



CeVEAS

Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria

G.L.I.C.O.

Gruppo di Lavoro Interaziendale Coordinamento Oncologico

**Linee Guida Clinico-Organizzative
per la Diagnosi ed il Trattamento
del Carcinoma Mammario
per la Provincia di Modena**



INDICE

Le motivazioni di queste linee guida	5
Obbiettivo ed ambiti della linea guida	5
Metodologia di lavoro	6
Componenti del GLICO	6
Componenti del gruppo di lavoro sul carcinoma mammario	7
Classificazione dei livelli di prova	7
Classificazione della forza delle raccomandazioni	7
Sintesi delle principali raccomandazioni	9
 <i>Parte Prima - Linee Guida Clinico-Organizzative</i>	 15
1. Informazione alla paziente e aspetti psico-sociali	15
2. Come assicurare una diagnosi rapida, tempestiva ed accurata	18
3. La terapia del carcinoma mammario	22
3.1 La terapia chirurgica	22
3.2 La radioterapia	26
3.3 La terapia medica	29
4. Carcinoma in situ	39
5. Il Follow-up	44
6. Linee guida cliniche ed attività di formazione ed aggiornamento permanente	47
7. Modalità di implementazione delle linee-guida	50
8. Bibliografia essenziale	51
 <i>Parte Seconda - Indicazioni di comportamento pratico</i>	 53
1. Informazioni alla paziente	53
2. Procedure di stadiazione dei carcinomi mammari	54
3. Trattamento dei campioni citologici ed anatomo-patologici	56
4. Indicazioni specifiche al tipo di chirurgia	64
5. Tecniche di radioterapia	67
6. Raccomandazioni pratiche per la terapia medica	68

LE MOTIVAZIONI DI QUESTE LINEE-GUIDA

Nel 1999 le due Aziende Sanitarie Modenesi hanno costituito il Gruppo di Lavoro Interaziendale per il Coordinamento Oncologico (GLICO) allo scopo di armonizzare i profili assistenziali ed i requisiti organizzativi dei presidi che operano nel territorio provinciale.

La preparazione di una linea-guida sugli aspetti clinici e le implicazioni organizzative del management delle pazienti affette da tumore della mammella è il primo compito che il GLICO si è dato.

Dopo circa un anno di lavoro da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare la linea-guida viene presentata e diffusa tra tutti gli operatori sanitari che operano in campo oncologico nei presidi sanitari della provincia di Modena.

Entro i primi mesi del 2001 la linea guida dovrà venire discussa in tutti i presidi che prendono in carico pazienti affette da tumori del seno e ne sarà formalmente implementata l'applicazione.

Nei primi mesi del 2002 verrà realizzato uno studio retrospettivo di valutazione del grado di applicazione delle raccomandazioni principali contenute nella linea guida ed un'indagine campionaria su pazienti diagnosticate ed operate nel corso del 2001 per valutare la soddisfazione circa l'informazione e l'assistenza ricevuta.

Sono molte le linee-guida esistenti a livello nazionale ed internazionale sul management delle pazienti affette da tumore della mammella. Mentre rispetto alle raccomandazioni di carattere più strettamente clinico questa linea-guida prodotta dal GLICO si basa sulle migliori prove scientifiche di efficacia, uno sforzo particolare nella formulazione delle raccomandazioni e soprattutto nella gradazione della loro "forza" è stata fatta per tenere conto delle effettive possibilità offerte dal contesto organizzativo assistenziale locale.

Per ogni capitolo principale di questa linea-guida (informazione, diagnosi, terapia chirurgica, radiante e medica, follow-up e trattamento della malattia in fase avanzata) sono stati inoltre esplicitati i benefici ottenibili attraverso l'aderenza ai comportamenti raccomandati e gli indicatori di monitoraggio necessari per gli studi di audit che, annualmente, cercheranno di descrivere il grado di applicazione delle raccomandazioni.

OBBIETTIVO ED AMBITI DELLA LINEA GUIDA

L'obiettivo principale di questa linea guida è di ridurre la variabilità dei comportamenti assistenziali e migliorare la qualità e l'appropriatezza dell'approccio diagnostico-terapeutico per le donne affette da carcinoma mammario della provincia di Modena. Da questo punto di vista, questa linea guida si occupa prevalentemente delle donne che si rivolgono alla struttura sanitaria con segni e sintomi attribuibili a patologia neoplastica mammaria, e identifica gli interventi di provata efficacia relativamente a terapia chirurgica, radiante e medica - in fase sia di malattia precoce che avanzata - ed al follow-up. Non sono invece oggetto di questa linea guida la problematica dello screening di popolazione - per il quale esiste già una linea guida regionale con la quale questo documento è stato confrontato - e quella delle cure palliative.

METODOLOGIA DI LAVORO

Il gruppo di lavoro ha operato sulla base dell'analisi delle principali linee-guida esistenti sull'argomento (identificate sia su segnalazione dei partecipanti sia tramite ricerca sui siti Internet delle principali Agenzie di Valutazione delle Tecnologie Internazionali) e della letteratura identificata attraverso la banca dati Medline, integrata dalle informazioni disponibili sulla Cochrane Library. La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata al luglio 1999 e le referenze successivamente considerate sono state aggiunte quando suggerite singolarmente da singoli componenti del gruppo di lavoro.

Attraverso incontri multidisciplinari dedicati ai singoli argomenti affrontati nella linea guida (valutazione e procedure diagnostiche invasive; trattamento dei carcinomi in situ; terapia chirurgica dei tumori infiltranti; radioterapia; terapia medica in fase adiuvante e nella malattia avanzata) sono state identificate e concordate le raccomandazioni principali dopo aver esaminato il contenuto delle principali linee-guida, gli studi più rilevanti (classificati sulla base dello schema di valutazione metodologica di seguito riportato) e dopo aver discusso l'esperienza personale dei componenti del gruppo di lavoro e le ipotizzate implicazioni organizzative delle diverse raccomandazioni.

Il gruppo di lavoro s'impegna a valutare la necessità di modifiche o integrazioni al documento nel Gennaio 2002. Fino a tale data questo documento è da ritenersi valido a meno che il gruppo di lavoro non ritenga necessari aggiornamenti.

La redazione di questo documento è stata curata da Antonio Frassoldati, Giuseppe Longo e Alessandro Liberati.

In una fase iniziale del lavoro ha collaborato al gruppo Lucio Patoia in forza al CeVEAS fino all'ottobre 1999.

REVISIONE ESTERNA

Una versione precedente di questo documento è stata analizzata e commentata dai seguenti revisori esterni al GLICO: Dino Amadori, Stefano Ciatto, Luca Cionini, Carlo Confalonieri, Roldano Fossati, Cristiana Sessa. A seguito delle loro osservazioni sono state apportate modifiche. Copia delle osservazioni formulate per esteso da questi Revisori è disponibile su richiesta presso il centro di coordinamento GLICO.

COMPONENTI DEL GLICO:.....

F. Artioli, M. Balli, M. Bertolani, A.M. Cenci, G. Curci, M. Dall'Olmì, C. Di Gregorio, M. Federico, A. Frassoldati, A. Liberati, G. Longo, A. Maiorana, G. Masellis, G. Natalini, G. Partesotti, A.M. Pietrantonio, R. Romagnoli, M. Saviano, V. Silingardi, M. Stancari, G. Torelli.

COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO SUL CARCINOMA MAMMARIO

- Dott. Fabrizio Artioli • Day-Hospital Oncologico - Carpi • Azienda USL Modena
- Dott. Mario Balli • Radioterapia Oncologia • Azienda Policlinico Modena
- Dott.ssa Carmela DiGregorio • Anatomia Patologica - Carpi • Azienda USL Modena
- Dott. Guido Ficarra • Anatomia Patologica • Modena
- Dott. Antonio Frassoldati • Oncologia Medica • Azienda Policlinico Modena
- Dott. Sergio Guaitoli • Chirurgia III, Azienda Policlinico Modena
- Dott.ssa M.Grazia Lazzaretti • Chirurgia, Ospedale Civile Modena • Azienda USL Modena
- Prof. Alessandro Liberati • Università di Modena e Reggio Emilia e Ce.V.E.A.S.
- Dott. Giuseppe Longo • Dip. Medicina Interna • Azienda Policlinico Modena
- Dott. Giulio Mandolini • Radioterapia Oncologica • Azienda Policlinico Modena
- Dott. Gianni Natalini • Chirurgia III • Azienda Policlinico Modena

CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PROVA

- | | |
|--------------------------|--|
| Prove di tipo I | Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati. |
| Prove di tipo II | Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato. |
| Prove di tipo III | Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi. |
| Prove di tipo IV | Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. |
| Prove di tipo V | Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo. |
| Prove di tipo VI | Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida. |

CLASSIFICAZIONE DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI ..

La decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori compresi la qualità delle prove scientifiche a favore o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

Quando una particolare raccomandazione è sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, e gli altri tipi di considerazione sopra menzionati non rappresentano un ostacolo importante alla loro applicazione, allora la raccomandazione è stata classificata con la lettera "**A**" che sta ad indicare una forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico.

Quando si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura

o intervento debba sempre essere raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata, la forza della raccomandazione è stata classificata come di livello **“B”**.

La classificazione di una raccomandazione con il livello **“C”** è stata invece utilizzata quando esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.

Di converso le raccomandazioni sono state classificate come **“D”** o **“E”** quando si è ritenuto di dover, rispettivamente, sconsigliare o fortemente sconsigliare l'esecuzione della procedura.

Come detto, la classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione **A, B, C, D, E** non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo **B**, o anche **C**, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità ed impatto della procedura.

Analogamente in alcuni casi selezionati il gruppo ha ritenuto di assegnare alla raccomandazione il grado **“A”** pur in assenza di prove di tipo I o II, quando il contenuto della raccomandazione riguardava problemi usualmente non affrontati con disegni di studio randomizzati (ad esempio, informazioni da fornire alla paziente relativamente a diagnosi e trattamento).

SINTESI DELLE PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A** Comportamento o intervento fortemente raccomandato
- B** Comportamento o intervento raccomandato
- C** Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto
- D** Comportamento o intervento da non raccomandare
- E** Comportamento o intervento da disincentivare

INFORMAZIONE

RACCOMANDAZIONI **A**

Garantire una informazione completa relativamente alla diagnosi ed alla terapia e assicurare che la paziente abbia sempre un unico referente nelle diverse fasi dell'iter diagnostico o terapeutico.

TEMPESTIVITÀ E APPROCCIO DIAGNOSTICO

RACCOMANDAZIONI **A**

La valutazione diagnostica deve essere basata sull'esecuzione del triplo test.

RACCOMANDAZIONI **B**

L'iter diagnostico dovrebbe essere completato entro dieci giorni dalla prima visita.

Nei casi di citologia insufficiente o negativa, in presenza di forte sospetto clinico-mammografico, dovrebbe essere considerata una biopsia chirurgica o, ove possibile, una core-biopsy.

RACCOMANDAZIONI **E**

RMN, PET e scintigrafia mammaria non devono essere utilizzati come strumenti diagnostici routinari.

TERAPIA CHIRURGICA DEL CARCINOMA INFILTRANTE

RACCOMANDAZIONI (A)

Nelle pazienti con tumore primario di dimensioni inferiori a 3 cm. deve essere garantita la possibilità di scelta tra intervento conservativo, seguito da radioterapia, e mastectomia.

L'esame dei linfonodi ascellari deve essere sempre eseguito.

RACCOMANDAZIONI (B)

In presenza di tumore di dimensioni maggiori di 3 cm. la paziente deve essere informata della possibilità di eseguire una chemioterapia primaria allo scopo di rendere la lesione suscettibile di intervento chirurgico conservativo.

Nelle forme localmente avanzate ed in quelle infiammatorie il primo approccio terapeutico deve essere sempre chemioterapico riservando il trattamento locale a fasi successive.

RACCOMANDAZIONI (E)

La mastectomia radicale secondo Halsted non deve mai essere eseguita.

La tecnica del linfonodo "sentinella" non deve essere eseguita al di fuori di studi clinici documentati e formalizzati su protocolli scritti.

RADIOTERAPIA

RACCOMANDAZIONE (A)

In pazienti con tumori infiltranti T3 e T4 e con margini di resezione positivi o dubbi deve essere eseguita una radioterapia sulla parete toracica anteriore

In pazienti con metastasi ascellari in più di 3 linfonodi deve essere eseguita una radioterapia sulla parete toracica e sui linfonodi sovraclaveari.

Il trattamento radioterapico deve essere programmato al momento della scelta del trattamento adiuvante ed iniziato entro 4 mesi in assenza di chemioterapia e al massimo entro 6 mesi se la paziente è stata sottoposta a chemioterapia adiuvante.

TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

RACCOMANDAZIONI (A)

Nelle donne con recettori positivi, tranne quelle a basso rischio di recidiva, deve sempre essere prescritto un trattamento con tamoxifene per 5 anni.

Nelle donne con alto rischio di recidiva deve essere offerto un trattamento chemioterapico che, in presenza di recettori positivi, dovrà essere seguito da endocrinoterapia.

Nelle donne in premenopausa con recettori positivi e con rischio intermedio o alto di recidiva non sottoposte a chemioterapia, deve essere considerata la soppressione ovarica.

I regimi di polichemioterapia (CMF per una durata non superiore a 6 cicli e AC non superiore a 4 cicli) devono essere preferiti a quelli di monochemioterapia.

Nelle donne in terapia con tamoxifene deve essere indagato ogni sanguinamento vaginale.

RACCOMANDAZIONI (B)

Nelle pazienti con recettori negativi, anche in assenza di altri fattori prognostici sfavorevoli, può essere considerato un trattamento chemioterapico.

Nelle donne a rischio intermedio, oltre ad un trattamento con tamoxifene, può essere considerato un trattamento chemioterapico.

RACCOMANDAZIONI (C)

Nelle pazienti a basso rischio di recidiva in presenza di recettori positivi può essere considerato l'impiego del tamoxifene.

RACCOMANDAZIONI (E)

Nelle pazienti a basso rischio di recidiva non deve essere prescritto il trattamento chemioterapico.

TERAPIA MEDICA COME APPROCCIO PRIMARIO

RACCOMANDAZIONE (A)

I regimi impiegati devono contenere antracicline.

In caso di recidiva loco-regionale la asportazione chirurgica deve puntare alla radicalità e deve essere considerata una radioterapia sui campi sede della recidiva, se non precedentemente trattati.

TERAPIA DELLE RECIDIVE A DISTANZA

ORMONALE

RACCOMANDAZIONI (A)

Nelle pazienti con lungo intervallo libero, malattia limitata a tessuti molli oppure all'osso, e positività per i recettori ormonali deve essere utilizzata una terapia ormonale (tamoxifene, nuovi inibitori delle aromatasi, progestinici).

RACCOMANDAZIONI (B)

Nelle donne in premenopausa si può considerare la soppressione della funzione ovarica.

CHEMIOTERAPIA

RACCOMANDAZIONI (A)

Nelle pazienti nelle quali non è indicato l'impiego di regimi contenenti antracicline deve essere considerato un trattamento con taxani.

RACCOMANDAZIONI (B)

Il trattamento deve basarsi su regimi di polichemioterapia contenenti antracicline.

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DUTTALE IN SITU

RACCOMANDAZIONI (A)

Il trattamento deve mirare all'eradicazione completa della lesione e deve essere discusso con la paziente.

La scelta del tipo di chirurgia e dell'eventuale impiego di trattamenti post-chirurgici deve essere basata sulla valutazione dei seguenti fattori prognostici: stato dei margini, necrosi, dimensione e multifocalità.

Dal punto di vista chirurgico devono essere mantenuti margini liberi, possibilmente $\geq 10\text{mm}$.

RACCOMANDAZIONI (B)

Se i margini liberi sono $< 10\text{mm}$ dovrebbe essere discusso con la paziente la possibilità di un secondo intervento.

Dopo trattamento chirurgico conservativo tutte le pazienti dovrebbero essere sottoposte a radioterapia.

RACCOMANDAZIONI (C)

Un trattamento con tamoxifene può essere considerato in presenza di multifocalità, recidiva o familiarità.

RACCOMANDAZIONI (E)

Non deve essere eseguito lo svuotamento del cavo ascellare.

TRATTAMENTO CARCINOMA LOBULARE IN SITU

RACCOMANDAZIONI (A)

Il trattamento prevede la sola asportazione della lesione senza svuotamento del cavo ascellare.

In queste pazienti è indicato un programma di follow-up.

RACCOMANDAZIONI (E)

In queste pazienti non deve essere eseguita una radioterapia.

FOLLOW-UP

RACCOMANDAZIONI (A)

Al termine del trattamento primario le pazienti devono essere informate della necessità di controlli periodici.

I programmi di follow-up devono essere basati su visite cliniche periodiche e sull'esecuzione di una mammografia annuale.

RACCOMANDAZIONI (B)

I centri che hanno eseguito il trattamento primario dovrebbero assicurarsi che i medici curanti delle pazienti siano adeguatamente informati sui motivi dell'impostazione del programma di follow-up.

Laddove utile e possibile il medico curante della paziente potrebbe essere direttamente coinvolto dall'equipe oncologica nell'esecuzione del follow-up.

RACCOMANDAZIONI (E)

Non devono essere routinariamente eseguiti esami diagnostici strumentali in assenza di sintomi o indicazioni cliniche.

1. INFORMAZIONE ALLA PAZIENTE E ASPETTI PSICO-SOCIALI

DEFINIZIONE

Scoo dell'informazione è fornire alle pazienti gli strumenti per comprendere le motivazioni, le potenzialità ed i rischi delle procedure diagnostico-terapeutiche proposte dai curanti allo scopo di poter partecipare in prima persona alle decisioni. Obiettivo ulteriore dell'informazione è aumentare l'aderenza alle procedure diagnostico-terapeutiche.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A

 Deve essere mantenuto un buon livello di comunicazione con la paziente, in quanto esso riduce l'ansia e migliora il benessere psicologico valutato anche molti mesi dopo la diagnosi.

Prove di tipo I

A

 In ogni fase della malattia (diagnosi, terapia chirurgica, terapia medica e radioterapica) la paziente deve avere un referente con cui parlare e da cui avere le informazioni necessarie.

Prove di tipo VI

La comunicazione con due o più referenti, aumentando il grado di eterogeneità della comunicazione, aumenta il rischio di ansia e angoscia.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

Questa raccomandazione è stata formulata conoscendo le difficoltà di poter avere, nell'immediato, un referente unico per tutto l'iter della malattia, che dovrebbe peraltro rappresentare la condizione ottimale.

A Le pazienti dovrebbero essere sempre informate dei limiti delle tecniche diagnostiche, quando più accertamenti si rendono necessari.

Prove di tipo VI

A La paziente deve essere informata delle possibilità di scelta tra diversi tipi di intervento chirurgico, negli aspetti demolitivi e ricostruttivi, e invitata a partecipare alla scelta.

Prove di tipo III

Tale scelta deve essere compiuta considerando anche il valore psicologico della mammella nello schema corporeo della donna al fine di evitare conseguenze psicologiche negative legate alla esecuzione di interventi inutilmente mutilanti. La partecipazione alla scelta può ridurre i problemi psicologici nei 12 mesi successivi all'intervento.

A Le opzioni di trattamento medico devono essere adeguatamente discusse con la paziente, in rapporto ai benefici ipotizzabili.

Prove di tipo VI

Questo si riferisce al possibile impatto dei trattamenti sulla sopravvivenza globale e libera da malattia (nel caso della terapia adiuvante) e sul miglioramento della qualità di vita (nel caso di terapie per la malattia metastatica). In caso di chemioterapia primaria, in particolare, deve essere discusso con la paziente il significato del trattamento, in rapporto alle referenze per interventi di chirurgia conservativa.

BENEFICI ATTESI

- Riduzione dell'ansia della paziente relativa alle incertezze suscitate dall'ipotesi di malattia, o dalle possibili sofferenze indotte dai trattamenti.
- Miglioramento dell'informazione riguardante i tempi di attesa per l'esecuzione e per il risultato delle indagini programmate.
- Miglioramento della completezza dell'informazione ricevuta relativamente a diagnosi e terapia necessarie.
- Miglioramento della soddisfazione per l'assistenza ricevuta.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Gradimento del tipo di informazione ricevuta dalla paziente.
- Qualità (validità, chiarezza e consistenza) del materiale informativo scritto predisposto dalle singole unità operative.
- Numero e tipologia di reclami e delle motivazioni degli stessi evitabili con una diversa informazione.
- Numero di pazienti che richiedono colloqui supplementari.
- Numero di pazienti che richiedono appoggio psicologico.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

Per rispondere alla corretta domanda di informazione, si ritiene necessario disporre di:

- *Spazio adeguato e confortevole* (per colloqui). Deve essere evitata la pratica di dare informazioni in situazioni non consone (corridoi, sale di attesa, ecc).
- *Tempo a disposizione*. Ogni medico deve fornire una propria disponibilità oraria per le procedure di informazione.
- *Personale dedicato*. La identificazione di personale non medico (in particolare infermieristico), adeguatamente formato, permetterebbe di aumentare le possibilità di informazione, e probabilmente anche di ridurre la dipendenza dal medico.
- *Materiale divulgativo*. Sarebbe necessario preparare opuscoli, di facile lettura, illustrati, riguardanti le diverse fasi del processo diagnostico e terapeutico.
- *Psicologo di riferimento*, cui indirizzare la paziente nel caso di richiesta della stessa. Il servizio di consulenza psicologica dovrebbe comunque essere offerto a tutte le pazienti, anche mediante opuscoli che ne spieghino la dinamica.
- *Creazione di un nucleo* per la valutazione della qualità della informazione fornita, con la partecipazione di medici, paramedici, psicologi e pazienti che hanno già avuto esperienza di malattia e familiari.

2. COME ASSICURARE UNA DIAGNOSI RAPIDA, TEMPESTIVA ED ACCURATA

DEFINIZIONE

Il fine del processo diagnostico è assicurare il completamento degli accertamenti con il minor disagio per la paziente, in termini di numero di visite e di procedure, loro attendibilità e tempo d'attesa prima del trattamento definitivo.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

B  Le fasi di accertamento diagnostico dovrebbero essere completate nel minor tempo possibile (tendenzialmente entro 10 giorni) poiché generano ansia nella paziente in attesa del risultato.

Prove di tipo V

LESIONI PALPABILI (accertamento su sospetto clinico)

A  La valutazione di una paziente con una tumefazione mammaria palpabile o con una alterazione sospetta della obiettività mammaria deve essere effettuata tramite esame clinico, tecniche per immagini ed esame citologico (approccio denominato “triplo test”).

Prove di tipo III

B  Nel caso il campione citologico ottenuto mediante agoaspirato risulti insufficiente (C1 –vedi sezione anatomo-patologica), o negativo (C2), può essere considerata, in presenza di forte sospetto clinico-mammografico, la

Prove di tipo V

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

esecuzione di una biopsia chirurgica o, laddove possibile, una “core-biopsy”.

B  Nel caso di citologia dubbia (C3, C4) o positiva (C5) dovrebbe essere considerato un trattamento chirurgico definitivo, attuando una valutazione istologica intraoperatoria laddove sia presente un servizio di anatomia patologica.

Qualora non sia disponibile in sede un servizio di anatomia patologica può essere considerata accettabile anche una procedura in due tempi (nodulectomia – chirurgia definitiva). Questa raccomandazione è stata formulata tenendo conto del fatto che nella provincia di Modena non tutti i centri dispongono di un servizio di anatomia patologica.

Prove di tipo V

B  In caso la lesione sia superiore ai 3 cm, e qualora la paziente venga considerata candidata a trattamento chemioterapico preoperatorio (vedi Capitolo Terapia Medica), è sufficiente eseguire una core-biopsy.

Prove di tipo VI

E  Risonanza magnetica, tomografia ad emissione di positroni (PET) e scintigrafia mammaria non devono essere usate come strumenti diagnostici di routine.

Prove di tipo III

LESIONI NON PALPABILI (riscontro casuale)

Si tratta di lesioni che possono essere scoperte da una mammografia effettuata in un programma di screening o per altri motivi. Lo scopo delle procedure diagnostiche deve essere quello di definire il loro significato

A  In presenza di lesione non palpabile, ma con caratteristiche sospette alla mammografia, deve essere eseguito un agoaspirato su guida stereotassica oppure sotto guida ecografica.

Nel caso in cui la lesione sia costituita da un insieme di microcalcificazioni inferiori a 2 cm, o nei casi di distorsione parenchimale, è ipotizzabile il ricorso a tecniche biotiche stereotassiche.

Prove di tipo III

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

B Qualora l'esito della citologia sia inadeguato (C1 – vedi sezione anatomo-patologica) può essere considerata la ripetizione del prelievo.

In presenza di un ulteriore referto inadeguato è opportuno ricorrere ad una biopsia diagnostica ottenibile con tecnica escissionale, previo marcatura dell'area sospetta, o con microbiopsie sotto guida stereotassica.

Prove di tipo VI

B Qualora l'esito della citologia sia negativo (C2), in presenza di un forte sospetto radiologico, è consigliata una verifica istologica.

Prove di tipo VI

B Qualora l'esito della citologia sia dubbio (C3 o C4) può essere considerata una verifica istologica.

Prove di tipo VI

B Qualora l'esito della citologia sia positivo (C5), ma non sia certa la natura infiltrante della neoplasia, può essere considerata l'esecuzione di una biopsia.

Prove di tipo VI

B Il pezzo bioptico deve essere sottoposto a controllo radiografico per confermare che tutte le anomalie mammografiche siano state rimosse.

Il referto deve essere allegato alla documentazione clinica e deve riportare la presenza nel pezzo asportato della lesione inizialmente documentata, la presenza delle microcalcificazioni e la collocazione della lesione rispetto al tessuto asportato.

Prove di tipo V

BENEFICI ATTESI

- Riduzione del numero di procedure diagnostiche inefficaci
- Riduzione del numero di falsi negativi delle procedure
- Riduzione del ritardo diagnostico

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Frequenza di utilizzo del triplo-test
- Tempo intercorso tra esecuzione esame cito/istologico e refertazione
- Tempo intercorso tra richiesta della prima visita specialistica e/o primo esame strumentale (richiesto per sospetto di neoplasia) e diagnosi definitiva.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Assicurare la presenza delle apparecchiature necessarie (mammografo, ecografo, stereotassi)
- Prevedere la possibile necessità di agoaspirato nella stessa seduta
- Prevedere percorso diretto e rapido per sedute biotiche complesse
- Presenza dell'anatomo-patologo per valutazione della adeguatezza del prelievo
- Rendere disponibili le strutture e le competenze tecniche necessarie alla esecuzione della core biopsy diagnostica
- Disponibilità del risultato citologico entro 3 giorni
- Per lesioni > 3 cm di diametro, percorso per visita oncologica per possibile terapia primaria
- Per biopsie chirurgiche: disponibilità di sedute operatorie
 - Se in unico tempo: valutazione intraoperatoria della diagnosi.
 - Se in due tempi: risultato istologico entro 3 giorni e procedura definitiva entro 10 giorni
- Assicurare la valutazione radiologica del pezzo operatorio: disponibilità di tecnico radiologo, apparecchio e radiologo per lettura dell'esame, in rapporto alle sedute operatorie.

3. LA TERAPIA DEL CARCINOMA MAMMARIO

3.1 LA TERAPIA CHIRURGICA

DEFINIZIONE

Lo scopo del trattamento chirurgico dei tumori infiltranti della mammella è ottenere un controllo locale della malattia, nella speranza che ciò si traduca anche in una sua definitiva eradicazione. La terapia chirurgica comprende la rimozione completa della lesione neoplastica e la asportazione dei linfonodi ascellari omolaterali.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

B  L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro 15 giorni dalla diagnosi definitiva.

Prove di tipo VI

A  Nelle pazienti con tumore primario di dimensioni inferiori a 3 cm, il medico deve informare la paziente che l'intervento di mastectomia e quello di chirurgia conservativa seguito da radioterapia forniscono analoghi risultati per quanto riguarda la sopravvivenza globale.

Prove di tipo I

E  Interventi chirurgici inutilmente mutilanti, quali la mastectomia radicale sec. Halsted e la mastectomia allargata o super-allargata, non devono essere eseguiti.

Prove di tipo I

Questi interventi non forniscono vantaggi in termini di sopravvivenza ed aumentano la incidenza di sequele chirurgiche.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A

 La asportazione del tumore deve essere sempre completa.

Tale radicalità non deve necessariamente essere ottenuta con mastectomia, se le dimensioni mammarie lo consentono e se non vi sono segni di carcinoma in situ estensivo.

Prove di tipo III

B

 Se la paziente è stata trattata con chirurgia conservativa ed il tumore infiltra i margini, o è in stretta prossimità degli stessi, dovrebbe essere considerato un secondo intervento per garantire la radicalità chirurgica.

Prove di tipo III

B

 Nei casi in cui l'unico criterio indicativo per la mastectomia sia rappresentato dalle dimensioni, il medico dovrebbe informare la paziente della possibilità di eseguire un trattamento di chemioterapia primaria (o neo-adiuvante).

Questo nel tentativo di riportare le dimensioni del tumore a quelle indicate per trattamenti conservativi.

Prove di tipo II

B

 Nelle forme localmente avanzate e nelle forme infiammatorie (T4 o N2), il primo approccio terapeutico dovrebbe essere sempre chemioterapico riservando il trattamento locale a fasi successive.

Prove di tipo III

A

 Per poter definire correttamente lo stadio di malattia deve essere eseguito l'esame dei linfonodi del cavo ascellare.

Prove di tipo II

B

 Dovrebbero essere valutati i tre livelli linfonodali, con l'intento di ottenere almeno 10 linfonodi.

Prove di tipo V

E

 La tecnica del "linfonodo sentinella" non deve essere eseguita al di fuori di studi clinici documentati e formalizzati su protocolli scritti.

Malgrado la rapida diffusione della metodica, essa deve essere considerata ancora sperimentale.

Prove di tipo VI

BENEFICI ATTESI

- Riduzione del numero di interventi conservativi o radicali inappropriati.
- Contenimento del tasso di recidive locali entro il 5% a 10 anni.
- Riduzione del numero di re-interventi per margini infiltrati.
- Maggiore coinvolgimento della paziente nella decisione relativa al tipo di intervento chirurgico.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Valutazione dell'appropriatezza del tipo di intervento chirurgico.
- Intervallo tra diagnosi definitiva ed intervento chirurgico.
- Intervallo tra prima visita chirurgica e intervento.
- Tempi di attesa del referto istologico completo.
- Valutazione numero re-interventi.
- Tempi di attesa per fisioterapia.
- Intervallo tra intervento chirurgico e visita/consulenza oncologica.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Intervallo diagnosi definitiva - intervento chirurgico compreso entro 15 giorni
- Integrazione con radiologo ed oncologo/radioterapista per la definizione del piano terapeutico
- Disponibilità dell'anatomo-patologo per valutazione intraoperatoria della diagnosi.
- Valutazione della possibilità di eseguire una valutazione intraoperatoria dei margini, mediante integrazione delle procedure chirurgiche ed anatomo-patologiche

... IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Disponibilità di un numero sufficiente di sedute operatorie (per garantire la tempestività dell'intervento chirurgico).
- Posizionamento di reperi sul letto tumorale in caso di forte rimodellamento mammario.
- Integrazione con fisioterapista per riabilitazione post-chirurgica.
- Disponibilità di competenze adeguate per il supporto psicologico dopo la chirurgia.

3.2 LA RADIOTERAPIA

DEFINIZIONE

La radioterapia viene erogata dopo il trattamento chirurgico per aumentare il controllo locale della neoplasia. Nella malattia avanzata, la radioterapia viene utilizzata a scopo palliativo, in situazioni particolari.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- | | | |
|---|--|--|
| <div style="background-color: #00AEEF; color: white; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">A</div> | <p> Le donne con tumori infiltranti sottoposte a chirurgia conservativa devono essere sottoposte ad un trattamento radiante sul tessuto mammario residuo.</p> | <div style="background-color: #00AEEF; color: white; padding: 2px 5px; font-size: 0.8em;">Prove di tipo I</div> |
| <div style="background-color: #00AEEF; color: white; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">A</div> | <p> Le donne con tumori infiltranti sottoposte a mastectomia radicale devono essere sottoposte a radioterapia sulla parete toracica anteriore in presenza di: a) tumori superiori a 5 cm di diametro; b) tumori con margini positivi o dubbi; c) tumori T4.</p> <p><i>Tale trattamento si giustifica in quanto esso è in grado di ridurre il rischio di recidiva locale e di mortalità per tumore mammario (ma non la mortalità per tutte le cause).</i></p> | <div style="background-color: #00AEEF; color: white; padding: 2px 5px; font-size: 0.8em;">Prove di tipo II</div> |
| <div style="background-color: #00AEEF; color: white; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">A</div> | <p> Nelle pazienti con metastasi ascellari in più di 3 linfonodi la radioterapia deve essere eseguita, oltre che sulla parete toracica, anche sul cavo ascellare e sui linfonodi sovraclaveari.</p> <p><i>Tale trattamento ha dimostrato di fornire vantaggi in termini di riduzione delle recidive locali.</i></p> <p><i>Particolare attenzione deve essere prestata nelle pazienti che eseguono chemioterapia adiuvante con antracicline, soprattutto se la neoplasia è localizzata nel seno sinistro</i></p> | <div style="background-color: #00AEEF; color: white; padding: 2px 5px; font-size: 0.8em;">Prove di tipo II</div> |
| <div style="background-color: #00AEEF; color: white; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 10px 0;">B</div> | <p> Nelle pazienti con tumore infiltrante dei quadranti interni, può essere considerata l'irradiazione dei linfonodi mammari interni.</p> | <div style="background-color: #00AEEF; color: white; padding: 2px 5px; font-size: 0.8em;">Prove di tipo V</div> |

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A  Il trattamento radioterapico, in assenza di chemioterapia adiuvante, deve essere eseguito entro 4 mesi dall'intervento chirurgico.

Questa raccomandazione è stata formulata, in quanto considerata fattibile nella rovincia di Modena, e nonostante un tempo di attesa di 6 mesi venga considerato accettabile.

Prove di tipo V

B  In caso che le pazienti siano sottoposte a chemioterapia adiuvante, il trattamento radiante dovrebbe essere eseguito al termine della chemioterapia.

Prove di tipo VI

A  Per permettere una corretta programmazione del trattamento è comunque necessario che le pazienti siano sottoposte a valutazione radioterapica già al momento in cui viene formulato il programma di terapia adiuvante.

Prove di tipo VI

C  L'impiego della radioterapia sull'ascella in presenza di massivo interessamento linfonodale o di metastasi extranodali (N2) dovrebbe essere valutato caso per caso, in rapporto ai rischi di recidiva locale e di linfedema.

Prove di tipo III

B  Nei casi in cui il trattamento chirurgico determini un importante rimodellamento della mammella residua, può essere utile che il chirurgo posizioni un repere radio-opaco in corrispondenza del letto operatorio.

Prove di tipo VI

BENEFICI ATTESI

- Riduzione dei tempi di attesa per radioterapia.
- Riduzione dei tassi di recidiva locale, dopo chirurgia conservativa, a livelli simili a quelli ottenuti con mastectomia radicale (entro 5% a 10 anni).
- Riduzione dei tassi di recidiva regionale al di sotto del 30% a 10 anni nei casi con N+ >3, sottoposti a radioterapia su loggia sovraclaveare.
- Riduzione del numero di effetti collaterali locali mediante impiego di tecniche di radioterapia computerizzate.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Valutazione tassi di recidiva loco-regionali a 5 anni.
- Tempi di attesa per radioterapia, dopo completamento chirurgia e/o chemioterapia.
- Tempi di attesa per elaborazione piano di cura.
- Valutazioni delle complicanze polmonari acute e tardive.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Visita della paziente candidata a radioterapia al momento di iniziare il trattamento adiuvante.
- Trasmissione dei dati necessari a definire l'indicazione radioterapica prima della visita radioterapica.
- Disponibilità di tomografia assiale computerizzata RT-plan tridimensionale.
- Disponibilità fisici sanitari per elaborazione piano di cura entro 8 giorni dall'esecuzione della tomografia assiale computerizzata RT-plan.
- Contenimento tempi di attesa: 4 mesi dalla fine della chirurgia o 20-30 giorni dalla fine della chemioterapia.

3.3 LA TERAPIA MEDICA

DEFINIZIONE

La terapia medica viene somministrata con finalità diverse in rapporto allo stato clinico di malattia. Come terapia adiuvante, mira ad aumentare la sopravvivenza delle pazienti. Tale vantaggio deve essere adeguatamente bilanciato con gli effetti collaterali, in rapporto al beneficio assoluto atteso. Come terapia primaria, ha essenzialmente lo scopo di rendere suscettibili di terapia conservativa casi altrimenti candidati a mastectomia. Nella malattia metastatica ha significato prevalentemente palliativo, volto a mantenere una qualità di vita accettabile per il maggior tempo possibile ed al controllo dei sintomi.

3.3.1 LA TERAPIA ADIUVANTE SISTEMICA

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A

 L'opportunità di offrire un trattamento adiuvante deve essere considerata in tutte le pazienti indipendentemente dallo stato linfonodale.

La riduzione del rischio relativo di recidiva e di morte non viene infatti influenzata dallo stato linfonodale, anche se il beneficio assoluto è maggiore nelle pazienti con linfonodi positivi.

Prove di tipo I

E

 Nelle pazienti a basso rischio* di recidiva non deve essere prescritto un trattamento chemioterapico

Prove di tipo I

C

 Nelle pazienti a basso rischio* di recidiva in presenza di recettori ormonali positivi, può essere raccomandato il tamoxifene anche se l'entità del beneficio clinico finora dimostrato è modesta.

Prove di tipo I

*Vedere "Parte Seconda" di questo documento per ulteriori precisazioni.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

B  Nelle pazienti con recettori negativi, anche in assenza di altri fattori prognostici sfavorevoli, dovrebbe essere considerato un trattamento chemioterapico.

Prove di tipo I

A  Nelle donne con recettori positivi, tranne quelle a basso rischio* di recidiva, il trattamento con tamoxifene deve sempre essere consigliato indipendentemente dall'esecuzione di chemioterapia.

Prove di tipo I

B  Nelle donne con rischio* intermedio, oltre ad un trattamento con tamoxifene, dovrebbe essere considerato un trattamento chemioterapico.

Prove di tipo I

A  Nelle donne con alto rischio* di recidiva deve essere offerto un trattamento chemioterapico, seguito da endocrinoterapia in presenza di recettori positivi.

Prove di tipo I

A  Nelle donne in premenopausa con recettori positivi e con rischio* intermedio o alto di recidiva, non sottoposte a chemioterapia, deve essere considerata la soppressione ovarica.

Prove di tipo I

A  I regimi di polichemioterapia devono essere preferiti a quelli di monochemioterapia.

Prove di tipo I

Il regime di polichemioterapia più largamente studiato è il CMF. I regimi contenenti antracicline, rispetto al CMF, sembrano offrire un vantaggio modesto, ma statisticamente significativo in termini di sopravvivenza.

E  Il trattamento chemioterapico non deve essere prolungato oltre i 6 cicli per il regime CMF ed i 4 cicli per il regime AC.

Prove di tipo II

*Vedere "Parte Seconda" di questo documento per ulteriori precisazioni.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- E**  L'impiego dei taxani non è raccomandato nella terapia adiuvante. Prove di tipo II
- A**  Il trattamento con tamoxifene deve essere protratto per 5 anni. Prove di tipo I
- Tale durata di trattamento è risultata in grado di ridurre in modo significativamente maggiore, rispetto ad un trattamento di durata di 2 anni, il rischio di recidiva e di morte. Il trattamento con Tamoxifene per 5 anni è inoltre in grado di ridurre l'incidenza di tumore controlaterale.*
- A**  Nelle donne in terapia con tamoxifene deve essere indagato ogni sanguinamento vaginale Prove di tipo I

BENEFICI ATTESI

- Aumento della appropriatezza dei trattamenti medici.
- Riduzione delle recidive a distanza.
- Aumento della sopravvivenza.
- Riduzione della incidenza di carcinoma mammario controlaterale nelle donne trattate con tamoxifene.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Percentuale di donne candidate a terapia adiuvante effettivamente trattate
- Percentuale di pazienti in terapia adiuvante con tamoxifene trattate per 5 anni.
- Percentuale di pazienti che ricevono polichemioterapia adiuvante sul totale delle donne trattate con chemioterapia
- Percentuale di pazienti in trattamento chemioterapico adiuvante di durata appropriata

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

La terapia adjuvante post-operatoria dovrebbe essere iniziata entro 4-5 settimane. Per ottenere questo risultato è necessario avere:

- Informazioni dai chirurghi circa il tipo, le modalità le eventuali complicanze dell'intervento chirurgico, entro 3 giorni dalla dimissione
- Concordare percorsi per esecuzione delle procedure di stadiazione, prima della visita oncologica
- Disporre dei dati anatomo-patologici entro 10 giorni dall'intervento
- Eseguire un colloquio con la paziente entro 15 giorni dall'intervento
- Definire percorso per colloquio con psicologo per le pazienti che ne facciano richiesta.
- Invio a visita radioterapica, se indicata, prima di iniziare la terapia medica
- Accesso ai Day-Hospital oncologici: informazione sulle strutture e sulle procedure
- Somministrazione del trattamento concordato entro 7 giorni dal colloquio oncologico
- Garanzia della disponibilità dei requisiti logistico-organizzativi
 - Sale di attesa
 - Possibilità di accessi differenziati, per esami, visite , ecc.
 - Numero adeguato di posti letto e di posti poltrona, in ambiente confortevole
 - Ambulatori medici
 - Disponibilità di personale di segreteria e di supporto

Inoltre, è necessario definire procedure standardizzate per:

- Rapporti fra paziente e medico e/o infermiere referente per problemi intercorrenti durante il trattamento
- Rapporti con il medico di medicina generale, relativo ai trattamenti proposti ed alle loro finalità, alle terapie domiciliari, al programma di controlli domiciliari ed ambulatoriali
- Procedure di riesame a fine trattamento

3.3.2 LA TERAPIA MEDICA COME APPROCCIO PRIMARIO

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

TUMORI OPERABILI

B  Nelle donne con carcinoma mammario operabile, ma di dimensioni tali da richiedere una mastectomia, si dovrebbe discutere con la paziente la possibilità di una chemioterapia primaria.

Il trattamento medico pre-operatorio si è dimostrato finora efficace solo nel ridurre significativamente il numero degli interventi demolitivi. Non è ancora stabilito se tale strategia terapeutica comporti un vantaggio di sopravvivenza.

Prove di tipo III

B  Sebbene lo schema ottimale di chemioterapia primaria non sia ancora stato definito dovrebbe essere utilizzato uno schema contenente antracicline.

Prove di tipo III

TUMORI NON OPERABILI

A  La chemioterapia deve essere raccomandata come prima opzione terapeutica nei tumori localmente avanzati.

Tutta la chemioterapia programmata deve in questo caso essere somministrata prima dell'eventuale trattamento locale. Il trattamento locale (chirurgico e/o radiante), deve essere deciso caso per caso in rapporto ai risultati della chemioterapia primaria.

Prove di tipo III

BENEFICI ATTESI

● Miglioramento del tasso di intervento conservativi in rapporto alle dimensioni iniziali del tumore, con riduzione delle mastectomie del 70%.

● Possibile effetto di miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti che ottengono una completa risposta patologica alla terapia pre-operatoria.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Numero di pazienti con tumore superiore a 3 cm sottoposte a terapia medica primaria.
- Tempi di attesa fra termine chemioterapia e chirurgia.
- Tempo intercorso tra intervento chirurgico ed inizio terapia adiuvante.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Sensibilizzazione dei medici che formulano la prima diagnosi, circa la possibilità di eseguire una terapia medica pre-operatoria nei tumori superiori ai 3 cm
- Coordinamento con i chirurghi, per la creazione di un percorso preferenziale per tali pazienti, per la definizione dei tempi dei trattamenti e degli intervalli fra le diverse fasi
- Definizione di percorsi preferenziali per la esecuzione di esami di stadiazione e di rivalutazione.

3.3.3 LA TERAPIA DELLE RECIDIVE

DEFINIZIONE

Se si eccettuano i casi di recidive loco-regionali, in cui il trattamento può ancora mirare alla eradicazione della malattia, la comparsa di recidive a distanza si associa invariabilmente ad una prognosi sfavorevole a medio-lungo termine. La finalità primaria dei trattamenti in fase di malattia metastatica è quindi quella di ottenere una buona qualità di vita per il più lungo tempo possibile. La riduzione del tumore e la sopravvivenza libera da progressione sono obiettivi secondari, che rappresentano comunque il presupposto per un miglioramento duraturo della qualità di vita.

RECIDIVE LOCO-REGIONALI

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A	 In caso di recidiva locale dopo quadrantectomia e radioterapia il trattamento di elezione è la mastectomia. <i>In casi selezionati, se il volume mammario lo consente e la donna lo richiede, è possibile considerare anche una ulteriore resezione conservativa. In tal caso, qualora non fosse stato eseguito precedentemente, è indicato un trattamento radiante complementare.</i> Una terapia medica è indicata, in rapporto ai caratteri biologici della recidiva, all'intervallo libero e alle terapie precedenti	Prove di tipo VI
A	In caso di recidiva loco-regionale dopo mastectomia la lesione deve essere asportata con criteri di radicalità (dopo verifica della assenza di metastasi a distanza). È indicata una radioterapia sui campi sede di recidiva non trattati in precedenza.	Prove di tipo V
A	In presenza di recidiva isolata a livello dei linfonodi sovraclaveari deve essere prescritta una radioterapia locale.	Prove di tipo V
C	Il ricorso ad una terapia medica (ormonale o chemioterapica) può essere valutato in rapporto a fattori biologici ed intervallo libero da malattia dal momento della prima diagnosi.	Prove di tipo V

RECIDIVE A DISTANZA

Premessa

In caso di recidiva a distanza la terapia deve mirare ad ottenere una accettabile qualità di vita per il maggior tempo possibile, e deve sempre essere eseguita una personalizzazione del tipo di trattamento, in rapporto alle caratteristiche della malattia metastatica e alla qualità di vita della paziente ed agli effetti tossici delle terapie.

I diversi tipi di terapia medica utilizzabili nel carcinoma mammario metastatico hanno dimostrato infatti, al massimo, un beneficio modesto in termini di sopravvivenza (< al 10% ad 1 anno), sebbene in presenza di tassi di risposta diversi e di una tossicità sostanzialmente differente. I principali parametri che devono essere considerati sono:

- l'intervallo libero fra diagnosi di tumore mammario e riscontro di metastasi
- la sede delle metastasi
- l'estensione della malattia e la sua velocità di crescita
- le caratteristiche biologiche delle metastasi
- la presenza di sintomi
- l'età della paziente
- la presenza di co-morbidità

TERAPIA ORMONALE

A

 Nelle pazienti con lungo intervallo libero, malattia limitata a tessuti molli ed osso, andamento torpido e positività per recettori ormonali (estrogeni e/o progestinici) deve essere impiegata terapia ormonale.

Prove di tipo I

A

 I farmaci di scelta sono: tamoxifen, nuovi inibitori delle aromatasi e progestinici.

Prove di tipo I

B

 Nella donna in pre-menopausa può essere considerato anche l'induzione della soppressione ovarica con LhRh agonisti.

Prove di tipo II

Tale terapia produce risposte simili, anche in termini di durata, alla ovariectomia.

CHEMIOTERAPIA

B  La chemioterapia di prima linea dovrebbe essere eseguita con regimi di polichemioterapia contenenti antracicline, senza riduzione del dosaggio dei farmaci e della durata del trattamento.

Tutte queste caratteristiche sono associate con una maggiore attività ma anche con una maggiore tossicità. Il beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza appare comunque modesto. Le percentuali di risposta ottenibili con la prima linea di chemioterapia sono molto variabili, comprese fra il 45 ed il 90% (complete nel 20-40% dei casi), di durata media compresa fra 12 e 18 mesi.

Prove di tipo I

A  Nelle pazienti in cui non è indicato l'impiego di antracicline deve essere considerato un trattamento con taxani.

Prove di tipo III

D  L'utilizzo dell'associazione di antracicline e taxani in prima linea non dovrebbe essere raccomandato.

Prove di tipo III

C Tale terapia, tuttavia, può essere considerata in casi di malattia particolarmente aggressiva.

Prove di tipo III

E  La chemioterapia ad alte dosi, con supporto di cellule staminali, non deve essere impiegata di routine nella pratica clinica ma limitata nell'ambito di studi clinici controllati.

Tale terapia non ha fornito finora risultati significativamente superiori alle terapie standard.

Prove di tipo II

A  La esecuzione di una chemioterapia di seconda linea deve essere attentamente valutata in rapporto all'impatto su qualità di vita, tossicità e possibilità di riduzione della massa tumorale.

Questi trattamenti possono in grado di ottenere risposte cliniche (25-30%) soprattutto nelle pazienti già responsive alla prima linea, sebbene di durata spesso limitata

Prove di tipo II

B  La chemioterapia di terza linea o successiva dovrebbe essere preferenzialmente basata su regimi di monochemioterapia.

Questo perché il suo potenziale beneficio deve essere attentamente valutato in rapporto alle finalità palliative ed alla tossicità che è maggiore con la polichemioterapia.

Prove di tipo VI

BENEFICI ATTESI

- Miglior controllo della malattia associato alla migliore qualità di vita possibile.
- Controllo e riduzione dei sintomi.
- Razionalizzazione nell'uso delle risorse.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Appropriatezza dei trattamenti.
- Percentuale di pazienti con un adeguato controllo dei sintomi.
- Percentuale di complicanze legate ai trattamenti.
- Analisi dei ricoveri non programmati per complicanze del trattamento o mancato controllo dei sintomi.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Accessibilità alla struttura per pazienti con limitata autonomia funzionale.
- Disponibilità di esami di valutazione e controllo in tempi rapidi.
- Gestione delle complicanze della malattia e delle terapie.
- Disponibilità di supporto psicologico per pazienti e familiari.
- Integrazione con servizi territoriali e medici di famiglia.

4. CARCINOMA IN SITU

4.1 CARCINOMA DUTTALE IN SITU

DEFINIZIONE

Il Carcinoma duttale in situ (DCIS) rappresenta una lesione neoplastica non invasiva, con potenzialità ad evolvere in forme infiltranti.

È importante escludere dal DCIS i casi con associati focolai di invasione uguale e superiori a 1 mm ed i casi di carcinoma invasivo con associata componente in situ, estensiva o no, che devono essere trattati come tumori infiltranti.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A

 Il trattamento deve mirare alla eradicazione completa della lesione.

Prove di tipo II

A tale scopo devono essere valutate le considerazioni cliniche, bilanciando la necessità di evitare mutilazioni inutili e quella di ottenere una protezione a lungo termine.

A

 Il tipo di trattamento chirurgico, radicale o conservativo, deve essere discusso con la paziente.

Prove di tipo IV

L'incidenza di recidive a 6 anni dopo mastectomia è dello 0.19% come forme in situ e 0.8% come forme invasive, mentre dopo intervento conservativo non seguito da radioterapia è 3.4% come forme in situ e del 7.3% come forme invasive.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

A

 La scelta del tipo di chirurgia e dell'eventuale impiego di trattamenti post-chirurgici deve essere basata sulla valutazione di specifici fattori prognostici in grado di indicare un aumento del rischio di recidiva locale.

Tali fattori sono:

- stato dei margini di escissione chirurgica;
- presenza di necrosi (comedo-necrosi);
- combinazione di margini interessati e comedonecrosi;
- multifocalità.

Prove di tipo II o III

Prove di tipo II

Prove di tipo III

Prove di tipo III

Prove di tipo III

A

 Devono essere mantenuti margini liberi da carcinoma duttale in situ, possibilmente ≥ 10 mm.

La valutazione dei margini deve essere eseguita sia sul campione istologico (vedi sezione anatomo-patologica), sia radiologicamente, eseguendo il controllo radiologico del pezzo asportato, bi-proiettivo, con confronto rispetto alla mammografia di base.

Prove di tipo III

B

 Se la distanza fra margine di sezione e carcinoma in situ è compresa fra i 2 ed i 9 mm deve essere discussa con la paziente la possibilità di un secondo intervento.

È stabilito infatti che la radioterapia non può essere considerata una alternativa di pari efficacia rispetto alla escissione nel ridurre la probabilità di recidiva.

Prove di tipo III

E

 Lo svuotamento linfonodale ascellare non deve essere eseguito.

Prove di tipo II

C

 In caso di tumori in situ superiori a 5 cm (dove il rischio di invasione occulta è più elevato) o con focolai multipli di microinfiltrazione, può essere presa in considerazione l'asportazione del primo livello linfonodale.

Prove di tipo V

Queste procedure non devono comunque essere considerate standard, e devono esser sempre discusse con la paziente nei termini di vantaggi e possibili rischi della chirurgia ascellare.

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

B  Dopo trattamento chirurgico conservativo in tutti i casi di tumore in situ dovrebbe essere considerata la esecuzione di una radioterapia.

L'unico studio randomizzato volto a definire la necessità di RT dopo chirurgia conservativa (NSABP B-17) afferma infatti la capacità della RT di aumentare significativamente il controllo locale.

Prove di tipo II

C  Nelle forme di piccole dimensioni, <1 cm, con margini liberi >10 mm, specie se a basso grado, può essere discussa con la paziente l'opzione di non eseguire la radioterapia.

Prove di tipo VI

C  Un trattamento con tamoxifene può essere considerato in presenza di estesa multifocalità, di recidiva o di familiarità, sebbene non vi siano indicazioni definitive al riguardo.

I risultati forniti dallo studio NSABP B-24 sembrano indicare un vantaggio nell'uso del tamoxifen per 5 anni, in termini di riduzione del rischio di recidive ipsi-laterali sia di forme in situ che invasive, ma sono necessarie ulteriori valutazioni.

Prove di tipo II

A  Le recidive locali dopo chirurgia conservativa e radioterapia, sia come forme in situ che come forme infiltranti, devono essere trattate con la mastectomia.

Prove di tipo VI

4.2 CARCINOMA LOBULARE IN SITU

DEFINIZIONE

Il carcinoma lobulare in situ non è oggi considerato una lesione neoplastica, ma un semplice indicatore di rischio per lo sviluppo successivo di tumori (lobulari o duttali) infiltranti.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- | | | |
|----------|---|-----------------|
| A |  Il trattamento prevede la sola asportazione della lesione senza svuotamento del cavo ascellare. | Prove di tipo V |
| E |  In queste pazienti non deve essere eseguita una radioterapia. | Prove di tipo V |
| A |  In queste pazienti è indicato un programma di follow-up. | Prove di tipo V |

BENEFICI ATTESI

- Riduzione del numero di interventi demolitivi.
- Riduzione nel numero di reinterventi, mediante valutazione adeguata dei margini di resezione.
- Riduzione nel numero di svuotamenti ascellari.
- Riduzione del tasso di recidive locali mediante uso di radioterapia dopo chirurgia conservativa.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Numero di casi con radiografia del pezzo operatorio.
- Numero di casi trattati in unico tempo operatorio.
- Tempo intercorso fra chirurgia e inizio radioterapia.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Necessità di discussione con la paziente: vedi Sezione “Informazione”.
- Necessità di concordare il piano terapeutico con il radiologo: procedura di trasmissione delle informazioni; dimensione e marcatura della lesione; verifica radiologica del pezzo asportato.
- Disponibilità sedute operatorie con appoggio dell’anatomo-patologo per la conferma della diagnosi e del radiologo per la verifica strumentale.
- Necessità di concordare il piano terapeutico con radioterapista e oncologo: trasmissione delle informazioni.

5. IL FOLLOW-UP

DEFINIZIONE

Per follow-up si intende un programma assistenziale basato su visite ed esami strumentali (dove necessario) eseguiti in assenza di segni/sospetti clinici di ripresa di malattia. Terminato il trattamento primario le pazienti devono essere indirizzate ad un programma di controlli periodici il cui scopo principale è quello di offrire, sul piano clinico, la migliore garanzia di cure appropriate e tempestive in caso di ripresa (ricaduta) di malattia e la valutazione a lungo termine dei possibili effetti tossici dei trattamenti eseguiti, e sul piano psicologico la rassicurazione di continuità assistenziale da parte di un medico e/o di una struttura sanitaria.

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI



Al termine del trattamento primario le pazienti devono essere informate della necessità di controlli periodici.

Prove di tipo VI



 I programmi di follow-up devono essere basati su visite cliniche periodiche e sulla esecuzione di una mammografia annuale.

Prove di tipo I

... RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

E  Altri esami non devono essere routinariamente eseguiti in assenza di sintomi o indicazioni cliniche.

Prove di tipo I

Gli studi clinici controllati randomizzati disponibili non indicano nessun vantaggio in termini di sopravvivenza o qualità della vita di programmi di follow-up intensivi dove accanto alla visita clinica ed alla mammografia annuale vengano routinariamente eseguiti esami ematochimici o strumentali in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia.

B  I centri che hanno eseguito il trattamento primario dovrebbero assicurarsi che i medici curanti delle pazienti siano adeguatamente informati sui motivi della impostazione del programma di follow-up.

Prove di tipo II

B  Laddove utile e possibile il medico curante della paziente dovrebbe essere direttamente coinvolto dalla équipe oncologica nella esecuzione del follow-up.

Prove di tipo II

Il follow-up gestito dal medico di medicina generale è risultato, in uno studio randomizzato, altrettanto efficace di quello gestito direttamente dalla équipe specialistica.

BENEFICI ATTESI

- Miglioramento della continuità assistenziale.
- Miglioramento della tempestività nella attivazione di trattamenti in caso di ripresa di malattia.
- Miglioramento della consapevolezza da parte della paziente della propria malattia.
- Maggiore partecipazione del medico di medicina generale nella gestione clinica della paziente.
- Razionalizzazione dei carichi assistenziali per le équipe specialistiche e del possibile ruolo del medico di medicina generale.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

- Percentuale di pazienti inserite in un programma di follow-up ed informate sulla tipologia e motivazione delle visite e dei controlli.
- Percentuale di pazienti regolarmente in follow-up entro cinque anni dalla prima diagnosi sul totale delle pazienti assistite in prima istanza.
- Presenza di programmi/attività di informazione e formazione alle problematiche del follow-up in campo oncologico (con particolare riferimento al follow-up per il tumore del seno) rivolti ai medici di medicina generale.
- Percentuale delle pazienti il cui medico curante è informato del programma di follow-up nel quale la paziente è inserita.
- Proporzione di pazienti sottoposte routinariamente ad esami non raccomandati.
- Monitoraggio di “eventi sentinella” attribuibili a diagnosi tardiva di ripresa di malattia (es. fratture patologiche, segni di compressione midollare, ecc.)

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Ottimizzazione della esecuzione dei programmi di follow-up (in collaborazione con i medici di medicina generale).
- Messa a punto e distribuzione di materiale informativo per le pazienti nel quale si spiega la importanza di segni e sintomi della possibile ripresa di malattia.
- Attivazione di iniziative di informazione e formazione rivolte ai medici di medicina generale relativamente al follow-up delle pazienti affette da tumore della mammella.
- Definizione di un percorso preciso per la dimissione della paziente dal follow-up attivo, comprendente anche le informazioni riguardanti il comportamento da adottare successivamente.

6.

LINEE-GUIDA CLINICHE ED ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO PERMANENTE

DEFINIZIONE

Le equipe cliniche che si occupano della diagnosi e del trattamento delle pazienti affette da tumore della mammella dovrebbero seguire percorsi diagnostico terapeutici e protocolli di comportamento definiti a partire dalle linee-guida basate su prove di efficacia disponibili.

Questi percorsi devono essere adattati alle possibilità e circostanze tecnico-organizzative locali e tutte le necessità di scostamento dalle linee generali di comportamento raccomandato dovrebbero essere motivate e valutate per quanto attiene alle implicazioni e conseguenze sia cliniche sia organizzative.

Per rendere disponibili e facilmente accessibili le informazioni relative agli avanzamenti nella diagnosi e nel trattamento del tumore della mammella è necessario rendere operativi programmi di formazione/aggiornamento permanente e facilitare l'accesso dei professionisti a revisioni sistematiche di buona qualità metodologica sulla efficacia ed impatto dei diversi interventi. Al di là del necessario adattamento locale, i programmi di formazione/aggiornamento devono tener conto delle condizioni organizzative e culturali necessarie a facilitare l'adozione di nuovi approcci man mano che le prove di efficacia che li supportano si rendono disponibili, e che esse vengono vagliate e validate sulla base dei criteri metodologici e scientifici della "evidence-based medicine".

RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

 Le raccomandazioni contenute in questo documento devono essere presentate e discusse localmente con tutti gli operatori interessati e divenire oggetto di specifici interventi di implementazione.

Alcune revisioni sistematiche hanno indicato che, se adeguatamente implementate, le linee-guida di comportamento sono in grado di migliorare la appropriatezza e qualità della assistenza.

Prove di tipo II

 La implementazione di programmi mirati di formazione permanente e di informazione focalizzata a partire dai bisogni informativi dei medici deve essere perseguita per promuovere stili di pratica clinica più aggiornati ed appropriati.

Prove di tipo II

BENEFICI ATTESI

-  Miglioramento della qualità dell'assistenza (in termini di tempestività, appropriatezza del livello di assistenza utilizzato e dei singoli atti clinici/procedure, continuità delle cure e coinvolgimento dei medici di medicina generale) e degli esiti clinici per le pazienti.
-  Miglioramento della partecipazione delle pazienti alla gestione della propria malattia
-  Razionalizzazione dei carichi assistenziali per le equipe specialistiche e del ruolo del medico di medicina generale

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VERIFICA

-  Presenza di documenti scritti, periodicamente aggiornati, che indichino le linee-guida ed i percorsi diagnostico-terapeutici adottati dalle singole equipe.
-  Documentazione di attività di monitoraggio locale sul grado di adesione alle principali raccomandazioni contenute nei documenti messi a punto/adottati nelle singole realtà operative.
-  Partecipazione ai programmi di formazione e aggiornamento da parte dei membri delle equipe.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

- Attivazione di gruppi di lavoro multidisciplinari per la messa a punto e l'aggiornamento continuo di linee-guida e percorsi diagnostico-terapeutici basati su prove di efficacia.
- Attivazione di gruppi di lavoro multidisciplinari per la messa a punto e la realizzazione di programmi di aggiornamento e formazione permanente secondo la metodologia della “medicina basata sulle prove di efficacia”.

7. MODALITÀ DI IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE- GUIDA

Nei primi mesi del 2001 queste linee-guida saranno oggetto di presentazione e discussione nei presidi sanitari della provincia di Modena. Ogni presidio dovrà definire le proprie strategie di implementazione locale. Con cadenza annuale verranno realizzati studi di audit per valutare il grado di adesione alle raccomandazioni principali.

8 . BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Oltre a ricerche bibliografiche “ad hoc”, per preparare questo documento sono state consultate le referenze bibliografiche contenute nelle seguenti linee guida internazionali:

Per la sezione relativa alla diagnosi, è stata consultata la bibliografia del documento “Management of Breast Cancer - A national clinical guideline - SIGN 1998” (<http://www.show.scot.nhs.uk/sign/pdf/sign29.pdf>) che è stata aggiornata con quella contenuta nel documento “Breast Cancer Diagnosis” dell’Institute for Clinical System improvement (<http://www.icsi.org/guide/BrCaDx.pdf>) (gennaio 2000).

Per la sezione relativa alla terapia adiuvante ed al ruolo della partecipazione del paziente nel processo decisionale, si è fatto riferimento a:

- Consensus Development Conference “Adjuvant Therapy for Breast Cancer” organizzata dai National Institutes of Health nel novembre 2000 (<http://consensus.nih.gov/>).
- Improving outcomes in breast cancer - Guidance for purchasers: The Research Evidence - COG 1996
- Improving outcomes in breast cancer - Guidance for purchasers . The Manual - COG 1996
- Management of breast cancer - A national clinical guideline – SIGN 1998
- Guidance on the Use of Taxanes for Breast Cancer - NICE May 2000 (<http://www.nice.org.uk/nice-web/Article.asp?a=1164&ss=breast%20cancer>).
- Clinical Practice Guidelines for the Management of Early Breast Cancer: Second Edition (2000) NHMRC dell’Australia (<http://www.health.gov.au/nhmrc/advice/pdfcover/eabrsco.htm>).

La lista completa delle referenze bibliografiche sarà disponibile nella versione web di questo documento.

1. INFORMAZIONE ALLA PAZIENTE**Chi deve dare l'informazione**

- L'informazione deve essere data dal medico, o personale paramedico adeguatamente istruito, cui la paziente si riferisce per l'esecuzione dell'accertamento o del trattamento.
- E' opportuno che vi sia un unico referente, diverso per varie fasi del processo, cui la paziente possa porre eventuali problemi
- E' necessario che l'informazione sia coordinata, evitando di dare informazioni su fasi diverse a quelle cui la paziente è al momento sottoposta, se non per linee generali. Idealmente, andrebbe identificata una figura cui la paziente possa fare riferimento nelle differenti fasi della malattia. Le informazioni da fornire andrebbero comunque concordate a priori fra i diversi specialisti.

Come dare l'informazione

- Le informazioni devono essere fornite in modo tranquillo, informale, in un ambiente idoneo e con un adeguato tempo a disposizione, per poter rispondere ai diversi quesiti della paziente.
- Per agevolare la trasmissione delle informazioni, è opportuno distribuire materiale scritto che riporti i dati necessari, per un riesame successivo da parte della paziente.

Quando dare l'informazione

- L'informazione di base relativa alle procedure proposte deve essere fornita con adeguato anticipo rispetto all'esecuzione delle stesse (almeno 3 giorni), perché la paziente possa avere il tempo di valutare le informazioni ricevute.
- Il referente deve essere disponibile per ulteriori informazioni aggiuntive richieste dalla paziente in un momento successivo alla prima comunicazione dell'informazione.

2. PROCEDURE DI STADIAZIONE DEI CARCINOMI MAMMARI

STADIAZIONE CLINICA DEL CARCINOMA MAMMARIO

Definizione:

Le procedure di stadiazione sono volte a definire l'estensione locale e il coinvolgimento a distanza da parte del tumore, al fine di stabilire il programma terapeutico. Alcuni esami vengono eseguiti per escludere controindicazioni alle terapie.

Le procedure raccomandate sono:

- **Esame clinico**, con particolare attenzione alla presenza di adenopatie locoregionali (ascellari, sovraclaveari e latero-cervicali, bilaterali) e di lesioni cutanee.
- **Mammografia**
- **Radiografia standard del torace**
- **Ecografia epatica**
Questi esami vengono eseguiti prima del trattamento chirurgico.
- **Parametri di laboratorio:** routine completa (con assetto lipidico e coagulativo) markers neoplastici CEA e CA15.3.
- **Scintigrafia ossea:** in assenza di sintomi non è un esame indispensabile (in particolare, nei tumori in stadio I considerato il basso rischio di interessamento scheletrico). L'esame può essere richiesto dall'oncologo, dopo visione dell'esame istologico, nei casi in cui vi sia indicazione clinica o per successivi confronti
- **Radiografia** di eventuali sedi di accumulo scintigrafico.
- **Risonanza Magnetica Nucleare e mammoscintigrafia** non trovano una collocazione routinaria nelle procedure di stadiazione locale. Possono tuttavia rappresentare indagini di secondo livello in casi selezionati, in particolare, quando vi siano dubbi sulla multifocalità o multicentricità della malattia.

2.1 STADIAZIONE SECONDO IL SISTEMA TNM

Nel caso di tumori multipli simultanei in una mammella, viene classificato quello con il T più elevato. Tumori bilaterali vanno classificati indipendentemente.

pTX = tumore primario non valutabile

pT0 = assenza di tumore

pTis = carcinoma in situ

pT1 = dimensioni massime inferiori o uguali a 2 cm

pT1mic = microinvasione inferiore o uguale a 1 mm

pT1a = Ø superiori a 1 mm ed inferiori o uguali a 5mm;

pT1b = Ø da 6 - 10 mm;

pT1c = Ø da 11 -20 mm;

pT2 = Ø da 21 - 50 mm;

pT3 = Ø ≥ 51 mm;

pT4 = Ø di qualsiasi dimensione, ma con infiltrazione diretta della cute o della parete toracica.

pT4a = estensione alla parete toracica

pT4b = edema (inclusa la buccia d'arancia), o ulcerazione della cute della mammella, o noduli cutanei satelliti confinati alla mammella

pT4c = entrambi i precedenti

pT4d = carcinoma infiammatorio

pNx = linfonodi non valutabili;

pN0 = assenza di metastasi;

pN1 = metastasi linfonodali ascellari mobili omolaterali

pN1a = solo micrometastasi (< o = a 2 mm)

pN1b = metastasi ad 1 o più linfonodi, almeno una più grande di 2 mm

pN2 = presenza di metastasi ascellari omolaterali con linfonodi fissi

pN3 = presenza di metastasi ai linfonodi mammari interni omolaterali.

M0 = assenza di metastasi

M1 = metastasi a distanza

(l'interessamento dei linfonodi sovracalveari viene classificato come M1)

3. TRATTAMENTO DEI CAMPIONI CITOLOGICI ED ANATOMO-PATOLOGICI

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

I campioni citologici ed istologici devono pervenire corredati dalle seguenti note informative, così come richiesto dal modulo di accompagnamento

1. *Dati indicativi del paziente* (cognome, nome, data e luogo di nascita, sesso, residenza);
2. *Denominazione della struttura* (Policlinico, Ospedali della provincia, Case di cura, Ambulatori privati) e del medico richiedente l'esame, con eventuale recapito telefonico;
3. *Sede del rilievo* (mammella destra/sinistra, quadrante, areola, capezzolo, prolungamento ascellare);
4. *Data dell'intervento e tipo di intervento* (nodulectomia, quadrantectomia, mastectomia semplice, mastectomia radicale con/senza svuotamento delcavo ascellare);
5. *Storia clinica con indicazione di:*
diagnosi clinica, precedenti cito-istologici, terapia precedente;
6. *Descrizione di eventuali punti di reperi* posizionati sul prelievo inviato.

I campioni devono arrivare al patologo non sezionati, marcati con fili di sutura in modo da definire il corretto orientamento. E' necessario definire una codifica dell'orientamento dei fili di sutura ed indicarla sul modulo di richiesta.

L'esame intraoperatorio è un metodo inappropriato per la valutazione di lesioni clinicamente non palpabili; può essere giustificato solo se la lesione è fortemente sospetta, chiaramente identificata macroscopicamente e se le dimensioni sono sufficienti (almeno 10 mm).

3.1 CAMPIONI CITOLOGICI

Agoaspirati

Il materiale dell'agoaspirato è ottenuto mediante l'inserzione nella lesione di un ago sottile, dal diametro esterno di 0,6-1 mm, di lunghezza variabile talora dotato di raccordo trasparente, montato su siringa da 10 o 20ml, per ottenere una efficace depressione di aspirazione. Il materiale aspirato deve riempire l'ago ma non affiorare dentro la siringa onde evitare l'essiccamento delle cellule. La siringa non deve contenere soluzione fisiologica né anticoagulanti.

Il materiale aspirato va strisciato su vetrino; lo scopo di qualsiasi striscio è di ottenere dal materiale aspirato uno strato tanto sottile da consentire una rapida asciugatura e privo di artefatti da eccessiva pressione. Appoggiare la punta dell'ago al vetrino e distribuire rapidamente una goccia (2-3 mm di diametro) del materiale aspirato su ciascuno di una serie di vetrini. Sopra questa goccia adagiare un altro vetrino ruotato di 90° o di 180° e far scorrere i vetrini in direzione ortogonali o opposte e parallele con movimento continuo. E' importante che il materiale strisciato occupi solo in parte, non l'intera superficie del vetrino.

Il materiale ottenuto mediante agoaspirato può essere trattato secondo la seguente metodica:

Allestimento dei vetrini

Materiale occorrente:

- Vetrini porta oggetto molati con banda smerigliata, puliti e sgrassati
- Alcool 95°
- Alcool metilico

Scatole porta vetrino di materiale plastico resistente a disinfettanti chimici

Modalità di allestimento:

- Contrassegnare i vetrini scrivendo con matita, sulla banda smerigliata, cognome e nome del paziente e sede anatomica del prelievo.
- Eseguire lo striscio con le modalità sopra descritte.

Il materiale deve essere strisciato sullo stesso lato del vetrino in cui, sulla banda smerigliata sono stati scritti i dati di identificazione.

Modalità di fissazione:

- Immergere immediatamente una parte dei vetrini (più della metà) in alcool etilico 95° per almeno 15 minuti o usare fissativi spray. Trascorso il tempo di fissazione prelevarli, lasciarli asciugare e segnalare sulla banda smerigliata l'avvenuto trattamento
- Essiccare all'aria per 10-20 minuti i restanti vetrini.

Modalità di conservazione:

I vetrini così allestiti devono pervenire all'Anatomia Patologica in giornata. Se ciò non potesse accadere, procedere in questo modo:

I vetrini essiccati all'aria devono essere fissati in alcool metilico per 10-20 minuti, quindi prelevati dal fissativo e lasciati asciugare; i vetrini fissati in alcool 95° non necessitano di ulteriori trattamenti. I vetrini vengono poi disposti nelle apposite scatole.

Avvertenze:

- Non utilizzare vetrini privi di banda smerigliata
- Non contrassegnare i vetrini con penna a sfera, pennarello o apponendo etichette adesive.
- Non riporre i vetrini in contenitori impropri: buste di carta o plastica, salviette o vassoi porta vetrini.

Refertazione citologica:

Si utilizza la classificazione del National Health Service Breast Screening Programm inglese del 1993.

- C1 campione inadeguato:** indica un campione con cellule isolate o assenti. Una bassa cellularità (definita come meno di 5 raggruppamenti di cellule epiteliali) è sufficiente per dichiarare il campione inadeguato). La presenza di artefatti di preparazione o di forte contaminazione ematica possono rappresentare altre ragioni di inadeguatezza del campione.
- C2 benigno:** indica un campione adeguato che non mostra nessuna evidenza di malignità e se rappresentativo equivale ad un referto negativo. L'aspirato in queste situazioni presenta una cellularità scarsa o moderata, sottoforma per lo più di cellule duttali epiteliali regolari disposte in mono strato e con caratteristiche citologiche benigne.
- C3 atipia probabilmente benigna.** L'aspirato presenta caratteristiche che non vengono comunemente osservate nel C2, come pleomorfismo nucleare, parziale perdita di coesività ed alterazioni nucleari e citoplasmatiche.
- C4 sospetto per malignità.** L'aspirato contiene cellule con alterazioni citologiche sospette ma non diagnostiche per malignità.
- C5 maligno.** Indica un campione adeguato che contiene cellule caratteristiche per cancro.

3.2 CAMPIONI ISTOLOGICI

Il campione di tessuto può essere esaminato a fresco o dopo fissazione in formalina. **Il campione deve pervenire in condizioni ottimali, non sezionato.** Dopo l'arrivo nel Laboratorio di Anatomia Patologica, nel caso del campione di mastectomia, vanno praticate sezioni di circa 10 mm di spessore in modo da permettere una penetrazione adeguata del fissativo. E' importante una fissazione ottimale in modo da conservare un buon dettaglio morfologico. I margini chirurgici devono essere spennellati con inchiostro di china.

3.2.1 Esame Macroscopico

La descrizione macroscopica ed il campionamento devono poi essere diversificati in relazione alla qualità del materiale in esame:

- A. core-biopsy
- B. biopsia su centraggio radiologico
- C. nodulectomia
- D. quadrantectomia
- E. mastectomia
- F. linfonodi ascellari.

A. Core -biopsy

Il materiale ottenuto mediante core-biopsy deve essere indagato in toto

B. Biopsia su centraggio radiologico

Includere tutto il frammento mediante tagli paralleli di 4-5 mm in senso perpendicolare all'asse maggiore. Se è posizionato il repere (T) metallico distinguere con lettere diverse i prelievi effettuati in corrispondenza della T e sul parenchima circostante.

C. Nodulectomia

Descrivere:

- dimensioni globali del campione nei tre diametri;
 - dimensione della lesione nei tre diametri,
 - caratteristiche della lesione (forma, colore, consistenza, tipo di margini, ecc);
 - stato dei margini e distanza minima della lesione dai margini;
- Riportare:

il numero di inclusioni eseguite (in rapporto alle dimensioni) e modalità di campionamento (se la lesione è di piccole dimensioni includere in toto, altrimenti effettuare un prelievo per ogni centimetro di tessuto).

D. Quadrantectomia:

1. *Descrizione macroscopica* con particolare attenzione alla presenza di nodulo/i, presenza di calcificazioni, necrosi, ecc.; segnalare l'eventuale presenza di reperi metallici e/o di carbone.
Misurazione delle dimensioni del campione e della lesione (tre diametri) e rilievo della distanza minima della lesione dai margini chirurgici; misurazione della losanga cutanea, quando presente.
2. *Campionamento della lesione* (in toto se di piccole dimensioni; almeno un prelievo per ogni cm di neoplasia se di dimensioni superiori ai 20 mm) mediante tagli paralleli di 4-5 mm a tutto spessore (dalla cute al margine profondo);

3. *Camionamento adeguato dei margini* segnalando la sede del prelievo (superiore, mediale, inferiore, laterale) qualora possa essere identificato;
4. *Camionamento del tessuto extralesionale* con almeno un prelievo per ciascuna area sospetta, indicandone la distanza dal focolaio principale.

E. Mastectomia

1. Descrivere i tre diametri della mammella;
descrivere i tre diametri della lesione principale;
descrivere le dimensioni di eventuali altre lesioni associate (indicandone la sede e la distanza dal focolaio maggiore);
descrivere due dimensioni della losanga cutanea.
Nel caso sia stata già eseguita la tumorectomia segnalare, se possibile la sede, e riportare le dimensioni della cicatrice cutanea e della sottostante area escavata.
Descrivere le condizioni del capezzolo e della cute;
Descrivere la presenza di eventuali reperi posizionati in sede.
2. Campionamento della lesione mediante tagli paralleli di 4-5 mm. (almeno un prelievo per ogni cm di neoplasia), ovvero dell'area escavata post-nodulesctomia (campionare i margini dell'area);
campionamento di ogni lesione sospetta distante dal focolaio principale;
prelievo della cute sovrastante la lesione e/o l'area;
prelievo del capezzolo ed areola (sul capezzolo eseguire 3 prelievi perpendicolari alla base; per l'areola è sufficiente un prelievo parallelo).
Nel caso in cui la neoplasia sia posta in vicinanza di un margine chirurgico, effettuare un prelievo comprendente la neoplasia ed il margine corrispondente.

Riportare il numero e la didascalia delle inclusioni eseguite.

Conservare quanto non incluso per eventuali seconde inclusioni almeno fino al momento della diagnosi definitiva.

F. Linfonodi ascellari

Il campionamento dei linfonodi ascellari va effettuato con isolamento dei singoli linfonodi mediante dissezione con pinze ricurve. Ogni linfonodo trovato deve essere tagliato a metà lungo l'asse maggiore ed incluso in toto, ponendo cura ad effettuare l'inclusione di una metà lungo la superficie di taglio e dell'altra metà lungo la faccia opposta. Includere non più di due linfonodi per ogni blocchetto. Nel caso in cui i tre livelli linfonodali siano stati inviati separatamente dal chirurgo, o in presenza di reperi che li definiscano, si possono distinguere i linfonodi isolati in livelli.

Tutti i linfonodi vanno inclusi e contati, riportando le dimensioni del linfonodo più grande ed eventualmente indicando la presenza di metastasi macroscopiche.

3.2.2 Esame Microscopico

Il referto diagnostico anatomico-patologico di tumore della mammella deve contenere NECESSARIAMENTE le seguenti indicazioni:

1. Tipo istologico (classificazione di ROSEN E OBERMAN, Atlas of Tumor Pathology, Tumors of mammary gland, AFIP, 1993):

- a. *Carcinomi non infiltranti:*
Carcinoma duttale in situ;
Carcinoma lobulare in situ;
- b. *Carcinomi infiltranti:*
Carcinoma duttale;
Carcinoma duttale con malattia di Paget;
Carcinoma duttale con predominante componente intraduttale;
Carcinoma lobulare;
Carcinoma mucinoso;
Carcinoma midollare;
Carcinoma papillare;
Carcinoma tubulare;
Carcinoma adenoide cistico;
Carcinoma secretorio (giovanile);
Carcinoma apocrino;
Carcinoma metaplastico;
Carcinoma con cellule giganti osteoclastico-simile;
Carcinoma cistico ipersecretorio con infiltrazione;
Carcinoma con differenziazione endocrina;
Carcinoma ricco in glicogeno;
Carcinoma ricco in lipidi;
Carcinoma cribriforme infiltrante.
- c. *Presentazioni cliniche inusuali del carcinoma:*
Carcinoma infiammatorio;
Carcinoma in gravidanza ed allattamento;
Carcinoma occulto che si presenta con metastasi linfonodali;
Carcinoma in mammella ectopica;
Carcinoma della mammella maschile;
Carcinoma in età infantile.
- d. *Tumori misti epiteliali e mesenchimali :*
Cistosarcoma filloide.

2. Dimensioni della neoplasia (con specificazione delle dimensioni della componente infiltrante).

3. Distanza dal Margine più vicino

DM=0, distanza superiore/uguale a 10 mm;

DM=1, distanza compresa tra 2 e 9 mm.;

DM=2, margine infiltrato o distanza <2 mm.

4. Graduazione istologica della neoplasia:

- a. Per i carcinomi duttali in situ (DCIS)** utilizzare la classificazione proposta dalla Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in Situ (Human Pathology, 28, 1221-1225, 1997), che tiene conto del grado nucleare, della presenza di necrosi, della polarizzazione cellulare e del pattern architetturale;

1. GRADO NUCLEARE:

BASSO GRADO: (GN I) monomorfismo nucleare, dimensioni 1,5-2,0 volte quelle di normali GR o di nuclei di cellule duttali, cromatina fine e dispersa, solo occasionali nucleoli e mitosi. La presenza di nuclei di tali dimensioni, ma pleomorfi, preclude una classificazione in basso grado.

ALTO GRADO: (GN III) marcato pleomorfismo nucleare; dimensioni nucleari solitamente >2,5 quelle di GR o cellule duttali, di solito nucleoli con aspetto vescicoloso, con irregolare distribuzione della cromocnucleolo prominente spesso multiplo, frequenti mitosi.

GRADO INTERMEDIO: (GN II) I nuclei con caratteristiche intermedie tra quelle delle categorie precedenti.

2. NECROSI:

presenza di cellule fantasma e detriti carioessici (devono essere distinti dal materiale di secrezione endoluminale);

Quantificazione:

COMEDONECROSI: area di necrosi centrale all'interno di un dotto;

PUNTATA: necrosi di tipo non-zonale.

3. POLARIZZAZIONE CELLULARE:

riflette l'orientamento radiale delle cellule con la porzione apicale orientata verso lo spazio endoluminale più grande o a formare spazi microacinari con aspetto simil-rosette.

La persistenza della polarizzazione è caratteristica dei DCIS di basso grado.

4. PATTERN ARCHITETTURALE:

sebbene tale parametro non riesca a distinguere i differenti gradi di DCIS rispetto alla prognosi, né tantomeno sia stata verificata una correlazione tra grado nucleare e pattern architetturale, è ritenuto opportuno riportare in diagnosi il tipo di architettura, specificando, in caso di lesioni multiple, i differenti aspetti in ordine decrescente rispetto alla loro presenza percentuale.

Gli aspetti architettonici riconosciuti sono: COMEDONICO, CRIBRIFORME, PAPILLARE, MICROPAPILLARE, SOLIDO.

- b. Per tutti i carcinomi infiltranti** utilizzare il grado istologico secondo Eltson ed Ellis (Histopathology, 19, 403-410, 1991), in cui accanto alla formazione di tubuli e al pleomorfismo nucleare viene considerato l'indice mitotico. Secondo questo sistema il grado è ricavato addizionando il punteggio ottenuto per:

<i>formazione di tubuli</i>	score = 1	per tubuli documentabili >75%;
	score = 2	per tubuli tra 10-75%
	score = 3	per tubuli <10%)
<i>pleomorfismo nucleare</i>	score = 1	nuclei piccoli, monomorfi, regolari;
	score = 2	cellule più grandi con nuclei di dimensioni e forma variabili;
	score = 3	marcato polimorfismo nucleare e nucleoli prominenti

Indice mitotico (da valutare in funzione del tipo di microscopio utilizzato e dell'obiettivo).

La somma finale dei punteggi ottenuti varia da 3 a 9 punti, per cui il carcinoma infiltrante può essere distinto in:

GRADO I - BEN DIFFERENZIATO:	da 3 a 5 punti;
GRADO II - MODERATAMENTE DIFFERENZIATO:	da 6 a 7 punti;
GRADO III - SCARSAMENTE DIFFERENZIATO:	da 8 a 9 punti.

5. Presenza di patologia benigna associata (fibroadenoma, iperplasia duttale e/o lobulare tipica e/o atipica, papillomatosi, adenosi, ecc);

6. Presenza/assenza di metastasi linfonodali;

7. pTNM della lesione:
(vedi stadiazione TNM)

Per i Carcinomi infiltranti è opportuno indicare nel referto istologico:

1. *Presenza di componente intraduttale* (alla periferia o in commistione con la forma infiltrante); in tal caso riportare la percentuale della componente duttale in situ: inferiore o superiore al 25% della massa tumorale totale.
2. *Invasione vascolare* (linfatica e/o ematica); va segnalata anche l'eventuale invasione dei vasi cutanei.
3. *Infiltrazione perineurale*.
4. *Presenza di necrosi intratumorale.*
5. *Infiltrazione della cute e/o del capezzolo.*
6. *Multicentricità:* riscontro di focolai tumorali multipli presenti in quadranti o segmenti mammari differenti, oppure che distano almeno 50 mm dalla neoplasia principale.
7. *Microcalcificazioni:* riportarne la presenza/assenza e se sono in rapporto a patologia benigna o a quella neoplastica. Nel caso in cui siano disponibili i radiogrammi, valutare se le microcalcificazioni hanno corrispondenza all'istologia.

3.2.3 Marcatori / Indici Biologici

La diagnosi istopatologica di carcinoma mammario infiltrante e di metastasi o recidiva metacrona devono essere corredate dalla determinazione immunoistochimica di:

Recettori Ormonali per Estrogeni e Progesterone;
Attività di proliferazione cellulare (valutata con MIB 1);

La risposta a tali parametri sarà espressa in percentuale di nuclei immunoistochimicamente positivi su almeno 200 cellule conteggiate;

ER e PR positivi: $\geq 10\%$ di nuclei positivi

Attività proliferativa alta: $\geq 20\%$ di nuclei positivi

Per i carcinomi duttali in situ l'esecuzione dei parametri suddetti non sembra attualmente giustificata in quanto la loro determinazione non serve a modificare la terapia delle pazienti in esame.

Le informazioni biologiche relative a Espressione dell'oncogene c-ERB-b2 (Neu) dovrebbero essere eseguite nell'ambito di precise indicazioni clinico-terapeutiche.

4. INDICAZIONI SPECIFICHE AL TIPO DI CHIRURGIA

4.1 Carcinomi infiltranti

Le **indicazioni al trattamento chirurgico conservativo** sono rappresentate da:

- tumori di dimensioni inferiori a 3 cm
- sede diversa da quella centrale o sottoareolare (per la frequente pluricentricità)
- assenza di interessamento cutaneo, della parete toracica o edema a buccia d'arancio
- dimensione mammaria adeguata, rispetto alla porzione di tessuto che deve essere asportata, per una buona resa estetica
- lesione segmentaria, monofocale
- assenza di microcalcificazioni diffuse in più quadranti
- assenza di lesioni multicentriche
- possibilità di ottenere margini liberi
- preferenza della paziente

La **mastectomia radicale modificata** deve invece essere proposta in caso di lesioni superiori ai 3 cm, non localmente avanzate, che non rispettino i criteri suddetti.

Interventi più limitati, come la mastectomia semplice o totale (senza dissezione ascellare) o la semplice tumorectomia non sono considerati oncologicamente corretti, e devono essere limitati a condizioni particolari (pazienti molto anziane, controindicazioni a svuotamento ascellare, tumori con caratteri particolarmente benigni (carcinoma tubulare) di piccole dimensioni).

La tecnica di incisione riflette valutazioni della sede della neoplasia, del volume e forma della mammella, del volume tumorale e della esperienza propria di ciascun chirurgo.

La mastectomia viene usualmente eseguita secondo la tecnica di Madden o di Patey modificata.

La linfadenectomia ascellare viene normalmente condotta su tutti e tre livelli, per consentire l'esame istologico su almeno 10 linfonodi.

4.2 Carcinomi in situ

Il DCIS può essere trattato con **chirurgia conservativa se:**

- la lesione è limitata ad un quadrante
- il rapporto diametro del tumore/volume mammario rende possibile un buon risultato estetico.

La **mastectomia semplice** può essere considerata se:

- presenza di microcalcificazioni diffuse nella mammella
- dimensioni del tumore tali da non consentire una chirurgia conservativa accettabile
- margini infiltrati dopo chirurgia conservativa, specie in caso di forme a basso grado
- preferenza della paziente, dopo discussione dei possibili rischi e vantaggi dei trattamenti conservativi e radicali.

La linfadenectomia ascellare di routine **non è indicata**

4.3 Chirurgia ricostruttiva

Vi è indicazione a chirurgia ricostruttiva in tutte le situazioni in cui il trattamento chirurgico della neoplasia determini deformità corporee .

La paziente deve essere informata delle possibilità ricostruttive per permetterle una scelta delle varie opzioni terapeutiche. Va sottolineata anche la assoluta mancanza di interferenze della chirurgia ricostruttiva con le possibilità di guarigione della malattia neoplastica.

Per quanto riguarda i tempi chirurgici in cui effettuare la ricostruzione, è ormai tendenza generalizzata ricorrere, quando possibile, alla ricostruzione immediata, cioè durante lo stesso intervento di mastectomia. Qualora tuttavia sia prevedibile preoperatoriamente la necessità di una radioterapia postmastectomia e preferibile differire la ricostruzione.

Ricostruzione dopo chirurgia conservativa

Circa il 15% degli esiti di una quadrantectomia è sfavorevole e meritevole di correzione plastica: in tal caso è indispensabile procedere a correzione immediata, in quanto gli esiti di una successiva radioterapia potrebbero ridurre il successo di rimodellamenti a distanza.

A seconda delle deformità riscontrate (deficit localizzato di tessuto mammario, dislocazione e distorsione dell'areola, retrazione del parenchima), si potranno adottare rimodellamenti del cono mammario, integrazioni di volume, di cute o rimodellamenti o riduzioni della mammella controlaterale: tra queste ultime procedure va prendendo sempre più piede la cosiddetta "mirror quadrantectomy. In caso di deformità molto gravi, in cui non è possibile un rimodellamento con i tessuti della mammella stessa, è necessario trasferire un lembo

Ricostruzione dopo mastectomia

In relazione alla quantità e qualità del tessuto cutaneo e muscolare presente dopo l'intervento demolitivo, la ricostruzione potrà essere effettuata con la sola introduzione, in sede sottomuscolare, di una protesi definitiva o di un espansore temporaneo o permanente.

In caso di deficit cutaneo-muscolare, si utilizzano lembi mio-cutanei che, a seconda del tessuto che apportano, necessiteranno o meno di una protesi sottostante.

Ricostruzione con impianti protesici

Nei casi in cui il muscolo grande pettorale sia presente e la cute della regione mammaria sia sufficiente a rivestire un nuovo cono mammario, è possibile la creazione di una neo-mammella con il semplice impianto di una protesi. La tasca chirurgica viene creata immediatamente al di sopra del piano costale, sotto al piano dei muscoli pettorali. Il volume delle protesi immediatamente impiantabili è normalmente limitato (meno di 250 cc); le protesi di volume maggiore sono di solito impiantabili solo dopo distensione della tasca chirurgica con un espansore.

E' da escludere un aumento del rischio di cancro o di ripresa di malattia nelle donne impiantate rispetto alle non ricostruite, mentre è possibile la contrattura capsulare (5-20%), in parte evitabile con i nuovi materiali.

Ricostruzione con trasferimento di tessuti

In caso i tessuti in sede di mastectomia non siano ottimali (per esempio dopo mastectomia radicale sec. Halsted, in caso di mastectomia dopo QUART per gli effetti combinati di chirurgia e radioterapia o in caso i muscoli, pur presenti, siano atrofici e la cute insufficiente o anelastica), si rende necessario

trasferire lembi miocutanei

LEMBO TORACO-DORSALE: costituito solo da cute, in caso il muscolo sia trofico ma manchi sufficiente cute per coprire la protesi.

LEMBO DI GRANDE DORSALE: trasferimento di unità muscolo-cutanea del muscolo gran dorsale vascolarizzata che permette di ripristinare un ventaglio muscolare in sostituzione o integrazione del muscolo pettorale assente o ipotrofico e di integrare il rivestimento cutaneo assente o insufficiente. Nella grande maggioranza dei casi, è necessario integrare il volume con l'impianto di una protesi.

LEMBO DI RETTO ADDOMINALE (TRAM): Trasferimento in regione mammaria di unità muscolo-cutanea del muscolo retto addominale con abbondante quantità di tessuto cutaneo e sottocutaneo addominale, irrorato dall'arteria epigastrica, ad integrare il deficit cutaneo e muscolare mammario, tanto da non richiedere l'utilizzo di protesi aggiuntive. Questa tecnica trova indicazioni nei casi ove sia necessario adeguarsi ad un seno controlaterale voluminoso e ptosico e i tessuti cutanei e muscolari residui alla mastectomia siano insufficienti o ipotrofici. Gli svantaggi sono rappresentati da una cicatrice addominale residua, dalla debolezza della parete addominale conseguente all'assenza di uno o dei due muscoli retti dell'addome, dalla lunghezza dei tempi operatori e della degenza, dalle possibili complicanze ischemiche per scarsa irrorazione del lembo miocutaneo. Tale metodica è controindicata in donne obese, fumatrici, diabetiche o portatrici di turbe vascolari.

Simmetrizzazione della mammella controlaterale

Per aumentare la simmetria fra la mammella ricostruita e quella residua è possibile eseguire, se la paziente lo desidera, interventi sulla la mammella controlaterale, con tecniche di mastopessi, mastoplastica riduttiva o, talvolta, di mastoplastica additiva per dare maggior riempimento ai quadranti superiori.

Ricostruzione di areola-capezzolo

Per la ricostruzione del capezzolo si utilizza un trapianto dal controlaterale quando questo si presenti particolarmente sviluppato, innesto composto libero da impiantare su un'area disepitelizzata, o lembi di cute e sottocute creati localmente (tecnica "ad abbraccio" o "skate-flap" di Little). Per quanto riguarda l'areola, si utilizza la pigmentazione mediante tatuaggio che si può attuare ambulatoriamente e può essere più volte ritoccata e corretta.

5. TECNICHE DI RADIOTERAPIA

Carcinoma duttale in situ

Vedi “carcinoma infiltrante”

Carcinoma lobulare in situ

Non è necessaria alcun trattamento radiante dopo l'exeresi della lesione, anche in caso di margini interessati o close (DM2 o DM1) (vedi sezione anatomo-patologica).

Carcinoma infiltrante

In caso che le pazienti siano sottoposte a chemioterapia adiuvante, il trattamento radiante viene eseguito al termine della chemioterapia.

In caso contrario, la radioterapia deve di norma essere eseguita entro 4 mesi dall'intervento chirurgico.

Per permettere una corretta programmazione del trattamento, è comunque necessario che le pazienti siano sottoposte a valutazione radioterapica già al momento in cui viene formulato il programma di terapia adiuvante.

I campi di erogazione della radioterapia sono dipendenti dalle dimensioni del tumore, dalla presenza di infiltrazione cutanea o della parete toracica e dal numero di linfonodi ascellari metastatici.

La dose di radioterapia è normalmente di 50 Gy, in frazioni di 2 Gy somministrate in 25 sedute di 5 giorni settimana, per 5 settimane.

La dose viene erogata con l'impiego di tecniche di simulazione computerizzata su TC/RT planning in 3D, per ottimizzare la distribuzione e l'omogeneità della dose ed utilizzando fasci di fotoni (raggi X di 4-6 MeV o raggi gamma da Cobalto-60). L'uso di elettroni di 8-15 MeV è utile per irradiazioni localizzate supplementari e per il trattamento dei linfonodi mammari interni.

In caso di tumori superiori a 3 cm di diametro, o con margini close o non radicalizzati, o con parametri biologici ad alto rischio di recidiva locale, viene erogato un supplemento di dose (boost di 10-20 Gy) sul letto tumorale.

Nei casi in cui il trattamento chirurgico determini un importante rimodellamento della mammella residua, così da rovinare una perdita di corrispondenza fra cicatrice chirurgica e letto tumorale, è necessario che il chirurgo posizioni un reep radiooco in corrispondenza del letto operatorio.

6. RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER LA TERAPIA MEDICA

6.1 Terapia adiuvante

I fattori di rischio che devono essere considerati, in rapporto alla neoplasia, per la definizione del programma di terapia adiuvante, sono l'interessamento metastatico dei linfonodi ascellari, le dimensioni della neoplasia, il grado istologico, lo stato dei recettori per estrogeni e progestinici, e l'età. Altri parametri come l'attività proliferativa, la angioinvasione, la espressione dell'erb-B2 e della p53 non sono ancora utilizzabili per la programmazione terapeutica.

Parametro	Favorevole	Sfavorevole
Stato linfonodale	negativo	positivo
Dimens. comp. Infiltr.	≤ 1 cm	> 2 cm
Grado istologico	1	2-3
Età	> 35 anni	≤ 35 anni
Recettori E/Pg	+/,+/-,-/+	-/-

Dalla combinazione di questi parametri, sono state definite (Consensus Conference, St. Gallen, 1998) 4 categorie, utilizzate per la programmazione terapeutica che vengono riportate di seguito.

- 1. linfonodi negativi, basso rischio
- 2. linfonodi negativi, rischio intermedio
- 3. linfonodi negativi, rischio alto
- 4. linfonodi positivi

Nota. Le indicazioni al trattamento riportate negli schemi seguenti riflettono un Livello di prova di tipo I per quanto riguarda il ruolo dei linfonodi ascellari, della dimensione del tumore primario e dei recettori ormonali. Il ruolo dell'età è basato su Livello di prova di tipo III, mentre quello del grado istologico si basa su Livello di prova IV.

	Rischio basso tutti i fattori devono essere presenti	Rischio Intermedio	Rischio Alto almeno un fattore deve essere presente
Dimensioni del tumore*	≤1 cm	>1- 2 cm	>2 cm
Recettori per Estrogeni e Progesterone °	Almeno 1 positivo	Almeno 1 positivo	Entrambi negativi
Grado#	1 (rilevanza incerta per tumori ≤1 cm)	1-2	2-3
Età^	≥35		<35

* La dimensione patologica del tumore (cioè le dimensioni della componente invasiva) è il più importante fattore prognostico per definire il rischio aggiuntivo di recidiva.
° I recettori per estrogeni e progesterone sono importanti caratteristiche biologiche che identificano la responsabilità alla terapia endocrina.
Grado istologico e/o grado nucleare
^ Le pazienti che sviluppano tumore della mammella in età giovanile sono considerate ad alto rischio di recidiva, sebbene una soglia di età esatta per questo aumento del rischio non è ben definita.

Pazienti con linfonodi negativi

Gruppo di pazienti	Rischio Basso	Rischio Intermedio	Rischio Alto
Premenopausa ER o PgR ⁺	Nulla o TAM	TAM ± CT * Ablazione ovarica [°] LHRH analogo [°]	CT + TAM * Ablazione ovarica [°] LHRH analogo [°]
Premenopausa ER e PgR ⁻			CT §
Postmenopausa ER o PgR ⁺	Nulla o TAM	TAM ± CT *	TAM + CT *
Postmenopausa ER e PgR ⁻			CT §
Anziana	Nulla o TAM	TAM ± CT	TAM Se ER e PgR [±] : CT

Pazienti con linfonodi positivi

Gruppo di pazienti	Trattamenti
Premenopausa ER o PgR ⁺	CT + TAM Ablazione ovarica (o LHRH analogo) ± TAM [°] CT ± Ablazione ovarica (o LHRH analogo) ± TAM [°]
Premenopausa ER e PgR ⁻	CT §
Postmenopausa ER o PgR ⁺	TAM + CT *
Postmenopausa ER e PgR ⁻	CT §
Anziana	TAM Se ER e PgR [±] : CT

Le scritte in grassetto si riferiscono a trattamenti accettati per uso routinario o come baseline in studi clinici.

- * L'aggiunta di chemioterapia è considerata una opzione accettabile in base al risultato di alcuni trial clinici. Considerazioni relative al basso rischio di recidive, all'età, agli effetti tossici, alle implicazioni socio-economiche e alla valutazione delle preferenze delle pazienti possono giustificare l'uso del solo tamoxifene.
- ° Indicano trattamenti ancora in corso di valutazione in trial clinici randomizzati
- § La somministrazione di tamoxifene dopo chemioterapia può essere considerata per le pazienti i cui tumori sono classificati come ER e PgR – ma che mostrano livelli minimi o di ER o di PgR

Principali schemi di polichemioterapia adiuvante

CMF , AC, A-CMF, FAC

La chemioterapia deve essere eseguita di preferenza nel braccio opposto al lato operato, in vene di grosse dimensioni, verificando la assenza di stravasi. In caso di stravasi, oltre alle procedure di trattamento adeguato, infusioni successive devono essere attuate in altre linee venose, e comunque mai distalmente al precedente punto di iniezione.

6.2 Terapia primaria

Sono candidate a trattamento di chemioterapia primaria le pazienti con neoplasia mammaria con le seguenti caratteristiche:

- oltre 3 cm di diametro
- tumori monofocali
- tumore a sede periferica, senza interessamento della regione sottoareolare
- mammelle di dimensione tale da consentire intervento conservativo con risultato estetico soddisfacente
- assenza di microcalcificazioni diffuse a più quadranti
- assenza di controindicazioni alla radioterapia locale

La **valutazione iniziale** dovrebbe comprendere la diagnosi strumentale con:

- mammografia ed ecografia (se la lesione non è ben definibile la RMN può fornire informazioni aggiuntive,)
- Biopsia mediante tru-cut, per definizione della diagnosi e dei parametri biologici
- Tatuaggio della area di cute mammaria proiezione su cui si proietta la neoplasia
- Stadiazione per escludere metastasi a distanza

La **chemioterapia** viene eseguita per 3 cicli (di solito tri-settimanali), dopo i quali la paziente viene avviata a chirurgia.

E' opportuno ripetere la valutazione strumentale della lesione. Se vi è stata una riduzione a dimensioni inferiori a 3 cm, la paziente è candidata a chirurgia conservativa. In caso contrario, è opportuno eseguire mastectomia radicale. L'**intervento chirurgico** dovrebbe essere condotto entro 4 settimane dal termine della chemioterapia primaria.

La paziente sarà successivamente sottoposta a terapia adiuvante in rapporto ai dati forniti dall'esame istologico.

Nei tumori localmente avanzati, il trattamento iniziale è sempre chemioterapico. La terapia locale, chirurgica e/o radiante, viene eseguita al termine del programma completo di chemioterapia, in rapporto al risultato raggiunto.

6.3 Terapia della malattia metastatica

Il **trattamento di prima linea** viene stabilito in rapporto ai seguenti parametri:

- performance status della paziente
- intervallo libero dalla diagnosi o da precedenti trattamenti
- sedi di malattia dominanti
- caratteristiche biologiche della neoplasia
- aspettanza di vita
- aspettative della paziente

E' possibile distinguere due gruppi di casi:

1. tumori a bassa aggressività, con positività per recettori ormonali. In questo caso la terapia di scelta iniziale è per lo più ormonale
2. Tumori ad elevata aggressività. In questi casi il trattamento elettivo è di tipo chemioterapico. La scelta dipende dai trattamenti precedentemente eseguiti, dalla probabilità di resistenza a determinati tipi di farmaci, alle condizioni della paziente ed alla presenza di specifiche controindicazioni.

Gli schemi più utilizzati sono il CMF, il FAC o FEC, la sequenza di ADM e CMF, le associazioni di Antracicline e taxani. È preferibile la polichemioterapia, a dosaggi pieni.

Sebbene il trattamento del tumore metastatico abbia finalità prevalentemente palliative, tuttavia appare possibile selezionare gruppi di pazienti in cui sia più vantaggioso un trattamento più aggressivo, in rapporto alla possibilità di una regressione della malattia come presupposto per un controllo più duraturo dei sintomi ed un miglioramento complessivo della qualità di vita.

La scelta della **terapia di seconda linea** è ancora di più legata ai trattamenti precedenti ed agli obiettivi attesi. In questi caso appare preferibile l'uso di farmaci in monochemioterapia, sia ciclica che in infusione continua, per il miglior indice terapeutico di tali modalità d'uso.

