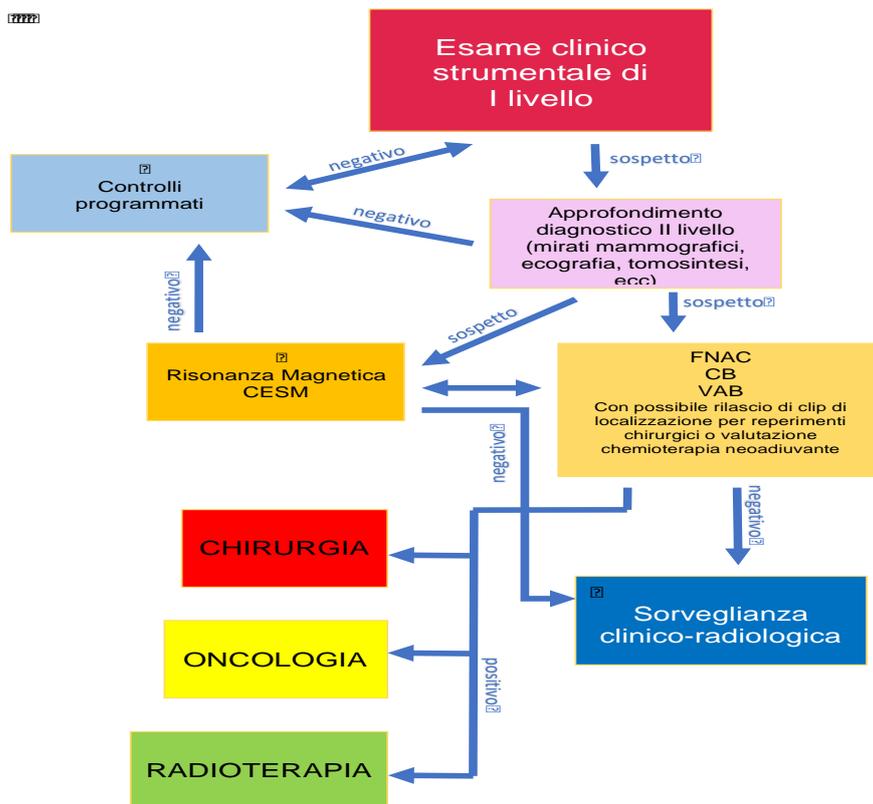
La popolazione residente non compresa nel target dello screening organizzato, potrà effettuare le prestazioni di diagnostica senologica e di follow up presso strutture organizzate, riconosciute come strutture di 1° e 2° livello "clinico".

b.1) Diagnostica "clinica" di Primo livello

Gli esami diagnostici di primo livello sono la mammografia e l'ecografia mammaria che si possono eseguire presso tutte le strutture di 1° e 2° livello clinico con presentazione dell'impegnativa del medico di medicina generale per il tramite del CUP.

L'esecuzione dell'esame mammografico è gestita dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), che procede all'accoglienza della donna, alla raccolta dei dati anamnestici e alla verifica di eventuali controindicazioni.

Al termine del test di I livello se l'esito della mammografia è negativo la paziente viene rinvia al medico curante con il referto radiologico; se l'esito della mammografia è sospetto o positivo il centro che ha in carico la paziente programma gli opportuni approfondimenti diagnostici (ecografia, CESM, galattografia, RMN, prelievi microistologici).



b.2 Diagnostica Clinica di Secondo livello

Al secondo livello diagnostico accedono le donne che necessitano di approfondimenti dopo aver ricevuto la positività al test mammografico.

Definizione del percorso

Il percorso all'interno del Servizio dovrà essere separato per donne asintomatiche e donne sintomatiche in considerazione del fatto che i due gruppi di donne richiedono approcci diagnostici differenti: solo esami mammografici o ecografici per donne asintomatiche mentre esami di secondo livello per le donne sintomatiche.

Il passaggio dal settore delle asintomatiche a quello delle sintomatiche può essere previsto per la stessa giornata o avvenire dopo qualche giorno.

Il Servizio di Diagnostica di secondo livello deve poter erogare tutti gli approfondimenti necessari per una diagnosi istologica definitiva.

Modalità di accesso agli accertamenti diagnostici per le pazienti sintomatiche che non sono nella fascia di età dello screening.

La donna sintomatica può accedere al Servizio di Diagnostica di secondo livello:

- con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "esame mammografico/ecografico";
- con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "visita senologica per consulto radiologico" se in possesso di esami eseguiti presso altri Centri;
- per le donne provenienti dallo screening l'accesso alla struttura avviene seguendo il percorso regolamentato dalla convenzione siglata fra i Centri di Screening e le Aziende che erogano le prestazioni di II livello;

La prenotazione degli accertamenti diagnostici di secondo livello deve avvenire nell'assoluto rispetto dei tempi d'attesa previsti dal Piano Regionale del Governo delle Liste di Attesa e dal nuovo Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa 2019-2021.

Se ritenuto opportuno verranno eseguiti nella stessa seduta integrazioni diagnostiche come particolari proiezioni mammografiche, ecografia mammaria. Potranno inoltre, ove necessario, essere programmati a breve termine: agoaspirato, agobiopsia, biopsia vacuum assistita, galattografia, CESM, RNM.

In caso di sospetto di malignità:

- gli approfondimenti cito-istologici tramite prelievo citologico con ago sottile (ago aspirato) o prelievo istologico (core-biopsy) si dovranno effettuare entro 5 giorni;
- il prelievo istologico con VAB si dovrà effettuare entro 15 giorni.

La scelta della metodica di prelievo è stabilita dal radiologo a seguito dell'analisi radiologica.

In caso di:

- ✓ Esito negativo: la paziente viene inviata a controlli senologici di routine appropriati per età.
- ✓ Esito dubbio: (C3-4/B3) dopo discussione collegiale tra i componenti della Breast Unit, il medico radiologo informa la paziente dell'esito della decisione collegiale e se necessario dispone eventuali ulteriori incontri con gli altri specialisti.

Modalità di accesso agli accertamenti diagnostici per le pazienti asintomatiche

La donna **asintomatica**, che deve sottoporsi a controlli mammografici può accedere al Servizio di Diagnostica di primo livello con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, nel rispetto delle prescrizioni

previste nel D.A. 4 agosto 2014 recante "Appropriatezza del percorso diagnostico in radiologia e in medicina nucleare".

La donna asintomatica nella fascia di età dello screening che intende sottoporsi a controlli mammografici e si presenti al CUP va indirizzata al Centro Screening territorialmente competente.

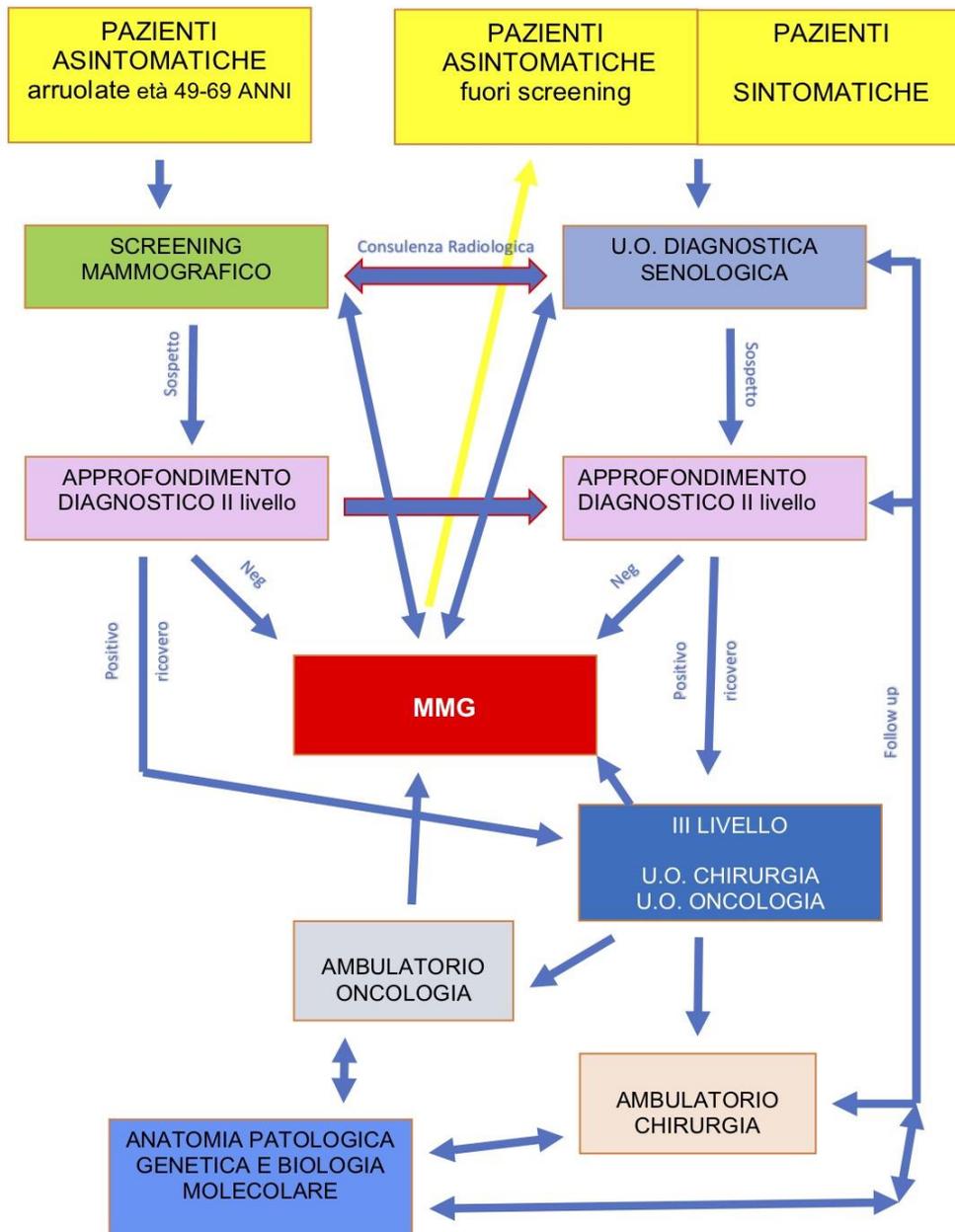
In caso di:

- ✓ esame diagnostico negativo: la paziente viene rinviata al medico curante con relazione indicante anche i tempi per il successivo controllo;
- ✓ esame diagnostico positivo: la paziente segue lo stesso percorso descritto per le pazienti sintomatiche

Tempistica accesso e diagnosi per il I livello diagnostico	Tempo
Visita senologica Urgente	max 10 gg
Mammografia urgente classe priorità	max 10 gg
Mammografia classe priorità D	max 60 gg
Emissione referto mammografia negativa	max 21 gg
Sospetto diagnostico mammografia ed ecografia – appuntamento II livello	max 28 gg

Tempistica accesso per il II livello Diagnostico	Tempo
Mammografia clinica positiva – approfondimento imaging/visita/citoistologia (triplo esame)	max 10 gg
Accettazione esame citologico diagnostico - refertazione	max 5 gg
Accettazione esame istologico diagnostico - refertazione	max 15 gg
Meeting pre-chirurgico – colloquio paziente	max 5 gg

Flow chart percorso diagnostico pazienti sintomatiche e pazienti asintomatiche



4.2 Trattamento e riabilitazione

4.2.1 Chirurgia senologica

Per valutare l'indicazione al trattamento chirurgico primario del carcinoma mammario invasivo e intraduttale ci si avvale dell'algoritmo degli elementi decisionali discussi con il team multidisciplinare.

Come valutare gli elementi decisionali:

- Stadiazione loco-regionale (T e stato linfonodale)
- Valutazione clinica (stadiazione clinica loco-regionale, studio morfologico di volume e ptosi)
- Valutazione strumentale (mammografia digitale bilaterale/tomosintesi; ecografia mammaria bilaterale; risonanza magnetica mammaria bilaterale)
- Ago-biopsia percutanea su guida ecografica per lesioni nodulari eco-visibili;
- biopsia stereotassica (vacuum-assisted) per lesioni visibili solo con mammografia. (Si raccomanda nelle pazienti cN1 una valutazione cito-istologica del linfonodo patologico)
- Valutazione dell'istotipo e valutazione immunoistochimica per tutte le lesioni T>2cm o N+
- Accesso al counseling-oncogenetico per la diagnosi di predisposizione ereditaria³ poiché la presenza di una variante patogenetica dei geni BRCA 1/2 influenza la scelta del tipo di chirurgia

Nel corso della valutazione clinica/anamnestica è opportuno considerare il rischio eredo-familiare e la presenza di fattori di rischio per complicanze chirurgiche (BMI; fumo; co-morbidità etc.)

❖ Quali pazienti candidare a chirurgia primaria

- 1) Tutte le pazienti con stato linfonodale N0, con rapporto tra volume tumore (invasivo o in situ)/sede della neoplasia/ptosi mammaria/volume mammario tale da consentire un intervento conservativo senza esiti in deformità.
- 2) Tutte le pazienti con stato linfonodale N0, con rapporto tra volume tumore/sede della neoplasia/ptosi mammaria/volume mammario tale da non consentire un intervento conservativo senza esiti in deformità, che richiedono espressamente un intervento di mastectomia con o senza ricostruzione e che rifiutano un trattamento sistemico primario (tumore invasivo) o che non sono candidabili per condizioni generali o istotipo non sensibile.

³ vedi i criteri di accesso al test BRCA 1/2 di cui al PDTA approvato con D.A. n. 32 del 15.01.2019 e successive revisioni.

- 3) Tutte le pazienti con tumore invasivo N1 con istotipo non chemio-sensibile o sottotipo molecolare, candidabili o no a chirurgia conservativa.
- 4) Donne sane, portatrici di mutazione genetica BRCA 1/2 che decidono di sottoporsi alla strategia di riduzione del rischio attraverso la mastectomia bilaterale

Nel caso 1 si eseguirà un intervento di chirurgia conservativa della mammella programmato per ridurre al massimo i tempi operatori, limitare l'estensione delle cicatrici, evitare esiti in deformità e asimmetrie.

Su espressa richiesta della paziente o per condizioni concomitanti particolari (impossibilità ad eseguire radioterapia post-operatoria), si può prendere in considerazione un intervento di asportazione della mammella con o senza ricostruzione. La chirurgia conservativa rimane in questi casi l'opzione preferibile. L'uso delle mastoplastiche terapeutiche bilaterali va confinato a condizioni selezionate in cui la paziente a tutti i costi richiede la conservazione del seno e si vuole comunque garantire un esito accettabile ed una asportazione su margini indenni.

Nel caso 2 si eseguirà un intervento di mastectomia e su richiesta della paziente di ricostruzione mammaria con impianti o con tessuto autologo. La preservazione del complesso areola-capezzolo può essere eseguita in assenza di interessamento clinico-radiologico.

Nel caso 3 si eseguirà un intervento chirurgico conservativo (se ricorrono le condizioni del caso 1) o di mastectomia (caso 2) e dissezione ascellare.

Nel caso 4 si applicheranno le indicazioni previste nel capitolo 3.2 del PDTA relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio approvato con D.A. n. 32 del 15/01/2019 e successive revisioni.

Le pazienti con DCIS N0 vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella solo se si esegue una mastectomia o in caso di sospetto di invasione (lesioni palpabili o opacità sospette all'imaging).

Tutte le pazienti N0 (clinico/ecografico) con tumore invasivo vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella (tracciante radiometabolico/colorante vitale/altro).

Tutte le pazienti N1 (clinico e in eco del cavo ascellare) con istotipo non chemio-sensibile e $T \leq 2$ cm vanno candidate a dissezione ascellare (I-II livello, III livello solo in base all'estensione dell'interessamento ascellare).

In caso di riscontro intra-operatorio di linfonodi N+ non evidenziati all'esame clinico o ecografico pre-operatorio è utile eseguire una

sezione al congelatore ed in caso di positività procedere a dissezione ascellare in unico tempo chirurgico.

In caso di N1 su sezioni permanenti in seguito a chirurgia conservativa (radioterapia prevista) si può decidere di omettere la dissezione ascellare secondaria dopo discussione multidisciplinare dopo aver condiviso la decisione con la paziente.

In caso di N1 su sezioni permanenti in seguito a mastectomia occorre procedere a dissezione ascellare secondaria.

❖ **Quali pazienti con tumore invasivo da candidare a terapia chirurgica vanno sottoposte a trattamento sistemico primario:**

- 1) Tutte le pazienti con istotipo chemio sensibile e sottotipo molecolare (con $T \geq 2$ cm, N0) non candidabili a chirurgia conservativa per sfavorevole rapporto tra dimensioni della lesione, sua sede, volume e ptosi della ghiandola;
- 2) tutte le pazienti con istotipo chemio sensibile e sottotipo molecolare e N+ secondo valutazione clinica;
- 3) tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria per condizioni generali scadenti e controindicazione a qualsiasi tipo di trattamento chirurgico con neoplasia ormono sensibile (qualunque T ed N);
- 4) tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria conservativa con alto rischio per anestesia generale affette da neoplasia ormono sensibile con intento di riduzione delle dimensioni della lesione per consentire successiva asportazione in anestesia locale.
- 5) tutte le pazienti con carcinoma localmente avanzato.

L'uso di qualsiasi tipo di trattamento primario va valutato in sede multidisciplinare. Oltre che le terapie convenzionali sono permessi anche le sperimentazioni cliniche approvate dal comitato etico. Si raccomanda di identificare il letto di neoplasia prima dell'inizio delle terapie farmacologiche con posizionamento di clip radio-opaca.

❖ **Quali pazienti candidare a chirurgia dopo trattamento primario**

- 1) Ri-stadiazione loco-regionale con imaging (secondo metodiche attuate in fase diagnostica) e clinica.
- 2) Chirurgia commisurata alla risposta e al rapporto tra sede/estensione della malattia residua/volume della ghiandola e ptosi mammaria
- 3) Chirurgia ascellare commisurata alla risposta:
Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N+ post trattamento: dissezione ascellare;
Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N0 post trattamento: biopsia del linfonodo sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione);
Se N0 pre-trattamento: biopsia del linfonodo sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione).

In caso di tumori localmente avanzati con ottima risposta clinica/strumentale alle cure primarie e lesione che non interessa la cute si può prendere in considerazione un intervento conservativo. La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata.

❖ Ricostruzione mammaria

Tutte le pazienti candidate a mastectomia, che debitamente informate fanno richiesta possono eseguire la ricostruzione mammaria.

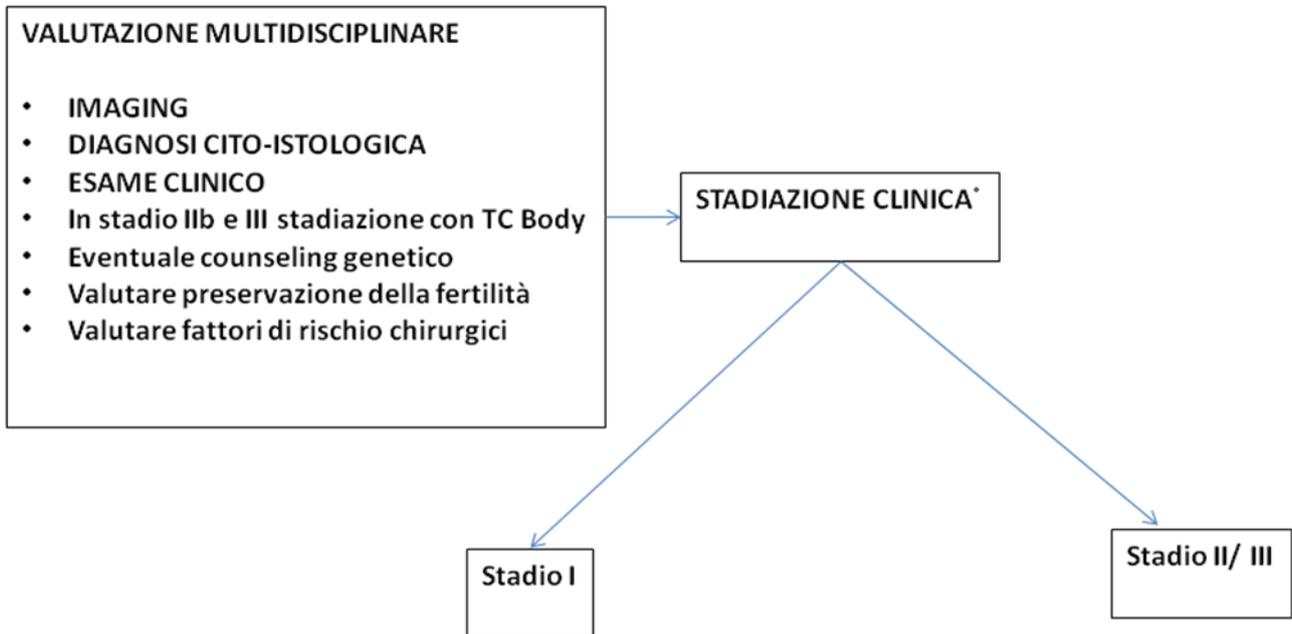
Questa può essere immediata (nel corso dello stesso intervento chirurgico di mastectomia) o differita (in una seconda sessione operatoria). Può essere eseguita con impianti, con tessuto autologo o con entrambi. La ricostruzione con impianti può essere eseguita in un unico tempo chirurgico o in due o più interventi chirurgici. In alcune condizioni può essere necessario un intervento di simmetrizzazione sulla ghiandola controlaterale.

In condizioni selezionate per le quali la necessità della radioterapia post-mastectomia (carcinoma localmente avanzato già sottoposto a trattamento primario) è nota prima di eseguire l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'esecuzione di una ricostruzione con tessuto autologo. In questi casi può essere utile differire la ricostruzione per evitare l'irradiazione del tessuto di riparazione che non rappresenta un target terapeutico.

L'introduzione del lipofilling, quale tessuto autologo, con le sue potenzialità rigenerative, può rappresentare un metodo alternativo al lembo miocutaneo allo scopo di ridurre le complicanze legate a radioterapia e impiego di espansori/protesi e consentire in tempi differiti una cosiddetta hybrid reconstruction. Questa alternativa richiede più sessioni chirurgiche e allunga i tempi della ricostruzione finale ma può evitare l'intervento di maggior complessità correlato al prelievo del lembo autologo. La scelta finale, condivisa dal team multidisciplinare, deve tener in considerazione le necessità individuali delle donne interessate.

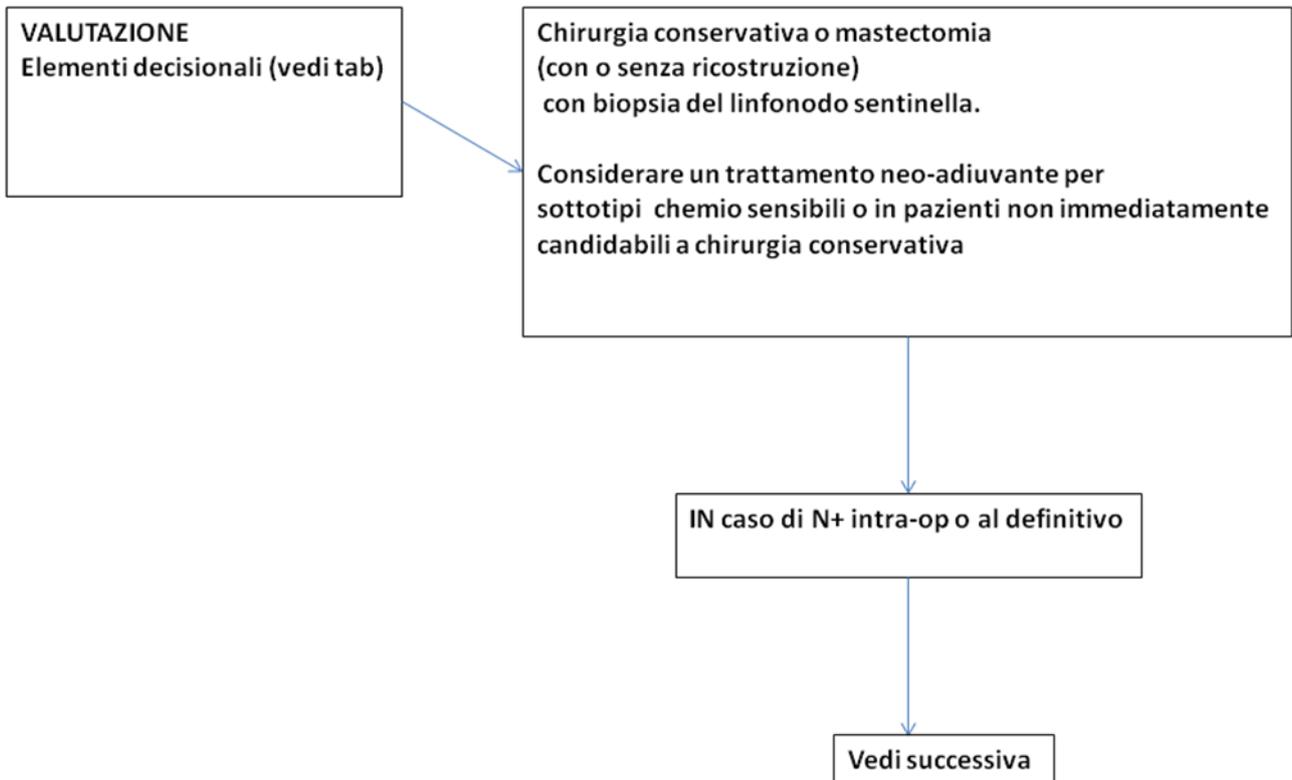
Nei casi in cui il rischio di eseguire una radioterapia post-mastectomia è alto ma non certo (N+ pre-operatorio senza risposta a trattamento primario o non sottoposto a trattamento primario per istotipo non sensibile o sottotipo molecolare) si può discutere con la paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione autologa, immediata o differita o una ricostruzione temporanea con protesi o espansore ed eventualmente, dopo trattamento radiante, convertire a ricostruzione con tessuto autologo.

FLOW CHART TUMORE INVASIVO*

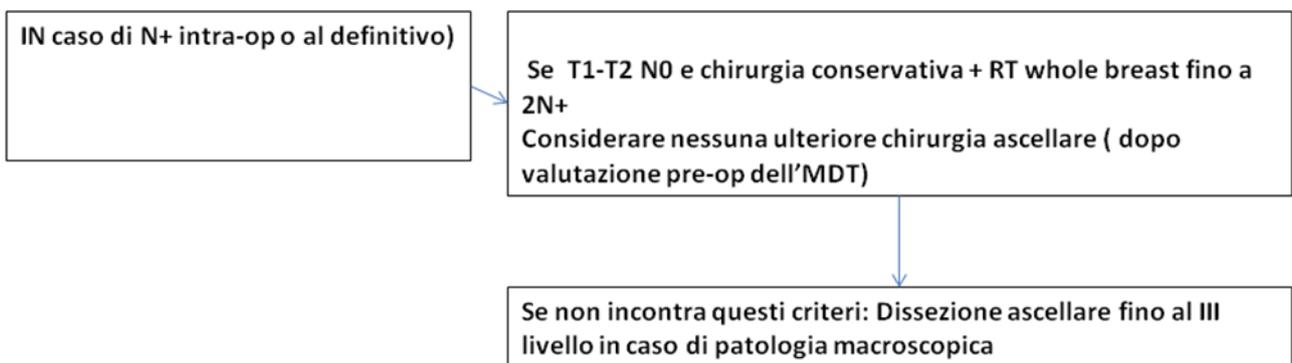


*Questo algoritmo non si applica ad alcune circostanze speciali : sarcomi –linfomi- paz con lupus/&sclerodermia
Pazienti con attesa di vita limitata-Pazienti gravide e istologie speciali
* Alla stadiazione clinica va aggiunto lo studio morfologico e topografico (sede della lesione-volum-ptosi.

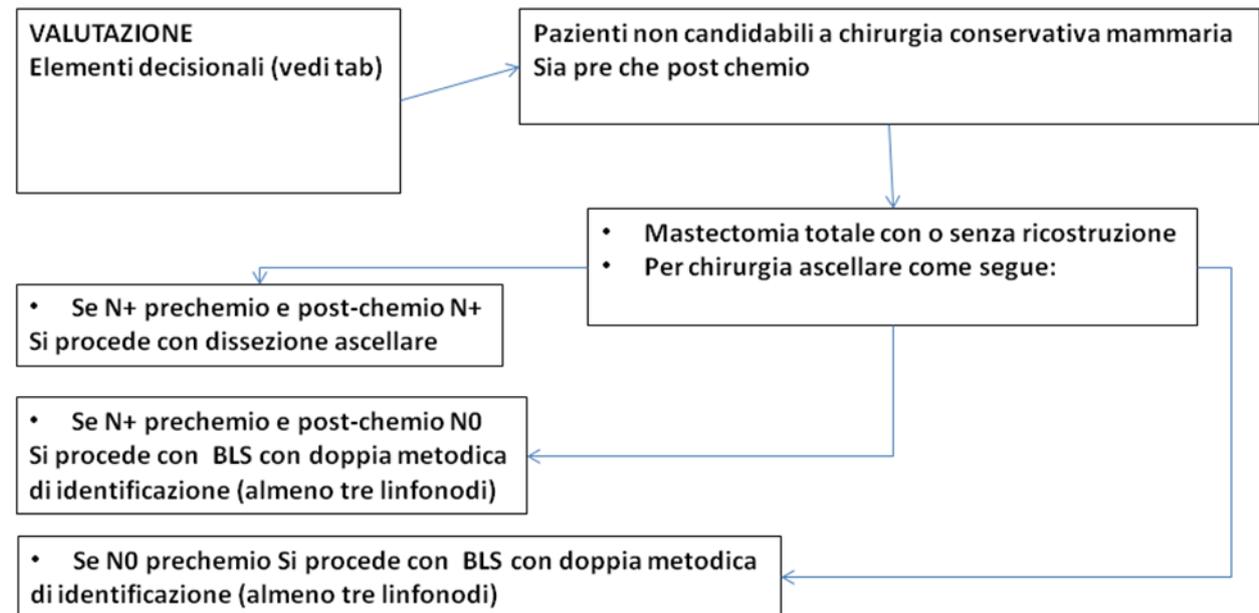
Stadio I: pianificazione del trattamento



Stadio I: trattamento dell'ascella

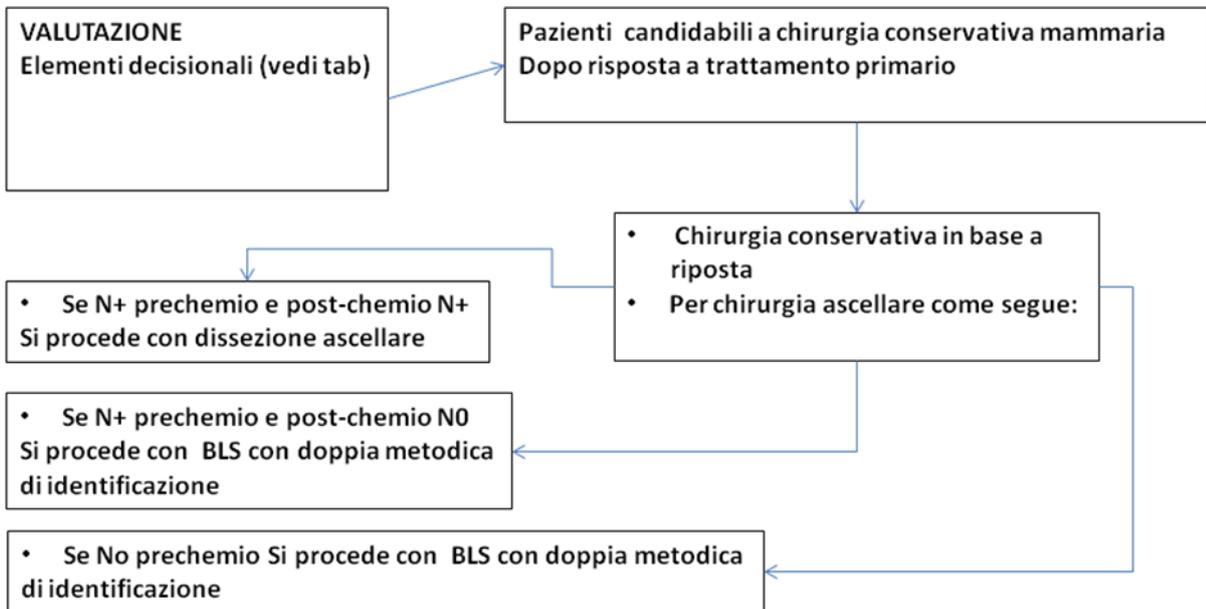


Stadio II/III: pianificazione del trattamento



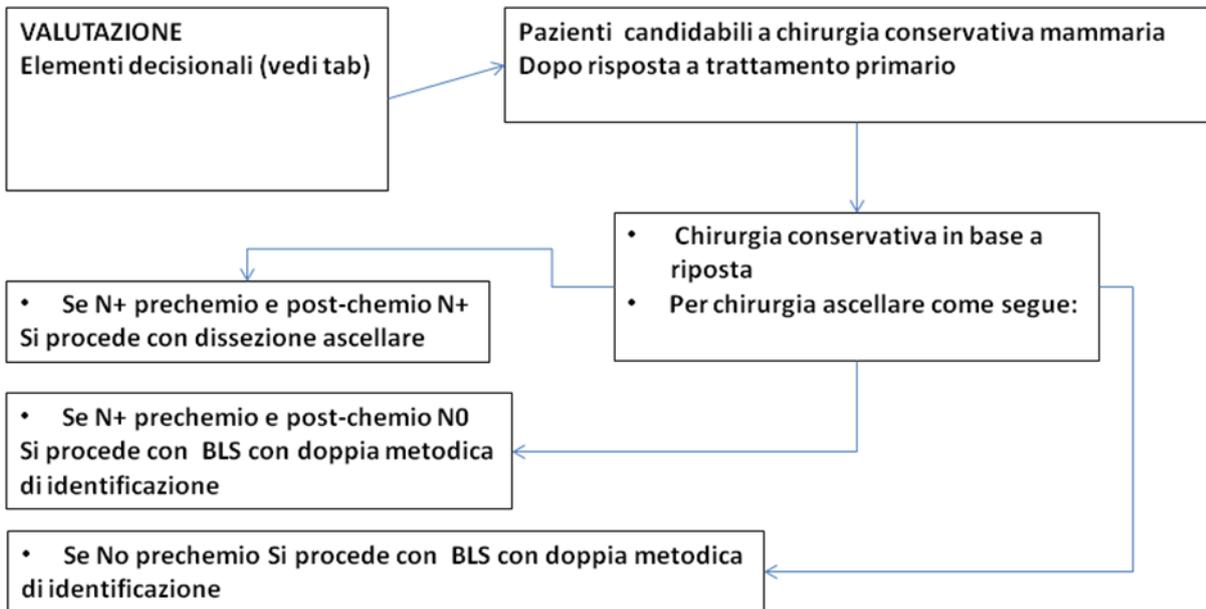
Le pazienti in stadio IIIB vanno candidate a dissezione ascellare indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla risposta al trattamento primario

Stadio II/III: pianificazione del trattamento



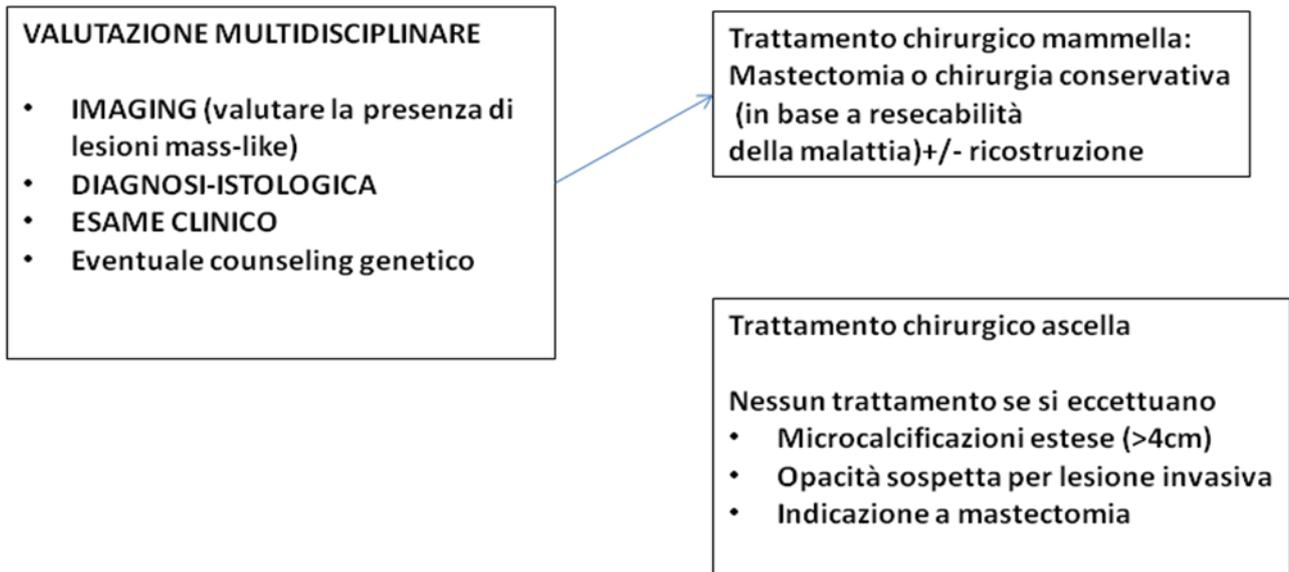
Le pazienti in stadio IIIB vanno candidate a dissezione ascellare indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla risposta al trattamento primario

Stadio II/III: pianificazione del trattamento



Le pazienti in stadio IIIB vanno candidate a dissezione ascellare indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla risposta al trattamento primario

FLOW CHART TUMORE IN-situ*



**Tabella 1 materiale aggiuntivo:
Elementi decisionali per il trattamento chirurgico sulla mammella**

T INV/in situ	Stato Linfonodale	Immunoistochimica	Sede *	Volume	Ptosi sec. Regnault
T>2cm	N0	ER+ e/oPgR+ Her2 neg	Centrale	Minimo	Grade I
T<2cm	N1	ER+ e/oPgR+ Her2 pos	Tra i QQ.SS.	Medio	Grade II
LABC	>N1	ER e PgR neg Her2 pos	Tra I QQ. II.	Grande	Grade III
DCIS<4cm		ER e PgR neg Her2 neg	Supero-esterno	Molto grande	Ptosi parziale
MULTICENTRICO			Supero-interno Infero-esterno Infero-interno		Pseudo-ptosi

Clavien Dindo Classification: morbidity in patients with breast cancer

- Grade 1** Qualsiasi deviazione dal normale decorso post-op che non richieda un intervento farmacologico, chirurgico o endoscopico o radiologico. Sono autorizzati anti-emetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia
- Grade 2** Intervento farmacologico con farmaci non permessi nel grado 1 incluse trasfusioni e nutrizione parenterale.
- Grade 3.a** Richiesto intervento chirurgico non in anestesia generale
- Grade 3.b** Richiesto intervento chirurgico in anestesia generale
- Grade 4 a** Condizioni che mettono a rischio la vita e richiedono terapia intensiva. Disfunzione di un singolo organo
- Grade 4.b.** Condizioni che mettono a rischio la vita e richiedono terapia intensiva. Disfunzione multi-organo
- Grade 5** Morte della paziente

4.2.2 Anatomia Patologica

❖ Valutazione pre-operatoria

Le donne con un sospetto radiologico di neoplasia mammaria devono eseguire una biopsia; nel caso di lesione non-palpabile la biopsia va sempre guidata con ecografia o stereotassi mammografica. L'esame istologico della biopsia deve valutare i parametri morfologici (carcinoma in situ versus invasivo; l'istotipo; il grading; eventuale invasione linfo/vascolare) e tutti i parametri prognostico/predittivi con metodica immunoistochimica (determinazione dei recettori estro-progestinici; HER2; ki67). Per i protocolli, vedi linee guida GIPAM 2015⁴.

❖ Intervento chirurgico conservativo o mastectomia

L'esame istologico del campione chirurgico mammario deve comprendere tutte le informazioni macroscopiche e microscopiche necessarie per la diagnosi:

1. la tipologia del prelievo (quadrantectomia; mastectomia);
2. la modalità di invio del pezzo operatorio (a fresco; fissato in formalina);
3. la lateralità e l'orientamento del pezzo operatorio;
4. la descrizione macroscopica;
5. la diagnosi istologica: eventuale multifocalità; carcinoma in situ versus invasivo, oppure entrambe le neoplasie; istotipo, grading, invasione linfo-vascolare, presenza o assenza di infiltrato linfocitario; eventuale invasione della cute e/o del complesso areola/capezzolo qualora asportato; margini di resezione chirurgica;
6. i parametri prognostico/predittivi con metodica immunoistochimica (determinazione dei recettori estro-progestinici; HER2; ki67);
7. la stadiazione TNM;
8. la valutazione del linfonodo sentinella (qualora asportato) secondo protocolli condivisi.

Per i protocolli, vedi linee guida GIPAM 2015.

❖ Dopo Terapia neoadiuvante

L'esame istologico deve stabilire se c'è stata una risposta patologica completa, parziale o assente. Le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie. Se la neoplasia è ancora identificabile macroscopicamente, il campionamento è identico a quello usato per il carcinoma mammario invasivo non-trattato. Per i protocolli vedi linee guida GIPAM 2015.

4.2.3 Radioterapia

La strategia terapeutica del tumore della mammella è sempre più orientata verso la conservazione d'organo mediante approcci chirurgici meno

⁴Linee guida GIPAM 2015: <https://drive.google.com/file/d/0B1355FQ3bCFmNwV6NHBUNmxHSUE/view>

mutilanti e sempre integrati con la radioterapia e con la terapia medica antitumorale. Circa l'80% delle pazienti con tumore della mammella è suscettibile di un trattamento chirurgico conservativo.

La RT postoperatoria, riducendo il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia, deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo e la sua omissione è ancora opzione da motivare e riservare a pazienti selezionate.

L'efficacia della RT postoperatoria è stata dimostrata anche in pazienti ad elevato rischio di recidiva sottoposte a mastectomia, nelle quali il trattamento radiante determina una riduzione del rischio di ripresa loco-regionale, un aumento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale rispetto a quelle non irradiate.

L'identificazione del volume da irradiare è compito esclusivo del radioterapista oncologo: variazioni nella definizione del target possono avere importanti riflessi sulla possibilità del controllo locale e sugli effetti collaterali a carico dei tessuti sani e degli organi a rischio. Nella fase di impostazione del trattamento radiante, oltre ad una valutazione clinico-diagnostica, è necessario disporre di tutti i dati relativi alla malattia: clinici, radiologici, chirurgici e patologici.

❖ Radioterapia dopo chirurgia conservativa o mastectomia

L'irradiazione della mammella residua dopo chirurgia conservativa è ormai uno standard terapeutico. Trova indicazione al fine di sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio, riducendo quindi l'incidenza della recidiva mammaria.

Poiché la maggior parte delle recidive locali si evidenzia nelle immediate vicinanze del letto operatorio è pratica routinaria l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio che non aggiunge tossicità al trattamento ed ha solo un modesto impatto sul risultato estetico.

- ✓ In pazienti selezionate (età >50 anni, stati iniziali di malattia, margini di resezione indenni, linfonodi ascellari negativi, volume mammario normale, non pregressi trattamenti di radioterapia sugli stessi volumi per altre patologie ed assenza di trattamenti concomitanti di chemioterapia) uno schema ipofrazionato (42,5 Gy/16 frazioni) può essere un'accettabile alternativa al frazionamento convenzionale sia in termini di controllo locale e tossicità acuta e tardiva.
- ✓ Nelle donne anziane le indicazioni al trattamento radiante del tumore primitivo e dei linfonodi ascellari sono le stesse delle giovani, ma per queste pazienti bisogna tenere conto, in caso di

terapia conservativa, di poter accedere a un centro di radioterapia. Alternativa vantaggiosa per le pazienti anziane è l'utilizzo di schemi ipofrazionati.

- ✓ Nelle pazienti con età ≥ 70 anni, pN0, T ≤ 2 cm, assenza di multicentricità, margini di resezione indenni, recettori positivi, avviate a terapia ormonale adiuvante, può essere considerata l'omissione della radioterapia dopo una approfondita discussione dei rischi/benefici con la paziente pur tenendo in considerazione un maggior rischio di recidiva locale.
- ✓ In particolari situazioni cliniche (pazienti giovani con neoplasia della mammella sinistra e precedente chemioterapia con farmaci cardiотossici, neoplasia mammaria bilaterale e/o particolare conformazione anatomica del torace, necessità di trattare anche i linfonodi mammari interni), quando la tecnica tradizionale non garantisce una adeguata preservazione di cuore e polmoni, deve essere valutata la possibilità di irradiazione con fasci ad intensità modulata (IMRT).

❖ Radioterapia dopo intervento di mastectomia radicale

- ✓ La radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio (infra e sovraclaveari) è indicata per i tumori primitivi > 5 cm (pT ≥ 3 N+), per i tumori di qualsiasi dimensione estesi alla parete toracica e/o al muscolo pettorale e/o alla cute indipendentemente dallo stato linfonodale, in presenza di metastasi linfonodali ascellari in numero ≥ 4 , in presenza di margini positivi, nel carcinoma infiammatorio.
- ✓ Nelle pazienti con malattia T3 N0 o T1-T2 con un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, la decisione sul trattamento deve essere presa in base a due o più fattori di rischio (età $< 40-45$ anni, T $\geq 3,5-4$ cm, recettori negativi, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) superiore al 20-25%) in presenza dei quali, senza RT, il rischio di recidiva loco-regionale può superare il 20% con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale;
- ✓ Nelle pazienti non candidate a chemioterapia la RT dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica o comunque non oltre 12 settimane dalla chirurgia pur non essendo identificabile una soglia limite.
- ✓ Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la radioterapia è posticipata a 30-40 giorni dal termine del trattamento sistemico (consigliabile entro 6 mesi dalla chirurgia)

soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti farmaci cardiotossici;

❖ **Radioterapia delle stazioni linfonodali di drenaggio**

- ✓ La radioterapia sui linfonodi ascellari (I e II livello) non è indicata in presenza di linfonodo sentinella positivo micrometastatico e dopo dissezione ascellare adeguata, a meno di fondato sospetto o per presenza accertata di malattia residua nel cavo ascellare.
- ✓ In presenza di macrometastasi a carico del linfonodo sentinella viene suggerita una radioterapia estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla dissezione ascellare in base a risultati di studi che indicano un eccellente controllo loco-regionale con minori effetti collaterali rispetto alla chirurgia. Sono necessari i risultati di ulteriori studi, al momento appena iniziati, per considerare in questi casi la radioterapia una alternativa equipollente alla chirurgia.
- ✓ L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) è da prevedere in caso di positività linfonodale a tale livello, nei casi di tumore avanzato (T3-T4), nei tumori T1-T2 con ≥ 4 linfonodi positivi.
- ✓ L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) deve essere presa in considerazione nei pazienti con tumore T1-T2 con 1-3 linfonodi positivi in ascella, in presenza di almeno due fattori prognostici sfavorevoli (età <40-45 anni, T $\geq 3,5-4$ cm, recettori negativi, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) superiore al 20-25%).
- ✓ L'irradiazione delle catene mammarie interne, in caso di negatività clinica, è argomento molto controverso perché non ci sono precise indicazioni derivate da studi clinici.

❖ **Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante**

Le linee guida ed i documenti di consenso nazionali, europei ed internazionali mostrano delle differenze riguardo le indicazioni alla radioterapia dopo chemioterapia primaria sia a seguito di interventi conservativi sia dopo mastectomia. Recenti studi suggeriscono di valutare le indicazioni alla radioterapia e la scelta dei volumi in base alla risposta alla chemioterapia neoadiuvante, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia. Le pazienti in stadio clinico iniziale (I e II) con risposta patologica completa dopo

chemioterapia neoadiuvante devono eseguire radioterapia solo sulla ghiandola mammaria residua se sottoposte a chirurgia conservativa.

Le pazienti in stadio clinico III devono ricevere un trattamento radiante post-chirurgico sulla mammella/parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio anche in caso di risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante.

Al momento attuale non ci sono evidenze chiare in letteratura che consentano di identificare con certezza un sottogruppo di pazienti per le quali possa essere consigliata l'omissione della radioterapia dopo risposta completa a seguito di chemioterapia neoadiuvante.

❖ **Radioterapia dopo chirurgia nelle neoplasie duttali in situ (DCIS)**

Nel carcinoma duttale in situ dopo chirurgia conservativa è indicata la radioterapia sulla mammella residua.

Il sovradosaggio sul letto tumorale ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle donne giovani (<45 anni).

Non vi è nessuna evidenza scientifica che identifichi un sottogruppo di pazienti a rischio limitato tale da non trarre beneficio dalla radioterapia post-operatoria.

Si può considerare la possibilità di omettere la radioterapia solo nelle forme con rischio di recidiva molto basso (T unicentrico, di basso grado e con margini negativi adeguati che siano almeno ≥ 3 mm) ma tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa dalla paziente.

❖ **Radioterapia e ricostruzione mammaria**

La ricostruzione mammaria immediata, qualunque sia la modalità utilizzata, non costituisce una controindicazione alla radioterapia ma la paziente deve essere adeguatamente informata sui vantaggi dell'impiego della RT e sugli effetti collaterali a questa correlati.

❖ **Radioterapia del carcinoma mammario metastatico**

La radioterapia nella paziente metastatica svolge un ruolo importante nel controllo della sintomatologia e nel trattamento delle emergenze oncologiche con impatto favorevole sulla qualità di vita.

- ✓ Nelle pazienti con metastasi ossee ha un ruolo ben definito nelle lesioni ossee dolorose o a rischio di frattura, nella compressione midollare metastatica o dopo chirurgia di decompressione vertebrale;
- ✓ Nelle metastasi cerebrali multiple la radioterapia panencefalica offre un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Nelle pazienti con fattori prognostici favorevoli e con un numero di metastasi encefaliche limitate, l'uso della radioterapia stereotassica rappresenta una valida alternativa alla chirurgia ottenendo un controllo di malattia di pari efficacia e senza alcuna tossicità a livello neurocognitivo;
- ✓ Nelle metastasi viscerali prevalentemente polmonari ed epatiche, di dimensioni contenute e di numero limitato, la radioterapia

stereotassica può integrarsi efficacemente con la terapia sistemica ottenendo un miglioramento della sopravvivenza e/o del controllo locale di malattia.

4.2.4 Oncologia medica

L'Unità Operativa di Oncologia Medica garantisce la presa in carico globale della paziente con neoplasia mammaria prevedendo l'esecuzione di prestazioni in regime di ricovero ordinario, day-hospital, day-service e ambulatoriale.

E' integrato nel team multidisciplinare per l'esame di tutti i casi e la pianificazione del trattamento

❖ Stadiazione

Per la stadiazione gli esami richiesti sono: RX torace, ecografia dell'addome, scintigrafia ossea.

In caso di pazienti con malattia ad alto rischio: TC total body, scintigrafia ossea.

L'indicazione ad eseguire esami diagnostici di secondo livello come PET/TC, RMN Addome con Epatospecifico viene decisa durante la seduta multidisciplinare come esame di approfondimento in tutte quelle situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e/o sospetti o nel caso di carcinoma mammario bilaterale.

Nelle pazienti ad alto rischio e nelle pazienti candidabili a ricevere un trattamento neoadiuvante la stadiazione di malattia deve essere eseguita prima dell'intervento chirurgico, negli altri casi può essere effettuata anche successivamente.

L'utilizzo della PET o PET/TC non è indicato nella stadiazione del carcinoma mammario in stadio clinico I-II in considerazione dell'alto tasso di falsi negativi in presenza di lesioni piccole (<1 cm) e/o di basso grado, della bassa probabilità di localizzazioni secondarie in questi stadi e dell'alta percentuale di falsi positivi. La FDG PET/TC può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e sospetti o nel caso di carcinoma mammario bilaterale.

La stadiazione deve completarsi **entro 10 giorni lavorativi** dalla diagnosi cito/istologica.

❖ Visita oncologica

La paziente arriva all'Unità Operativa di Oncologia Medica per visita oncologica:

- ✓ con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, riportante la richiesta di visita oncologica;
- ✓ direttamente dal Centro di Senologia che concorda con l'U.O. di Oncologia Medica la data della visita.

Al momento della visita alla paziente viene comunicata la proposta terapeutica emersa dal gruppo multidisciplinare.

In particolare, alle giovani pazienti oncologiche, subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione dovrà essere fornita corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre l'incidenza di tale effetti (counselling riproduttivo). Tale counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace tra oncologo, psicologo e ginecologo esperto nella riproduzione⁵.

❖ **Trattamento sistemico adiuvante**

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo la chirurgia in quanto in grado di determinare una significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica. Per la scelta del tipo di trattamento adiuvante l'identificazione di nuovi determinanti molecolari, potenzialmente predittivi di risposta alla terapia e prognostici di sopravvivenza, rappresenta, oggi, il punto di partenza per individuare strategie terapeutiche sempre più personalizzate ed efficaci. In tale contesto svolge un ruolo fondamentale l'esame istologico e la caratterizzazione biomolecolare della neoplasia, i cui risultati devono essere disponibili in un tempo massimo di 7 giorni in quanto ci permettono di identificare i diversi sottotipi molecolari di carcinoma mammario ed pertanto instaurare un trattamento quanto più ottimale possibile.

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione dei seguenti parametri:

- ✓ Valutazione dello stato nutrizionale⁶
- ✓ Fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa (dimensioni del tumore, status linfonodale, istologia, grado di differenziazione della neoplasia, indice di proliferazione cellulare, invasione vascolare, infiltrato linfocitario peritumorale, status di ER, PgR ed HER2).
- ✓ Fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, PgR, HER2).
- ✓ Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.
- ✓ Analisi dei profili genici.
- ✓ Comorbidità della paziente.
- ✓ Preferenza della paziente.

Il trattamento adiuvante può essere rappresentato da chemioterapia, ormonoterapia, terapia a bersaglio molecolare o dalla combinazione di tali strategie.

⁵ Come previsto nello schema di Accordo Stato-Regioni, in fase di approvazione, recante: "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici" per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per le pazienti che desiderino preservare la fertilità".

⁶ Come previsto da Intesa Stato-Regioni (Rep. Atti n. 224/CSR) del 14/12/2017.

a. Chemioterapia Adiuvante

Sono candidate alla chemioterapia adiuvante le pazienti definite ad alto rischio, con dimensioni del tumore superiore ad 1, 5 cm, positività linfonodale, invasione vascolare, neoplasia altamente indifferenziata, presenza di fattori prognostici sfavorevoli .

Per le pazienti con malattia luminale N0/N1 (1-2 N+) in situazioni controverse/border-line viene consigliata l'esecuzione di test di profilo genico con le seguenti metodiche: Oncotype DX; PAM50; Endo-predict per la decisione terapeutica mirata (chemioterapia vs. ormonoterapia). Allo stato attuale tale prestazione non è rimborsabile dal SSN.

In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico e sono considerati ottimali un numero totale di 6 cicli.

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali contenenti antracicline e taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se, diversi sono i regimi chemioterapici disponibili. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici.

La terapia a bersaglio molecolare con il Trastuzumab, anticorpo monoclonale murino umanizzato diretto contro il dominio extracellulare dell'HER2 rappresenta oggi in concomitanza od in sequenza alla chemioterapia il trattamento adiuvante standard in presenza di sovra espressione/amplificazione dell'HER2, seguito poi dalla monoterapia fino a completamento di un anno di trattamento in quanto dati provenienti da studi randomizzati di fase 3 hanno riportato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva.

b. Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgRnegativo: $< 1\%$). Trova indicazione in up-front nelle pazienti a basso rischio con tumore piccolo, ben differenziato, con basso indice di proliferazione cellulare, assenza di interessamento linfonodale, non invasione vascolare, elevata espressione recettoriale di ER e PgR ed assenza di sovraespressione/amplificazione di HER2.

L'ormonoterapia in caso di associazione con la chemioterapia deve essere iniziata una volta completato il programma chemioterapico.

Nelle donne in premenopausa le raccomandazioni includono: Tamoxifene +/- LHRHa per 5 anni o Inibitore dell'Aromatasi +LHRHa per 5 anni. Nelle pazienti ad alto rischio può essere presa in considerazione la prosecuzione del Tamoxifene per un totale di 10 anni (se ancora in

premenopausa) oppure se la paziente va in postmenopausa dopo 5 anni di Tamoxifene può essere presa in considerazione la terapia con Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni.

Nelle donne in postmenopausa la terapia ormonale ottimale è rappresentata da Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni oppure Tamoxifene per 2-3 anni e successivo switch con Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni.

E' fondamentale effettuare una valutazione dello stato dell'osso per la prevenzione dell'osteoporosi in corso di terapia ormonale adiuvante.

Scelta del trattamento adiuvante in base all'assetto bio-molecolare:

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR positivi; HER2-Negativo

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR positivi, HER2 positivo

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR negativi, HER2 positivo

Terapia sistemica adiuvante:ER e/o PgR negativi, HER2 negativo

❖ Terapia neoadiuvante

a. Carcinoma mammario localmente avanzato

I tumori localmente avanzati inoperabili o per i quali la chirurgia non rappresenti il trattamento di prima scelta, sono rappresentati dallo stadio IIIA e IIIB (T2 - T4a per interessamento della parete toracica, T4b per interessamento della cute, T4c per concomitante interessamento di parete toracica e cute), dallo stadio IIIC (N3 con qualsiasi T) e dal carcinoma infiammatorio o mastite carcinomatosa (T4d). In queste pazienti il trattamento chemioterapico o chemio-bioterapico primario (neoadiuvante) ha la finalità di permettere un trattamento chirurgico quanto più conservativo possibile.

La terapia neoadiuvante o primaria trova anche indicazione nei tumori operabili (stadio II-III A), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa.

Tutte le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato dovranno sottoporsi a biopsia Tru-cut o a mammotome al fine di ottenere la diagnosi istologica e biomolecolare della neoplasia che permetterà di guidare la scelta del miglior trattamento per la paziente.

Il referto istologico e biomolecolare della biopsia deve pervenire entro 10 giorni lavorativi.

Entro gli stessi 10 giorni verrà eseguita la stadiazione della malattia secondo quanto descritto per le pazienti operabili ad alto rischio.

In caso di trattamento neoadiuvante, tutta la chemioterapia verrà effettuata prima dell'intervento chirurgico.

Nelle pz HER2 positive si raccomanda la combinazione chemioterapia + anti-HER2.

Le pazienti candidate a terapia neoadiuvante devono essere sottoposte a risonanza mammaria con M.d.C. di valutazione e deve essere posizionato un repere che consente di localizzare la lesione mammaria. Tale approccio è fondamentale soprattutto nei casi di risposta patologica completa.

La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante viene effettuata mediante esame clinico e strumentale (Mammografia, ecografia mammaria e RMN mammaria con M.d.C.).

Una volta completato il programma terapeutico neoadiuvante e valutata la risposta clinica e strumentale in ambito multidisciplinare verrà valutato il miglior approccio chirurgico e le eventuale tecnica ricostruttiva.

Nelle pazienti sottoposte a valutazione status mutazionale BRCA 1/2 il risultato del test deve essere preso in considerazione ai fini della valutazione chirurgica.

Al completamento della stadiazione verrà eseguita la terapia medica neoadiuvante (chemioterapia o chemio-bioterapia o ormonoterapia) al termine della quale si effettuerà una rivalutazione collegiale del caso e programmazione della successiva strategia terapeutica.

Non esiste un regime standard di chemioterapia primaria per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato. Gli stessi regimi di chemioterapia, di ultima generazione, utilizzati nel setting adiuvante (in particolare antracicline e taxani combinati o in sequenza) vengono utilizzati nel setting neo-adiuvante. In caso di malattia HER2 positiva l'utilizzo del Trastuzumab più Taxano eventualmente dopo somministrazione di Antracicline è indicato in presenza di tumori HER2 positivi in quanto studi di fase 3 hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella percentuale di risposte patologiche complete (pCR).

L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota. La valutazione clinica potrà essere fatta dopo almeno 12 settimane di trattamento.

❖ **Recidiva locoregionale**

La **recidiva locale** può verificarsi dopo mastectomia (sviluppo di noduli cutanei tumorali a livello della parete toracica in vicinanza o sulla cicatrice di mastectomia o nell'area dei lembi cutanei) oppure dopo chirurgia conservativa (sviluppo di tumore nella mammella omolaterale, già trattata, che si verifica dopo il trattamento dell'iniziale carcinoma

mammario).

Nel caso di recidiva locale dopo chirurgia conservativa, è possibile classificare la posizione della ripresa in relazione alla sede del tumore primario in: recidiva vera (entro l'area del tumore primitivo o del boost di radioterapia); marginale (vicino ai margini del volume del boost di radioterapia); in altra sede rispetto alle due precedenti.

La **recidiva regionale** consiste invece nella ripresa tumorale a livello dei linfonodi regionali (ascellari, sopraclaveari, mammari interni).

In caso di recidiva locoregionale, la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore (recettori ormonali, HER2, Ki67) dovrebbe sempre essere ripetuta, vista la possibilità di una loro variazione. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione.

Le pazienti con recidiva locale inizialmente sottoposte a mastectomia dovrebbero essere sottoposte ad escissione chirurgica della lesione con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni. Dopo asportazione della recidiva locale in una paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata. Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa dovrebbero essere sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello. In situazioni selezionate, è comunque possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario.

Il diametro della recidiva (< 2cm), e il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo e con buona possibilità di successo. Dopo una seconda chirurgia conservativa, **in pazienti in precedenza già irradiate** può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare **una re-irradiazione della parete o una irradiazione parziale della mammella** con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia, previa conoscenza dei dettagli del precedente trattamento radiante (modalità operative, volumi, dosi totali al target e dosi agli organi critici, frazionamento). Il trattamento sistemico deve tenere in considerazione le caratteristiche biologiche della recidiva.

❖ **Carcinoma mammario metastatico**

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica non più suscettibile di trattamento chirurgico radicale. Nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata in fase neo/adiuvante.

In questi casi è opportuno eseguire una stadiazione completa con esame obiettivo, esami ematochimici, marcatori tumorali, TC Cranio-Torace-Addome con M.d.C. e scintigrafia ossea. Reperti dubbi devono essere approfonditi con RMN e/o PET-TC.

E' tuttavia necessaria effettuare una biopsia della lesione metastatica in quanto a causa dell'eterogeneità tumorale è stata riportata globalmente una variazione dello status dei recettori ormonali (circa il 30%) e dello status dell'oncogene c-erbB2 (circa il 6%) nella sede metastatica rispetto al tumore primario. La conoscenza del viraggio dell'assetto biologico tra tumore primitivo e tumore metastatico risulta essenziale per la scelta terapeutica ottimale. La decisione di eseguire una biopsia della lesione metastatica deve prendere in considerazione i seguenti aspetti: storia naturale della malattia, assetto biologico del tumore primitivo, intervallo di tempo intercorso tra la diagnosi del tumore primitivo e la comparsa di metastasi, accessibilità delle sede da sottoporre a biopsia, delle condizioni cliniche generali della paziente e delle difficoltà tecniche. Tale procedura deve essere eseguita (ove indicato) entro 4-5 giorni dalla diagnosi.

Nelle pazienti con malattia metastatica gli obiettivi da perseguire possono essere:

- prolungamento della sopravvivenza
- palliazione dei sintomi
- miglioramento della qualità della vita
- ritardo della progressione della malattia.

La scelta del trattamento sistemico, data l'eterogeneità della neoplasia mammaria e l'ampliarsi dell'armamentario terapeutico oggi disponibile (chemioterapici di nuova generazione, agenti ormonali e farmaci biologici) deve prendere in considerazione le caratteristiche bio-molecolari della neoplasia, la distinzione tra malattia indolente e malattia aggressiva, la distinzione tra presenza di metastasi viscerali e malattia solo ossea, i pregressi trattamenti effettuati, le comorbidità ed infine, la preferenza della paziente.

Si definisce una malattia indolente se la DFS è >2 anni, elevata espressione dei recettori ormonali, età >35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, oligometastatica), mentre si parla di malattia aggressiva se la DFS < 2 anni, assenza di espressione dei recettori ormonali, età <35 anni, metastasi viscerali o malattia plurimetastatica).

La durata ottimale del trattamento chemioterapico di prima linea non è stata adeguatamente definita. Il trattamento deve mirare ad ottenere un controllo il più possibile duraturo della malattia, mantenendo una qualità di vita accettabile e commisurata con i possibili effetti secondari.

❖ Trattamento delle pazienti con mutazione BRCA1/2 e diagnosi di carcinoma mammario

Le pazienti con variante patogenetica BRCA 1/2 positiva che hanno ricevuto diagnosi di carcinoma mammario seguono il percorso diagnostico approvato con D.A. n.32 del 15.01.2019⁷ e successive revisioni.

❖ **Follow Up terapia adiuvante**

Al completamento della terapia adiuvante, la paziente viene avviata ai controlli periodici che vengono effettuati dall'Oncologo Medico seguendo linee guida interne concordate e condivise in sintonia con le linee guida regionali, nazionali e internazionali.

Il Follow Up dopo la terapia adiuvante è di basilare importanza perché consente di

- diagnosticare precocemente secondi tumori nella mammella operata oppure tumori metacroni contralaterali;
- diagnosticare precocemente eventuali riprese locali di malattia (recidive in interventi conservativi oppure riprese su cicatrice in mastectomie);
- diagnosticare precocemente riprese a distanza per assicurare un trattamento tempestivo ed efficace, migliorare la prognosi ed evitare complicanze gravi;
- valutare il performance status e le necessità psicologiche e riabilitative della donna al fine di migliorare la sua qualità di vita.

Le linee guida internazionali suggeriscono di eseguire una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dopo la diagnosi, ogni 6-12 mesi per i 2 anni seguenti e, successivamente, una visita annuale.

Un'accurata visita medica con una dettagliata raccolta anamnestica, associata alla mammografia annuale, rimangono i cardini di quello che attualmente viene considerato un follow-up ottimale.

La prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente.

Non si dispone di dati in merito all'età alla quale sospendere il controllo mammografico, al contrario è noto come nelle donne più anziane l'indagine risulti essere altamente sensibile. Pertanto, la decisione di sospendere i controlli annuali dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente e pesata in relazione alla qualità e all'aspettativa di vita.

L'utilizzo routinario della risonanza magnetica mammaria è consigliato nelle donne portatrici di mutazione a livello dei geni BRCA1/2, per le

7

quali è notevolmente aumentato il rischio di sviluppare un secondo carcinoma sia ipsilaterale che controlaterale.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne, in particolare nelle pazienti in trattamento con Tamoxifene si consiglia sorveglianza ginecologica basale annuale con valutazione dello spessore endometriale e ponendo particolare attenzione ad eventuali episodi di sanguinamento vaginale.

Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale quinquennale con inibitori delle aromatasi (AIs), deve essere effettuato un controllo annuale dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi insieme al monitoraggio periodico della densità minerale ossea.

Fra i marcatori sierici la cui concentrazione plasmatica correla con l'aumento del carico di malattia, i più studiati sono l'antigene carcinoembrionario (CEA) ed il CA 15.3.

Questi marcatori biochimici sono potenzialmente più sensibili delle immagini radiologiche per individuare una recidiva precoce di malattia. Tuttavia, esistono diverse argomentazioni valide per sconsigliare l'utilizzo routinario dei marcatori tumorali sierici durante la fase di follow-up attivo: in primo luogo la limitata specificità e sensibilità; in secondo luogo, l'assenza di studi clinici prospettici randomizzati che dimostrino una relazione tra anticipazione diagnostica e prognosi.

Per quanto riguarda la ripresa di malattia a distanza, nessuno studio dimostra un significativo beneficio del follow-up in termini di mortalità. I test comunemente impiegati sono mirati alle più comuni sedi di ripresa di malattia sistemica. In ordine di frequenza lo scheletro (scintigrafia ossea), il polmone (RX torace) e, ben più raro, il fegato (ecografia epatica). Le indagini più sofisticate e moderne per la ricerca di metastasi nelle sedi su menzionate (TC, RM, PET) per considerazioni di costi, accessibilità e specificità sono raramente impiegate in prima istanza e vengono riservate all'approfondimento di lesioni dubbie per escludere le false positività.

Il primo follow-up va iniziato dopo 6 mesi dalla fine dei trattamenti adiuvanti.

4.3 Cure Palliative/Fine vita

Le cure palliative sono l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici ed assistenziali rivolti sia alla persona malata, sia al suo

nucleo familiare, erogati da un'equipe multidisciplinare e finalizzati alla cura attiva e globale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione in una prognosi infausta non risponde più a trattamenti specifici.

Importante, soprattutto nei percorsi articolati come quelli che coinvolgono oncologicamente il trattamento delle neoplasie della mammella, l'individuazione dei criteri per l'intervento precoce delle cure palliative, come posto in evidenza dal 2012, attraverso un documento dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ove veniva posta come raccomandazione "un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, da garantire a tutti i pazienti con malattia metastatica e/o sintomi rilevanti".

Una individuazione precoce di un percorso assistenziale che si integri con la rete di cure palliative, durante il trattamento attivo antineoplastico deve partire dalla considerazione che appartiene alla valutazione strettamente oncologica identificare i benefici ed i rischi della terapia antineoplastica in relazione al Performance Status, alle caratteristiche e alla morbilità del paziente, alla specifica fase della malattia e alle opzioni terapeutiche disponibili, considerando da un lato gli obiettivi di cura, dall'altra gli obiettivi e l'attesa del paziente e dei familiari nei confronti della stessa (linee guida NCCN 2014).

Motivi per attivare il Servizio Specialistico di Cure Palliative (Mayo Clinic -2013):

- ✓ aiuto nei sintomi complessi;
- ✓ cura dei malati ad elevata complessità durante il percorso di malattia;
- ✓ aiuto nei percorsi decisionali e/o per definire gli obiettivi della cura;
- ✓ questioni che riguardano la pianificazione delle cure;

La finalità della consulenza in cure palliative:

- ✓ presa in carico e programmazione del percorso di cure palliative;
- ✓ continuità ospedale-territorio con facilitazione del passaggio dai medici specialisti ai MMG;
- ✓ trattamento di tutti i sintomi somatici;
- ✓ valutazione del livello di consapevolezza del paziente e dei familiari della prognosi della malattia e valutazione dell'opportunità di rendere più consapevole il paziente, quando possibile e richiesto, sulla prognosi;
- ✓ sostegno ed aiuto nelle scelte terapeutiche assistenziali successive per il paziente;
- ✓ accompagnamento del paziente e della famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia;
- ✓ valutazione dei bisogni psicologici-relazionali del paziente e della famiglia;

- ✓ sostegno all'equipe del reparto nelle strategie terapeutiche comunicative e nelle cure di fine vita, rimodulazione delle terapie sospensione o non attivazione della nutrizione artificiale, procedure di sedazione (secondo linee guida).

In Sicilia è operativa la rete degli Hospice che ha raggiunto il numero di 15⁸ a livello regionale e che integra l'attività dell'assistenza domiciliare ove non possibile, con l'assistenza residenziale.

❖ **Malato da indirizzare alle cure palliative**

Persona affetta da patologia ad andamento cronico evolutivo, per la quale non esistono terapie specifiche sulla malattia o se esse esistono sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita.

❖ **Percorsi assistenziali per le pazienti con neoplasia mammaria non guaribili**

Lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo che segue la paziente durante il trattamento attivo antineoplastico che rileva:

- ✓ la presenza di sintomi non controllati;
- ✓ il distress moderato-severo legato alla diagnosi di tumore e/o alla terapia antineoplastica;
- ✓ la presenza di comorbidità fisiche severe e di condizioni psichiatriche e psicosociali concomitanti;
- ✓ i dubbi della persona malata e dei suoi familiari sul decorso di malattia e sul processo decisionale;
- ✓ l'aspettativa di vita del paziente con prognosi inferiore a 6-12 mesi valutati in base a:
 - a) neoplasia metastatica;
 - b) Utilizzo di indicatori specifici quali: Palliative Performance Scale, Palliative Performance Index, Palliative Prognostic Score;
 - c) Riduzione dell'autonomia (50% del tempo a letto o in poltrona);
 - d) Presenza di malattia metastatica (soprattutto viscerale);
 - e) Performance status limitato (ECOG >3; KPS <50);
 - f) Ipercalcemia;
 - g) Metastasi SNC;
 - h) Delirio;
 - i) Sindrome Vena Cava Superiore;
 - j) Compressione midollare;
 - k) Cachessia;
 - l) Insufficienza epatica;
 - m) Insufficienza renale;
 - n) Versamento di origine neoplastica;

⁸ Decreto Assessoriale 27.12.2016, <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g17-02/g17-02.pdf>

o) Ulteriori indicatori specifici, per individuare persona malate che hanno la probabilità di morire entro 12 mesi (Gold Standard Framework)

oltre ad informare il paziente e/o i familiari segnala il caso allo specialista della U.O. Cure Palliative e Hospice per l'integrazione precoce delle cure palliative con le cure oncologiche, permettendo la conoscenza precoce del malato con l'equipe multidisciplinare palliative e la precoce presa in carico.

Lo specialista della U.O. Cure Palliative effettuerà entro e non oltre le 48 ore successive alla segnalazione la consulenza coinvolgendo l'equipe di cure palliative.

Effettuata la valutazione multidimensionale viene stilato un piano di intervento che potrà essere coordinato con lo specialista oncologo per un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, oppure si procederà ad una presa in carico globale da parte della rete delle cure palliative nel caso in cui lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo effettui la dimissione del caso.

PALLIATIVE PERFORMANCE SCALE (PPS)					
Livello PPS	Deambulazione	Attività ed evidenza di malattia	Auto-cura	Alimentazione	Livello di coscienza
100%	Piena	Normale attività e lavoro Nessuna evidenza di malattia	Piena	Normale	Pieno
90%	Piena	Normale attività e lavoro Alcune evidenze di malattia	Piena	Normale	Pieno
80%	Piena	Normale attività con fatica Alcune evidenze di malattia	Piena	Normale o ridotta	Pieno
		Impossibile lavorare normalmente	Occasionalmente	Normale o	

PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (PPS)		
Status delle performance / Sintomi		Punteggio parziale
Dispnea	No	0
	SI	1
Anoressia	No	0
	Si	1
KPS	≥ 50	0
	30 - 40	0
	10 - 20	2,5
Predizione clinica di sopravvivenza (settimane)	> 12	0
	11 - 12	2
	9 - 10	2,5
	7 - 8	2,5
	5 - 6	4,5
	3 - 4	6
Conteggio globuli bianchi	1 - 2	8,5
	Normale (4,800 - 8,500 cell/mm ³)	0
	Alto (8,501 - 11000 cell/mm ³)	0,5
	Molto alto (> 11000 cell/mm ³)	1,5
Percentuale linfociti	Normale (20.0 - 40.0 %)	0
	Basso (12.0 - 19.9 %)	1,0
	Molto basso (0 - 11.9 %)	2,5

Punteggio totale	GRUPPI A RISCHIO
0 - 5,5	A. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni > 70 %
5,6 - 11,0	B. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni tra il 30 - 70 %
11,1 - 17,5	C. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni < 30 %

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
PPS				

5. Umanizzazione delle cure

L'umanizzazione dell'assistenza significa prendere in carico il cittadino nel percorso di cura, curare la relazione tra professionisti sanitari e pazienti e familiari, prestare attenzione al comfort degli ambienti e ai processi organizzativi vicini alle esigenze dei cittadini, assicurarsi la trasparenza e l'accessibilità delle informazioni nonché la partecipazione civica quale contributo al buon andamento della qualità dei servizi e dei processi organizzativi.

A tal fine, la rete dei Centri di senologia deve promuovere campagne di informazione attraverso:

- il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale;
- la presenza di strumenti informativi sulle modalità di erogazione delle prestazioni e dei servizi offerti tramite il sito web, la redazione di una Carta dei Servizi secondo lo schema di cui all'Allegato 1 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014⁹;

deve altresì garantire:

- ✓ la presenza nel core team di senologia, dell'“Infermiere di senologia”. L'infermiere di senologia, dal termine inglese *Breast Care Nurse*, rappresenta una figura indispensabile all'interno del gruppo multidisciplinare.

La letteratura ci fornisce una grande quantità di materiale a supporto dell'efficacia e dell'importanza dell'infermiere di senologia in tutto il percorso della paziente dalla diagnosi al follow up, e laddove necessario nel difficile momento della ripresa di malattia.

Deve essere un infermiere che deve possedere una formazione specifica rispetto alla patologia mammaria, dalla diagnosi alla cura del cancro della mammella.

Deve essere altresì il riferimento per la persona, i familiari e i caregiver, facilitando la comunicazione e fornendo informazioni su trattamenti, riabilitazione, counseling e supporto psicologico in ogni fase del percorso. compito del case manager è assicurare continuità

⁹ Recepita dalla Regione Siciliana con Decreto Assessoriale n. 339 del 28.02.2019

assistenziale e garantire la centralità della persona partecipando al pari delle altre figure professionali, agli incontri multidisciplinari e all'attività scientifica¹⁰.

- ✓ la presenza di uno psicologo, con competenze in ambito oncologico, all'interno del team o in service;
- ✓ la presenza di fisiatra-fisioterapista, esperto di linfedema, all'interno del team o in service;
- ✓ il coinvolgimento attivo delle associazioni di volontariato per fornire alle pazienti informazioni dettagliate e supporto alle pazienti e ai familiari durante tutto il percorso diagnostico terapeutico nelle forme previste dal Cap. 5 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18/12/2014;
- ✓ i requisiti quali/quantitativi previsti ai punti 3.5, 3.6 e 3.7 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014 rispetto alla umanizzazione;
- ✓ la presenza del Data Manager con una formazione adeguata, responsabile della gestione del Database clinico (gestione di dati, misurazione indicatori, audit). Il database clinico è uno strumento essenziale affinché il Centro di Senologia possa raccogliere i dati relativi a tutti i casi trattati in base agli indicatori di qualità sulla *patologia* della mammella. Il database rappresenta lo strumento per controllare l'adesione a tali indicatori, monitorando la qualità degli interventi nella fase diagnostico-terapeutica, permettendo di agire tempestivamente sulle criticità a garanzia di uno standard qualitativo nella cura. I dati registrati nel database si riferiscono a tutte le fasi del percorso diagnostico-clinico della paziente inclusa la modalità di accesso. Il database deve consentire la valutazione della completezza e della congruenza dei dati.

E' in itinere l'individuazione di un Centro di Senologia di coordinamento che avrà, tra gli altri, il compito di analizzare e comparare i dati di tutti i centri della rete senologica siciliana attraverso il Data Manager.

¹⁰http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Core%20Curriculum%20Infermiere%20Senologia_Senonetwor k%20Italia%20Onlus_MAGGIO%202014_rwya0a7.pdf

6. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti.

Le performance del presente PDTA verranno misurate:

- attraverso il gruppo degli indicatori da SDO richiamati nell'Allegato 4 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014;
- attraverso gruppi di indicatori specifici per ciascuna area di intervento misurabili attraverso i sistemi operativi aziendali

La scelta di selezionare indicatori di performance è funzionale a mettere le aziende nella condizione sia di implementare il set di indicatori sia di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Come evidenziato dalle tabelle, per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura, l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

Indicatori specifici

6.1 Indicatori specifici terapia medica oncologica

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
Intervallo di tempo fra diagnosi/stadiazione ed inizio terapia medica primaria/neoadiuvante nei tumori triple negativi ed HER2 positivi in stadio II-III	≤ 14 giorni in almeno il 90% dei casi	Linee Guida AIOM/ESMO	Trattamento	Appropriatezza della diagnosi e della cura	Database amministrativi aziendali
Intervallo di tempo tra intervento chirurgico ed inizio della terapia medica adiuvante	≤ 8 settimane in almeno 80% dei casi	Linee Guida AIOM/ESMO	Trattamento	Appropriatezza della diagnosi e della cura	Database amministrativi aziendali
% pazienti in premenopausa candidate a ricevere chemioterapia e che vengono avviate a programmi di preservazione della fertilità	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Adeguatezza presa in carico	Database amministrativi aziendali
% pazienti in post-menopausa in trattamento ormonale adiuvante con Inibitore dell'aromatasi che vengono avviate a visita reumatologica per la prevenzione della bone loss	$\geq 90\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Adeguatezza presa in carico	Database amministrativi aziendali
% pz in fase metastatica con recettore ormonale positivo che ricevono più di due linee di trattamento	$\geq 90\%$ dei casi	Parere degli esperti	trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz in fase metastatica con HER2 positivo che ricevono più di due linee di trattamento	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz con metastasi scheletriche che ricevono farmaci per il riassorbimento osseo	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica	Database amministrativi aziendali

6.2 Indicatori specifici radioterapia

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 12 settimane dalla chirurgia nel caso in cui non si effettui una chemioterapia adiuvante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine della chemioterapia in pazienti trattate con chirurgia e chemioterapia adiuvante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti che si sottopongono a trattamento radioterapico dopo chirurgia conservativa per neoplasia infiltrante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica necessaria per ridurre il rischio di recidive locali	Database amministrativi aziendali

6.3 Indicatori specifici cure palliative

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
% pz con metastasi scheletriche che ricevono farmaci per il riassorbimento osseo	$\geq 80\%$	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	$\geq 70\%$	Documento AIOM cure palliative	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	$< 10\%$	Letteratura documento regionale	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database amministrativi aziendali

7. QUESTIONARI "QUALITY OF LIFE"

Negli ultimi anni, la diagnosi e il trattamento del cancro alla mammella sono migliorate notevolmente e per la maggior parte dei pazienti l'aspettativa di vita è lunga. Questo rende la qualità della vita (Quality of life, QoL) un tema di crescente importanza per le pazienti con cancro alla mammella (Lemieux et al., 2011).

Le donne affette da cancro devono affrontare sfide fisiche ed emotive dopo aver subito i vari trattamenti (Lopez et al., 2005) e diversi studi hanno documentato che queste sono disposte a modificare il loro stile di vita al fine di aumentare il loro benessere nonché di prevenire le recidive (Monninkhof et al, 2007). Inoltre tali donne risultano anche entusiaste nell'ottenere ulteriori informazioni relative alle scelte alimentari, a integratori alimentari, terapie nutrizionali complementari ed a modificare la loro attività fisica per migliorare la loro qualità di vita (Pinto et al, 2002; Brown et al, 2003)

Una review del 2015 ha analizzato articoli nelle maggiori banche dati (Ovid MEDLINE, OLDMEDLINE, Embase, Embase Classic ed il Cochrane Central Register of Controlled Trials) e giunge alla conclusione che una buona qualità di vita risulta un fattore prognostico positivo e valuta questi questionari utili e funzionali.

Nel 1986, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha intrapreso un programma di ricerca per sviluppare un approccio integrato al fine di valutare la qualità di vita dei pazienti inclusi in trial clinici internazionali sul cancro.

La ricerca ha portato allo sviluppo di un questionario, l'EORTC QLQ-C30 composto da 9 scale multi-item: cinque scale funzionali (Fisica, Ruolo, Cognitiva, Emotiva e Funzione sociale); tre scale sintomatiche (Fatica, Dolore e Nausea/Vomito); e una scala Stato di salute globale/qualità di vita.

A questo si sono associati altri moduli di questionari cancro-specifici, come quello per il cancro alla mammella (QLQBR23).

I questionari sono già stati utilizzati da un gruppo interdisciplinare siciliano con interessanti risultati. La ricerca è stata

coordinata presso l'Università degli Studi di Catania, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie avanzate "G.F. Ingrassia", Responsabile scientifico la Prof.ssa Antonella Agodi, che è stata già autorizzata da EORTC all'uso dei questionari a fini scientifici, in collaborazione con ANDOS.

L'introduzione nel PDTA di sistemi di rilevazione della QoL costituisce uno straordinario strumento di valutazione dell'efficacia dell'organizzazione della rete senologica regionale e del suo valore per la popolazione siciliana.

Pertanto i Centri di Senologia e i professionisti coinvolti dal presente PDTA, anche con il coinvolgimento delle associazioni di volontariato, avranno cura di consegnare alle pazienti in modo anonimo, per l'autosomministrazione, i questionari:

- Questionari EORTC QLQ-BR23 e EORTC QLQ-C30 scaricabili attraverso la registrazione al sito per visualizzare la copi SAMPLE e richiedere l'autorizzazione a utilizzare i questionari EORTC allo scopo:
<https://qol.eortc.org/questionnaires/>
- Questionari Breast-Q per la valutazione della qualità della vita pre-post operatoria e/o radioterapia, scaricabili attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/breast-q>
- Questionario per la valutazione del risultato estetico dopo trattamento conservativo scaricabile attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA:
<http://medicalresearch.inescporto.pt/breastresearch/index.php/BCCT.core>

8. BIBLIOGRAFIA

1. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario: I tumori della mammella: protocollo di diagnosi, trattamento e cure palliative. FONCAM Ed. Milano, 1989-1997.
2. Progetto SIRM-SIMG per la diagnosi del tumore della mammella. Il Radiologo 33:278-282,1994.
3. Charta senologica. Il Radiologo 21:44-48,1982.
4. Haehnel P: La sinologie, une specialità? La Sein 5:2-3,1995.
5. American Cancer Society: Mammography guidelines. Cancer J Clinicians 33:255,1983.
6. Chamberlain J, Coleman D, Ellman R e Coll: First result on mortality reduction in the UK trial of early detection of breast cancer. Lancet 411-416,1988.
7. National Cancer Institute: Working guidelines for early cancer detection. Bethesda,1987.
8. SNR-SAGO-SIRM: Modello di riferimento per la determinazione della produttività dei servizi radiologici. Il Radiologo n. 3, 1998.
9. Conoley PM: Productivity of radiologists in 1997: estimates based on analysis of resource-based relative value units. AJR 175:591-595,2000.
10. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al: Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A systematic review. Breast 11:228-235, 2002.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO
12. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (S5): v8-v30.
13. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. J ClinOncol 2011;29:1664-1669.
14. Huang C, Fann C, Hsu G, et al. A population-based cross-over randomized controlled trial of breast cancer screening with mammography and ultrasound for women aged 40 to 49 years in Taiwan. Cancer Res 2009; 69 (24 Supplement):abstract 73.
15. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years. Cancer 2011;117:414-722.
16. AIOM, Neoplasie della mammella. Linee Guida 2017

17. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. EUROSCREEN Working Group.
18. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56.
19. Shin HC, Han W, Moon HG, et al: Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast- Conserving Cancer Surgery *Ann SurgOncol* 2012: 19:2572-2579.
20. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun 23.
21. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *EurRadiol*. 2008;18:1307-1318.
22. Schnall M, Orel S. Breast MR imaging in the diagnostic setting. *MagnReson Imaging Clin N Am*. 2006;14:329-337.
23. Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J ClinOncol* 2008;26:386-391.
24. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J ClinOncol* 2008; 26:3248-3258.
25. Chandwani S, George PA, Azu M, et al. Role of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in the Surgical Management of Early-Stage Breast Cancer *AnnSurgOncol* 2014: 21:3473-3480.
26. Shin HC, Han W, Moon HG, et al: Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast- Conserving Cancer Surgery *Ann Surg Oncol* 2012: 19:2572-2579.
27. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:75-89.
28. Documento Ministeriale 27 Maggio 2014 - Documento del gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia.
29. EUREF Certification Protocol. European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services, 2001.
30. UREF European guidelines for quality assurance in mammography screening and diagnosis. Fourth Edition 2006.
31. NCCN 2018
32. Guidelines ESMO 2018
33. I numeri del cancro in Italia 2018
34. La Radioterapia dei tumori della mammella: Indicazioni e criteri di guida. 2013 - Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria
35. Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie 2016 - Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) -

Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria

36. Audit clinico su indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologia - Rapporto ISTISAN 05/36
37. Documento AIOM-SICP Cure palliative precoci e simultanee
38. Zimmermann C, Swami N, Kryzanowska M et al.: Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 383: 1721-1730
39. Gomes B. Palliative Care: if It Makes a Difference, Why Wait? *J Clin Oncol* 2015; 33; 1-2.
40. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al.: American Society Of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-887
41. Worldwide Palliative Care Alliance: Global atlas of palliative care at the end of life. London, United Kingdom, Worldwide Palliative Care Alliance, 2014
http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf
42. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al.: (eds): SEER Cancer Statistic Review, 1975-2010. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2013.
43. Yabro KR, Kim Y: Time costs associated with informal caregiving for cancer survivor. *Cancer* 2009; 115: 4362-4373 (suppl).
44. Bee P, Barnes P, Luker K: A systematic review of informal caregivers' need in providing home-based end-of-life care to people with cancer. *J Clin Nurs* 18: 1379-1393, 2008.
45. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z et al.: Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 23. pii: JCO.2014.58.6362. [Epub ahead of print].
46. Dionne-Odom JN, Azuero A, Lyons KD, et al.: Benefits of early versus delayed palliative care to informal family caregivers of persons with advanced cancer: Outcomes from the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2014.58.782.
47. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. WHO. Executive Board 134th session, Provisional agenda item 9.4. 20 December 2013.
48. "How many people are in need of palliative care worldwide?" In: Global atlas of palliative care at the end of life.
49. Geneva: World Health Organization and Worldwide Palliative Care Alliance; 2014.
50. NCCN Palliative Care 2014
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
51. "GSF Prognostic Indicator Guidance" - The National GSF Centre's guidance for clinicians to support earlier recognition of patients nearing the end of life. September 2011
<http://www.goldstandardsframework.org.uk/Resources/Gold%20Standards%20Framework/General/Prognostic%20Indicator%20Guidance%20October%20201>

- 1.pdf (last accessed january 2013).
52. Grandi Insufficienze d'Organo "End Stage": Cure intensive o cure palliative? "Documento Condiviso per una pianificazione delle scelte di cura. (http://www.personaedanno.it/attachments/article/43202/INSUFFICIENZE_CRONICHE_END_STAGE.pdf).
 53. Gomez-Batiste X. Et al: Identifying needs and improving palliative care of chronically ill patients: a community-oriented, population-based, public-health approach, *Curr. Opin. Support Palliat.Care* 2012; 6:371-78.
 54. Masso M, Allingham SF, Banfield M et al.: Palliative Care Phase: Inter-rater reliability and acceptability in a national study. *Palliat Med* 2015; 29: 22-30.
 55. Introducing the Outcome Assessment and Complexity Collaborative (OACC) Suite of Measures, A Brief Introduction.
 56. Witt J, Murtagh FEM, de Wolf-Linder S, Higginson IJ, Daveson BA (<http://www.kcl.ac.uk/lsm/research/divisions/cicelysaunders/attachments/Studies-OACC-Brief-Introduction-Booklet.pdf>).
 57. Quill TE and Abernethy AP.: Generalist plus Specialist Palliative Care – Creating a More Sustainable Model. *N Engl J Med* 2013: 28: 1173-5.
 58. Mayo Clin Proc. August 2013; 88(8):859-865 n <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.020> www.mayoclinicproceedings.org.
 59. E. Bruera, D. Hui - Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 28, 25:4013-4017, 2010
 60. Agenas Glossario - link per la consultazione on-line: <http://agenas-buonepratiche-cp.it/survey/glossario.faces>.
 61. Greer JA, Jackson VA, Meier DE et al.: Early Integration of Palliative Care Services With Standard Oncology Care for Patients With Advanced Cancer, *CA Cancer J Clin* 2013; 63:349-363.
 62. Murtagh F: Can palliative care teams relieve some of the pressure on acute services? All the evidence points that way; commissioners take note - *BMJ* 2014;348:g3693 doi: 10.1136/bmj.g3693 (Published 6 June 2014).
 63. Gamondi C, Larkin P and Payne S: Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education - part 1. *Eur J Palliat Care* 2013; 20: 140-5.
 64. Smith TJ, Hillner BE: Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011:364; 2060-65.
 65. Hui D, Kim SH, Kwon JH, et al: Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center.
 66. *Oncologist* 17:1574-1580, 2012
 67. Bruera E and Sweeney C: Palliative care models: International perspective. *J Palliat Med* 5:319-327, 2002

68. Zagonel V, Galliano A: Il sistema oncologia a cura di Luisa Fioretto e Giampiero Fasola Edizioni Giovanni Fioriti s.r.l. 2015
69. Partridge AH, Seah DSE, King T et al.: Developing a Service Model That Integrates Palliative Care Throughout Cancer Care: The Time Is Now. *J Clin Oncol* 32: 3330- 3336, 2014.
70. Zagonel V, Cavanna L, Cetto G et al.: The medical oncologist's role in palliative care: AIOM's position. *Tumori* 95(6):652-4, 2009
71. Raccomandazioni Aiom 2013 sulle cure simultanee in Oncologia. Consensus Conference AIOM 2013
72. Turriziani A.: Terapie di supporto, cure palliative e oncologia: un contributo alla chiarezza. *Rivista Italiana Cure Palliative*, vol. 14, n. 2-2012, pp 5-8.
73. Engel GL: The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-136.
74. Stewart M: Towards a global definition of patient centered care. *BMJ* 2001; 322: 444-445.
75. Wetzels R, Geest TA, Wensing M et al.: GPs' views on involvement of olderpatients: an European qualitative study.
76. Stewart M, Brown JB, Weston WW et al.: Patient-centered medicine. Transforming the clinicalmethod. SAGE Publication, London 1995.
77. Fontanesi S, Goss C, Rimondini M: Come coinvolgere il paziente nelle decisioni che riguardano la salute. *Strategie comunicative. Recenti Prog Med* 2007; 98: 611-618.
78. Astrow AB, Popp B: The palliative care information act in real life. *N Engl J Med* 2011;364(20):
79. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JAC, and van der Heide A: The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Pall Med* 2014; 28: 1000-1025.
80. Council of Europe. Guide on the decision-making process regarding medical treatment in end-of-life situations (2014) http://csc.ceceurope.org/fileadmin/filer/csc/Ethics_Biotechnology/CoE_FDV_Guide_Web_e.pdf (last accessed February 2015)
81. Stiefel F, Barth J, Bensing J et al.: Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. *Ann Oncol* 2010;21:204-7.
82. Numico G, Anfossi M, Bertelli G et al.: The process of truth disclosure: an assessment of the results of information during the diagnostic phase in patients with cancer. *Ann Oncol* 2009;20:941-5.
83. Gori S, Greco MT, Catania C et al.: AIOM Group for the Informed Consent in Medical Oncology- A new informed consent form model for cancer patients: Preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) IN Patient Education and Counseling journal homepage: www.elsevier.co/locate/pateducou.
84. Bakitas M, Bishop MF, Caron P, et al.: Developing successful of cancer palliative care service. *Semin Oncol Nurs* 26: 266-284, 2010
85. Huskisson EC: Measurement of pain *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31
86. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R et al.: What is the value of

- the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcome in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1480-501.
87. Sigurdardottir KR, Kaasa S, Rosland JH et al.: The European Association for Palliative Care basic dataset to describe a palliative care cancer population: Results from an international Delphi process *Palliat Med*. 2014 Feb 6;28(6):463-473.
 88. Simon ST, Higginson IJ, Harding R et al.: Enhancing patient-reported outcome measurement in research and practice of palliative and end-of-life care. *Support Care Cancer*. 2012 Jul;20(7):1573-8.
 89. Harding R, Simon ST, Benalia H et al.: The PRISMA Symposium 1: outcome tool use. Disharmony in European outcomes research for palliative and advanced disease care: too many tools in practice. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Oct;42(4):493-500.
 90. Bausewein C, Le Grice C, Simon S et al.: The use of two common palliative outcome measures in clinical care and research: a systematic review of POS and STAS. *Palliat Med*. 2011 Jun;25(4):304-13.
 91. Parikh RB, Kirch RA, Brawley OW Advancing a quality of life agenda in cancer advocacy. Beyond the war metaphor *JAMA Oncology* 2015 1: 423
 92. Quill TE, Abernethy AP Generalist plus specialist palliative care-creating a more sustainable model. *N Engl J Med*. 2013 368(13):1173-5.
 93. Hui D, Kim YJ, Park JC, et al: Integration of Oncology and Palliative Care: A Systematic Review. *Oncologist* 20:77-83, 2015
 94. Bainbridge D, Brazil K, Krueger P, et al: A proposed systems approach to the evaluation of integrated palliative care.
 95. *BMC palliative care* 9: 8, 2010.
 96. Hui D, Bansal S, Strasser F et al.: Indicators of Integration of Oncology and Palliative Care Programs: An International Consensus. *Ann Oncol*. 2015 Jun 18. pii: mdv269.