



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato A

LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER IL PDTA DEL CARCINOMA MAMMARIO

Sommario

1.1 Diagnostica	5
1.1.1 Accesso, modalità di esecuzione degli esami diagnostici di I livello dello screening e per l'accesso spontaneo; tempistica di refertazione.....	8
1.1.2 Tecnica di esposizione Esame Mammografico	9
1.1.3 Refertazione.....	11
1.1.4 Test di Approfondimento diagnostico.....	11
1.1.5 Ecografia: Indicazione.....	12
1.1.6 Risonanza magnetica: Indicazione	12
1.2 Cito-istopatologia	14
1.2.1 Esame citologico.....	14
1.2.2 Prelievo con ago sottile per esame citologico agoaspirato (FNAC).....	14
1.2.3 Refertazione citologica e categorie diagnostiche.....	15
1.2.4 Standardizzazione della procedura citologica.....	17
1.2.5 CORE BIOPSY (CB).....	17
1.2.5.1 Modalità di prelievo.....	18
1.2.5.2 Campionamento	18
1.2.5.3 Diagnosi istologica e refertazione	19
1.2.5.4 Standardizzazione della modalità di refertazione	19
1.2.5.5 Scelta della metodica cito e/o istologica	20
1.3 Esame anatomopatologico	21
1.3.1 INTRODUZIONE.....	21
1.3.2 Modalità di invio e di accettazione del campione chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica.....	21
1.3.3 Esame estemporaneo.	22
1.3.4 Processazione di campioni chirurgici per esame routinario.....	22
1.3.4.1 Esame macroscopico del campione chirurgico	22
1.3.4.2 Esame microscopico e diagnosi finale	23
1.4. Esame genetico.....	24
1.4.1 Conselling genetico	24


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.4.2 Selezione dei pazienti	24
1.4.3 Counselling pre-test e ricostruzione del pedigree	25
1.4.4 Consenso informato	26
1.4.5 Counselling post-test	26
1.4.6 Follow-up	29
1.5 Trattamento chirurgico	32
1.5.1 Carcinomi non invasivi	32
1.5.3 Carcinomi invasivi	34
1.5.4 Carcinoma mammario bilaterale	34
1.5.5 Carcinoma mammario localmente avanzato	34
1.5.6 Metastasi linfonodali ascellari senza T mammario evidente	35
1.5.7 Sarcomi mammari	35
1.5.8 Trattamento chirurgico delle microcalcificazioni e delle opacità non palpabili	35
1.5.9 Indicazioni alla biopsia del linfonodo sentinella: Vedi Allegato 6	35
1.5.10 Patologia benigna e mastectomia profilattiche	35
1.5.11 Gli interventi chirurgici	36
1.5.12 Biopsia del linfonodo sentinella	38
1.5.13 Chirurgia ricostruttiva	39
1.5.14 Le protesi	39
1.6 Riabilitazione	43
1.7 Trattamento medico	47
1.7.1 Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario non invasivo	47
1.7.1.1 Trattamento carcinoma lobulare in situ (LCIS)	47
1.7.1.2 Trattamento carcinoma duttale in situ (DCIS)	48
1.7.2 Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario invasivo	48
1.7.2.1 Trattamento medico adiuvante: il razionale	48
1.7.2.2 Indicatori prognostici/predittivi	49
1.7.2.3 Terapia sistemica adiuvante: parte generale	50
1.7.2.4 Ormonoterapia adiuvante	50
1.7.2.5 La chemioterapia adiuvante	51
1.7.2.6 Trattamento medico neoadiuvante	52
1.7.2.7 TRATTAMENTO ENDOCRINO PRIMARIO	52
1.7.3 CARCINOMA MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO NON OPERABILE	54
1.7.3.1 Follow-up	55
1.7.4 Terapia medica della malattia metastatica	55



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.7.4.1 Indicazioni generali alla scelta del trattamento iniziale	56
1.7.4.2 Trattamento ormonale della malattia metastatica	56
1.7.4.3 Trattamento chemioterapico della malattia metastatica	57
1.8 Radioterapia.....	62
1.8.1 Indicazioni alla radioterapia.....	62
1.8.2 Radioterapia dopo chirurgia conservativa	62
1.8.3 Radioterapia dopo mastectomia totale	62
1.8.4 Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante	63
1.8.5 Radioterapia nelle recidive-locoregionali	63
1.8.6 Radioterapia palliativa	64
1.9 Follow-up	67
1.10 La Diagnostica PET nel Ca Mammario.....	68
1.11 ALLEGATI	70
1.12 Bibliografia	151

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****PDTA del tumore della mammella****1.1 Diagnostica**

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

L'accertamento diagnostico delle lesioni sintomatiche della mammella è complesso e necessita nella maggior parte dei casi di integrazione di varie metodiche diagnostiche e di diverse competenze mediche, spesso non presenti nello stesso ospedale per cui solo grazie alla creazione di apposite equipe multidisciplinari sarà possibile operare in maniera integrata. Pertanto tutti i casi che necessitano di approfondimento diagnostico devono essere inviati presso i Centri di senologia (CS) di cui alla DG n 459 del 09/05/2016

Oggi questa situazione comporta, per la donna a cui è stata diagnosticata una lesione mammaria, la necessità di provvedere personalmente alla prenotazione degli esami conseguenti alla prima diagnosi, con dilatazione dei tempi, forte disagio emotivo e non uniformità delle procedure diagnostico - terapeutiche.

L'impostazione moderna al problema è quella che prevede la presa in carico della paziente da parte del centro che esegue il primo accertamento, che provvede, in base ad un percorso concordato tra i vari specialisti, ad indirizzare in modo univoco e con tempi certi, la donna agli accertamenti successivi, sia che siano effettuabili in loco sia che siano disponibili presso altri centri.

La premessa per poter gestire in modo uniforme le patologie mammarie è la creazione di una rete di centri specializzati integrati che mettono a disposizione le proprie competenze e tecnologie.

Vantaggi di una presa in carico multidisciplinare mediante i centri di senologia

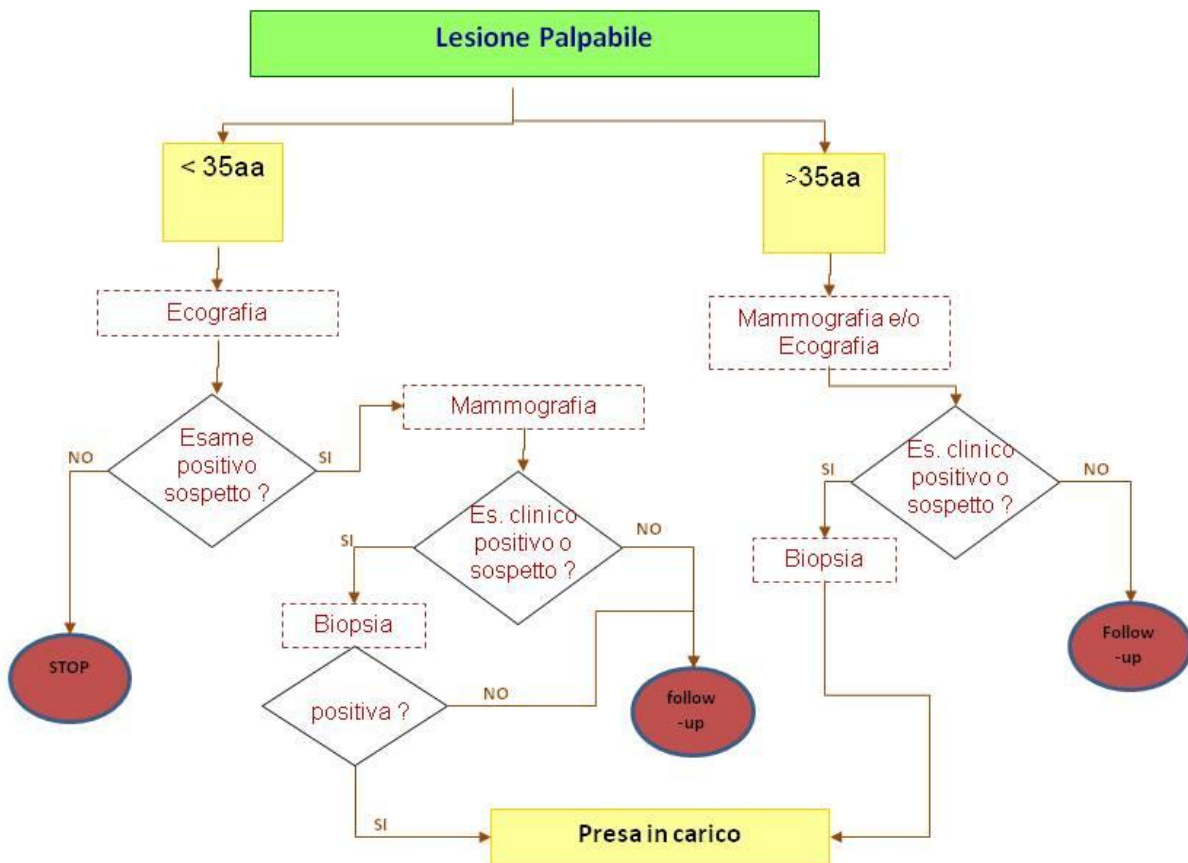
- miglioramento dei tempi di diagnosi e cura con riduzione del disagio della donna;
- razionalizzazione dell'uso delle risorse già disponibili nell'area vasta per gli approfondimenti di I, II e III livello senza necessità di inutili duplicazioni;
- uniformità di procedure e di qualità professionale in tutta l'area vasta;
- semplificazione ed uniformità dell'aggiornamento professionale del personale medico.

In caso di sintomi o di lesione accertata si riportano di seguito gli algoritmi diagnostici.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALGORTIMO 1: Lesione Palpabile

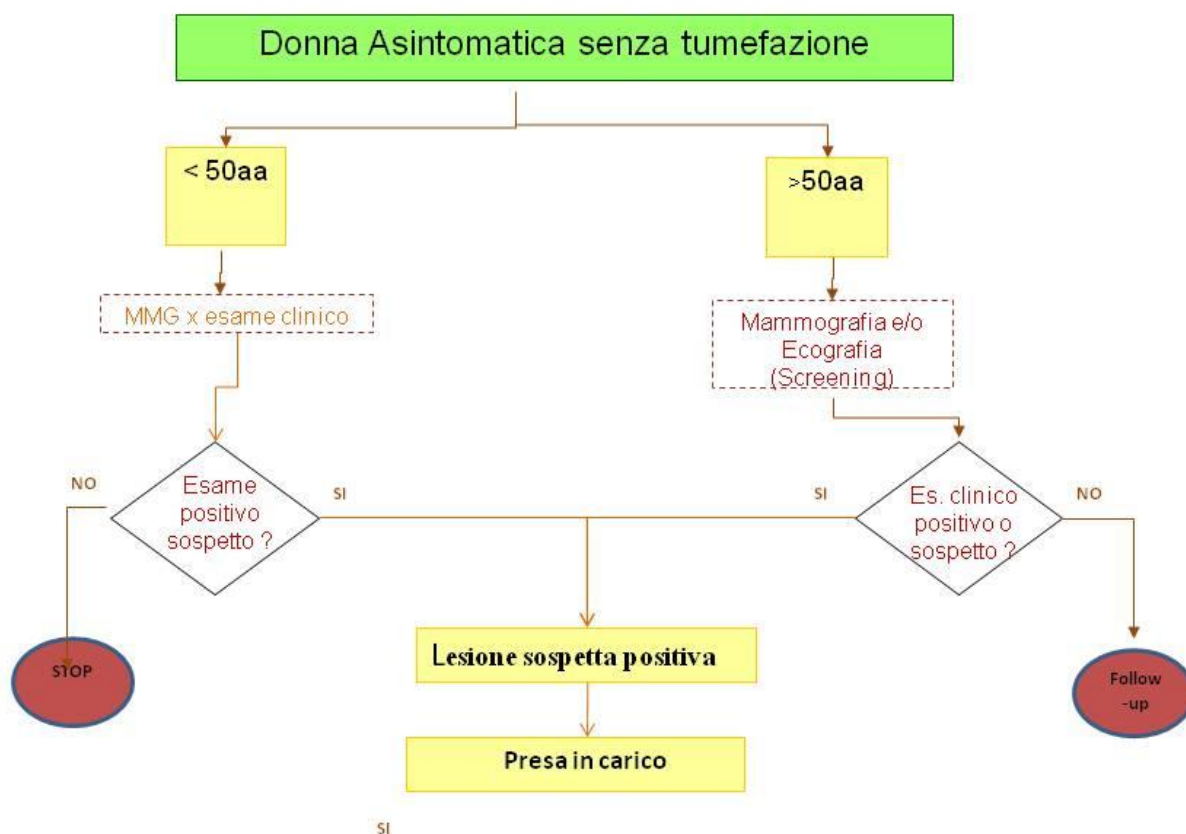


In caso di lesione palpabile se la donna ha <35 anni va sottoposta come primo esame ad una ecografia, mentre al di sopra dei 35 anni ad una mammografia e/o ecografia. Se dovessero risultare positivi li accertamenti si va alla presa in carico, altrimenti al follow-up



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

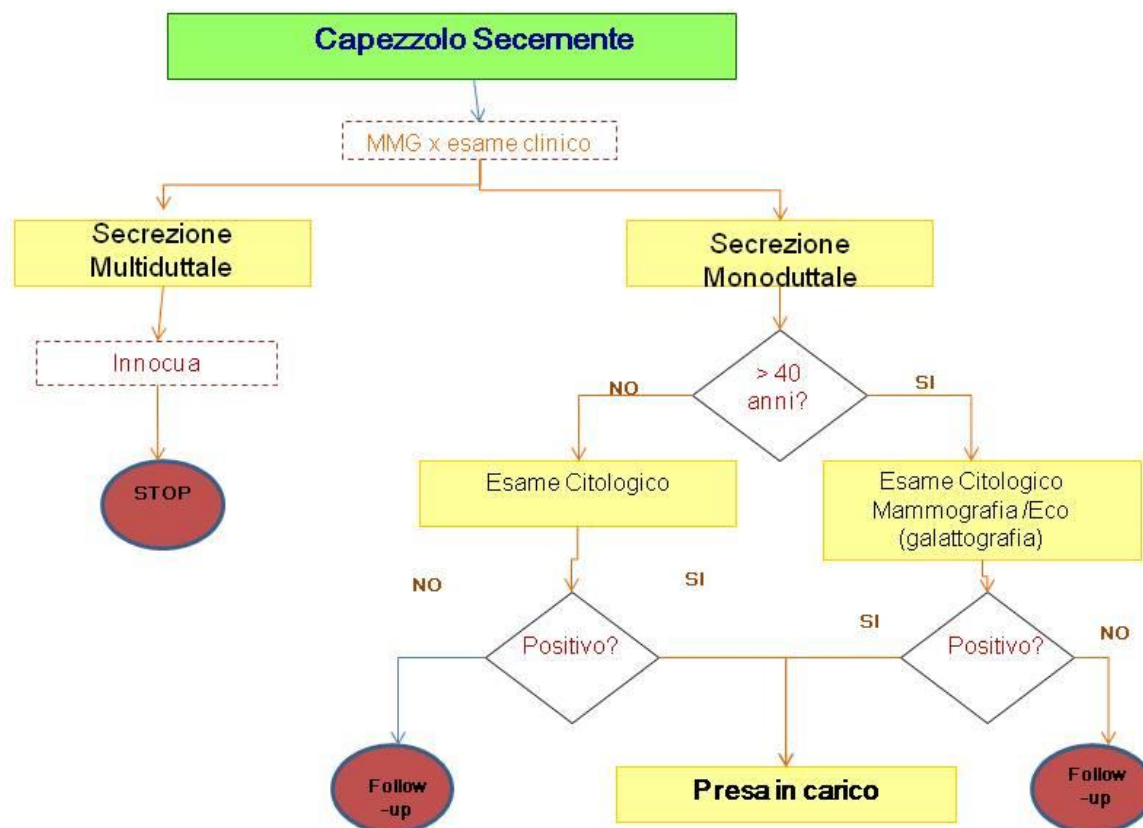
ALGORITMO 2: Donna Asintomatica senza tumefazione



In caso di donna asintomatica senza lesione palpabile, se al di sotto della fascia d'età sottoposta a screening va gestita dal MMG altrimenti se in fascia d'età (>50 aa) va inclusa al protocollo di screening. In entrambi i casi se dovesse risultare positiva agli accertamenti, va garantita la presa in carico

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALGORITMO 3: Capezzolo Secernente



Nel caso di donna con capezzolo secernente i parametri da gestire sono la caratteristica della secrezione (mono- o multi-duttale) e l'età (> o < di 40 anni). La gestione iniziale è del MMG che in caso di secrezione multiduttale può definire il quadro come innocuo

1.1.1 Accesso, modalità di esecuzione degli esami diagnostici di I livello dello screening e per l'accesso spontaneo; tempistica di refertazione

In pratica ogni centro deve assicurare entro 10 gg gli accertamenti di base (Visita, Mammografia, Ecografia) alle donne sintomatiche che vi si rivolgono, inviate dal Medico di medicina generale, dalle strutture di screening, dalle strutture diagnostiche e/o dalle strutture terapeutiche che intercettano i bisogni assistenziali delle pazienti. L'agoaspirato dovrebbe essere eseguito nella sede di prima diagnosi, con prenotazione diretta interna, entro 7 giorni lavorativi dal primo accertamento, con possibilità di eseguire una prima lettura estemporanea dei vetrini, al fine di minimizzare la ripetizione dei prelievi e di rassicurare subito la donna in caso di negatività.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il centro di prima diagnosi deve gestire direttamente l'invio della donna presso i CS, nel caso in cui siano necessari altri accertamenti non disponibili in loco (VAB, Risonanza Magnetica).

La stessa filosofia deve essere mantenuta per le eventuali successive tappe terapeutiche del profilo di assistenza.

L'esame mammografico prevede le fasi tecniche già codificate dai documenti GISMA e ISTISAN cui si fa riferimento.

Vanno garantite le periodiche valutazioni dosimetriche per predisporre con il responsabile dell'impianto e il medico radiologo le procedure ottimali per l'esecuzione dell'esame (art. 9 comma 3 DLgs n. 187/2000). Gli aspetti fisici, tecnici, dosimetrici e metodologici nella mammografia rappresentano un momento di fondamentale importanza nella determinazione dell'accuratezza diagnostica e nel mantenimento di un buon standard qualitativo, che deve essere raggiunto attraverso l'attivazione di un programma di garanzia della qualità in accordo con le linee guida dell'Unione Europea "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis", oggi alla quarta edizione, a cui la comunità scientifica nazionale ha aderito.

1.1.2 Tecnica di esposizione Esame Mammografico

Una mammografia di diagnostica clinica o di screening impone determinate regole, scelte tecnologiche ed umane. Perciò il personale deputato con elevato livello professionale per l'esecuzione dell'esame mammografico è nello specifico il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), preferibilmente di sesso femminile.

Il TSRM, responsabile delle immagini prodotte, per ottenere il massimo risultato e la migliore qualità a garanzia del livello qualitativo della prestazione, deve verificare nel tempo i parametri fisici e tecnici del processo diagnostico.

Nella Diagnostica per Immagini, l'esame mammografico è ritenuto uno degli esami più difficili sia per la parte diagnostica che per la parte tecnica; peculiarità fondamentale della mammografia è "l'elevata qualità"; per tale raggiungimento i requisiti sono:

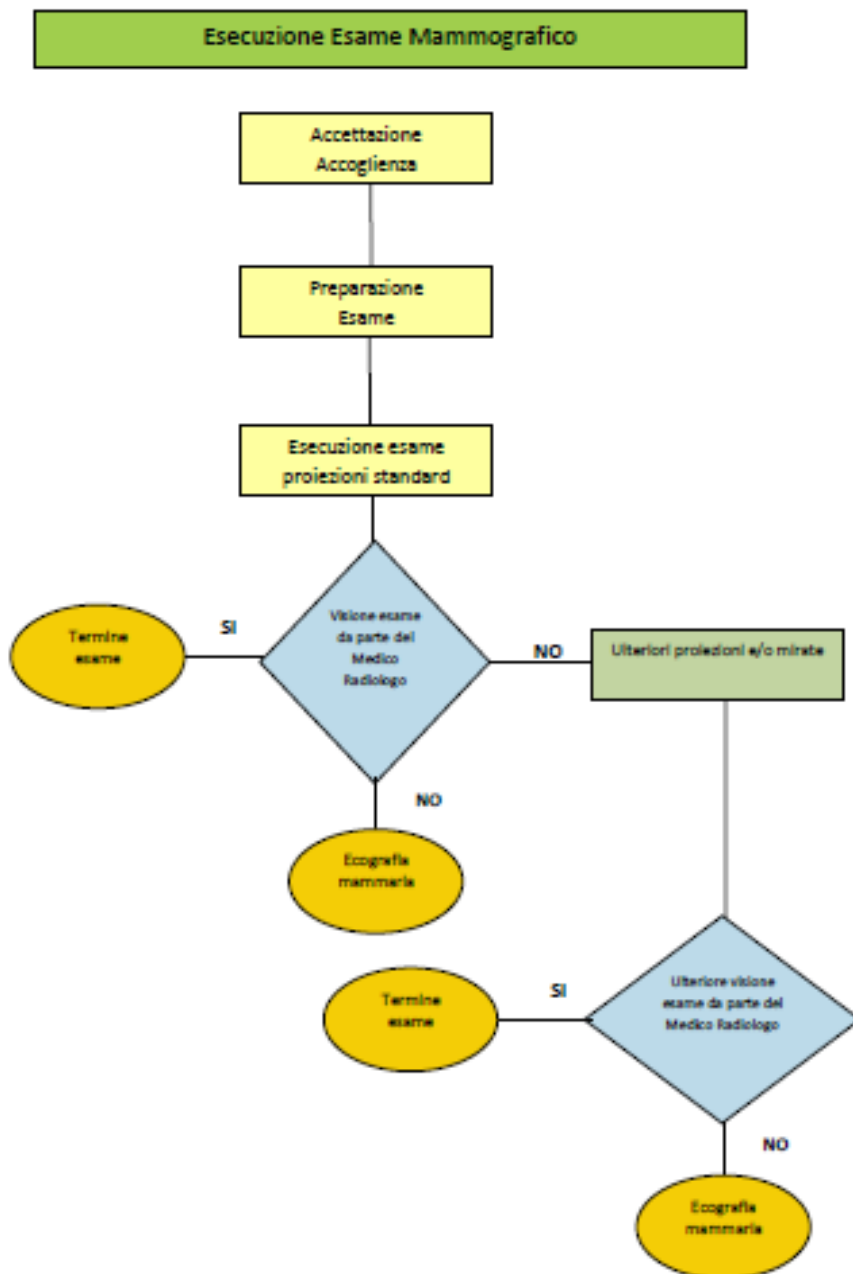
- ✓ apparecchiature radiografiche dedicate di elevata qualità, (possibilmente di ultima generazione),
- ✓ proiezioni e posizionamento corretto, (proiezioni CC, MLO, LL, ecc, opportuna compressione del seno, pazienti portatrici di protesi mammarie, controllo di potenziali artefatti),
- ✓ rispetto dei livelli minimi dosimetrici, (ottimale penetrazione del fascio radiante, contenimento della dose),
- ✓ immagini al elevato contenuto diagnostico, (elevato contrasto e buona risoluzione spaziale).

Tutte le donne che effettuano la mammografia devono essere preventivamente informate dal TSRM sulla procedura e sulla metodica tecnica prevista per l'esame clinico che per lo screening mammario (Linee Guida, parametri ISTISAN, D.Lgs 187/2000, Indicazioni GISMa, ecc), nonché sulle modalità e tempi di risposta.

Per quanto attiene le tecniche espositive, le proiezioni e la metodologia dell'esecuzione dell'esame mammografico clinico che di screening, si rimanda al dettaglio delle Linee Guida del protocollo Diagnostico regionale sullo screening.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****1.1.3 Refertazione**Mammografia:

- R1: esame mammografico negativo;
- R2: esame mammografico che mostra presenza di lesione con caratteristiche benigne (benigno);
- R3: esame mammografico con presenza di anomalità di significato indeterminato (dubbio, probabilmente benigno);
- R4: esame mammografico con alterazioni sospette per malignità (sospetto);
- R5: esame mammografico positivo presenza di alterazioni maligne.

I casi refertati R1: esame mammografico negativo ed R2: esame mammografico che mostra presenza di lesione con caratteristiche benigne (benigno) ovviamente non proseguono l'iter di approfondimento diagnostico in nessun caso.

Ecografia

Il referto deve contenere la descrizione della struttura di base della mammella e, nel caso, la descrizione della lesione riguardo alla forma, ai margini, all'orientamento, alla delimitazione, alla eco struttura, all'influenza sul fascio US, alla presenza di calcificazioni, alla vascolarizzazione, alle caratteristiche del tessuto circostante (vedi allegati) e infine le conclusioni diagnostiche inclusa la classificazione secondo le Categorie ACR:

- esame non conclusivo. Sono necessarie altre indagini per ottenere una definizione finale. (E0)
- esame negativo. Non sono state trovate lesioni (E1)
- lesione benigna. Non sono state trovate lesioni maligne, tipicamente reperto cistico (follow-up di routine in base all'età, gestione clinica del caso) (E2)
- lesione probabilmente benigna. La natura maligna del reperto è altamente improbabile tipicamente fibroadenoma (follow-up ravvicinato) (E3)
- lesione sospetta. Bassa o moderata probabilità di cancro. Deve essere presa in considerazione la biopsia (E4)
- alta probabilità di cancro. Lesione quasi certamente maligna. Devono essere messi in atto gli interventi appropriati previsti. (E5)
- Cancro già noto. Esiste già diagnosi biotipica di lesione maligna e l'ecografia viene eseguita nel quadro di una valutazione finale prima della terapia. (E6)

In presenza di rilievo clinico o mammografico deve essere indicato nel referto se c'è corrispondenza con la lesione identificata dalla ecografia.

1.1.4 Test di Approfondimento diagnostico

I casi che proseguiranno l'approfondimento diagnostico dopo mammografia sono: R3: esame mammografico con presenza di anomalità di significato indeterminato (dubbio, probabilmente benigno), R4: esame mammografico con alterazioni sospette per malignità (sospetto) ed R5: esame mammografico positivo per presenza di alterazioni maligne.

Gli approfondimenti diagnostici devono essere effettuati presso i CS individuati a seguito della DGR n. del che garantisce la presa in carico in logica multidisciplinare.

I CS sono tenuti ad utilizzare le metodologie di refertazione espressamente previste nel presente documento e nel corso delle indagini di approfondimento diagnostico, guidate dal grado di sospetto mammografico opportunamente standardizzato, anche l'indagine ecografica (E1-E5), deve essere standardizzata e classificata; analoga classificazione viene utilizzata anche per la definizione delle classi citologiche (C1-C5) e istologiche (B1-B5).

La scelta di seguire una standardizzazione condivisa consente di facilitare la comunicazione interdisciplinare.

Quando si realizzano le condizioni per cui si procede ad approfondimento diagnostico di secondo livello, si possono eseguire una serie di procedure di assessment come di seguito specificate:

- proiezioni accessorie;
- particolari radiologici mirati e/o ingrandimenti;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- esame clinico;
- ecografia ad elevata frequenza (maggiore o uguale a 10 MHz);
- agoaspirato per esame citologico o istologico: a mano libera, sotto guida ecografica, sotto guida radiologica (stereotassi).

1.1.5 Ecografia: Indicazione

Nonostante l'evoluzione della tecnologia, i limiti intrinseci della metodica (individuazione e caratterizzazione delle lesioni tumorali pre-cliniche, soprattutto in presenza di abbondante componente adiposa) e la difficoltà di esplorare in modo sicuramente completo ed in tempo ragionevole la mammella in tutta la sua interezza, non consentono di utilizzare l'ecografia come unica tecnica per la diagnosi preclinica del carcinoma della mammella. Se quindi l'obiettivo è la ricerca della eventuale presenza di un carcinoma non palpabile, non c'è alcuna giustificazione scientifica al ricorso all'ecografia quale unico test diagnostico, anche se ripetuto periodicamente, nemmeno nelle donne giovani (se l'esame dovesse essere eseguito su richiesta insistente da parte dell'utente, è consigliabile che l'operatore faccia sottoscrivere un esaustivo consenso informato).

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, salvo casi particolari (giovane età, ipotesi diagnostica clinica di lesioni non oncologiche quali flogosi e traumi, ecc) è consigliabile che l'ecografia sia utilizzata solo in associazione alla mammografia.

Le indicazioni all' ecografia mammaria espresse dall' American College of Radiology fin dal 1995, aggiornate al 2015 possono essere così riassunte: identificazione e caratterizzazione di lesioni (palpabili e non) ed approfondimento di reperti clinico-mammografici dubbi; guida per procedure interventistiche (reperimento preoperatorio, prelievo citologico ed istologico, caratterizzazione di linfonodi ascellari); valutazione di impianti protesici; indagine di primo livello per la valutazione di lesioni in donne giovani (età inferiore a 30 anni circa), in allattamento ed in gravidanza.

L'esame richiede l'utilizzo di apparecchi moderni, a tecnologia digitale, con possibilità di registrare le frequenze armoniche tissutali, dotati di color Doppler sensibile ai flussi lenti. Le sonde devono essere ad elevata frequenza (maggiore o uguale a 10 MHz); lineari o anulari, comunque focalizzate sui piani superficiali, multifrequenza ed a larga banda. L'esame deve essere condotto con attenzione, esplorando entrambe le mammelle in ogni quadrante, secondo diverse angolazioni ed esercitando pressioni di diversa intensità.

1.1.6 Risonanza magnetica: Indicazione

La risonanza magnetica (RM) mammaria è in fase di crescente utilizzo clinico, soprattutto per le applicazioni che richiedono la somministrazione di mezzo di contrasto (MdC) paramagnetico, mentre permane il ruolo della RM senza MdC nella valutazione degli impianti protesici. La stessa deve essere garantita presso i CS. Si raccomanda che l'indagine sia eseguita presso Centri che siano in grado di combinare l'esperienza senologica relativa all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia) ed ai prelievi agobiottici (sotto guida stereotassica ed ecografica) con quella specifica in RM mammaria e che garantiscano l'esecuzione del second look ecografico per i reperti non rilevati all'imaging convenzionale pre-RM.

Non ci sono evidenze in favore dell'utilizzo della RM quale approccio diagnostico nella caratterizzazione di reperti equivoci all'imaging convenzionale in tutte le situazioni nelle quali sia praticabile il prelievo agobiottico sotto guida ecografica o stereotassica né in favore dello studio di donne non ad alto rischio asintomatiche e con imaging convenzionale negativo.

Indicazioni:

Alto rischio di carcinoma mammario. Studi recenti hanno dimostrato l'utilità della RM con MdC nella sorveglianza delle donne ad alto rischio, indicando livelli di sensibilità superiori a quelli dell'imaging convenzionale e accettabili livelli di specificità e valore predittivo positivo.

Sulla base delle evidenze pubblicate e dell'analisi delle linee guida disponibili, si raccomanda l'esecuzione di RM con MdC a cadenza annuale (nel contesto di programmi di sorveglianza che includano altresì visita clinica, mammografia ed ecografia) nelle donne classificate ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario. (cfr capitolo 1.4)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Pregresso trattamento radioterapico. Si propone analoga esecuzione di RM con MdC a cadenza annuale nelle donne che siano state sottoposte tra 10 e 30 anni di età a trattamenti radioterapici al torace (ad es. per Linfoma di Hodgkin).

Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico. La RM prechirurgica è indicata nelle donne con multifocalità o multicentricità o tumore controlaterale sospettati all'imaging convenzionale o all'esame clinico. In tutte le rimanenti condizioni, si raccomanda di affidare la selezione delle pazienti da inviare a RM prechirurgica al CS. I risultati dell'indagine RM pre-chirurgica devono sempre essere considerati in funzione degli esami clinico, mammografico ed ecografico ed adeguatamente verificati (mediante second look ecografico ed eventuale agobiopsia, RM-guidata in caso di lesioni visibili alla sola RM) presso lo stesso CS in cui è stata eseguita la RM diagnostica o presso Centro connesso al primo sulla base di accordi predefiniti. Si raccomanda infine che eventuali modificazioni dell'approccio chirurgico secondarie all'esecuzione della RM vengano decise dopo valutazione da parte del team multidisciplinare.

Valutazione della chemioterapia (CT) neoadiuvante. Sebbene la RM rappresenti la tecnica più accurata nella valutazione dell'effetto della CT neoadiuvante nelle Pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, il suo impatto sull'outcome non è ancora stato dimostrato. Tuttavia, poiché l'utilizzo della RM non modifica l'iter terapeutico di queste Pazienti in termini di potenziale overtreatment, considerato anche il limitato numero di soggetti potenzialmente candidati, si ritiene possa essere eseguita sulla base di protocolli che prevedano la valutazione RM prima, durante e al termine della CT neoadiuvante. Un protocollo ottimizzato dovrebbe essere basato sulle seguenti raccomandazioni:

- A) la prima RM sia eseguita non oltre due settimane prima dell'inizio della CT;
- B) l'esame RM intermedio, qualora vengano attuati schemi di CT con sequenze di farmaci, sia eseguito circa due settimane dopo la fine del ciclo intermedio (2-4 cicli, a seconda del programma terapeutico);
- C) l'ultima RM sia eseguita circa due settimane dopo l'ultimo ciclo di CT e preceda l'intervento chirurgico di non oltre due settimane.

Mammella trattata per carcinoma. La RM presenta elevati livelli di sensibilità e specificità nella differenziazione tra recidiva locale (o residuo tumorale) e cicatrice chirurgica. La sua esecuzione appare indicata nelle Pazienti con esame clinico e/o imaging convenzionale sospetti quando si verificano una o più delle seguenti condizioni:

- A) l'esame biptico percutaneo non è tecnicamente eseguibile;
- B) si ritiene che l'esame biptico percutaneo abbia scarse probabilità di essere risolutivo;
- C) il risultato dell'esame biptico percutaneo non è conclusivo;
- D) il quadro clinico e l'imaging convenzionale non sono risolutivi per l'identificazione dell'estensione della recidiva, se l'informazione ottenibile con RM è ritenuta potenzialmente utile al fine di definire l'approccio terapeutico (ad esempio, scelta tra reintervento parziale e mastectomia).

Poiché l'accuratezza diagnostica della RM eseguita allo stato dell'arte non sono sostanzialmente influenzata dal pregresso trattamento chirurgico o radioterapico (anche recente), non sussiste la necessità di intervalli temporali minimi dalla fine dei trattamenti prima dell'esecuzione della RM.

Non vi è indicazione alla RM quale indagine di follow-up nelle Pazienti trattate per tumore mammario in assenza di altre condizioni predisponenti che configurino una condizione di alto rischio.

Carcinoma unknown primary (CUP) syndrome. In caso di diagnosi biptica di metastasi (linfonodale o in altra sede) da probabile primitivo mammario con clinica e imaging convenzionale negativi (CUP syndrome), la RM ha mostrato livelli elevati di sensibilità, visualizzando la lesione primitiva nel 50 % circa dei casi, consentendo di procedere al trattamento più adeguato. La CUP syndrome rappresenta quindi una indicazione elettiva alla RM. Se viene evidenziata una lesione sospetta alla RM si procederà a second look ecografico e agobiopsia ecoguidata (RM-guidata se la lesione non è visibile ecograficamente). Se la RM è negativa, considerato l'elevato valore predittivo negativo nei confronti del carcinoma infiltrante, si conferma l'attuale orientamento chirurgico a non intervenire sulla mammella in presenza di clinica e imaging negativi. In tale caso può essere indicato un follow-up sia con imaging convenzionale che con RM (con cadenza da definire in relazione al caso specifico).

Mammella secernente. La letteratura ha fornito evidenze di elevata accuratezza della RM nell'individuare lesioni in Pazienti con secrezione dubbia o sospetta dal capezzolo. La RM mammaria può essere indicata dopo mammografia, US ed esame citologico del secreto non conclusivi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Protesi. La RM è notevolmente più accurata, rispetto all'esame clinico e all'imaging convenzionale, nella valutazione dello stato dell'impianto e delle complicanze periprotetiche, sia per le protesi a scopo cosmetico sia per le ricostruzioni dopo interventi oncologici. Lo studio RM (senza MdC) degli impianti protesici deve essere effettuato con sequenze specifiche (alcune delle quali attenuano selettivamente il segnale di grasso, acqua o silicone) secondo almeno due piani di scansione perpendicolari (sagittale e assiale o coronale), a strato sottile. L'effettuazione dell'indagine richiede la conoscenza preliminare del tipo di protesi impiantata e del suo contenuto, esigenza ineludibile dopo la recente introduzione di impianti definiti RM-incompatibili dall'azienda produttrice.

Costituiscono indicazione alla RM senza MdC:

- ✓ il sospetto clinico di rottura protesica con imaging convenzionale negativo o non conclusivo;
- ✓ l'approfondimento diagnostico dopo imaging convenzionale positivo o dubbio per rottura.

L'effettuazione della RM con MdC a complemento dello studio RM delle protesi senza MdC, sia nella medesima sessione d'indagine che con modalità differita, trova indicazione in caso di:

- ✓ positività clinica periprotetica con mammografia ed ecografia non conclusiva;
- ✓ programmato reintervento di rimozione della/delle protesi, con o senza impianto di nuove protesi.

Costituisce indicazione alla RM senza e con MdC in unica sessione il sospetto clinico o all'imaging convenzionale di rottura di protesi e/o di residui di materiale protesico e/o di nodulo parenchimale in mammelle già sottoposte ad espianato di protesi senza o con successivo reimpianto di nuove protesi.

Non vi sono evidenze a favore dell'impiego della RM senza e con MdC nel controllo periodico di donne asintomatiche portatrici di protesi.

1.2 Cito-istopatologia

1.2.1 Esame citologico

L'esame citologico mediante agoaspirato è la prima metodica minimamente invasiva che permette di avere informazioni sulla natura della lesione appena rilevata da esami radiologici. E' una metodica che consente diagnosi con test semplice, di basso costo, ben tollerata dal paziente, praticamente priva di grosse complicanze e dotata di una buona affidabilità, se eseguita da mani esperte. La sua accuratezza diagnostica evita biopsie non sempre necessarie, consente di pianificare l'intervento chirurgico e permette di ridurre la chirurgia delle lesioni benigne.

Il prelievo può essere eseguito da diverse figure professionali tuttavia la letteratura consiglia che sia lo stesso Citopatologo, dove possibile, ad eseguire la procedura in quanto ottimizzando la metodica ha il controllo diretto della qualità del prelievo citologico, potendo valutare con un esame estemporaneo l'adeguatezza del materiale prelevato, al fine di ridurre gli esami inadeguati, con conseguente accelerazione dell'iter diagnostico.

Il preparato per lettura citologica necessita di ampia esperienza anche da parte del patologo e si consiglia l'utilizzo di questa metodica solo in centri già dedicati che eseguono numeri significativi di esami. L'articolarsi dell'iter diagnostico va sviluppato tenendo sempre in considerazione le caratteristiche della lesione, l'efficacia diagnostica della procedura utilizzata ed il rapporto costo/beneficio.

1.2.2 Prelievo con ago sottile per esame citologico agoaspirato (FNAC)

Il prelievo con ago sottile o la "fine needle aspiration cytology" (FNAC) può essere eseguito con ago solo, ago montato su siringa, siringa con apposita impugnatura e ago collegato con sottile raccordo di plastica ad un sistema di aspirazione (manuale, meccanico, telecomandato).

Per le specifiche relative a tale tecnica: le modalità di prelievo e strumentazione, le metodiche di campionamento, la standardizzazione delle procedure e le complicanze, si rimanda a quanto già espresso ed approfondito nella DGR n. 1996 del 22.12.2008.

Dopo il consenso informato al trattamento si procede con la tecnica citologica.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

La FNAC può essere eseguita a mano libera su lesioni nodulari palpabili, anche se la guida ecografica è sempre consigliata, in quanto consente di vedere il corretto posizionamento dell'ago, riducendo ulteriormente gli inadeguati, mentre per quelle non palpabili si usa la guida ecografica.

Per le lesioni visibili solo mammograficamente, soprattutto quando si presentano come foci microcalcifici, è preferibile utilizzare direttamente la core biopsy (CB) per esame istologico che garantisce migliori risultati rispetto alla FNAC.

In tutti i casi in cui la lesione, anche se evidenziata alla mammografia, risulti riconoscibile con ecografia e vi sia certezza che l'immagine ecografica corrisponda a quella mammografica, è preferibile il prelievo ecoguidato perché più semplice, più rapido, più gradito dalla paziente e meno costoso; la guida ecografica è inoltre l'unica che consente la verifica immediata e continua della posizione dell'ago rispetto al bersaglio ed alle strutture adiacenti.

Il riscontro sempre più frequente di lesioni non palpabili e le piccole dimensioni delle stesse impongono che l'iter diagnostico sia applicato in modo rigoroso, che l'indicazione al prelievo sia giustificata, che la scelta metodologica (FNAC versus CB) sia razionale.

In presenza di una lesione eco o mammograficamente sospetta o chiaramente maligna, è preferibile caratterizzare la lesione direttamente con CB essendo quest'ultima in grado di definire meglio il grado e l'eventuale infiltrazione della lesione.

1.2.3. Refertazione citologica e categorie diagnostiche

La relazione descrittiva da parte del patologo è facoltativa mentre la conclusione diagnostica è obbligatoria e deve essere codificata in 5 classi:

- **C1- reperto inadeguato/ non rappresentativo per un giudizio diagnostico.**

Esistono alcune condizioni oggettive di non adeguatezza/non rappresentatività, costituite da:

1. campione acellulare cioè privo di elementi cellulari organo-specifici;
2. campione pauci-cellulare (parametro quantitativo di riferimento presenza di meno di 5 gruppi di cellule epiteliali non atipiche);
3. allestimento non ottimale per:
 - ✓ artefatti da schiacciamento;
 - ✓ essiccamento inappropriato (prima della fissazione in fluido);
 - ✓ essiccamento troppo lento (se fissazione all'aria);
 - ✓ eccessivo spessore dello striscio;
 - ✓ eccesso di sangue;
 - ✓ eccesso di fluido edematoso.

Nel caso di FNAC, la presenza di solo materiale adiposo non può essere considerata in ogni caso come prelievo "inadeguato" poiché in alcuni casi (prelievo su focolo di microcalcificazioni probabilmente benigne in mammella adiposa) può essere il reperto atteso.

Qualora ci si trovi di fronte ad aspirati da lesioni specifiche quali processi infiammatori, cisti, liponecrosi, e campioni di secreto mammario che possono non contenere cellule epiteliali questi non devono essere registrati in questa categoria diagnostica ma come C2.

Si suggerisce nei casi C1 di procedere annotando la descrizione della presentazione e delle componenti costitutive del campione, un breve commento sulle cause di non adeguatezza/non rappresentatività. Opportuna la registrazione e il monitoraggio delle cause di non adeguatezza/non rappresentatività.

Come controllo di qualità si ritiene che la frequenza di C1 debba essere inferiore al 25% (valore desiderabile 10%) dei casi e quando la diagnosi istologica finale sia carcinoma inferiore a 10%.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- **C2- Benigno, reperto negativo per cellule tumorali;**

ci si trova di fronte ad un agoaspirato adeguato in cui non si riscontrano cellule con caratteri di atipia o malignità. Le caratteristiche morfologiche più frequenti sono le seguenti:

- ✓ cellularità scarsa o moderata;
- ✓ cellule epiteliali duttali regolari;
- ✓ monostrato;
- ✓ sfondo di nuclei ovali (bipolari - mioepiteliali);
- ✓ macrofagi;
- ✓ cellule con metaplasia apocrina;
- ✓ frammenti di stroma fibroso ed adiposo.

Dovrebbe essere formulata in ogni caso in cui sia possibile non solo la diagnosi conclusiva di benignità ma anche quella specifica di lesione: fibroadenoma, papilloma, ectasia duttale, cisti apocrina, mastite, liponecrosi, etc.

Gli aspirati da lesioni specifiche quali cisti, processi infiammatori, liponecrosi, e campioni di secreto mammario, possono non contenere cellule epiteliali ma devono essere registrati in questa categoria diagnostica. Anche i linfonodi intra-mammari non neoplastici vanno registrati in questa categoria diagnostica.

Come controllo di qualità auspica un tasso di Falsi Negativi inferiore a 5%.

- **C3 - reperto dubbio, lesione probabilmente benigna, ma presenza di atipie.**

ci si trova di fronte ad un agoaspirato adeguato con caratteristiche di lesione benigna, in cui sono inoltre presenti uno o più dei seguenti parametri:

- ✓ pleomorfismo dei nuclei;
- ✓ tendenza alla disaggregazione intercellulare.

Si sottolinea che lesioni benigne più frequentemente registrabili C3 possono essere:

1. fibroadenoma;
2. mastopatia fibro-cistica;
3. lesione sclero-elastosica;
4. papilloma.

Le lesioni maligne più frequentemente registrabili C3 sono:

1. carcinoma duttale grado I;
2. carcinoma tubulare;
3. carcinoma cribriforme;
4. carcinoma lobulare;
5. carcinoma duttale e lobulare;
6. CDIS basso grado.

La presenza di "ipercellularità" non è sufficiente per collocare una lesione nella categoria diagnostica C3.

Come controllo di qualità si auspica un Valore Predittivo Positivo consigliato: 30 %.

- **C4-Carcinoma Probabile; reperto sospetto, con indicazione perentoria alla biopsia chirurgica.**

Ci si potrà trovare di fronte ad un agoaspirato che presenta aspetti di malignità in contesto disomogeneo con componente benigna. Alcune lesioni benigne possono presentare caratteristiche suggestive ma non diagnostiche di malignità. Particolare cautela va posta nella diagnosi di C4 quando ci si trovi di fronte oltre alle anomalie descritte, anomalie cellulari, anche di fronte a caratteristiche riferibili a:

1. fibroadenoma;
2. mastopatia fibro-cistica;
3. lesione sclero-elastosica;
4. papilloma;
5. mastite;
6. liponecrosi;
7. adenosi sclerosante.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Le lesioni maligne più frequentemente registrabili C4 sono:

1. carcinoma duttale G1 – G2;
2. carcinoma tubulare;
3. carcinoma lobulare;
4. carcinoma duttale e lobulare;
5. carcinoma cribriforme;
6. CDIS G1 – G2.

Come controllo di qualità si auspica un Valore Predittivo Positivo dell'80%.

▪ C5-Maligno ovvero Carcinoma o altre neoplasie maligne

Ci si trova di fronte ad un agoaspirato adeguato con reperto positivo per cellule tumorali (tappeto di cellule tumorali inequivocabilmente maligne, già riconoscibile a piccolo ingrandimento) con predittività positiva pressoché assoluta (> 99%).

Porre una diagnosi di malignità necessita della combinazione di più criteri citologici. Ovviamente la sicurezza diagnostica aumenta se si opera in ambito multidisciplinare; poiché è dalla coerenza tra diagnosi citologica e reperto mammografico che si ottiene una maggior sicurezza diagnostica.

Il radiologo che ha posto l'indicazione al prelievo deve richiedere ed ottenere il referto citologico e/istologico, in modo da integrare lo stesso con la propria ipotesi diagnostica ed emettere una "ipotesi diagnostica integrata conclusiva".

Necessaria risulta la valutazione collegiale dei casi dubbi, Radiologo-Patologo, per una scelta strategica di eventuali approfondimenti.

Come controllo di qualità si auspica un Valore Predittivo Positivo superiore al 98%.

1.2.4 Standardizzazione della procedura citologica

L'obiettivo di un esame citologico adeguato è di ottenere:

- a) standardizzazione della Detection rate;
- b) raggiungimento dei valori standard di diagnosi pre-operatoria di malignità;
- c) si considera accettabile se >70%;
- d) si ritiene desiderabile se > 90%;
- e) ottimizzazione dell'accertamento dei tumori di piccole dimensioni;
- f) riduzione al minimo delle procedure invasive non necessarie;
- g) riduzione al minimo del numero di donne inviate ad eseguire ulteriori accertamenti (diminuzione dei "falsi positivi").

1.2.5 CORE BIOPSY (CB)

La biopsia percutanea, "core biopsy" (CB) è una pratica diagnostica ampiamente diffusa da molti anni. Tale metodica consente di fornire una diagnosi istologica preoperatoria di certezza e consente una precisa programmazione terapeutica, idealmente in un'unica procedura operativa.

Le indicazioni a tale metodica sono le lesioni clinicamente e/o all'imaging (Mx, US, RMN) dubbie o sospette: presenza di cluster di microcalcificazioni (classificazione radiologica BI-RADS: R3/R4) di dimensioni inferiori ai 2 cm, in cui è preferibile il prelievo con aspirazione (biopsia vacuum-assisted: VAB), da noduli e/o alterazioni del parenchima mammario con sospetto di malignità (classificazione radiologica BI-RADS: R3 o R4) e da carcinomi infiltranti candidati alla chemioterapia neoadiuvante.

L'obiettivo di tale indagine è di:

- a. effettuare la diagnosi di natura della lesione (benigne vs maligne), evitando l'intervento chirurgico nelle lesioni benigne;
- b. programmare i necessari provvedimenti terapeutici specifici; di fatto consentendo di stabilire se un carcinoma è in situ o infiltrante e fornendo l'istotipo della neoplasia e il suo grading;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- c. fornire i principali marker biologici prognostico-predittivi (assetto recettoriale, indici di proliferazione, stato di HER-2) prima dell'intervento chirurgico, indispensabili per la programmazione in caso di chemioterapia neoadiuvante (Allegato 15).

1.2.5.1 Modalità di prelievo

La CB viene eseguita con prelievi multipli con aghi a ghigliottina e a retroaspirazione di calibro differente. Tali prelievi vengono eseguiti con aghi di grosso calibro e quindi richiedono accorgimenti metodologici particolari:

- ✓ consenso informato;
- ✓ anamnesi accurata per patologie dell'emocoagulazione o allergie all'anestetico;
- ✓ anestesia locale ed eventuale sedazione generale;
- ✓ incisione cutanea;
- ✓ successiva compressione manuale per 10-15 minuti;
- ✓ radiografia dei campioni.

La metodica è sicuramente più indagativa della FNAC.

Il tempo medio della procedura varia tra i 15 ed i 60 minuti; il referto istologico può essere ottenuto dopo 5 giorni lavorativi.

Varie sono le metodologie e i presidi utilizzabili per la biopsia cutanea:

- a. agobiopsia con ago da 14 gauge (tru-cut) viene utilizzata nelle lesioni palpabili della mammella. La si può effettuare a mano libera o sotto guida ecografica. Elevata sensibilità e specificità. Raccomandazioni particolari, riguardanti il prelievo ed il campionamento della lesione, sono indispensabili nei casi in cui la paziente sia candidata alla effettuazione della chemioterapia neoadiuvante (Allegato 15);
- b. agobiopsia sotto aspirazione automatica (VAB), indicata nelle lesioni non palpabili. Può essere effettuata sotto guida ecografica steretoassica. Consente di ottenere con un'unica inserzione un numero elevato di frammenti tissutali mammari garantendo un'ampia valutazione della lesione. Verrà effettuata la scelta, caso per caso, della metodica meno invasiva che al tempo stesso garantisca la migliore definizione diagnostica, tenendo in considerazione anche il rapporto costo/beneficio. Lo strumento (probe), inserito sotto guida mammografica o ecografica è fornito di un ago di 8-11-14 gauge, è in grado di effettuare una rotazione di 360° all'interno della lesione consentendo l'esecuzione di prelievi di tessuto multipli e contigui. Per l'ottimale campionamento della lesione, è opportuno l'esecuzione di 12 prelievi che vengono condotti in corrispondenza di specifiche coordinate topografiche idealmente riconducibili al quadrante di un orologio: 6 prelievi in corrispondenza delle ore pari, 6 in corrispondenza delle ore dispari. In presenza di microcalcificazioni i frustoli tissutali ottenuti sono radiografati ed immediatamente posti in formalina tamponata al 10%. Il prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto mediante ago permette l'analisi di tipo istologico della lesione, la conoscenza della sua eventuale invasività e di alcuni parametri relativi alla sua aggressività a fronte di un bassissimo numero di inadeguati. I risultati attesi sono influenzati dal tipo di lesione (nodo o calcificazioni), dal calibro dell'ago e dal numero dei frustoli prelevati; in ogni caso è sempre da tener presente, ai fini della corretta pianificazione chirurgica e terapeutica, che nel 10-30% dei casi con diagnosi microistologica di carcinoma in situ la successiva exeresi chirurgica rivela la presenza di carcinoma invasivo.

1.2.5.2 Campionamento

Per una conseguente corretta lettura istologica dei frustoli asportati, i prelievi biotipici debbono essere fatti pervenire al laboratorio di Anatomia Patologica assumendo i seguenti accorgimenti di qualità:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- indicazione dei dati clinici della paziente;
- presenza di copia del referto mammografico contenente le indicazioni relative alle caratteristiche della lesione individuata e alle sue dimensioni;
- invio dei frustoli di tessuto mammario in contenitori contrassegnati con le coordinate topografiche corrispondenti alla sede del prelievo e alle lastre dei frustoli prelevati;
- indicazione dei contenitori contenenti i frustoli in cui, sulla lastra post-prelievo, sono state evidenziate le microcalcificazioni.

1.2.5.3 Diagnosi istologica e refertazione

I frustoli di tessuto mammario sono descritti, specificando la lunghezza del frustolo maggiore. Il materiale bioptico è completamente incluso ponendo un massimo di due frustoli in ogni cassetta da inclusione. Per ogni inclusione sono tagliate 2 sezioni, corrispondenti a due differenti livelli, che sono colorate con ematossilina-eosina. Ulteriore seriazione del materiale bioptico incluso sarà richiesta dal patologo in caso di evidente discordanza fra quesito clinico e reperimento anatomopatologico (in particolare nella ricerca di microcalcificazioni).

La diagnosi istologica prevede la descrizione morfologica e le conclusioni.

E' sempre riportata la presenza delle microcalcificazioni e, possibilmente, anche la loro distribuzione nel preparato distinguendo due localizzazioni:

- intraluminali;
- stromali.

Nelle lesioni maligne, il carcinoma duttale in situ (CDIS) è distinto in tre gradi sec. Holland. Per il carcinoma infiltrante, sono indicati l'istotipo ed il grado sec. Elston-Ellis; in caso di scarsa presenza di neoplasia infiltrante, tale da non consentire la valutazione di almeno 10 campi neoplastici ad alto ingrandimento per la conta del numero di mitosi, si specifica il grado nucleare invece del grado sec. Elston-Ellis. Il tessuto ottenuto è inoltre idoneo per la ricerca dei principali parametri biologici prognostico-predittivi, indispensabili nei casi in cui è prevista l'effettuazione di una chemioterapia neoadiuvante (Allegato 15).

Tempo di risposta: 5 giorni lavorativi.

Il team multidisciplinare (radiologo, patologo, chirurgo, oncologo) discute settimanalmente i casi con problematiche terapeutiche. Ad esempio, è opportuno che il comportamento clinico davanti alla diagnosi di iperplasia duttale atipica sia discusso caso per caso valutando l'entità del quadro istologico e del quadro radiologico (presenza o meno di microcalcificazioni residue) nonché la storia clinica (familiarità) della paziente.

Le principali difficoltà diagnostiche che il patologo può incontrare sono riassunte nell'Allegato 2.

1.2.5.4 Standardizzazione della modalità di refertazione

Il sistema in uso nei paesi anglosassoni (Guidelines for non-operative diagnostic procedure and reporting in breast cancer screening NHSBSP Publication, n. 5 June 2001) prevede l'adozione di una scheda preformata e di cinque categorie diagnostiche, analoghe ma con significato clinico concettualmente differente rispetto alle cinque categorie della refertazione citologica, di seguito riportate:

B1: tessuto normale: in questo caso è molto importante la valutazione multidisciplinare della lesione che deve stabilire se il quadro istologico sia rappresentativo della lesione radiologicamente sospetta o se il prelievo sia da ritenersi inadeguato e se le microcalcificazioni individuate istologicamente corrispondano a quelle mammograficamente sospette.

B2: lesione benigna: questa categoria include tutte le lesioni benigne della mammella (fibroadenoma, adenosi sclerosante, iperplasia duttale ecc.). Tale diagnosi conclude l'iter diagnostico della paziente evitando l'intervento chirurgico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

B3: lesione ad incerto potenziale di malignità: comprende principalmente il papilloma intraduttale, il nodulo scleroelastotico, il tumore fillode benigno e borderline, l'iperplasia lobulare atipica (LIN 1), il carcinoma lobulare in situ variante classica (LIN 2), l'iperplasia duttale atipica, l'atipia epiteliale piatta (FEA), il mucocele. Si tratta di una categoria diagnostica che prevede una resezione chirurgica conservativa che, asportando la lesione, ne consenta una valutazione morfologica nella sua interezza. La percentuale di biopsie refertate come B3 è uguale al 10-12% circa.

B4: lesione sospetta: rientrano in questa categoria diagnostica i casi in cui la diagnosi di carcinoma non può essere posta con certezza per problemi tecnici (ad es. frammenti tissutali con modificazioni artefattuali da alterata fissazione) e le lesioni molto rare (ad es. angiosarcoma della mammella) che necessitano della valutazione completa del materiale istologico definitivo. La percentuale di biopsie refertate come B4 è uguale allo 0,5-1%.

B5 (a, b): lesione neoplastica maligna: rientrano in questa categoria i casi di carcinoma in situ, di carcinoma invasivo, di tumore fillode maligno e di neoplasie maligne di origine non epiteliale (linfomi, sarcomi). Si possono classificare come B5a i carcinomi in situ e come B5b le neoplasie maligne infiltranti sia epiteliali, sia non epiteliali.

La refertazione con le cinque categorie diagnostiche presenta i vantaggi di costituire una standardizzazione precisa e facilmente riproducibile, di essere di agile interpretazione per il clinico e di sottolineare l'importanza della valutazione multidisciplinare nella diagnostica preoperatoria mammaria. I limiti sono quelli di accomunare le diverse metodiche di agobiopsia.

Mentre la CB è una tecnica di campionamento della lesione, il prelievo con aspirazione (VAB), per le quantità di prelievi che è in grado di eseguire e per le piccole dimensioni della lesione biopsiata, consente spesso una valutazione più completa della lesione stessa. Di conseguenza le categorie diagnostiche B3 e B4 sono relativamente poco usate mentre la categoria B5 può essere molto articolata e dettagliata. In questo senso la recente letteratura americana sottolinea come la diagnosi istologica preoperatoria delle lesioni non palpabili possa essere molto accurata anche per lesioni rare e difficili. Vengono tuttavia segnalate alcune informazioni prognostiche che la diagnosi preoperatoria non può garantire, come l'eventuale invasione vascolare linfatica, la determinazione dell'estesa componente intraduttale (EIC) e la diagnosi di carcinoma microinvasivo (infiltrazione <1mm).

1.2.5.5 Scelta della metodica cito e/o istologica

Le seguenti considerazioni possono giustificare il prelievo ed aiutare nella scelta della metodica:

1. il ricorso al prelievo con ago deve ritenersi necessario se:

- il reperto atteso può modificare l'iter diagnostico o l'iter terapeutico (controllo o exeresi, intervallo tra i controlli);
- se si è in presenza di quadri mammografici chiaramente sospetti o positivi;
- per ottenere una diagnosi pre-operatoria definitiva ed informare meglio la paziente sul tipo di intervento chirurgico che verrà effettuato o per evitare l'intervento in due tempi (biopsia diagnostica e successivo intervento radicale);

2. la scelta tra le diverse metodiche deve basarsi sia sulle evidenze scientifiche disponibili (valutazione dei contributi offerti dalle stesse ai fini della diagnosi, della conoscenza dei fattori prognostici, della conoscenza della invasività del carcinoma), sia sulla esperienza personale. Conviene comunque sempre tener presente che, dovendo e potendo scegliere, sarà sempre preferibile ricorrere alla metodica meno invasiva nei casi in cui i risultati siano sovrapponibili e nei casi in cui le informazioni particolari ottenibili con la tecnica più invasiva (es. diagnosi di invasività, di istotipo, di aggressività della lesione) non siano indispensabili o potranno comunque essere ottenute nel prosieguo dell'iter terapeutico senza pregiudicare lo stesso.

Occorre tuttavia fissare alcuni punti paradigmatici per l'uso della risposta alla FNAC. L'esperienza ha confermato quanto possano migliorare i risultati se radiologia e citologia si sovrappongono nella definizione di un reperto mammario non palpabile.

Schematicamente si può dire che:

- FNAC negativa + forte sospetto radiologico;

si consiglia di ricorrere direttamente all'esame biotipico della zona esaminata.

- FNAC sospetto per carcinoma + reperti radiologici poco sospetti:

si consiglia controllo biotipico della lesione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

In sintesi, possono essere proposte le seguenti linee di indirizzo:

- a) in prima istanza FNAC (meno invasiva, meno costosa), in particolare nei reperti strumentali a basso rischio;
- b) CB da preferire nei reperti strumentali ad alto rischio;
- c) CB qualora l'esito dell'esame citologico sia rimasto senza risposta diagnostica (C1-C3-C4) o ci sia discrepanza tra esito del radiologo e del citopatologo;
- d) CB casi in cui siano necessarie informazioni circa l'invasività e l'aggressività del tumore;
- e) CB su focolai di microcalcificazioni (FNAC su microcalcificazioni è la causa più frequente di preparati inadeguati).
- f) CB, con particolari raccomandazioni riguardanti le modalità del prelievo ed il campionamento della lesione, nei casi in cui la paziente sia candidata all'effettuazione della chemioterapia neoadiuvante (allegato 15).

Va ribadito comunque che la scelta della metodica spetta agli operatori (radiologo, patologo, chirurgo) che potranno preferire la FNAC o la CB in rapporto alla propria esperienza.

In alcuni casi la scelta deve essere discussa e concordata, caso per caso, in ambulatorio multidisciplinare.

1.3 Esame anatomopatologico

1.3.1 INTRODUZIONE

La diagnosi anatomopatologica pre-operatoria su esame citologico o biopsia o in corso di intervento chirurgico (esame estemporaneo) influenza direttamente la scelta della procedura chirurgica terapeutica da attuare. In altri casi l'intervento chirurgico (solitamente in day surgery ed in anestesia locale) ha il significato di una "biopsia diagnostica a cielo aperto" e quindi la lesione deve essere rimossa con un minimo di tessuto sano circostante, per evitare inutili danni cosmetici in caso di benignità del processo patologico.

1.3.2 Modalità di invio e di accettazione del campione chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Per garantire una corretta valutazione dei parametri morfologici, immunofenotipici e molecolari, indispensabili per la definizione del successivo protocollo terapeutico, è necessario che il campione chirurgico sia sottoposto ad un processo di fissazione immediata, adeguata e completa.

Per ottenere ciò la condizione ottimale è far sì che il campione chirurgico, posto in un adeguato contenitore, giunga fresco o completamente immerso in adeguata quantità (pari almeno a 5 volte il volume del tessuto) di formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% nel più breve tempo possibile (massimo entro 30 minuti dalla asportazione) al Laboratorio di Anatomia Patologica. Campioni tessutali di grandi dimensioni (orientativamente di dimensioni maggiori a cm 5 di asse maggiore) andranno sezionati dal Patologo, in giornata, affinché la formalina possa penetrare adeguatamente. Il Patologo, inoltre, seziona il campione previa colorazione con inchiostro di china e senza alterarne la forma o pregiudicarne l'orientamento e la valutazione dei margini (Allegato 3 e Allegato 15 per pazienti precedentemente trattate con chemioterapia neoadiuvante).

In alternativa alla formalina, il campione chirurgico può essere messo in un contenitore idoneo per il sottovuoto. La conservazione sottovuoto non deve durare più di 24-48 ore, il campione sottovuoto va mantenuto rigorosamente ad una temperatura di 4°C. Il sistema è applicabile a pezzi operatori con un diametro massimo di 2 cm. Questa procedura consente di mantenere le caratteristiche originali del tessuto con possibilità di prelievi per tissue banking ed altre finalità scientifiche.

L'esecuzione di prelievi a scopo di ricerca dovrà, tuttavia, essere sempre subordinata alle primarie esigenze del campionamento routinario che è attualmente necessario per la diagnosi e stadiazione del paziente.

Il pezzo operatorio deve pervenire integro (non sezionato) e con gli opportuni reperi (fili di sutura, clips, ecc.) che ne permettano il corretto orientamento.

In particolare, in assenza di cute, è fondamentale che vengano posizionati almeno 3 reperi, uno dei quali indicante il margine verso il complesso areola-capezzolo.

Nel caso in cui il campione chirurgico venga incidentalmente o necessariamente inciso si raccomanda di ricostruirlo con un punto di sutura e di segnalarlo al Patologo al fine di consentire una accurata valutazione dello stato dei limiti di sezione chirurgica.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Si raccomanda di allegare, al foglio di accompagnamento del campione chirurgico, copia dei referti radiologici (mammografia, ecografia, RM), citologici e istologici e, se possibile, eventuali radiogrammi refertati del pezzo operatorio con giudizio sulla distanza dai margini.

Il Tecnico di Laboratorio che prende in consegna il campione chirurgico al suo arrivo si accerta che il foglio di accompagnamento sia correttamente compilato in tutte le sue parti e soprattutto che i dati anagrafici, il reparto di provenienza, il medico inviante e la segnalazione di eventuali diagnosi o trattamenti precedenti, siano leggibili (la non corretta interpretazione dell'anagrafica potrà comportare non solo l'attribuzione del campione ad un altro paziente, ma anche l'attribuzione al paziente di referti istologici precedenti non suoi o la non attribuzione di suoi referti istologici precedenti, rischiando di pregiudicare l'interpretazione del campione attuale). Notizie clinico-strumentali più dettagliate sono richieste per pazienti precedentemente trattate con chemioterapia neoadiuvante (Allegato 15).

1.3.3 Esame estemporaneo.

L'esame estemporaneo è utilizzato per i seguenti scopi:

- valutazione macroscopica della distanza dai margini di lesioni nodulari;
- valutazione microscopica di assenza di malattia neoplastica nel cono retroareolare di pazienti sottoposte a mastectomia con risparmio di cute e di complesso areola-capezzolo;
- diagnosi di malignità e/o infiltratività della lesione in quei casi (auspicabili meno del 10%) in cui per differenti motivi non è stata ottenuta una diagnosi di certezza riguardo alle due caratteristiche neoplastiche suddette.

In tutti gli altri casi l'esame estemporaneo è fortemente sconsigliato.

1.3.4 Processazione di campioni chirurgici per esame routinario

1.3.4.1 Esame macroscopico del campione chirurgico

L'esame macroscopico è eseguito dal Patologo e prevede come atto finale la produzione di una descrizione macroscopica che comprenda sia la valutazione del campione chirurgico, sia la descrizione delle modalità seguite nel suo campionamento (prelievi tessutali effettuati dal patologo). Esso costituisce un passo fondamentale nella diagnosi anatomopatologica: un esame macroscopico non corretto del campione chirurgico porterà necessariamente a una diagnosi errata; una descrizione deficitaria porterà sia ad una diagnosi incompleta, sia ad una impossibilità di comprensione e di giudizio diagnostico, in caso di consulenza (seconda opinione diagnostica) da parte di un altro Patologo che non abbia esaminato macroscopicamente il campione stesso.

L'esame macroscopico si compone di varie fasi:

- a. esame "esterno" del campione:

prima di iniziare il campionamento, il Patologo annota le seguenti caratteristiche:

 - dimensioni del campione di parenchima mammario (tre dimensioni);
 - dimensioni della cute eventualmente presente;
 - peso del campione (opzionale: necessario soprattutto in caso di escissioni chirurgiche pro-diagnosi);
 - presenza e posizione dei fili di reperi chirurgici necessari per l'orientamento (Allegato 3);
- b. marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china (principalmente in caso di interventi chirurgici conservativi) (Allegato 3);
- c. sezionamento del pezzo e suo esame interno:

il campione chirurgico è sezionato con tagli paralleli (Allegato 3). Successivamente il Patologo esamina ogni sezione macroscopica per valutare sia le caratteristiche del tessuto, sia la presenza di lesioni.

In particolare, nella descrizione macroscopica si annotano:

- numero e dimensioni delle lesioni individuate, nonché la distanza da tutti i margini chirurgici (identificati in base ai fili di reperi posizionati dal chirurgo);
- aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, tipologia dei margini (arrotondati, stellati, ecc.) ed eventuale riscontro macroscopico di necrosi, di emorragia e di calcificazioni;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

d. campionamento:

- campionamento e valutazione dei margini: i margini chirurgici possono essere campionati con due modalità: cosiddetto “peeling o shaving” (sezioni tangenziali al campione chirurgico) in blocchi ordinari o in macrosezioni e in sezioni perpendicolari in blocchi ordinari o in macrosezioni (Allegato 4);
 - campionamento della lesione e del tessuto circostante: ogni lesione deve essere campionata. In caso di lesioni macroscopicamente multiple si campiona anche il tessuto apparentemente sano interposto per verificare istologicamente la reale separazione delle lesioni stesse;
 - campionamento dei linfonodi ascellari: tutti i linfonodi devono essere prelevati e inclusi per esame istologico. Il loro campionamento ottimale è descritto nell’Allegato 5. L’Allegato 6 descrive, inoltre, il protocollo di reperimento, asportazione chirurgica e processazione e refertazione anatomopatologica del linfonodo sentinella.
- Inoltre esiste una serie di raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico che riportiamo nell’Allegato 7 ed alle pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia neoadiuvante che riportiamo nell’Allegato 15.

1.3.4.2 Esame microscopico e diagnosi finale

Nella descrizione microscopica e nella formulazione della diagnosi anatomopatologica finale si seguirà la classificazione delle lesioni mammarie fornita dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (2012) (Allegato 8).

Per la diagnosi e refertazione delle lesioni benigne e proliferative epiteliali vedi Allegati 8, 9 e 10.

Di seguito si segnalano aspetti tecnici per la stesura della diagnosi anatomopatologica, ai fini di standardizzare il più possibile il referto anatomopatologico di lesioni mammarie maligne:

1. Scheda patologica per lo screening mammografico europeo.
2. Nel referto istologico deve essere specificato:
 - a) Istotipo tumorale (sec. WHO 2012) (Allegato 11).
 - b) Grado di differenziazione sec. Elston-Ellis.
 - c) Conferma o rettifica (compiuta con misurazione su vetrino) delle dimensioni della neoplasia infiltrante valutate macroscopicamente e della estensione tumorale alla cute o ad altri organi vicini (Allegati 11 e 12).
 - d) Presenza di necrosi neoplastica (opzionale).
 - e) Diagnosi, descrizione e quantificazione in percentuale della eventuale componente intraduttale peritumorale (CDIS) ed intratumorale (opzionale) associata al carcinoma mammario infiltrante (Allegato 13).
 - f) Presenza o meno di invasione vascolare neoplastica peritumorale, con la specifica (opzionale) di estensione (focale, estesa, massiva). Precisazione di invasione vascolare neoplastica interessante vasi ematici se morfologicamente distinguibili con certezza.
 - g) Presenza di invasione neoplastica perineurale peritumorale (opzionale).
 - h) Presenza di microcalcificazioni associate alla patologia maligna e loro sede (intraluminal, intraepiteliale, stromale) (opzionale).
 - i) Valutazione immunoistochimica (obbligatoria) e, quando necessario, molecolare (centralizzata) dei caratteri biopatologici del carcinoma mammario infiltrante (ER, PgR, Mib-1, HER-2) (Allegato 12). Su richiesta del clinico tali parametri sono valutati anche nei casi di carcinoma intraduttale puro (CDIS).
 - j) Valutazione dei margini di resezione chirurgica (in escissioni terapeutiche) e distanza della lesione da tutti i margini di resezione chirurgica. E’ considerato positivo il margine che presenta inchiostro di china sulla lesione infiltrante; in tal caso si raccomanda di specificare: l’unicità o molteplicità dei focolai neoplastici sul margine; la loro estensione sul margine (in mm); la presenza di eventuale componente in situ sul margine.
 - k) Descrizione delle patologie benigne associate (opzionale) (Allegati 8 e 9).
 - l) Valutazione dei linfonodi (se presenti) specificando lo stato linfonodale ed il numero totale di linfonodi esaminati (Allegato 14).
 - m) Stadiazione tumorale (sec. AJCC 2010 VII edizione) (Allegato 14).
 - n) La valutazione di ulteriori parametri anatomopatologici (come cellularità neoplastica, risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante, ecc.) è prevista nei casi di pazienti precedentemente trattate con chemioterapia neoadiuvante (Allegato 15);



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.4. Esame genetico

Il 25% circa delle donne che si ammalano di cancro della mammella ha una familiarità. Circa il 7% di tutti i carcinomi mammari e il 15% dei carcinomi ovarici sono associati ad una predisposizione ereditaria, principalmente nei geni ad alta penetranza BRCA1 E BRCA2 (breast cancer genes 1 e 2). I criteri clinici per il test genetico sono basati sulla storia personale e familiare. Il test viene proposto solitamente se esiste un rischio di trovare la mutazione di almeno il 10%.

Esistono diversi criteri clinici per selezionare la paziente per test genetico, comunque prima di procedere al test è necessario inviare la probanda ad una sessione di counselling genetico. Il test genetico si compone di diversi momenti.

1. Spiegazione del test, possibili implicazioni, riservatezza (counselling pre-test),
2. Compilazione albero genealogico e stima del rischio.
3. Consenso Informato
4. Esecuzione del test
5. Comunicazione e spiegazione risultati (test positivi e test non informativi)
6. Spiegazione ed invio al programma di screening

Vantaggi nell'esecuzione del test genetico

1. Sviluppare strategie personalizzate per la sorveglianza e la prevenzione
2. Chiarire il rischio di cancro attraverso il test ed intervenire ad una età più precoce
3. Identificare i cancri per cui il paziente è a rischio, inclusi quelli che non sono ancora occorsi nella famiglia
4. Identificare i familiari a rischio e che necessitano di controlli più mirati
5. Identificare coloro che, non avendo ereditato la mutazione, possono eseguire i controlli di routine
6. Discutere gli aspetti emozionali relativi al rischio di cancro
7. Imparare di più sulla causa di cancro nella famiglia

Poiché il test genetico non è attualmente inserito nei LEA la regione mette a disposizione tale test a carico del cittadino. Lo stesso sarà esentato per le forme che sono previste in tutti i casi normati da leggi nazionali e regionali.

1.4.1 Conselling genetico

Il counselling genetico è un processo che garantisce una discussione relativa ai benefici e limitazioni del test; serve a stimare il rischio di mutazione e di sviluppare un carcinoma, fornisce raccomandazioni per lo screening e per le misure preventive (anche chirurgiche), fornisce inoltre informazioni sulle opzioni relative al rischio riproduttivo e per i figli e dovrebbe comprendere un eventuale supporto psicologico.

Il *counselling* genetico in oncologia è definito, dalla *American Cancer Society*, come “un processo comunicativo che riguarda i problemi associati con la presenza o il rischio di presenza, in una famiglia, di un disordine genetico predisponente allo sviluppo di tumori”. Agli individui candidati al test genetico vengono offerti incontri di *counselling* prima della eventuale esecuzione del test per chiarirne vantaggi e limiti, e dopo la esecuzione, per discuterne i risultati. E' importante far comprendere le possibili incertezze e i possibili rischi e benefici derivanti dalla ricerca della informazione genetica. Fondamentali sono i principi di utilizzo volontario del servizio, il processo decisionale informato, l'attenzione agli aspetti psicosociali ed emozionali e la protezione della assoluta confidenzialità delle informazioni.

Le persone interessate al test sono pazienti con elevata familiarità per alcuni tipi di tumore. Tranne casi molto particolari, non è consigliabile proporre il test a soggetti sani (potremmo infatti fare il test in una persona della famiglia che non ha ereditato la mutazione pur essendo la mutazione effettivamente presente).

Può fare eccezione il caso in cui una persona chieda di eseguire il test, la stessa sia ad alto rischio (calcolato con software dedicati o metodiche manuali) e non vi sia la possibilità di eseguire il test sui soggetti malati della famiglia perché già morti o irraggiungibili.

1.4.2 Selezione dei pazienti

La prima selezione dei pazienti da inviare al *counselling* deve avvenire da parte del medico “curante” Specialista, sulla base dei dati che emergono dalla raccolta dell' anamnesi familiare. Le caratteristiche comuni ai tumori che insorgono su base eredo-familiare sono:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

AGGREGAZIONE	Presenza di più parenti affetti dallo stesso tumore o da tumori appartenenti alla stessa sindrome
VERTICALITÀ	Più generazioni colpite dalla neoplasia
PRECOCITÀ	Il tumore si presenta in età più giovane rispetto a quanto avvenga per i corrispondenti tumori sporadici nella popolazione generale
ANTICIPAZIONE	L'età di insorgenza della neoplasia diminuisce da una generazione alla successiva

Di seguito sono indicati i criteri per la selezione dei pazienti con neoplasia mammella/ovaio

Criteri per la selezione dei pazienti con neoplasia mammaria/ovarica

FAMILIARITÀ assente	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasia mammaria (BC) insorta prima dei 30 aa di età - Neoplasia ovarica (OC) non mucinosa - Pazienti con neoplasia mammaria maschile (indipendentemente da età e familiarità) - Pazienti con doppia neoplasia (mammella-ovaio/BC-OC) indipendentemente dall'età - Pazienti con neoplasia mammaria "triplo negativa" <50 anni di età
2 familiari	<ul style="list-style-type: none"> - 2 parenti di primo grado con BC insorto in entrambi al di sotto dei 50 aa - 2 parenti di primo grado con BC bilaterale indipendentemente dall'età di insorgenza - 2 parenti di primo grado con OC indipendentemente dall'età di insorgenza - 2 parenti di primo grado: 1 con BC insorto prima dei 50 aa ed 1 con OC insorto in qualsiasi età
3 familiari	Almeno 3 casi (di cui 2 devono essere parenti di primo grado) con BC insorto in qualsiasi età (tenendo presente che essi devono essere dallo stesso lato della famiglia e che viene data la priorità a famiglie in cui uno dei casi sia insorto in giovane età)

(BC: Breast cancer – OC: Ovarian cancer)

1.4.3 Counselling pre-test e ricostruzione del pedigree

Al/alla paziente che presenta caratteristiche potenzialmente compatibili con un'origine della neoplasia su base genetica, viene offerta la consulenza presso il Centro di Genetica Oncologica. Durante il primo incontro, dopo una prima spiegazione degli obiettivi della visita, si procede alla precisa ricostruzione dell'albero genealogico della famiglia.

Stima del rischio

Nel caso del tumore di mammella/ovaio (deficit di BRCA1/2) esistono anche programmi che offrono una stima della probabilità che il/la paziente sia portatore/trice di una mutazione predisponente: BRCAPRO e BOADICEA (che si avvalgono di software) e Manchester (punteggio manuale). In letteratura esistono dati sufficientemente consolidati che suggeriscono di effettuare il test nel caso il programma BRCAPRO segnali un rischio superiore al 10% e/o il Manchester score superiore a 20 punti. Se l'albero genealogico (o eventualmente il calcolo mediante programmi di previsione) conferma che esistono le condizioni per l'esecuzione del test genetico, ne vengono spiegati significato e limiti e viene raccolto il consenso informato.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.4.4 Consenso informato

Al termine del counselling pre-test al paziente vengono spiegate le clausole presenti nel consenso informato, di cui, quindi, viene chiesta la sottoscrizione. Esiste ampio accordo sul fatto che il consenso informato costituisca parte fondamentale del processo di counselling pre-test. Questo è dovuto soprattutto ad aspetti etici: il rischio di discriminazione dal punto di vista assicurativo o lavorativo (non ancora molto sentito nel nostro Paese, ma che potrebbe diventare importante in futuro); la possibile stigmatizzazione di un individuo che, pure, potrebbe non sviluppare mai il tumore o farlo dopo decenni, ma che, ricevuta la informazione viene bollato (o si sente) “malato”; il fatto che la informazione data ad un individuo ha importanti implicazioni anche sui familiari. Al probando viene ampiamente sottolineata la assoluta riservatezza, non solo relativamente all’esito del test, ma anche alla sua stessa esecuzione. Segnaliamo, tra l’altro, che deve essere espresso il consenso a:

- conoscere/non conoscere il risultato del test;
- comunicare/non comunicare al medico curante/parenti il risultato;
- conservare/non conservare il DNA per future indagini.

I contenuti del modello di consenso informato sono stati approvati dal Comitato Etico della Azienda Ospedali Riuniti – Facoltà di Medicina e Chirurgia di Ancona.

Nei casi in cui sia stata evidenziata la presenza di una mutazione con significato “patogenetico” (cioè predisponente al tumore), se il/la paziente dà il consenso vengono informati i consanguinei potenzialmente affetti. Anche ai familiari sani viene proposto il test dopo adeguato counselling e consenso informato.

1.4.5 Counselling post-test

Tutte le persone sottoposte al test vengono informate che, per quanto riguarda il ricevimento della risposta, esistono diverse opzioni dopo che il test è stato completato: possono decidere di ricevere i risultati, di rimandare la comunicazione dei risultati o di non riceverli affatto. L’individuo deve essere informato, nella sessione pre-test, che la volontà di ricevere il risultato sarà di nuovo indagata all’incontro post-test e che sarà possibile declinare i risultati del test anche quando saranno pronti.

Nel counselling post-test vengono discussi i risultati e viene chiarito il significato del risultato del test, le possibili ricadute sul paziente e sui familiari, le eventuali ulteriori indagini ed i controlli da eseguire nel tempo.

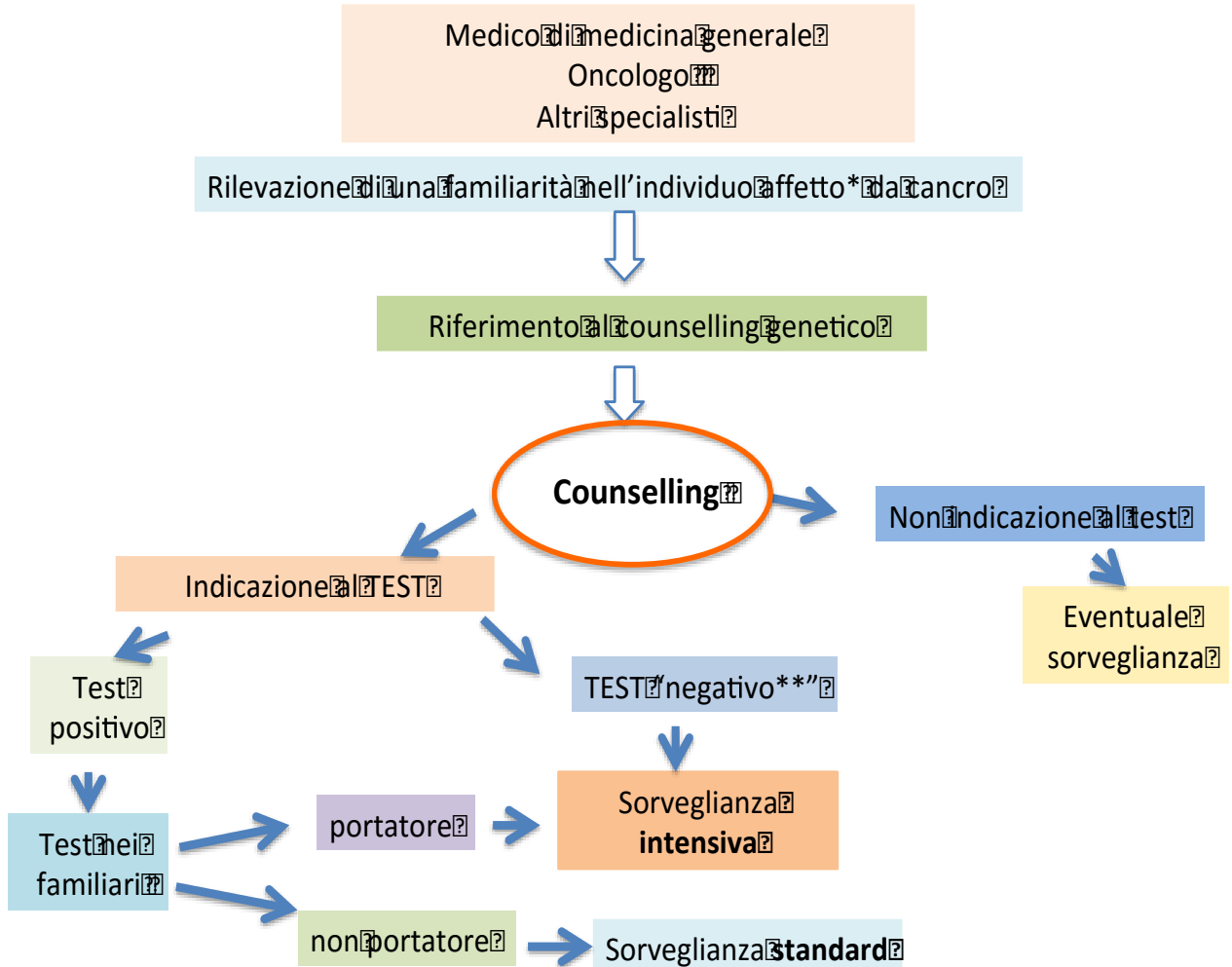
Frequentemente il test genetico può avere indicazione e tuttavia il paziente non è sicuro di voler fare il test (ad esempio è spinto dai parenti, dal medico curante, dall’oncologo o dal chirurgo). Ricordiamo che la decisione di fare il test deve essere libera e basata sulle aspettative personali dell’individuo.

Alcune persone cercano di chiarire qual è il rischio futuro di cancro sia per loro che per i loro figli e desiderano fortemente fare il test, altri considerano la conoscenza dovuta al test un peso psicologico troppo grande e possono optare per un programma di sorveglianza, (rimandando eventualmente il test ad un momento successivo). L’atteggiamento di chi esegue la consulenza non deve essere né giudicante né coercitivo.

Di seguito si riporta l’algoritmo ottimale per dell’uso del test genetico per geni BRCA1/2 (sindrome HBOC : Hereditary Breast Ovarian Cancer):



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



**** Test negativo ma familiarità elevata e rischio di mutazione “a priori” elevato**

POSSIBILI RISPOSTE AL TEST GENETICO

Non sempre l'interpretazione del risultato del test genetico è semplice ed è per questo che è necessaria una sessione di counselling post test.

In realtà sono possibili 3 tipi di risposte diverse al test genetico. Tali possibilità vanno illustrate in sede di counselling pre-test in modo che sia più facile per il soggetto capirne il significato nella fase di counselling post-test, quando viene illustrato il risultato finale dell'analisi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

a) TEST genetico “negativo” nonostante la presenza di familiarità (test “*non informativo*”)

Quando l'analisi è eseguita per la prima volta sul paziente affetto da neoplasia, e il risultato non rileva alcuna alterazione genetica significativa il test genetico “negativo” deve essere più correttamente definito "*NON INFORMATIVO*".

- In questi casi la mancata identificazione di una mutazione può dipendere oltre che dalla effettiva assenza anche dalla presenza di mutazioni non identificabili con metodi di analisi attuali o per la presenza di mutazioni in altri geni non indagati. Tale evenienza deve essere specificata nel referto rilasciato in sede di consegna del risultato.
- Deve essere specificato in sede di consulenza post test che il rischio di sviluppare la neoplasia può rimanere comunque più alto che nella popolazione generale sulla base della presenza della familiarità.
- Con le metodiche attuali il test genetico per i geni BRCA risulta avere una sensibilità di circa il 90-95%.

b) TEST genetico “positivo” per mutazione patogenetica

Viene rilevata nell'individuo una mutazione (meglio indicata con il termine “variante molecolare”) o un riarrangiamento genetico *predisponente* allo sviluppo di tumori mammari od ovarici. Il test è *significativo* e può essere esteso agli altri familiari sani per determinare chi è portatore della mutazione. Il probando deve essere incoraggiato a contattare i familiari sani per informarli della presenza di mutazione patogenetica nella famiglia.

I familiari (50% di rischio di ereditare la mutazione nei parenti di primo grado) possono risultare **positivi** o **negativi** al test. I familiari che hanno ereditato la mutazione vengono indirizzati a programmi di follow up specifico, mentre i familiari che non hanno ereditato la mutazione hanno un rischio di cancro verosimilmente sovrapponibile a quello della popolazione generale e devono fare i controlli consigliati per la popolazione generale. Di seguito l'Algoritmo per test genetico positivo per variante molecolare patogenetica:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



* se possibile iniziare sempre da un malato, in quanto il test ha delle probabilità più alte di essere positivo in un individuo affetto.

c) TEST genetico “non informativo” ma presenza di variante genetica a significato ignoto (UV)

Viene rilevata nell’individuo una mutazione (meglio indicata con “variante molecolare”) di significato sconosciuto (UV: *unknown variant*) che non sappiamo se essere predisponente allo sviluppo del tumore mammario od ovarico (si fa riferimento a 2 database internazionali chiamati BIC e LOVD che elencano tutte le varianti note)

NB: In mancanza di informazioni sicure sul significato della variante, il test abitualmente *non viene esteso agli altri familiari sani*, se sono presenti altri familiari malati viventi si può studiarne la “segregazione” della variante all’interno del pedigree per comprendere se è associata alla malattia tumorale. L’eventuale screening e sorveglianza viene decisa su base personale, a seconda del livello del rischio di cancro del soggetto testato.

1.4.6 Follow-up

Sulla base della storia familiare, e dei risultati ottenuti nel test, possono essere consigliate indagini mirate per la diagnosi precoce di un “secondo” tumore nei pazienti portatori di mutazione e di un “primo” tumore nei parenti in cui sia stata evidenziata la presenza della stessa mutazione. I parenti negativi al test hanno, in linea di principio, un rischio di ammalare simile a quello della popolazione generale.

Gli uomini hanno un rischio di ammalare di carcinoma della mammella (soprattutto se portatori di mutazione BRCA2) di circa il 6-7%, il rischio di ammalare di cancro prostatico soprattutto in giovane età è invece 4-5 volte quello della popolazione generale. Il cancro della prostata BRCA correlato tende ad avere una maggiore aggressività e precocità, si consiglia pertanto di eseguire uno screening annuale con PSA e visita urologica a partire dai 40-45 anni. Alcune famiglie hanno un rischio più elevato per altri carcinomi (stomaco, pancreas, melanoma, colon), in tal caso il follow up va personalizzato.


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE
Controlli e strategie consigliati per i portatori di mutazione BRCA1/2.

Donne	periodicità	età
autopalpazione	mensile	Dai 18 anni
Visita senologica	6-12 mesi	Dai 25 anni
Risonanza magnetica	12 mesi	25-70 anni
Mammografia	annuale	30-35 -75 anni
Ecografia seno	annuale	Dai 25 anni
Ecografia transvaginale e ca 125	6-12 mesi	Dai 30 anni
Valutare opzioni chirurgiche mammella "Risk Reducing mastectomy"	personalizzata	Non provato impatto sulla sopravvivenza. Diminuzione del rischio ca. mammario del 90%
Valutare salpingovariectomia bilaterale profilattica	personalizzata	Dai 35 anni, una volta concluso il desiderio di prole. Riduce la mortalità del 77%, diminuendo anche il rischio di ca. mammario del 50%
screening per altre neoplasie (melanoma, colon, pancreas)	Personalizzata seconda della famiglia	Iniziare alcuni anni prima dell'età del caso più giovane .

La scoperta di un carcinoma mammario in fase precoce riduce la morbilità e mortalità. Una matanalisi su dati individuali di pazienti appartenenti a studi di alta qualità, mostra che l'uso della risonanza magnetica della mammella come aggiunta alla mammografia, aumenta in modo significativo la sensibilità dello screening delle donne con mutazione BRCA1/2, confrontata con la mammografia da sola (93.4 vs 39.6 %; $p < 0.001$), mentre la specificità è ridotta (80.3 vs 93.6 %; $p = 0.0016$) [*]. Sebbene un vantaggio di sopravvivenza dovuto alla RM non sia stato provato in modo robusto, è stato riportato un chiaro trend verso una maggiore sopravvivenza libera da metastasi [**]

Anche gli uomini possono essere a rischio di carcinoma (soprattutto in caso di mutazione BRCA2), e possono giovare di alcuni controlli, non sono invece utili strategie chirurgiche di riduzione del rischio

Controlli consigliati nei maschi portatori di mutazione BRCA1/2

Uomini	periodicità	età
autopalpazione		Dai 35 anni



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Visita senologica	annuale	Dai 35 anni
mammografia "basale" ed ecografia		a 40 anni soprattutto se ginecomastia*
Screening cancro prostatico	annuale	Dai 40 anni
screening per altre neoplasie (melanoma, colon, pancreas)	Personalizzata a seconda della famiglia	Iniziare alcuni anni prima dell'età di insorgenza del caso più giovane .

*livello di evidenza basso.

E' opportuno che il/la paziente portatore/trice di mutazione (insieme agli eventuali parenti positivi al test) venga periodicamente controllato/a presso il Centro di Genetica Oncologica o presso la Oncologia di Riferimento, per discutere la indicazione ad effettuare eventuali nuove indagini di diagnosi precoce, per consentire l'aggiornamento dell'albero genealogico della famiglia, per chiarire possibili dubbi o incertezze insorte successivamente alla esecuzione del test.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.5 Trattamento chirurgico

Introduzione

La verifica dell'aderenza al protocollo dovrebbe ridurre la variabilità dei processi decisionali terapeutici. La raccolta di dati relativi al trattamento rappresenta il mezzo per verificare il raggiungimento degli obiettivi proposti nelle linee guida. L'introduzione di indicatori di qualità misurabili permette di valutare se nelle varie sedi deputate al trattamento chirurgico si ha la possibilità di garantire un livello accettabile di prestazione fino ad un livello ottimale ottenuto da un adeguato training ed esperienza degli operatori. Tutti gli indicatori, almeno quelli minimi accettabili, dovranno essere analizzati per singole unità e per la situazione globale regionale.

La scelta del trattamento chirurgico come di quello medico e o radiante va effettuata nel CS nell'ambito delle riunioni multidisciplinari e qualora si ritenga possibile la paziente verrà seguita per le terapie oncologiche presso i centri di senologia oncologica che insistono nei servizi di oncologia/reparti diffusi sul territorio regionale. Mentre l'intervento chirurgico potrà e dovrà essere effettuato solo presso i CS nel rispetto dei vincoli dei volumi imposti dal DM 70 e recepiti con DGR n 159/2016

L'avvio di questa procedura rimane subordinato alla accettazione da parte della paziente stessa che si vede così offrire la opportunità di ricevere rapidamente tutte le indicazioni circa la terapia chirurgica, medica oncologica e radioterapica ottimali per il suo problema.

La tempestività e l'elevata qualità del trattamento chirurgico rappresentano momenti essenziali per il successo di un programma di screening mammografico per il cancro mammario. Gli svantaggi del programma di screening in termini di biopsie inutili, false assicurazioni, ansia indotta e sovratrattamento devono essere minimizzati dal controllo di qualità della procedura a tutti i livelli: diagnostico, organizzativo e terapeutico; per garantire un'elevata qualità di prestazione occorre monitorare i risultati come suggerito dalle European Guidelines for Quality Assurance e dal Gruppo Italiano per lo screening mammografico (GISMa). Standard adeguati di trattamento sono necessari, non solo per ottenere un corretto risultato in termini di recidive e sopravvivenza, ma anche per garantire risultati cosmetici validi ed evitare mutilazioni oncologicamente inutili e complicanze invalidanti. Questo principio dovrebbe essere valido sempre, ma è indispensabile, prima di disegnare un programma di screening, verificare le condizioni che garantiscano questi presupposti per bilanciare positivamente gli svantaggi e permettere il raggiungimento degli obiettivi finali: adeguata sopravvivenza globale e libera da malattia, appropriatezza del trattamento meno mutilante possibile, minima percentuale di complicanze, alta percentuale di esiti estetici soddisfacenti. In un'area geografica ove si voglia organizzare un programma di screening è necessario non solo garantire strutture adeguate per il trattamento ma intervenire sulla formazione degli operatori, e qualora si rilevino carenze organizzativo-strutturali, suggerire alle autorità preposte i correttivi necessari. La verifica dell'aderenza al protocollo dovrebbe ridurre la variabilità dei processi decisionali terapeutici. La raccolta di dati relativi al trattamento rappresenta il mezzo per verificare il raggiungimento degli obiettivi proposti nelle linee guida. L'introduzione di indicatori di qualità misurabili permette di valutare se nelle varie sedi deputate al trattamento chirurgico si ha la possibilità di garantire un livello accettabile di prestazione fino ad un livello ottimale ottenuto da un adeguato training ed esperienza degli operatori. Tutti gli indicatori, almeno quelli minimi accettabili, dovranno essere analizzati per singole unità e per la situazione globale regionale.

1.5.1 Carcinomi non invasivi

A CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS):

- Riscontro istologico occasionale.
- Atteggimento astensionistico con controlli periodici.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- In caso di multicentricità e fattori di rischio positivi può essere presa in considerazione una mastectomia “profilattica” con ricostruzione (preferibilmente una mastectomia nipple sparing con ricostruzione immediata (anche bilaterale).

B CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS):

Le seguenti linee guida derivano dal Van Nuys Prognostic Index che si è rivelato l'indice prognostico più correlabile alla comparsa di recidiva e quello più facilmente applicabile nell'iter decisionale del trattamento del carcinoma duttale in situ (vedi Tab 1-2 in allegato 16). Per il Grado di differenziazione il DCIS può presentare aspetti variabili sia nell'architettura che nel tipo cellulare che nell'estensione della lesione. Le classificazioni fondate sul tipo di crescita hanno dimostrato scarsa riproducibilità e scarsa rilevanza clinica. Attualmente è generalmente riconosciuto che i DCIS con grado nucleare elevato si comportano più aggressivamente rispetto a quelli con nuclei regolari e, quindi, la distinzione fra questi è raccomandata in quanto permette di predire la probabilità di recidiva locale e il rischio di carcinoma invasivo. I sistemi di classificazione proposti sono vari, per lo più fondati su di una combinazione di vari aspetti: morfologia nucleare, polarizzazione cellulare, architettura e presenza e assenza di necrosi.

B-1) AD ALTO GRADO – GIII

- Lesione di estensione fino a 40 mm: quadrantectomia + radioterapia. (la presenza di margini chirurgici non liberi impone un reintervento di allargamento o una mastectomia con ricostruzione immediata (preferibilmente , se attuabile, nipple sparing con ricostruzione immediata)
- Lesione di estensione superiore ai 40mm o multifocale: mastectomia con ricostruzione immediata (preferibilmente, se attuabile, nipple sparing con ricostruzione immediata).

B-2) NON AD ALTO GRADO - G I-G II

- Lesione di estensione fino a 40 mm: quadrantectomia + radioterapia. (la presenza di margini chirurgici non liberi impone un reintervento di allargamento o una mastectomia con ricostruzione immediata (preferibilmente, se attuabile), nipple sparing con ricostruzione immediata)
- Lesione di estensione superiore ai 40mm o multifocale: mastectomia con ricostruzione immediata (preferibilmente, se attuabile, nipple sparing con ricostruzione immediata)

In tutti i casi di carcinoma duttale in situ, sia ad alto grado che non ad alto grado, indipendentemente dall'estensione, il trattamento chirurgico va comunque concordato con la paziente che deve essere edotta delle possibili recidive che la chirurgia conservativa comporta anche se seguita da radioterapia con la quantificazione percentuale delle stesse. Deve essere anche tenuto in considerazione che oltre il 50% di tali recidive risultano infiltranti e non più "in situ" con risvolti negativi sulla prognosi.

In tutti i casi di carcinoma duttale in situ, sia ad alto grado che non ad alto grado, indipendentemente dall'estensione, non trova indicazione la dissezione ascellare radicale. E' consigliabile una attenta valutazione dei casi GIII, ove è suggeribile la biopsia del linfonodo sentinella, che va sempre eseguita quando si decida per una mastectomia.

1.5.2Carcinomi microinvasivo



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Si intendono per tale entità quelle neoplasie con componente dominante in situ e uno o più foci di invasione non superiore al millimetro; se il focolaio di invasione supera tale misura la neoplasia è classificata pT1a.

Stesso comportamento in base alle caratteristiche del carcinoma duttale in situ + biopsia del linfonodo sentinella.

Malattia di Paget

A. MALATTIA DI PAGET SENZA NODULO

Asportazione di cilindro di parenchima centrale (compreso areola e capezzolo) o mastectomia totale con ricostruzione (preferibilmente skin sparing mastectomy).

B. MALATTIA DI PAGET CON NODULO

Mastectomia totale con ricostruzione (preferibilmente skin sparing mastectomy) e biopsia del linfonodo sentinella

Quadrantectomia centrale + biopsia del linfonodo sentinella se il nodulo ha un diametro < a 2,5 cm e non è a più di 3 cm dal capezzolo (necessita di equipe esperta in oncoplastica per ottimizzare il risultato estetico).

1.5.3 Carcinomi invasivi

- **T ≤ 1 cm:** quadrantectomia + biopsia del linfonodo sentinella .
- **T > 1 T ≤ 3 cm:** quadrantectomia + biopsia del linfonodo sentinella (se N0 clinico) o dissezione ascellare.

In tutti gli interventi conservativi il chirurgo deve posizionare, al termine dell'intervento, sul letto tumorale alcune clips metalliche (titanio) per consentire al radioterapista una precisa centratura dell'area da irradiare.

.

- **T ≤ 3 cm multicentrici:** mastectomia con ricostruzione
- **T ≤ 3 cm in regione retroareolare:** mastectomia con ricostruzione.
- **T > 3 cm:**
 - 1^ opzione: mastectomia radicale con ricostruzione.
 - 2^ opzione: terapia sistemica primaria + quadrantectomia (ove tecnicamente possibile) + dissezione ascellare previa rivalutazione clinico-strumentale dopo la fine della terapia medica .

1.5.4 Carcinoma mammario bilaterale

Sia per sincroni che per i metacroni il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

1.5.5. Carcinoma mammario localmente avanzato



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- **(Stadio IIIA e III B, T3 o T4 abc con qualsiasi N o N2 con qualsiasi T, T4d).** Il trattamento primario d'elezione è sistemico con chemioterapia neoadiuvante.
- **Tumori tecnicamente operabili dopo chemioterapia:** mastectomia radicale con asportazione del muscolo grande pettorale solo se estesamente infiltrato + radioterapia. Per T1 e T2 < 3 cm N2 con linfonodi non fissi ad altre strutture può essere eseguito un intervento conservativo + RT.
- **Tumori tecnicamente non operabili dopo chemioterapia:** Radioterapia

1.5.6 Metastasi linfonodali ascellari senza T mammario evidente

Il trattamento di scelta è la dissezione ascellare. Lo svuotamento ascellare deve essere preceduto dalla conferma istologica (anche su microbiopsia con caratterizzazione dei parametri biologici) di metastasi da carcinoma mammario. In considerazione dell'alta incidenza del carcinoma mammario nel quadrante supero esterno può essere eseguita, in accordo con la paziente, una quadrantectomia supero-esterna nel tentativo di reperire ed asportare la neoplasia.

1.5.7 Sarcomi mammari

Mastectomia totale o quadrantectomia o resezione mammaria con ampi margini di resezione.

Non è indicata la dissezione ascellare.

1.5.8 Trattamento chirurgico delle microcalcificazioni e delle opacità non palpabili

La resezione ghiandolare comprendente la lesione non palpabile viene eseguita previo inoculo sotto guida ecografica o stereotassica nell'area da rimuovere, di un tracciante radioattivo (⁹⁹Tc); una sonda per chirurgia radioguidata permette di reperire ed asportare con buona centricità la lesione sospetta (ROLL). La zona di parenchima ghiandolare asportata viene sottoposta a radiografia per la verifica dell'avvenuta asportazione delle microcalcificazioni o dell'opacità nodulare. Nella impossibilità di eseguire tale tecnica, è possibile utilizzare il posizionamento di un repere (metallico o polvere di carbone), che possa guidare l'exeresi dell'area ghiandolare sospetta. Il pezzo operatorio deve essere correttamente orientato dal chirurgo per consentire al radiologo di verificare la centricità nel pezzo della lesione. L'exeresi può essere eseguita sia in anestesia locale che generale a seconda della preferenza dell'operatore e delle possibilità organizzative della struttura ove l'intervento chirurgico viene eseguito. Seguirà l'esame istologico definitivo del settore asportato, previa marcatura dei margini. L'esame istologico intraoperatorio non trova indicazione nelle pazienti con microcalcificazioni, né nelle pazienti con lesioni nodulari inferiori ai 10 mm. Se l'esame istologico definitivo risulterà negativo per carcinoma, l'iter terapeutico può ritenersi concluso; altrimenti potrà essere necessario procedere all'intervento chirurgico adeguato.

1.5.9 Indicazioni alla biopsia del linfonodo sentinella: Vedi Allegato 6

1.5.10 Patologia benigna e mastectomia profilattiche

Le indicazioni terapeutiche chirurgiche nella patologia benigna mammaria sono essenzialmente legate al sospetto di malignità o, talvolta, a problemi estetici e psicologici. Interventi di ampia exeresi o di mastectomia sottocutanea in presenza di mammelle policistiche, se eseguiti a puro scopo di prevenzione, non sono giustificati.

La malattia fibrocistica non richiede alcuna forma di trattamento medico o chirurgico. Le formazioni cistiche, se solitarie o di dimensioni cospicue, necessitano di agocentesi: in caso di liquido ematico deve seguire l'accertamento ecografico e citologico. L'intervento chirurgico è indicato nei casi in cui sia documentata una proliferazione endocistica o un sospetto citologico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Più controverso, ma attuale, è la esecuzione di mastectomia profilattica bilaterale con ricostruzione protesica in donne portatrici di mutazioni cromosomiche (BRCA1 e BRCA 2).

1.5.11 Gli interventi chirurgici

A RESEZIONE MAMMARIA LIMITATA (TUMORECTOMIA)

La resezione mammaria limitata (tumorectomia) consiste nell'asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con o senza la cute soprastante. Qualsiasi intervento chirurgico deve essere preceduto da un accertamento citologico o istologico (agoaspirato o agobiopsia) della lesione, in quanto ciò consente una programmazione chirurgica più appropriata.

La biopsia chirurgica è quindi riservata ai casi in cui questi accertamenti non abbiano risolto il dubbio diagnostico.

La biopsia deve:

- a) consentire la caratterizzazione istopatologica e biologica della neoplasia;
- b) essere possibilmente escissionale

L'escissione biptica deve avvenire attraverso un'incisione cutanea che deve tener conto della eventuale successiva incisione per l'intervento definitivo. L'eventuale successivo intervento conservativo o demolitivo deve asportare in blocco il focolaio di biopsia senza aprirlo.

B RESEZIONE AMPIA

Per resezione ampia (tumorectomia allargata) si intende l'asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore e un margine non inferiore al centimetro di parenchima macroscopicamente sano con o senza la cute soprastante. In caso di lesione non palpabile il chirurgo avvalendosi del metodo di reperimento utilizzato deve condurre l'exeresi in modo che la lesione possa essere contenuta al centro del volume ghiandolare asportato. Nelle lesioni non palpabili la radiografia del pezzo operatorio consente di avere la documentazione certa dell'avvenuta asportazione e della centratura del prelievo. È indispensabile posizionare più clip metalliche nel letto dell'escissione tumorale per la definizione di campo della successiva radioterapia.

C QUADRANTECTOMIA

Per quadrantectomia (mastectomia settoriale o segmentaria) si intende l'asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria della mammella e la fascia del muscolo grande pettorale. È inutile estendere l'incisione cutanea troppo perifericamente o troppo vicino al capezzolo quando non lo richiede la sede della lesione così come è assolutamente da evitare l'incisione sul pilastro ascellare perché determina successivamente un'antiestetica retrazione cicatriziale. Incisa la cute, l'exeresi del quadrante procede allargandosi in profondità fino ad asportare la fascia del muscolo grande pettorale. La linea di incisione non deve essere perpendicolare al piano di tale muscolo bensì obliqua, ne risulterà un pezzo operatorio in cui il tessuto sottocutaneo, quello ghiandolare e la fascia muscolare hanno i diametri ortogonali progressivamente più estesi rispetto alla cute soprastante. L'asportazione del parenchima mammario deve comunque includere i dotti compresi fra il tumore e il capezzolo.

D MASTECTOMIA SOTTOCUTANEA



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Questo intervento, prevede l'asportazione dell'intera ghiandola mammaria preservando la cute della mammella ed il complesso areola-capezzolo. Le incisioni cutanee di solito praticate sono la sotto mammaria e la trasversale equatoriale passando attraverso areola e capezzolo per via periareolare superiore. La preparazione dei lembi deve essere molto accurata per evitare di lasciare tessuto ghiandolare e allo stesso tempo non creare zone ischemiche. Raggiunti i limiti ghiandolari, in particolare il prolungamento ascellare e la porzione sotto-claveare, si scolla la mammella dalla fascia del muscolo grande pettorale. Controllata l'emostasi si deve procedere con la reintegrazione volumetrica immediata.

E MASTECTOMIA CONSERVATIVE (SKIN SPARING MASTECTOMY; NIPPLE-SPARING MASTECTOMY)

Questi interventi prevedono l'asportazione della ghiandola mammaria con o senza complesso areola-capezzolo rispettando completamente od in parte la cute soprastante. La dissezione deve raggiungere i confini della ghiandola mammaria e cioè superiormente i fasci sottoclaveari del muscolo grande pettorale, medialmente la linea parasternale, lateralmente il muscolo grande dorsale. Inferiormente la fascia superficialis si fonde con la fascia profonda e questo corrisponde all'inserzione costale inferiore del muscolo grande pettorale e al solco sottomammario, precedentemente segnato, in cui la cute aderisce alla parete addominale. La conservazione del solco sottomammario facilita la successiva ricostruzione. Nella Nipple sparing è obbligatorio il controllo istologico intraoperatorio del margine di resezione sottoareolare al fine di mantenere il complesso areola capezzolo in sicurezza. Lateralmente in alto deve essere asportato il prolungamento ascellare della ghiandola che talvolta si estende sotto il bordo anteriore del muscolo grande pettorale e, lateralmente in basso, si devono evidenziare le digitazioni del muscolo dentato anteriore.

L'intervento si completa sempre con il tempo ricostruttivo.

F MASTECTOMIA TOTALE

Il termine definisce l'asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola e capezzolo (mastectomia semplice); intervento di Patey: mastectomia totale con asportazione del muscolo piccolo pettorale e dissezione ascellare totale; intervento di Madden: mastectomia totale con dissezione ascellare di primo livello. La mastectomia radicale secondo Halsted, ormai abbandonata, mantiene oggi un solo valore storico.

Lateralmente si raggiunge la superficie laterale del muscolo grande dorsale; medialmente il margine dello sterno; superiormente i fasci clavicolari del muscolo grande pettorale e inferiormente la fascia del muscolo retto. La ghiandola viene progressivamente mobilizzata dal versante mediale a quello laterale asportando se necessario anche la fascia del muscolo grande pettorale.

G MARGINI DI EXERESI NELLA CHIRURGIA CONSERVATIVA

Ogni intervento chirurgico conservativo, sia esso un'ampia escissione od una quadrantectomia, dovrebbe consentire l'exeresi di una porzione più o meno ampia di parenchima mammario con un margine negativo di almeno 1 cm intorno al tumore. Il patologo con l'esame seriato del settore asportato indicherà se i margini di resezione sono interessati dalla infiltrazione neoplastica ed in questo caso per quale estensione, oppure in caso di margine negativo l'esatta distanza di questo dal tumore.

In assenza di regole precise sono opportune alcune raccomandazioni di carattere generale:

- in caso di margine/i interessati dalla neoplasia, sia essa in situ che infiltrante, è sempre indicato il reintervento chirurgico;
- in caso di vicinanza del tumore al margine, la cui esatta misura viene indicata dal patologo, la scelta terapeutica di reintervenire chirurgicamente od affidarsi ad un sovradosaggio radioterapico, non può prescindere da



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

una valutazione multidisciplinare e completa di fattori di rischio legati al controllo locale della malattia quali età della paziente, presenza di estesa componente intraduttale (EIC), multifocalità, tipo di crescita tumorale, grading, etc.

H LINFOADENECTOMIA ASCELLARE

Per dissezione ascellare totale si intende l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari corrispondenti ai 3 livelli di Berg. La dissezione linfonodale dell'ascella viene praticata negli interventi conservativi in continuità con l'exeresi mammaria soltanto quando il tumore è situato nel prolungamento ascellare, altrimenti attraverso un'incisione separata. Praticata l'incisione si allestisce un piccolo lembo cutaneo laterale; si raggiungono il margine esterno del muscolo grande-dorsale e la porzione laterale del muscolo grande pettorale. Si evidenziano i nervi intercosto-brachiali che attraversano il tessuto cellulo-adiposo dell'ascella. È raccomandabile preservarli a meno che non vi siano voluminosi linfonodi metastatici avendo l'avvertenza di annotarlo nella descrizione dell'intervento. Si visualizza e si preserva il nervo toracico lungo. La dissezione del tessuto cellulo adiposo ascellare prosegue scoprendo la vena ascellare di cui si isola la superficie anteriore. Seguendo medialmente la vena si espone la porzione tendinea del muscolo succlavio al di sotto del quale essa si approfonda è questo l'apice dell'ascella (III livello) che contiene i linfonodi ascellari più alti ed i tronchi linfatici.

La Dissezione del I livello ascellare consiste nell'asportazione dei linfonodi situati lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale.

1.5.12 Biopsia del linfonodo sentinella

Gli studi sul valore predittivo del linfonodo sentinella nei confronti di tutti i linfonodi asportati chirurgicamente e gli studi randomizzati che hanno confrontato la dissezione ascellare di routine e la dissezione ascellare sulla base dell'istologia del linfonodo sentinella stanno dimostrando la validità della metodica sia per quanto riguarda il valore predittivo negativo del linfonodo sentinella (LS) nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, sia per quanto riguarda il valore predittivo positivo. La metodica è in grado di riconoscere un interessamento metastatico anche minimo (micrometastasi) in pazienti con ascella clinicamente negativa. La corretta applicazione del metodo "linfonodo sentinella" non può prescindere dalla collaborazione tra il chirurgo, il medico nucleare, il radiologo, e l'anatomopatologo. Infatti ognuna di queste competenze ha un ruolo fondamentale nelle diverse fasi della procedura dalla corretta identificazione, all'isolamento ed all'esame istopatologico del linfonodo sentinella. Solo attraverso l'ottimizzazione di ognuna delle diverse fasi si può raggiungere un adeguato standard di accuratezza.

a. Definizione, indicazioni, controindicazioni: vedi allegato 6

b. Tecnica chirurgica – Per l'individuazione del linfonodo sentinella il chirurgo praticherà una piccola incisione sulla linea ideale di incisione per la dissezione ascellare. Nei casi in cui il tumore è situato al quadrante supero esterno, l'accesso al LS avviene agevolmente attraverso la stessa breccia chirurgica utilizzata per l'exeresi del tumore. La ricerca del linfonodo sentinella avverrà mediante la sonda inserita in una guaina sterile, che mossa delicatamente all'interno della breccia chirurgica permette di identificare il linfonodo che emette il maggiore segnale.

Una verifica finale dell'area di biopsia consentirà di verificare la totale assenza di captazione nel letto operatorio.

La presenza di linfonodi captanti in sede mammaria interna è evenienza non frequente. In questo caso è possibile realizzare una biopsia del linfonodo (di solito localizzato nel secondo, terzo spazio intercostale)

Al momento attuale non esistono tuttavia delle linee comportamentali codificate per le implicazioni terapeutiche che derivano dalla conoscenza dello stato linfoghiandolare mammario interno.

Tutti i linfonodi classificati "sentinella" devono essere prelevati ed esaminati istologicamente e nel caso dell'utilizzo del tracciante iniziando da quello che presenta la massima captazione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Se nessun linfonodo sentinella viene evidenziato è necessario procedere con la dissezione ascellare. Se nella ricerca del LS il chirurgo apprezza un linfonodo clinicamente sospetto è opportuno che lo asporti per poterlo esaminare. Si raccomanda l'osservazione degli esiti, acuti e cronici, che devono essere ancora quantizzati.

1.5.13 Chirurgia ricostruttiva

La ricostruzione mammaria è procedura chirurgica che va eseguita o proposta dopo ogni intervento di chirurgia demolitiva, con la consapevolezza che l'intervento ricostruttivo non influenza il decorso della malattia e non interferisce con nessuna terapia o indagine che segue l'intervento demolitivo. L'entità della demolizione, determinata dall'asportazione più o meno ampia di tessuti cutanei e/o muscolari, influenza l'esito dell'intervento ricostruttivo. Tra i fattori che, indipendentemente dalle tecniche utilizzate, influiscono negativamente sul risultato ricostruttivo vi sono la fibrosi peripotesica, le retrazioni cicatriziali, l'aumento o le variazioni del peso della paziente. Le mammelle ricostruite con protesi possono risultare meno naturali rispetto a quelle in cui sono stati utilizzati tessuti autologhi anche in virtù di una maggior "fissità" della protesi nei movimenti del torace. È essenziale che le pazienti conoscano i limiti degli interventi ricostruttivi e che siano informate anche della necessità, non infrequente, di reinterventi in caso di ricostruzioni non soddisfacenti nonché di una adeguata preparazione ed assistenza biomeccanica in caso di grandi trasposizioni.

Per quanto riguarda i tempi della ricostruzione, è ormai tendenza generalizzata ricorrere, quando possibile, alla ricostruzione immediata, cioè contestualmente all'intervento di mastectomia.

Questo offre alla paziente due grossi vantaggi:

- 1) attenuare il senso di mutilazione derivante dalla mastectomia;
- 2) evitare un ulteriore tempo chirurgico.

1.5.14 Le protesi

Da molti anni sono disponibili impianti mammari studiati per sostituire il volume della ghiandola asportata. Tutti questi impianti sono realizzati in silicone, materiale che a tutt'oggi viene considerato come il più "inerte" nei confronti dei tessuti che lo ospitano. Recentemente al silicone sono stati imputati effetti sfavorevoli nei confronti dell'organismo.

Questi effetti sono:

1. *Carcinogenicità*. Studi approfonditi su una vasta popolazione escludono rapporti tra il cancro della mammella e la presenza di protesi in silicone.
2. *Insorgenza di malattie autoimmuni* (sclerodermia, artrite reumatoide). Gli studi sinora compiuti portano alla conclusione che non è dimostrabile un rapporto causa effetto; i casi osservati tra le portatrici di protesi sono percentualmente identici a quelli della popolazione normale. Se esiste un rischio in questo senso, risulta bassissimo.
3. *Complicanze locali*. La complicanza locale più frequente è la reazione fibrosa peripotesica, cioè la formazione di uno strato fibroso retraente attorno alla protesi, espressione di una intolleranza dei tessuti dell'ospite al corpo estraneo. Questa reazione rende la mammella ricostruita più dura ed in casi estremi la deforma in modo evidente. Il fenomeno è reso meno frequente da un trattamento dell'involucro della protesi (testurizzazione) che ne rende rugosa la superficie esterna. Altra complicanza locale è rappresentata dalla rottura della protesi: questa può provocare la fuoriuscita del gel di silicone determinando un cambiamento di forma e consistenza della mammella. Si pensa che dopo 10-12 anni le rotture possano verificarsi con una certa frequenza.

Le protesi attualmente in uso sono:

- a) Protesi in gel. Sono pre-riempite di gel di silicone con volume fisso.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- b) Protesi a doppia camera. Sono costituite come le precedenti da un nucleo di gel di silicone, attorno al quale è presente un'altra camera contenente soluzione fisiologica.
- c) Protesi ad espansione (expander). Contengono soluzione fisiologica: vengono inserite parzialmente riempite, ed il rifornimento avviene attraverso una valvola situata più spesso nel contesto della protesi. Sono impianti temporanei.

RICOSTRUZIONE CON ESPANSORE E PROTESI

Nella ricostruzione mammaria con protesi e' sempre necessario inserire la protesi al di sotto del muscolo grande pettorale, che ha il compito di proteggerla ed impedirne l'esposizione all'esterno (la sola cute infatti non puo' assicurare una protezione adeguata); di qui la necessita' di "espandere" cioe' rendere piu' capiente la tasca sottomuscolare che dovra' alloggiare la protesi definitiva. Il primo passo pertanto consiste nell'inserire al di sotto al muscolo grande pettorale un "espansore mammario"; esso puo' essere posizionato nello stesso intervento di mastectomia oppure anche a distanza di tempo dall'intervento oncologico. Al momento dell'inserimento, l'espansore viene parzialmente riempito con soluzione fisiologica, affinche' la regione mammaria acquisisca subito un minimo volume iniziale. Una volta raggiunta la guarigione della cicatrice della mastectomia (circa 2 settimane), si procede ai periodici riempimenti dell'espansore. I riempimenti, eseguiti ogni 15 giorni, con una siringa dotata di un piccolo ago ipodermico si raggiunge la valvola all'interno dell'espansore e si inseriscono circa 50 cc di soluzione fisiologica; la valvola metallica viene reperita dall'esterno grazie ad una calamita. Questi riempimenti devono essere effettuati per circa 4-6 mesi fino al raggiungimento dell'espansione desiderata. Raggiunta l'espansione, si effettua un secondo intervento chirurgico in cui l'espansore viene sostituito con la protesi mammaria definitiva, di forma e dimensioni adeguate. In alcuni casi, per ottenere un risultato estetico ottimale, puo' essere necessario un ritocco della mammella controlaterale (mastoplastica riduttiva, mastopessi o mastoplastica addittiva).

Le protesi mammarie sono costituite da un involucro esterno di silicone, che contiene un gel di silicone ad alto grado di "coesivita'", che assicura la massima resistenza e sicurezza; il silicone coesivo, infatti, si comporta come una sostanza solida, e anche nel caso fortuito di rottura dell'impianto non potrebbe in alcun modo disperdersi nei tessuti circostanti. Le protesi mammarie si caratterizzano per la loro forma, che puo' essere rotonda o a goccia (con un profilo anatomico), per il grado di proiezione (basso, medio e alto) che determina la sporgenza del seno, per la loro superficie esterna che puo' essere liscia oppure rugosa (testurizzata), e per il loro volume. Le protesi testurizzate sono piuttosto rigide al tatto, ma risultano essere meno soggette all'effetto indesiderato di contrattura capsulare cioe' all'indurimento e conseguente possibilita' di rottura della protesi.

In alcuni casi si puo' ricorrere all'utilizzo della cosiddetta protesi espandibile, o protesi di Becker, un espansore speciale, a camera doppia, dotato di una valvola che puo' essere rimossa una volta raggiunta l'espansione desiderata. La protesi espandibile viene lasciata in sede definitivamente, senza quindi la necessita' di effettuare un nuovo intervento.

RICOSTRUZIONE CON PROTESI E MATRICI DERMICHE (ADM)

La tendenza di ricostruire la mammella in un unico tempo chirurgico contestuale all'atto della mastectomia e' sempre piu' sentito negli ultimi anni. Per questo motivo la ricerca scientifica ha cercato di sviluppare dei dispositivi capaci di aumentare le dimensioni del muscolo grande pettorale e quindi della tasca per alloggiare la protesi senza utilizzare l'espansore mammario.

Le matrici dermiche sono nate proprio per evitare il tempo perso per l'espansione e per evitare di dover affrontare due interventi chirurgici. Gli ADM sono matrici dermiche di derivazione animale (pericardio bovino, derma bovino, derma porcino) cioe' protesi allestite come fogli sottili che hanno il compito di prolungare verso il basso il muscolo pettorale e creare una copertura globale efficace della protesi mammaria nel polo inferiore e laterale della mammella (in alto il muscolo grande pettorale ed in basso e lateralmente la matrice dermica); dopo l'allestimento della tasca quindi la matrice viene opportunamente modellata e infine suturata in alto con il muscolo pettorale ed in basso al solco



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

mammario. Questo tipo di ricostruzione e' indicato soprattutto nelle Skin Sparing Mastectomy e Nipple Skin Sparing Mastectomy e in pazienti con mammelle di dimensioni medie.

RICOSTRUZIONE CON GRASSO (TRAPIANTO ADIPOSO)

Il trapianto di grasso o innesto adiposo e' un intervento chirurgico il cui scopo e' il reintegro od il ripristino del volume in toto della mammella o di quadranti interessati da deformita' o depressioni; attraverso il prelievo, la purificazione ed il trasferimento di una quantita' variabile di tessuto adiposo della stessa paziente da una regione donatrice del corpo (solitamente l'addome e i trocanteri) alla regione mammaria da trattare si riescono a correggere efficacemente la maggior parte dei deficit di volume. Il trapianto di grasso viene utilizzato quindi per correggere piccoli difetti estetici dopo le ricostruzioni mammarie con protesi o tessuti autologhi; in tutti questi casi il riempimento con il proprio tessuto adiposo puo' migliorare i contorni della mammella ricostruita e aggiungere volume ove è mancante. Il grasso contiene cellule staminali, ovvero cellule multipotenti caratterizzate da una particolare capacità replicativa e differenziativa in cellule adipose adulte mature; piu' cellule staminali sono presenti nel grasso e piu' l'attecchimento sara' completo. Il grasso e' prelevato con siringa dalle aree di accumulo del proprio corpo (superficie esterna delle cosce, addome e fianchi, ginocchia, etc.) come una lipoaspirazione, e reinserito, sempre con siringa nella mammella. Questo intervento puo' essere effettuato in anestesia locale con sedazione e con un breve ricovero. Durante l'intervento, il grasso prelevato viene "pretrattato" con varie metodiche (centrifugazione, sedimentazione, etc.) allo scopo di purificarlo dai detriti, cellulari e non, e di concentrarlo per migliorare le possibilita' di attecchimento. L'inserzione e' effettuata con un ago montato su siringa per distribuire il grasso in maniera uniforme in tunnels multipli e multidirezionali, in modo che in ogni tunnel il grasso sia in contatto con il tessuto sano circostante in grado di fornire il supporto vascolare al grasso impiantato. Poiche' l'attecchimento e' variabile, mediamente circa il 60-70% del grasso impiantato attecchisce, occorre programmare diversi interventi (da effettuarsi a distanza di circa 3 mesi) per raggiungere il riempimento desiderato. L'attecchimento del grasso nella mammella dipende soprattutto dalla qualita' di grasso trapiantato, dal numero di cellule staminali presenti e dalla modalita' di inserzione. Il risultato del trapianto e' da considerarsi definitivo dopo circa 2 mesi. Gli innesti inoltre riducono gli effetti negativi della radioterapia sui tessuti, migliorando sia la qualita' della pelle che le capacita' di guarigione dei tessuti irradiati.

RICOSTRUZIONE TOTALE DELLA MAMMELLE CON LIPOFILLING

La possibilita' di ricostruire totalmente la mammella con gli innesti adiposi è oggi realizzata con l'ausilio di un dispositivo esterno che "crea" volume mammario poco prima dell'impianto (Sistema BRAVA) un espansore mammario. Grazie alla pressione negativa che si viene a creare all'interno delle coppe, infatti, i tessuti mammari sono soggetti ad una tensione prolungata e tridimensionale: in risposta agli stress meccanici aumenta lo spazio in cui iniettare il grasso, permettendo di incrementare la quantita' trapiantabile di cellule adipose; inoltre si forma edema locale che aumenta la vascolarizzazione, con conseguente miglioramento dell'attecchimento degli adipociti impiantati tramite il lipofilling. Indossare questo speciale dispositivo prima di un intervento permette di preparare i tessuti a ricevere le cellule adipose e indossarlo nel post-operatorio permette di migliorare l'attecchimento del grasso innestato. È possibile innestare piu' grasso rispetto ad un semplice intervento di lipofilling e quindi ottenere un maggior aumento di volume e/o cambiamento di forma delle mammelle per le pazienti che desiderano sottoporsi ad una ricostruzione totale del seno post-mastectomia o una mastoplastica additiva estetica senza l'utilizzo di protesi, ma esclusivamente con tessuto autologo. Il sistema altamente tecnologico e' composto da un reggiseno in cui e' inserita una coppa semirigida che viene appoggiata sopra l'area della mastectomia, dotate di un bordo in morbido silicone che permette di mantenere una pressione negativa all'interno; ogni guscio e' collegato ad una pompa aspirante alimentata a batteria che, grazie ad uno speciale microprocessore, consente di ottenere una pressione negativa costante di 15-25 mmHg. Il sistema Brava deve essere indossato sia prima che dopo l'intervento. Esistono diversi protocolli di utilizzo del reggiseno Brava. Il piu' utilizzato prevede che il dispositivo venga indossato per 3 settimane prima dell'intervento: i primi 17 giorni deve essere indossato per 10 ore al giorno, gli ultimi 3 giorni prima dell'intervento di lipofilling del seno per 24 ore al giorno. Dopo l'intervento chirurgico il Brava System deve essere indossato 10 ore al giorno per 45 giorni. Naturalmente nella ricostruzione totale della mammella saranno necessari diversi interventi di lipofilling in



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

numero diverso a seconda della dimensione della mammella da ricostruire ed in base alla risposta di attecchimento del grasso.

ESPANSIONE INVERSA

Dopo la mastectomia e' necessario creare spazio nella regione mammaria per effettuare il lipofilling. La tecnica dell'espansione inversa consiste nell'inserire inizialmente un espansore mammario classico durante la fase della mastectomia e successivamente riempirlo periodicamente fino a raggiungere l'espansione desiderata (esattamente lo stesso procedimento della tecnica tradizionale con espansore-protesi); una volta raggiunta l'espansione si effettua un primo intervento solitamente in anestesia generale in cui, anzicche' rimuovere l'espansore e posizionare una protesi definitiva, l'espansore viene svuotato di circa 100-150 cc della soluzione fisiologica e viene quindi introdotto lo stesso quantitativo di grasso sottocute; a distanza di almeno 3 mesi si esegue un secondo intervento (anche in anestesia locale) analogo al precedente; questi interventi si ripetono quindi per altre 3-5 volte sempre distanziate di circa 3 mesi l'uno dall'altro fino al completamento del volume necessario.

RICOSTRUZIONE CON TESSUTI AUTOLOGHI (TESSUTO PROVENIENTE DALLA STESSA PAZIENTE)

Le metodiche che prevedono l'uso di tessuti autologhi (cute e grasso dell'addome, del gluteo, ...) hanno il vantaggio di offrire la ricostruzione d'una neomammella molto naturale in quanto costituita da tessuto adiposo e pertanto con caratteristiche fisiche molto simili a quella controlaterale. Consentono inoltre il conseguimento di un valido solco sottomammario e di un volume mammario spesso del tutto simile al controlaterale, evitando quindi in alcuni casi l'adeguamento dell'altra mammella. Un altro vantaggio non da poco e' inoltre dato dall'evitare l'uso di presidi protesici che possono andare incontro ad indurimento, rottura, spostamento, dolore, infezione anche a distanza di molto tempo. La radioterapia infine è ben sopportata dai tessuti autologhi a differenza degli impianti protesici che vanno molto spesso incontro a contrattura capsulare e successiva rottura.

Anche se questi interventi hanno tempi di sala operatoria maggiori (fino a 10 ore), degenze piu' lunghe, rischi maggiori per le pazienti (possibilita' di trasfusioni, embolie polmonari), essi comunque determinano una drastica riduzione del numero delle complicanze a distanza, consentono la ricostruzione in un'unica seduta operatoria, riducono le complicanze legate alla radioterapia e danno risultati molto naturali e stabili nel tempo. I tessuti autologhi prelevati dall'addome infine presentano il vantaggio di offrire alla paziente oltre alla ricostruzione di una mammella naturale anche la riduzione dell'eccesso d'accumulo adiposo addominale tipicamente presente in pazienti di media eta', con un risultato finale del tutto simile all'addominoplastica estetica.

Quali sono:

- *Lembo DIEP*

Lembo TRAM (retto addome) peduncolato

- Lembo TRAM (retto addome) microchirurgico

- *Lembo S-GAP (gluteo)*

- *Lembo TUG (gracile)*

RICOSTRUZIONE CON TESSUTO AUTOLOGO E PROTESI (RICOSTRUZIONE IBRIDA)

Lembo miocutaneo di Latissimus Dorsi e protesi mammaria.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Questa tecnica chirurgica e' indicata per le pazienti che devono sottoporsi alla ricostruzione e che non hanno il muscolo grande pettorale (asportato con la mastectomia) o che non possono affrontare la ricostruzione con muscolo retto dell'addome (TRAM) o DIEP in seguito a controindicazioni specifiche (eta' avanzata, obesita', precedenti interventi di ricostruzione con lembo TRAM oppure esiti di addominoplastica e cicatrici addominali). L'uso del muscolo grande dorsale ha il compito di supplire alla mancanza del muscolo grande pettorale per coprire la protesi. Questa tecnica chirurgica è indicata quando la quantita' di tessuto necessaria per la ricostruzione è minima come nel caso di mammelle di piccole dimensioni

Lembo DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) Microchirurgico

Questa tecnica ricostruttiva, fra le più recenti e sicuramente la migliore soluzione, consiste nel trasferimento nella sede della mastectomia di una losanga di tessuto cutaneo-adiposo, prelevato dalla porzione sotto-ombelicale dell'addome, nel caso del DIEP viene lasciato completamente integra la muscolatura dell'addome. Il lembo infatti ha la stessa vascolarizzazione del TRAM free flap (arteria e vena epigastrica inferiore profonda) con la differenza che i vasi perforanti che passano all'interno del muscolo retto addominale e giungono al tessuto sottocutaneo/cutaneo vengono isolati senza lesionare le fibre del muscolo stesso; nel caso del TRAM free flap il muscolo invece viene prelevato in toto proprio per proteggere questi vasi e ciò riduce la forza della parete addominale. Anche in questo caso il lembo DIEP sarà trapiantato nell'area mammaria con tecnica microchirurgica. Non essendoci sacrificio muscolare sono praticamente assenti le complicanze tipiche del TRAM libero e pedunculato (laparocèle, disturbi posturali, dolore, infezioni della rete).

LA RICOSTRUZIONE DEL CAPEZZOLO

La ricostruzione dell'areola e del capezzolo è una fase essenziale della ricostruzione mammaria perchè serve a conferire alla mammella operata un aspetto naturale e a minimizzare un'eventuale asimmetria mammaria. La ricostruzione del capezzolo deve essere eseguita non prima di 3 mesi dalla ricostruzione della mammella. L'intervento si esegue in ambulatorio senza necessità di degenza, in anestesia locale ed è assolutamente indolore. La scelta della tecnica dipende da diversi fattori tra cui la posizione del rilievo mammario ricostruito, il colore e le caratteristiche della cute areolare e la proiezione e dimensione del capezzolo. Le tecniche di ricostruzione del capezzolo sono molteplici. Una buona soluzione e' il cosiddetto lembo locale V-C. Dopo la ricostruzione e' necessario utilizzare per qualche mese un paracapezzolo in neopreno o silicone del tutto analogo a quello utilizzato dopo la gravidanza per ridurne l'atrofia da compressione del reggiseno. Il neocapezzolo andra' comunque incontro ad una progressiva atrofia motivo per cui viene ricostruito inizialmente decisamente più grande del controlaterale.

Le tecniche di ricostruzione dell'areola prevedevano l'utilizzazione di cute più scura prelevata dalla regione inguinale o in alternativa la dermopigmentazione (tatuaggio). La dermopigmentazione areolare viene effettuata a distanza di qualche mese dalla ricostruzione del capezzolo poiche' le cicatrici inizialmente non si tatuano efficacemente. Talvolta può essere necessario tatuare anche l'areola controlaterale per ottenere un colore più omogeneo.

1.6 Riabilitazione

La gestione delle conseguenze e delle complicanze degli interventi medico-chirurgici in campo Senologico vede nel Metodo Riabilitativo l'approccio più sistematico. Le complicanze post-chirurgiche, in termini di menomazioni strutturali ma anche di danni funzionali, sono un problema di rilevanza crescente. Provocano una alterazione della espressione della donna che giunge all'abbandono del lavoro, alla trasformazione della vita di relazione fino al cambiamento dei rapporti all'interno dellavita familiare e di coppia. Indono anche ipofunzionalità dell'arto superiore omolaterale all'intervento, ed una restrizione delle scelte operative dell'individuo che ne è affetto. Le menomazioni secondarie all'intervento chirurgico ed alla radioterapia possono comparire in ogni momento della vita della donna che subisce un intervento maggiore al seno: già in fase immediatamente post-operatoria la limitazione funzionale indotta sulla spalla omolaterale all'intervento può compromettere la salute della paziente. Le complicanze vere e proprie che



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

interessano l'apparato nervoso, muscolare, vascolare, linfatico, cutaneo, si manifestano entro il primo mese e fino al sesto mese. Abbisognano di una valutazione specialistica quanto più precoce possibile.

Per tanto la CS deve comprendere almeno 1 Fisiatra ed 1 Fisioterapista dedicati che siano disponibili per una valutazione pre-intervento, quando possibile, nell'immediato post-operatorio sempre. Si intende per immediato post-operatorio il primo giorno p-o dove a letto della degente si valuterà l'insorgenza di quelle alterazioni della struttura e della funzione dell'apparato scheletrico e cutaneo suddette. Durante questa valutazione ci si porrà l'obiettivo di educare l'operata all'impiego di strategie di prevenzione di possibili lesioni traumatiche o infiammatorie a carico dell'arto omolaterale; di spiegare ed addestrare quella all'esecuzione di movimenti attivi con l'arto superiore, utili alla prevenzione di complicanze ex non usu. La consulenza terminerà con la fornitura di un appuntamento necessario alla valutazione in fase post-acuta (entro 1 mese) delle complicanze emergenti.

La valutazione dei bisogni riabilitativi nella fase post-acuta deve essere basata sull'ICF al fine di rendere possibile l'assunzione in cura globale della paziente. Prevederà, quindi, la valutazione delle condizioni funzionali generali e delle abilità (valutazione della Disabilità della paziente mediante scale appropriate come la FIM, l'Indice di Disabilità di Ricci, l'SF36) residue. Una valutazione delle capacità motorie completerà l'esame funzionale della paziente (6 Minutes Walking Test) e la indirizzerà ad una adeguata attività fisica aerobica.

Un corretto PTD deve in ogni caso assicurare un setting di trattamento adeguato alle esigenze della paziente: ambulatoriale e/o in Day Hospital. Per realizzare quanto sopra sarà indispensabile organizzare una rete sanitaria che permetta una adeguata presa in cura della paziente sul territorio, assicurando la qualità delle prestazioni.

A completamento di quanto sopra si riportano le seguenti tabelle esplicative del percorso:

<i>FASE ACUTA POST-CHIRURGIA SENOLOGICA (entro la dimissione)</i>			
OBIETTIVI RIABILITATIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
Prevenzione danni terziari Esaltazione strategie di coping Contenimento reazione Depressiva	Degenza Ospedaliera Reparto chirurgico (possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)	Educazione all'impiego di strategie di prevenzione di possibili lesioni traumatiche o infiammatorie a carico dell'arto omolaterale. Esplicitazione e addestramento all'esecuzione di movimenti attivi con l'arto superiore, utili alla prevenzione di complicanze ex non usu Colloquio con psicologo	Fisiatra / fisioterapista in consulenza Psicologo in consulenza



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

FASE POST-ACUTA POST-CHIRURGIA SENOLOGICA (entro 3-4 settimane dopo l'intervento)

OBIETTIVI RIABILITATIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
Prevenzione danni terziari Contenimento del dolore e delle disestesie Contenimento reazione depressiva Valutazione Disabilità	Ambulatoriale (possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)	Educazione all'impiego di strategie di prevenzione di possibili lesioni traumatiche o infiammatorie a carico dell'arto omolaterale. Esplicitazione e addestramento all'esecuzione di movimenti attivi con l'arto superiore, utili alla prevenzione di complicanze ex non usu Valutazione clinico-funzionale e censimento fattori di rischio per complicanze emergenti Avvio intervento riabilitativo se necessario	Fisiatra / fisioterapista Psicologo in consulenza

FASE SUBACUTA POST-CHIRURGIA SENOLOGICA (entro 6 mesi dall'intervento)

OBIETTIVI RIABILITATIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
--------------------------------	----------------	---------------	----------------------------



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

<p>Prevenzione danni terziari</p> <p>Contenimento del dolore, delle disestesie e della limitazione funzionale</p> <p>Eventuale gestione delle complicanze della riparazione cicatriziale e della sostituzione protesica</p> <p>Contenimento reazione depressiva</p> <p>Valutazione Disabilità</p>	<p>Ambulatoriale</p> <p>(possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)</p>	<p>Educazione all'impiego di strategie di prevenzione di possibili lesioni traumatiche o infiammatorie a carico dell'arto omolaterale.</p> <p>Esplicitazione e addestramento all'esecuzione di movimenti attivi con l'arto superiore, utili alla prevenzione di complicanze ex non usu</p> <p>Valutazione clinico-funzionale e censimento fattori di rischio per complicanze emergenti</p> <p>Avvio intervento riabilitativo se necessario</p> <p>Gestione del dolore e della rigidità articolare.</p> <p>Scollamento della cicatrice e trattamento della linfosclerosi e del linfedema</p> <p>Mobilizzazione della protesi mammaria</p>	<p>Fisiatra / fisioterapista</p> <p>Psicologo in consulenza</p>
<p>Mantenimento interazione sociale</p> <p>Prevenzione e trattamento della sindrome da decondizionamento</p> <p>Monitoraggio e modulazione dello stile di vita per la prevenzione delle recidive</p> <p>Promozione strategie di coping</p> <p>Valutazione Disabilità</p>	<p>Ambulatoriale</p> <p>(possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)</p>	<p>Promozione e addestramento all'esecuzione di esercizio aerobico.</p> <p>Educazione in merito all'adesione ad una dieta bilanciata</p> <p>Monitoraggio funzionale</p>	<p>Fisiatra o Fisioterapista</p> <p>Nutrizionista in consulenza</p> <p>Psicologo in consulenza</p>

FASE CRONICA POST-CHIRURGIA SENOLOGICA (6-12 mesi dopo l'intervento chirurgico; Oppure entro 3 mesi dall'avvio di un trattamento chemioterapico o radiante)

OBIETTIVI RIABILITATIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
-------------------------	---------	--------	---------------------


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Mantenimento interazione sociale Prevenzione e trattamenti della sindrome da decondizionamento Monitoraggio e modulazione dello stile di vita per la prevenzione delle recidive Promozione strategie di coping Valutazione Disabilità	Ambulatoriale (possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)	Promozione e addestramento all'esecuzione di esercizio aerobico Educazione in merito all'adesione ad una dieta bilanciata Monitoraggio funzionale	Fisiatra o Fisioterapista Nutrizionista Psicologo in consulenza
---	---	---	---

FASE CRONICA POST-CHIRURGIA SENOLOGICA (da 12 mesi post-intervento in poi a seguito di insorgenza di complicanze riferibili al pregresso intervento (es. linfedema, linfangite, esiti di applicazione/sostituzione protesi mammaria...) o a chemioterapia/radioterapia (neuropatia periferica, sindrome da fatica, ...))

OBIETTIVI RIABILITATIVI	SETTING	AZIONI	OPERATORI COINVOLTI
Prevenzione danni terziari Contenimento del dolore, delle disestesie e della limitazione funzionale Gestione delle complicanze Contenimento reazione depressiva Valutazione Disabilità	Ambulatoriale (possibilmente all'interno di strutture dove opera team multidisciplinare nei percorsi denominati Breast Unit)	Presenza in carico riabilitativa orientata alla gestione della complicanza emergente e al recupero funzionale Promozione e addestramento all'esecuzione di esercizio aerobico Educazione in merito all'adesione ad una dieta bilanciata Monitoraggio funzionale	Fisiatra o Fisioterapista Nutrizionista in consulenza Psicologo in consulenza

1.7 Trattamento medico
1.7.1 Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario non invasivo

Il carcinoma non invasivo comprende il carcinoma lobulare in situ ed il carcinoma duttale in situ per i quali appare opportuno sottolineare la possibilità di utilizzare un trattamento ormonale adiuvante capace di prevenire lo sviluppo di un carcinoma invasivo ipsilaterale in caso di trattamento conservativo e controlaterale.

1.7.1.1 Trattamento carcinoma lobulare in situ (LCIS)

La sola sorveglianza clinico/strumentale è indicata in questo setting di pazienti dopo il trattamento chirurgico vista la eccellente prognosi (rischio del 21% di sviluppare carcinoma invasivo dopo 15 anni).

Una ormonoterapia adiuvante con Tamoxifene può essere considerata in queste pazienti con un attento bilancio costo/beneficio.

Nell'ambito del LCIS la variante LCIS pleomorfa per comportamento biologico più aggressivo potrebbe essere trattata alla stessa stregua del DCIS.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

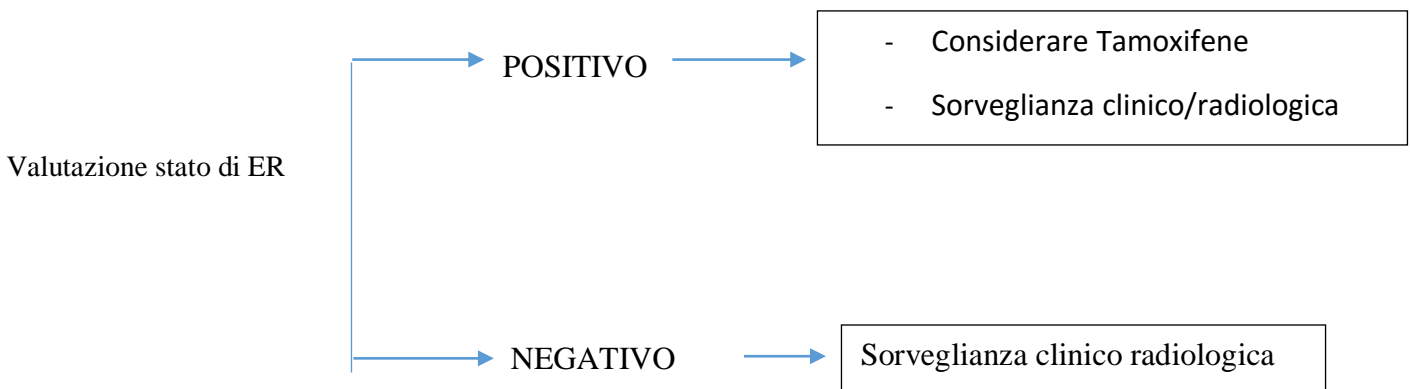
1.7.1.2 Trattamento carcinoma duttale in situ (DCIS)

Analogamente a quanto segnalato per il LCIS anche nel carcinoma duttale in situ dopo chirurgia e radioterapia o mastectomia è stato evidenziato vantaggio nell'utilizzo del tamoxifene come trattamento adiuvante.

L'utilizzo del tamoxifene adiuvante per 5 anni è pertanto raccomandato in queste pazienti in particolare con recettori ormonali positivi.

TERAPIA MEDICA ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO NON INVASIVO

CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS) E CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)



1.7.2 Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario invasivo

1.7.2.1 Trattamento medico adiuvante: il razionale

Il tumore mammario è caratterizzato, come dimostrato da molteplici riscontri clinici e biologici, da una precoce diffusione micrometastatica e pertanto viene considerato generalmente una malattia sistemica fino dall'esordio.

Da questo deriva il rationale del trattamento medico adiuvante postchirurgico finalizzato ad aumentare la sopravvivenza delle donne affette da questa neoplasia attraverso la eliminazione di eventuali cellule tumorali residue responsabili anche dopo moltissimi anni di recidiva locale e/o di ricaduta a distanza.

La scelta viene formulata tenendo conto di tre processi ben distinti:

- valutazione fattori di tipo prognostico (valutazione del rischio di recidiva);
- valutazione fattori di tipo predittivo (estrapolazione della efficacia dei trattamenti sulla base di studi randomizzati su popolazioni con caratteristiche simili a quelle della paziente in esame);
- valutazione delle preferenze della paziente e della sua "compliance" al trattamento.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

La condizione ideale per impostare in maniera sempre più efficace il trattamento adiuvante si potrà realizzare in futuro con il progredire degli studi genici e la conseguente possibilità di confezionare un trattamento assolutamente personalizzato per ciascuna paziente.

Infatti il profilo genico del tumore fornisce un quadro o “signature” molecolare specifico, che contiene tutte le informazioni in parte criptate sulla progressione del tumore.

A livello clinico questo offre oggi nuove possibilità per l’identificazione di pazienti con alto rischio di ricaduta che necessitano di un trattamento terapeutico.

Le nuove tecniche di analisi di espressione genica (es. Mammaprint e Oncotype DX) hanno permesso di passare da una classificazione molecolare dei carcinomi mammari utilizzando alcune centinaia di geni, alla formulazione di “segnature” basate su poche centinaia di essi in grado di dare informazioni rilevanti sia sulla aggressività del tumore sia sulla sua capacità di rispondere a trattamenti specifici.

In seguito alle indagini di biologia molecolare sono stati individuati 4 sottotipi principali di carcinomi invasivi:

“Luminal A”: neoplasie con espressione dei recettori ormonali a prognosi favorevole;

“Luminal B”: neoplasie che pur esprimendo i recettori ormonali hanno un rischio di recidive elevato a causa dell’elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;

“HER2”: presenza di espressione di HER2;

“Basal Like”: neoplasie caratterizzate dall’assenza dei recettori ormonali e di HER2 e da aumentata espressione delle citocheratine basali (CK5/6 e CK17)

All’interno di questi sottotipi esiste un’elevata eterogeneità. Alla luce delle nuove conoscenze patologiche e molecolari vi è una definizione di ulteriori sottotipi di carcinoma mammario. Recentemente è stato ad esempio identificato, un altro sottogruppo di neoplasie con assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2, ma con markers di cellule staminali, bassa espressione di claudine (proteine di giunzione cellulo-cellulari) e infiltrato linfocitario di accompagnamento alla crescita tumorale, definito “claudin low” e caratterizzato da cattiva prognosi. Inoltre, un’analisi dell’espressione genica di 587 carcinomi mammari triplo negativi ha permesso di identificare ben sei differenti sottotipi contraddistinti da una diversa biologia molecolare e da un diverso comportamento clinico: basal like 1 e 2 (BL1 e BL2), immunomodulatory (IM), mesenchymal (M), mesenchymal stem-like (MSL) e luminal androgen receptor (LAR). La creazione di linee cellulari derivanti di ciascun sottotipo ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target. Nella pratica clinica, la valutazione immunoistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, permette di identificare i 4 sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una “relativa” corrispondenza con le 4 derivate dai profili di espressione genica.

I gruppi immunofenotipici di rilevanza clinica e con implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono:

- **Luminali A:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (cut off 20%).

Di tale gruppo fanno parte alcuni istotipi quali carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico.

- **Luminali B/HER2 negativi:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;

- **Luminali B/HER2 positivi:** recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;

- **HER2 positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi

- **Triplo-negativi:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. La corrispondenza tra il fenotipo “triplo negativo” individuato su base immunoistochimica e il sottogruppo intrinseco “basal like” individuato su base genica, esiste solo nell’80% circa dei casi, a dimostrazione ulteriore dell’estrema eterogeneità presente all’interno di questi sottogruppi. All’interno del sottogruppo “triplo negativo” sono compresi alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l’adenoido-cistico, a basso rischio di ripresa.

Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale.

1.7.2.2 Indicatori prognostici/predittivi

I principali fattori considerati nella pratica clinica sono:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Dimensioni del tumore;
- Stato dei linfonodi ascellari;
- Grado istologico;
- Attività proliferativa (Ki67);
- Tipo istologico;
- Invasione vascolare;
- Stato di HER-2;
- Stato dei recettori ormonali;
- Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore).

1.7.2.3 Terapia sistemica adiuvante: parte generale

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

Per la scelta del trattamento a tutt'oggi sono solo due i fattori predittivi universalmente accettati: lo stato dei recettori ormonali e quello di HER-2.

NOTE

- Il carcinoma lobulare infiltrante (5-15% di tutti i tumori della mammella) sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante. I carcinomi lobulari sono diagnosticati in uno stadio più avanzato all'esordio, esprimono più frequentemente i recettori ormonali ed hanno un grado di differenziazione più basso. La rara variante pleomorfa del carcinoma lobulare ha un decorso clinico più aggressivo e dovrebbe essere trattata in maniera sovrapponibile a quella del carcinoma duttale infiltrante.

- I tumori classicamente a recettori ormonali positivi con istotipo speciale quali i tubulari, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui, soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari, possono essere trattati con la sola ormonoterapia e, se di dimensioni < 1cm, non ricevere alcun trattamento sistemico.

- Alcuni tumori "triplo- negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e, in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.

1.7.2.4 Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$).

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

TAMOXIFENE

Tamoxifene per 5 anni è il trattamento di prima scelta per le pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR positivo indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia. In postmenopausa tamoxifene può essere somministrato per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni.

In postmenopausa tamoxifene è alternativo agli AI:

1. Per le pazienti che rifiutano gli AI;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

2. Per le pazienti per le quali è controindicato l'uso degli AI o che sviluppano tossicità gravi (particolarmente di tipo muscolo-scheletrico).

- **Dose:** 20 mg/os/ al giorno.

- **Durata del trattamento:** 5-10 anni.

Relativamente alla durata della somministrazione di Tamoxifene per più di 5 anni, lo studio ATLAS137 e lo studio aTTOM hanno dimostrato una riduzione del rischio di recidiva e di mortalità proseguendo il trattamento per un totale di 10 anni.

INIBITORI DELL'AROMATASI

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) sono i farmaci di prima scelta nel trattamento ormonale adiuvante delle donne con carcinoma mammario ormonoresponsivo in postmenopausa.

La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza tamoxifene somministrato per 2-3 anni seguito da antiaromatasi per 3-2 anni. Non esistono dati a supporto dell'utilizzo degli AI per periodi di durata superiore ai 5 anni.

Ad oggi non è possibile definire quale sia la strategia ottimale tra utilizzo degli AI upfront oppure sequenza con tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni. Nelle pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia, esistono evidenze provenienti da analisi retrospettive di studi randomizzati di riduzione del rischio di recidiva a favore della strategia upfront verso la strategia switch.

Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene, specialmente in alcuni sottogruppi, deve essere considerato l'utilizzo degli AI per altri 5 anni.

- In premenopausa nei casi in cui l'utilizzo di tamoxifene è controindicato o in caso di tossicità inaccettabile da tamoxifene si potrà utilizzare solo LHRH-analogo oppure una terapia di combinazione con LHRH-analogo ed inibitore dell'aromatasi: in questo ultimo caso, LHRH-analogo deve essere somministrato per tutta la durata di somministrazione dell'inibitore dell'aromatasi.

Nelle pazienti che al completamento del ciclo quinquennale con tamoxifene passano allo stato post-menopausale si può considerare l'utilizzo degli AI per altri 5 anni

Nell'ambito del carcinoma mammario maschile la terapia endocrina adiuvante standard rimane il tamoxifene.

LHRH ANALOGO

LHRH-ANALOGO NELL'AMBITO DELLA TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE IN PREMENOPAUSA.

Le raccomandazioni fornite dalle Linee Guida AIOM suggeriscono nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, sottoposte a chemioterapia adiuvante, di considerare in prima intenzione l'aggiunta dell'LHRH analogo al tamoxifene. E' possibile valutare l'utilizzo di LHRH-analogo durante chemioterapia per la prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia nelle pazienti più giovani e desiderose di preservare la funzionalità ovarica anche se allo stato attuale delle evidenze non esiste certezza che il trattamento profilattico con LHRH-analogo ed il conseguente ripristino della funzione gonadica implicino necessariamente la possibilità di mantenere la fertilità.

1.7.2.5 La chemioterapia adiuvante

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di DFS e OS. Non esiste vantaggio nel superare i 6 mesi di terapia

I regimi contenenti antracicline e taxani sono superiori in DFS e in OS rispetto ai regimi senza taxani.

Il regime TC (Docetaxel e Ciclofosfamide) contenente taxani senza antracicline per 4 cicli è da considerarsi un regime superiore in sopravvivenza globale e alternativo al regime AC per 4 cicli in uno studio clinico randomizzato di fase III.

Il ruolo degli schemi comprendenti taxani può essere oggi considerato standard nelle pazienti ad alto rischio ed evidenze recenti indicherebbero un vantaggio anche in quelle a rischio intermedio.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il trattamento con trastuzumab + taxani dopo la somministrazione di antracicline appare lo standard per la neoplasia mammaria in fase precoce HER2 positiva.

Per quanto riguarda i tumori con diametro uguale o inferiore ad un centimetro (pT1a e pT1b) e linfonodi ascellari negativi (pN0), non esistono dati prospettici circa un'eventuale beneficio del trastuzumab adiuvante.

Tuttavia, studi retrospettivi hanno evidenziato che questi tumori hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2 negative per cui può essere ragionevole considerare l'uso del trastuzumab adiuvante anche nei tumori piccoli (pT1a/b), eventualmente depotenziando la componente chemioterapica e valutando scrupolosamente anche altri fattori quali il grado di differenziazione, l'attività proliferativa, l'età della paziente e le comorbidità eventualmente presenti.

Da segnalare infine la categoria di tumori mammari definiti "triplici negativi" per assenza sia dei recettori ormonali che della amplificazione di HER2 ed il cui comportamento clinico appare aggressivo e le opzioni terapeutiche sono al momento assai limitate in questo sottogruppo.

1.7.2.6 Trattamento medico neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante o primaria è finalizzata ad ottenere una riduzione del tumore primitivo e consentire una chirurgia conservativa nelle pazienti candidate a mastectomia. Appaiono candidate a questo tipo di terapia le pazienti con neoplasia voluminosa, monofocale per la quale si possa ipotizzare in caso di risposta un trattamento chirurgico conservativo adeguato sia dal punto di vista oncologico che da quello estetico. Il trattamento chemioterapico deve essere preceduto da determinazione dei principali fattori biologici prognostici /predittivi su prelievo biotico. La percentuale di pCR più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza e con un numero di 6-8 cicli prima della chirurgia.

Nella malattia HER2 positiva l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia produce tassi di risposta completa più elevata. Il regime da preferire consiste nella sequenza Antracicline, Taxani con il Trastuzumab somministrato in concomitanza con i Taxani.

Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia neoadiuvante completa per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante, la strategia postchirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase prechirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante.

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

-Il trattamento con trastuzumab adiuvante è indicato per un anno dopo la chirurgia se non era stato somministrato nel piano di trattamento preoperatorio o neoadiuvante; nel caso in cui trastuzumab fosse stato somministrato durante il trattamento neoadiuvante esso va somministrato in monoterapia per completare un anno totale di trattamento (compreso il tempo di somministrazione in concomitanza con la chemioterapia prima della chirurgia)

1.7.2.7 TRATTAMENTO ENDOCRINO PRIMARIO

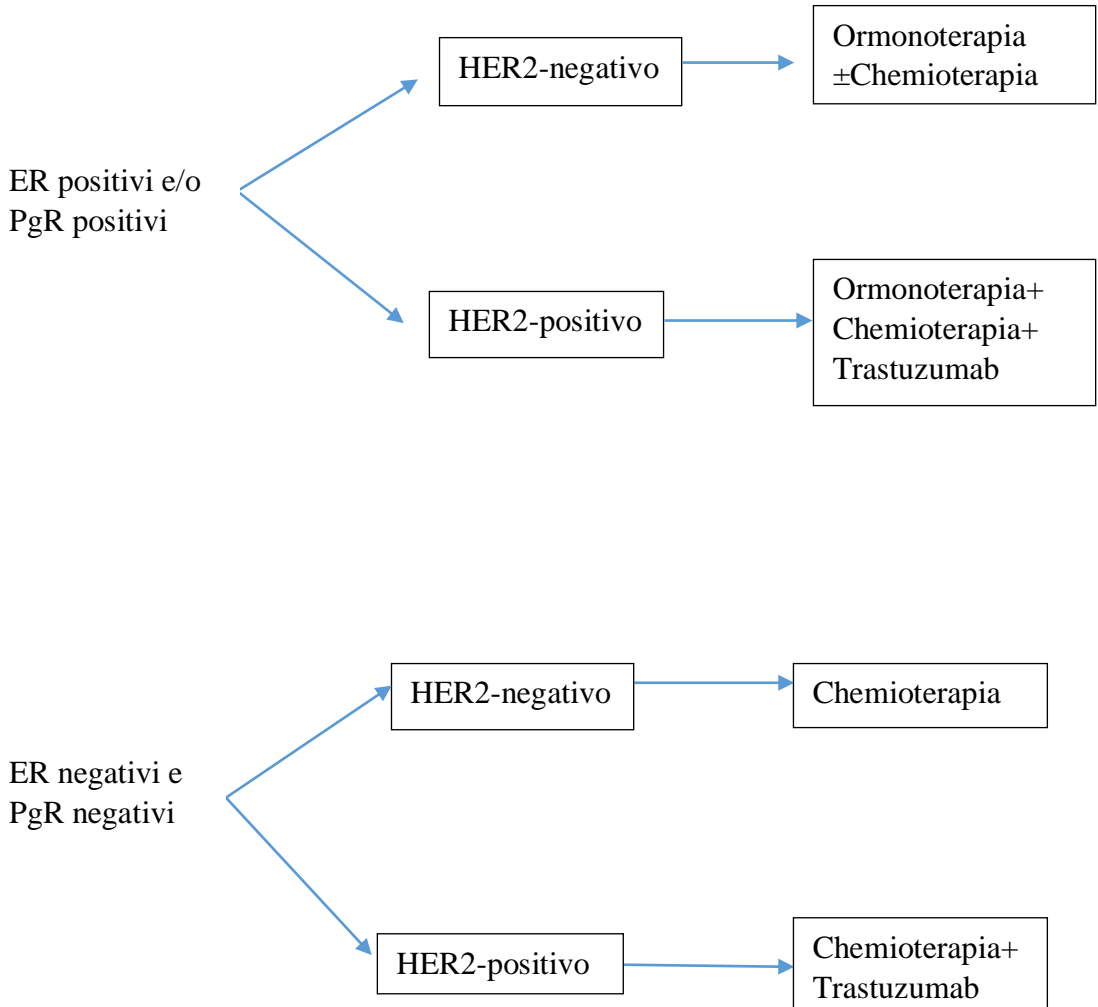
La terapia endocrina primaria è generalmente proposta a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario con espressione dei recettori ormonali, inoperabili o di grandi dimensioni alla presentazione oppure con controindicazioni alla chirurgia e/o alla chemioterapia. Il fine del trattamento endocrino primario consiste nel convertire i tumori non operabili in operabili e nell'aumentare la probabilità di una chirurgia conservativa per le pazienti candidate alla mastectomia al momento della diagnosi.

La terapia endocrina primaria è un'opzione possibile in pazienti postmenopausali e si fonda sull'impiego degli antiaromatasi. Viceversa, nelle pazienti premenopausali la terapia endocrina primaria rimane a tutt'oggi oggetto di ricerca.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

SCELTA DELLA TERAPIA ADIUVANTE IN BASE AI FATTORI PREDITTIVI

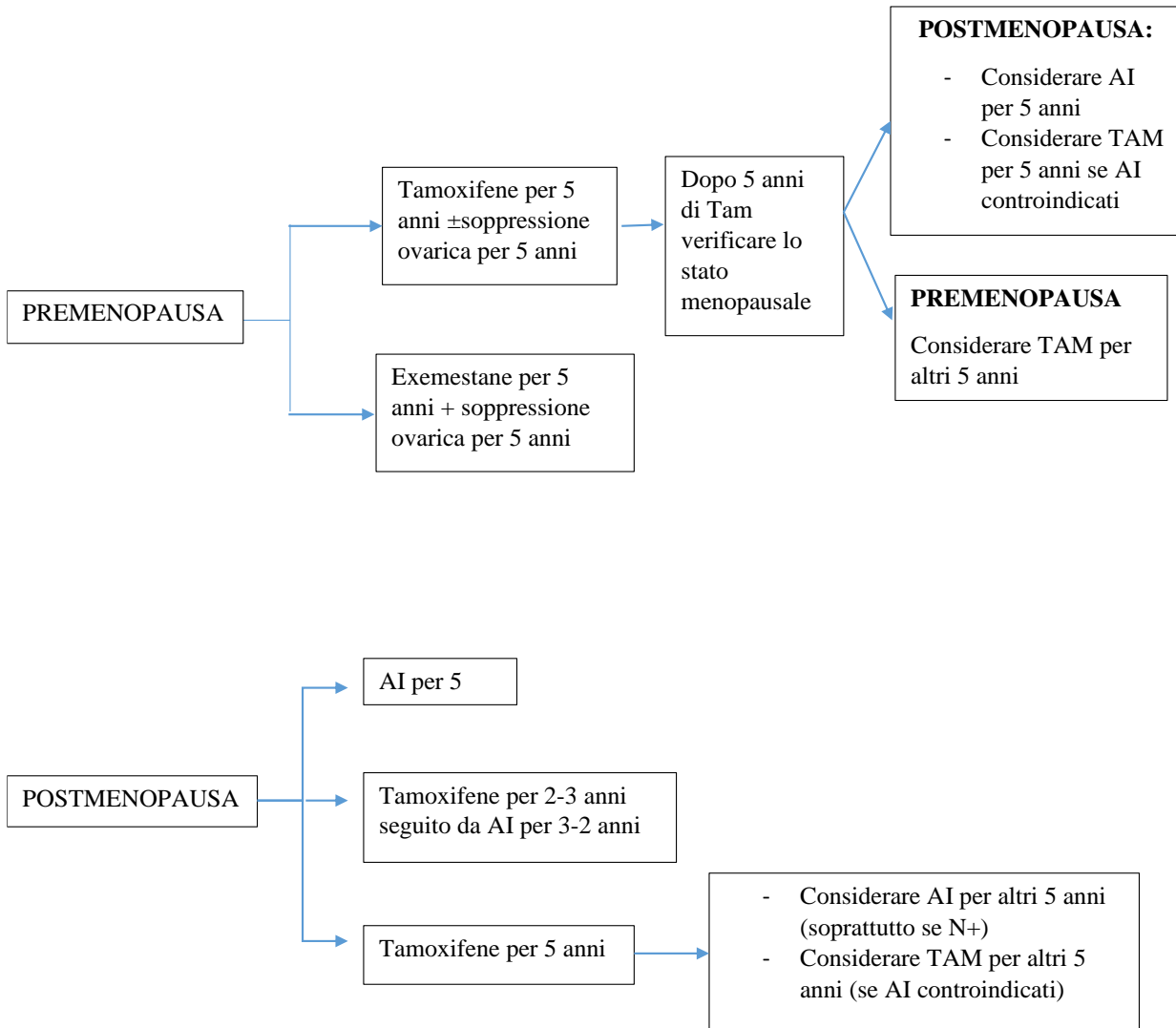




DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO INVASIVO

SCELTA DELLA TERAPIA IN BASE ALLO STATO MENOPAUSALE



1.7.3 CARCINOMA MAMMARIO LOCALMENTE AVANZATO NON OPERABILE

Nella gestione del carcinoma localmente avanzato (stadio IIIB e IIIC) e del carcinoma infiammatorio è da preferirsi un approccio integrato multidisciplinare di terapia sistemica primaria seguita da chirurgia e radioterapia.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Non esiste un regime standard di chemioterapia primaria, gli stessi regimi di chemioterapia utilizzati nel setting adiuvante (antracicline e taxani combinati o in sequenza per almeno 6-8 cicli) vengono utilizzati anche nel setting della terapia primaria. Il trastuzumab è indicato in presenza di tumori HER2 positivi.

1.7.3.1 Follow-up

Il follow-up in questo contesto rappresenta l'insieme di accertamenti clinici e strumentali programmati successivi alla diagnosi e alla terapia chirurgica, medica e radioterapica della neoplasia mammaria diagnosticata in fase precoce.

Gli obiettivi riguardano da un lato la ricaduta locale e/o la eventualità di un secondo tumore e dall'altro la diagnosi della recidiva a distanza.

L'esame clinico (semestrale nei primi anni e poi annuale) associato alla mammografia può evidenziare la maggior parte delle recidive.

Allo stato attuale non esiste alcuna evidenza che supporti la prescrizione routinaria degli esami sottoindicati nel follow-up del carcinoma mammario:

- Esame emocrocitometrico e profilo biochimico;
- Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica;
- Marcatori tumorali.

L'utilizzo routinario della risonanza magnetica mammaria è consigliato nelle donne portatrici di mutazione a livello dei geni BRCA1/2, per le quali è notevolmente aumentato il rischio di sviluppare un secondo carcinoma sia ipsilaterale che controlaterale.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne. Nel caso di assunzione di Tamoxifene è necessario raccomandare alle pazienti di riferire ogni episodio di sanguinamento vaginale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-beta-estradiolo.

Nelle pazienti in post-menopausa può essere indicata una densitometria ossea (MOC-DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso all'inizio del trattamento. Un corretto stile di vita e lo svolgimento di regolare esercizio fisico sono in grado di ridurre il rischio di ricaduta e dovrebbero essere raccomandati a tutte le pazienti

1.7.4 Terapia medica della malattia metastatica

Introduzione

Per definire i possibili obiettivi del trattamento della malattia metastatica e per la scelta del trattamento sistemico, devono essere considerate le caratteristiche cliniche e biologiche della malattia unitamente allo stato e alle preferenze della paziente.

In base alle caratteristiche cliniche, la malattia metastatica può essere suddivisa in situazioni a rischio basso (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva).

Nella malattia indolente tutte le caratteristiche sottoelencate devono essere presenti:

- Lungo intervallo libero di malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante);
- Precedente risposta a ormonoterapia per la malattia metastatica se Recettori estrogenici positivi;
- Metastasi ossee e/o ai tessuti molli;
- Numero limitato di lesioni metastatiche (come metastasi polmonari di piccolo volume e di numero limitato o interessamento epatico limitato e comunque inferiore al 30%).

-Nella definizione di malattia aggressiva è sufficiente una delle seguenti caratteristiche:

- Breve intervallo libero di malattia (comparsa di metastasi durante la terapia adiuvante, o entro 12 mesi dal termine);
- Non risposta a ormonoterapia per la malattia metastatica;
- Crisi viscerale (disfunzione severa di un organo);
- Presenza di elevato numero di metastasi in organi multipli.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

La scelta della terapia sistemica verrà effettuata sia tenendo conto di queste caratteristiche sia tenendo conto delle caratteristiche biologiche, in particolare dello stato dei due fattori predittivi validati (cioè lo stato recettoriale ormonale e l'aumentata espressione di HER-2)

Gli obiettivi generali del trattamento della malattia metastatica sono rappresentati dal:

- Prolungare la sopravvivenza;
- Ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi;
- Migliorare la qualità della vita;
- Ottenere la guarigione (in casi selezionati).

1.7.4.1 Indicazioni generali alla scelta del trattamento iniziale

Nelle pazienti con tumori ormonosensibili ed HER2 negativi, in assenza di crisi viscerale, la ormonoterapia deve essere considerata la prima opzione di trattamento. Il trattamento ormonale dovrebbe essere proseguito (anche con linee di terapia successive) fino a quando è possibile considerare la malattia ormonosensibile.

Nel caso di sviluppo di ormonoresistenza secondaria (recidiva dopo almeno 2 anni di terapia ormonale adiuvante, o recidiva entro 1 anno dal termine di una terapia adiuvante ormonale; oppure progressione dopo almeno 6 mesi di terapia ormonale per la malattia avanzata) è possibile che la malattia risulti ancora sensibile ad un blocco della via ormonale, attuabile con la combinazione di farmaci ormonali ed agenti biologici in grado di interferire con il meccanismo di resistenza, come everolimus o inibitori delle cicline, oppure, in casi selezionati (in particolare se la comparsa di resistenza è tardiva), con agenti ormonali a diverso meccanismo d'azione da quelli precedentemente utilizzati (come inibitori delle aromatasi e fulvestrant o megestrolo). Nel caso di ormonoresistenza primaria (recidiva durante terapia ormonale adiuvante comparsa entro i primi 2 anni di terapia adiuvante ormonale; progressione alla terapia ormonale entro 6 mesi per la malattia metastatica) è opportuno valutare l'impiego di trattamenti chemioterapici, oppure una combinazione fra agenti biologici ed ormonali.

Nei tumori HER2-positivi, il trattamento con combinazioni di agenti anti-HER2 deve essere considerato di prima scelta, per lo più in associazione a chemioterapia.

Nei tumori con co-espressione dei recettori ormonali, anche una combinazione di un agente anti-HER2 (lapatinib o trastuzumab) con inibitori delle aromatasi, in post-menopausa, può essere una opzione terapeutica in casi selezionati (paziente anziane, controindicazioni alla chemioterapia).

Nei tumori senza espressione di HER2 e di recettori ormonali, la chemioterapia appare al momento l'unica opzione di trattamento, eventualmente in associazione ad agenti biologici (antiangiogenetici).

1.7.4.2 Trattamento ormonale della malattia metastatica

La scelta della terapia, sia per la prima linea che per quelle successive, si basa soprattutto sullo stato menopausale della paziente e sulle terapie precedentemente eseguite in fase adiuvante o metastatica.

Opzioni terapeutiche nella Pre-menopausa

L'associazione di LHRH-analogo + Tamoxifene rappresenta lo standard.

Nella paziente già trattata in adiuvante o in prima linea metastatica con tamoxifene associato o meno a LHRH-analogo, il trattamento di scelta è rappresentato dalla associazione di un inibitore dell'aromatasi e LHRH-analogo.

Dopo trattamento con Tamoxifene (+/- LHRH-analogo) e inibitore dell'aromatasi associato a LHRH-analogo, possibili opzioni sono costituite da Megestrol Acetato oppure MAP. L'utilizzo di fulvestrant e LHRH analogo, o di everolimus in combinazione ad IA ed LHRH-analogo, nelle pazienti in progressione, non è al momento supportata da evidenze sperimentali

Opzioni terapeutiche nella Postmenopausa

Inibitori dell'aromatasi:

L'utilizzo di AI in pazienti non pretrattate con ormonoterapia adiuvante o con stadio IV all'esordio deve essere considerata l'opzione di prima scelta.

Inibitori delle aromatasi (Exemestane) + Everolimus. Indicato in pazienti in post-menopausa con tumore mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo con resistenza ad un precedente trattamento



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (definita come progressione durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante o progressione durante o entro 1 mese dal termine del trattamento per la malattia avanzata) in assenza di malattia viscerale sintomatica.

Inibitori delle aromatasi + palbociclib: il palbociclib è un inibitore reversibile delle chinasi 4 e 6 ciclina dipendente (CDK4/6), che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione del ciclo cellulare, tramite la fosforilazione ed attivazione della proteina Rb. Studi di fase III sono in corso per definire il ruolo della combinazione con agenti ormonali, che appare molto promettente.

Fulvestrant: alla dose di 500 mg valida alternativa in I linea (nelle pazienti pretrattate con antiestrogeni) o in linee successive

1.7.4.3 Trattamento chemioterapico della malattia metastatica

L'utilizzo della chemioterapia in I linea deve essere considerato in presenza di una malattia con recettori ormonali negativi, oppure in caso di malattia aggressiva (breve recidiva in corso di terapia adiuvante, metastasi viscerali multiple o sintomatiche o "life threatening"). Nei tumori con sovraespressione di HER2, la chemioterapia deve essere combinata con agenti anti-Her2.

L'associazione di chemioterapia con agenti antiangiogenetici è una opzione possibile in pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo

I regimi di combinazione sono da considerare in presenza di una malattia aggressiva allorchè sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale, mentre una monochemioterapia può rappresentare il trattamento di scelta nella malattia indolente, nelle pazienti anziane (>70 anni), nelle pazienti con riserva midollare ridotta a causa di metastasi ossee multiple e/o progressa RT palliativa o nei casi in cui sia necessario limitare gli effetti collaterali a causa delle comorbidità.

Farmaci considerati molto attivi sono:

- Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
- Taxani: paclitaxel, docetaxel, Nab-paclitaxel
- Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- Fluoropirimidine orali: capecitabina
- Eribulina

Farmaci considerati moderatamente attivi sono:

- Ciclofosfamide
- Fluorouracile
- Metotrexate
- Mitoxantrone
- Mitomicina C
- Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1)
- Carboplatino
- Gemcitabina
- Ifosfamide

Terapie biologiche

I farmaci anti-HER2 nel trattamento della malattia metastatica HER2-positiva



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Trattamento di 1^a linea con combinazioni contenenti Trastuzumab

Combinazione di Trastuzumab con un singolo agente chemioterapico

In prima linea metastatica, le combinazioni più utilizzate sono con:

- Paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)
- Docetaxel trisettimanale (studio randomizzato di fase II)
- Paclitaxel settimanale (studio randomizzato di fase II)
- Vinorelbina (studio di fase III di confronto con docetaxel)
- Capecitabina
- Doxorubicina liposomiale
- Derivati del platino (Cisplatino o Carboplatino).

Combinazioni di Trastuzumab con due chemioterapici.

L'aggiunta di un secondo chemioterapico al taxano non mostra vantaggi in outcome clinico che compensino l'aumentato carico di tossicità. Qualora la scelta del chemioterapico da associare al trastuzumab ricada sul paclitaxel trisettimanale, l'aggiunta del carboplatino può essere presa in considerazione.

Doppio blocco di HER2 con due agenti biologici + monochemioterapia

In prima linea metastatica in associazione a chemioterapia con docetaxel, la combinazione di due anticorpi monoclonali anti HER2 (trastuzumab e pertuzumab) è superiore al singolo blocco di HER2 con trastuzumab

Combinazione di Trastuzumab con agenti ormonali

Il trattamento con un inibitore dell'aromatasi in aggiunta al trastuzumab può essere scelto per:

1) Pazienti post-menopausali con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo ad andamento indolente come alternativa a trastuzumab+chemioterapia oppure a pertuzumab+trastuzumab e chemioterapia;

2) Pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia.

Trastuzumab è indicato in monoterapia o in associazione con pertuzumab come mantenimento dopo ottenimento di una risposta obiettiva o stazionarietà ottenuta con Trastuzumab e chemioterapia o trastuzumab-pertuzumab e chemioterapia, rispettivamente. In caso di malattia HER2 positiva e recettori ormonali positivi, dopo trattamento di associazione trastuzumab +/- pertuzumab e chemioterapia, alla terapia anti HER2 dovrebbe essere associata una ormonoterapia di mantenimento.

Trattamento di pazienti resistenti a trastuzumab o a trastuzumab e lapatinib

In pazienti con malattia metastatica HER2 positiva precedentemente sottoposte a terapia con un taxano e trastuzumab, il T-DM1 è quindi risultato superiore al trattamento con la combinazione di Lapatinib e Capecitabina in termini di PFS e di OS

LAPATINIB

E' una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosino-chinasi dell'EGFR e dell'HER-2.

E' indicato in associazione alla capecitabina nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HER2-positivo in progressione dopo un trattamento includente antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica ovvero in associazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in postmenopausa con malattia metastatica HER2-positiva e positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.

Bevacizumab nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa

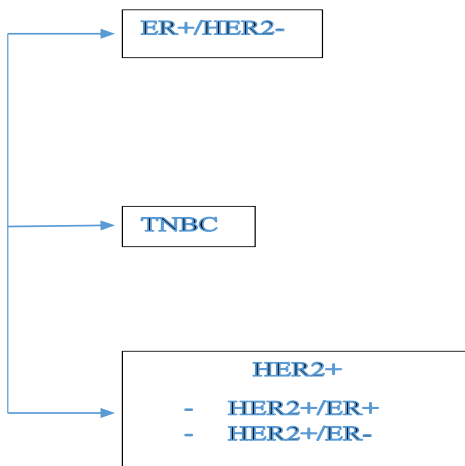
Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori. Ha indicazione in associazione a Paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e non ha indicazioni in associazione a qualsiasi altro chemioterapico oppure dal solo.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA METASTATICA

SCELTA DELLA TERAPIA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOLOGICHE

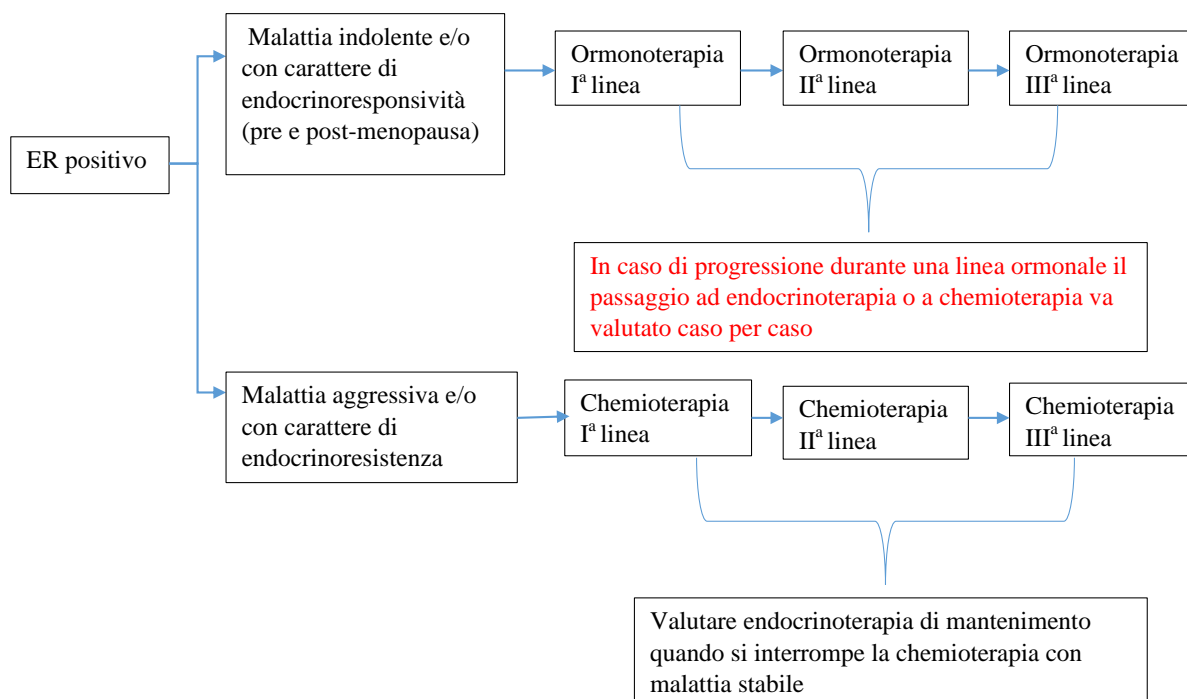
CARATTERISTICHE CLINICHE**CARATTERISTICHE BIOLOGICHE**



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA METASTATICA

SCELTA DELLA TERAPIA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE PATOLOGICHE E CLINICHE



Legenda: ER= Recettore estrogenico, TNBC= carcinoma mammario triplo negativo



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA METASTATICA

SCELTA DELLA TERAPIA IN BASE ALLE CARATTERISTICHE PATOLOGICHE E CLINICHE

MALATTIA HER2+

I^A LINEA

- Docetaxel + Trastuzumab+Pertuzumab
- Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (in caso di controindicazioni assolute al Docetaxel)
- Trastuzumab + chemioterapia

II^A LINEA

- TDM-1 (Trastuzumab emtasine)*
- Lapatinib+Capecitabina
- Trastuzumab+ chemioterapia

≥ III^A LINEA

- Lapatinib+ Capecitabina
- Trastuzumab+ chemioterapia
- TDM-1

Nella malattia HER2+/ER+ in post-menopausa qualora non si ritenga indicata la chemioterapia il trattamento ormonale con AI+Trastuzumab o Lapatinib è un'opzione alternativa

* Trastuzumab emtasine è indicato per il trattamento di pazienti affette da tumore mammario HER2+, inoperabile, localmente avanzato o metastatico precedentemente trattate con Taxano e Trastuzumab. Le pazienti devono essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso o entro 6 mesi dal termine della terapia adiuvante



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.8 Radioterapia

1.8.1 Indicazioni alla radioterapia

Nel trattamento del carcinoma mammario la radioterapia viene utilizzata

- dopo la chirurgia conservativa,
- dopo la chirurgia demolitiva, in alcuni sottogruppi di pazienti
- dopo chemioterapia neoadiuvante
- nelle recidive loco regionali
- nelle metastasi

1.8.2 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta il trattamento standard dopo chirurgia conservativa per eliminare eventuali microfocolai neoplastici residui. Ciò determina un maggior controllo locale, riducendo il rischio di ripresa locale di malattia.

La sua omissione può essere valutata in pazienti selezionate a basso rischio di ripresa (età ≥ 70 anni, con malattia T1N0, recettori positivi e caratterizzazione biopatologica favorevole, che ricevono solo ormonoterapia)

L'irradiazione delle stazioni linfonodali infra-sopraclaveari omolaterali è raccomandata nelle pazienti con 4 o più linfonodi ascellari sede di metastasi.

Quando i linfonodi ascellari positivi sono da 1 a 3, l'indicazione alla radioterapia sulle stazioni linfonodali deve essere valutata in base alla presenza di due o più fattori di rischio (età \leq a 40-45 anni, dimensioni tumorali $\geq 3,5-4$ cm, grading elevato, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi - nodal ratio - $>$ al 20-25%).

La radioterapia sui linfonodi ascellari non è indicata se viene eseguita la dissezione ascellare, a meno che non sia accertata la presenza di malattia residua. Nel caso di linfonodo/i sentinella positivo/i in assenza di svuotamento ascellare, l'irradiazione dei linfonodi va valutata in base alla presenza di fattori di rischio (vedi sopra).

La radioterapia della catena mammaria interna trova indicazione nei casi di interessamento linfonodale.

Il trattamento standard prevede la somministrazione di 50 - 50,4 Gy in 25-28 frazioni sull'intera mammella, con un sovradosaggio al letto operatorio (boost) di 10 Gy in 5 frazioni, in caso di margini di resezione istologicamente negativi. In presenza di margini non negativi la dose del boost è più elevata. L'impiego del boost può essere proposto anche alle pazienti di età ≤ 45 anni con carcinoma duttale in situ di alto grado nucleare (DIN 3), per un miglior controllo locale.

Per ridurre la durata totale del trattamento, sono utilizzati schemi alternativi che prevedono, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve (ipofrazionamento della dose), con dose nominale inferiore, ma radiobiologicamente equivalente al frazionamento convenzionale.

1.8.3 Radioterapia dopo mastectomia totale

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali è indicata nei seguenti casi:

- T3 N+



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- T4 qualsiasi N
- T1-T2 con metastasi linfonodali ascellari in numero ≥ 4
con linfonodi positivi in numero da 1 a 3 in presenza di fattori di rischi (vedi paragrafo precedente)
- presenza di margini chirurgici positivi.

In tutte queste situazioni esiste un maggiore rischio di ripresa di malattia sulla parete toracica e/o a livello delle stazioni linfonodali omolaterali. La radioterapia determina un aumento del controllo locale della malattia, della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale, rispetto alle pazienti non irradiate.

Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato.

Le indicazioni cliniche alla radioterapia dopo ricostruzione mammaria sono le stesse dopo mastectomia.

1.8.4 Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

- Nella malattia iniziale (IIA, IIB) o localmente avanzata operabile (T3N1).

In pazienti non candidate a un intervento di chirurgia conservativa per le dimensioni del tumore, il trattamento chemioterapico preoperatorio può essere proposto allo scopo di ridurre il volume neoplastico ed evitare una mastectomia. L'indicazione al trattamento radiante postoperatorio e i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia e dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia). Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della terapia sistemica preoperatoria, per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia

- Nella malattia localmente avanzata inoperabile: stadi IIIA (escluso di T3 N1), IIIB e IIIC.

Il trattamento sistemico preoperatorio consente di ottenere l'operabilità. La radioterapia postoperatoria è sempre indicata, estesa alla parete toracica (o mammella nei casi sottoposti a chirurgia conservativa) e ai drenaggi linfonodali.

- Nel carcinoma infiammatorio la radioterapia deve essere sempre prevista a livello della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali, dopo la chemioterapia neoadiuvante e la chirurgia.

In tutti i casi non responsivi o in progressione dopo chemioterapia sistemica preoperatoria e quindi non operabili, la radioterapia può essere effettuata con intento palliativo.

1.8.5 Radioterapia nelle recidive-locoregionali

In caso di recidiva locale, dopo chirurgia conservativa l'approccio terapeutico è il seguente:

- se la paziente ha già eseguito radioterapia sulla mammella: mastectomia +/-ricostruzione
- se la paziente è stata inizialmente sottoposta a chirurgia conservativa senza radioterapia: escissione locale seguita da terapia radiante o mastectomia +/- ricostruzione

In caso di recidiva regionale, cioè di ripresa di malattia a livello dei linfonodi regionali, isolata o associata a ricaduta locale, il trattamento non ha indicazioni univoche e dipende dall'estensione della malattia e dalle condizioni della

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

paziente. La RT trova indicazione come trattamento palliativo, adiuvante dopo asportazione chirurgica o di consolidamento dopo remissione con terapie sistemiche.

1.8.6 Radioterapia palliativa

trova indicazione nei seguenti casi:

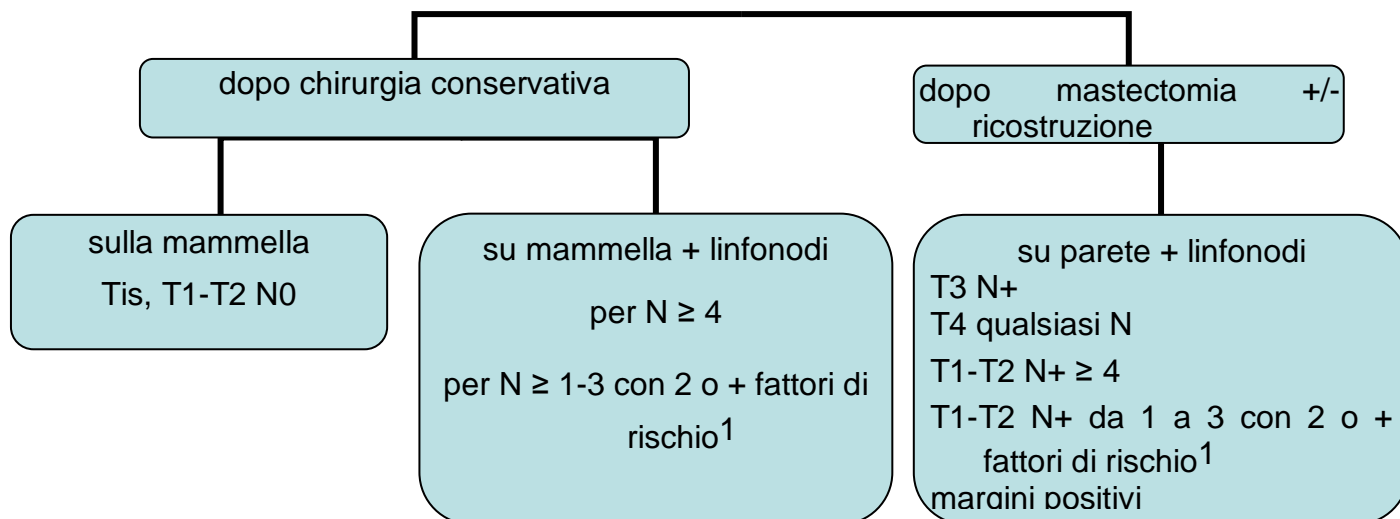
- tumore primitivo sintomatico non operabile
- metastasi ossee dolorose o litiche a rischio di frattura
- compressione midollare metastatica
- consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale
- consolidamento dopo stabilizzazione di fratture patologiche
- metastasi cerebrali
- sindrome mediastinica

La Radioterapia svolge un ruolo importante nella palliazione e nel trattamento delle situazioni di emergenza oncologica, quali la compressione midollare, in associazione alla terapia farmacologica. Lo scopo è di migliorare i sintomi con un impatto favorevole sulla qualità di vita della paziente.



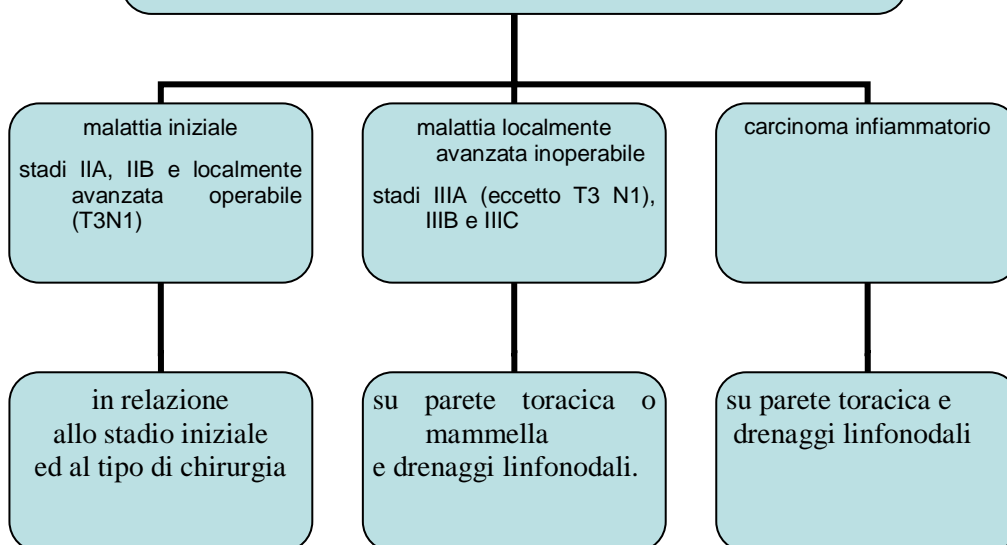
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**RADIOTERAPIA
ADIUVANTE**



nota 1 – vedi paragrafo 1.8.2 (fattori di rischio)

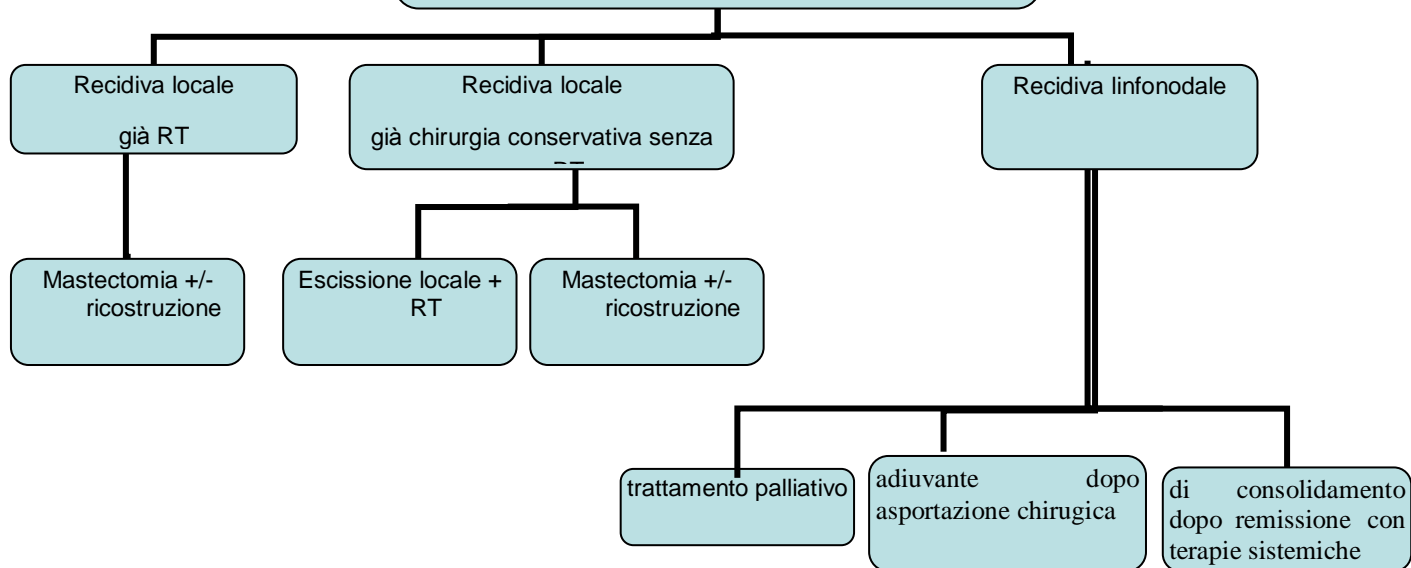
**RADIOTERAPIA
DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**



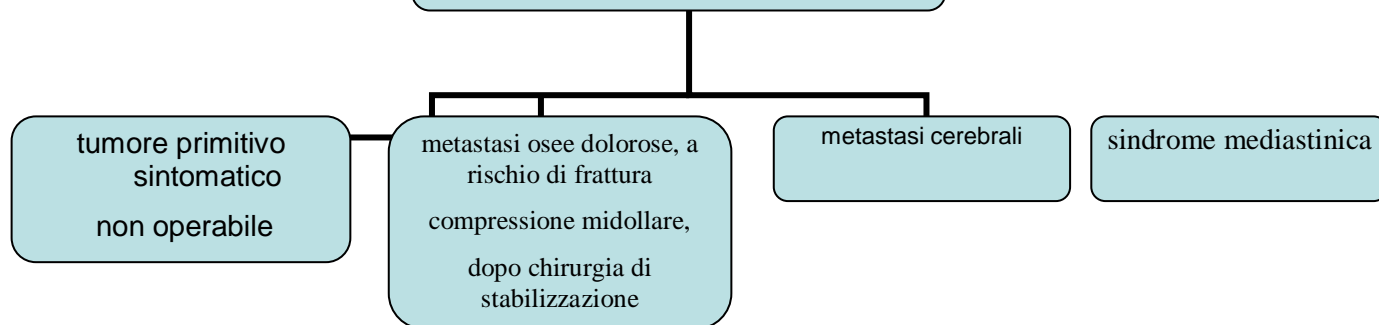


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

RADIOTERAPIA PER RECIDIVA LOCO-REGIONALE



RADIOTERAPIA PALLIATIVA





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.9 Follow-up

Il follow-up rappresenta l'insieme di accertamenti clinici e strumentali programmati successivi alla diagnosi e alla terapia chirurgica, medica e radioterapica della neoplasia mammaria diagnosticata in fase precoce. È compito del CS presso cui la paziente è stata seguita garantire il percorso di follow-up ovviamente la stessa pz potrà opportunamente essere reinviata per lo stesso follow-up presso i Centri di senologia oncologica più limitrofi al domicilio della paziente. Gli obiettivi riguardano da un lato la ricaduta locale e/o la eventualità di un secondo tumore e dall'altro la diagnosi della recidiva a distanza.

Nel primo caso si tratta di condizioni cliniche potenzialmente guaribili valutabili con Rx mammografia ed ecografia annuali oltre ad esame clinico periodico ed accurato.

Nel secondo caso è ancora controversa la utilità di controlli intensivi costosi, spesso ansiogeni senza ancora dimostrazione certa di poter migliorare di per sé la sopravvivenza delle pazienti.

In entrambi i casi, in coerenza con la DGR 808/2014 è compito dell'oncologo o del medico che ha in carico il paziente eseguire la prescrizione degli esami e per quanto attiene la diagnostica strumentale, visite specialistiche (es. Visita cardiologica) e la visita successiva oncologica di controllo inoltre lo specialista si farà carico di garantire che la paziente rientri al proprio domicilio avendo effettuato la prenotazione nei tempi utili a garantire il follow-up specificamente a lei mirato.

La paziente avrà cura di portare al proprio MMG gli esiti della visita affinché lo stesso possa essere a conoscenza dello stato clinico della paziente ed intervenire nei casi che lo richiedessero.

Tuttavia l'esame clinico (semestrale nei primi anni e poi annuale) associato alla mammografia può evidenziare la maggior parte delle recidive.

Allo stato attuale non esiste alcuna evidenza che supporti la prescrizione routinaria degli esami sottoindicati nel follow-up del carcinoma mammario e pertanto sono sconsigliati:

- Esame emocrocitometrico e profilo biochimico;
- Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica;
- Marcatori tumorali.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne. Nel caso di assunzione di Tamoxifene è necessario raccomandare alle pazienti di riferire ogni episodio di sanguinamento vaginale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale quinquennale con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-beta-estradiolo⁶⁴.

Inoltre, nelle pazienti in post-menopausa in trattamento con inibitori dell'aromatasi, o in quelle in pre-menopausa ma con fattori di rischio per l'osteoporosi, può essere indicata una densitometria ossea (MOC-DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso all'inizio del trattamento

Dati pubblicati suggeriscono che un corretto stile di vita e lo svolgimento di regolare esercizio fisico sono in grado di ridurre il rischio di ricaduta e dovrebbero essere raccomandati a tutte le pazienti

PROCEDURA	PERIODICITA'
Esame clinico	Ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dal trattamento primario Ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e poi annualmente
Autoesame della mammella	Mensilmente
Mammografia	Una volta all'anno


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

	La prima mammografia di controllo dopo almeno 6 mesi dalla fine della radioterapia (nelle donne sottoposte a chirurgia conservativa) o un anno dopo la mammografia che ha diagnosticato la neoplasia
Controllo ginecologico	Ogni 6-12 mesi
In caso di assunzione di Inibitori dell'Aromatasi	Controllo periodico di colesterolo, trigliceridi e della densitometria ossea

PROCEDURE NON RACCOMANDA TE (in assenza di indicazioni cliniche)	<ul style="list-style-type: none"> - Esame emocromocitometrico, profilo biochimico, marcatori tumorali - TC encefalo, torace, addome - TC-PET con FdG - Rx torace - Ecografia addominale - Scintigrafia ossea
---	---

1.10 La Diagnostica PET nel Ca Mammario

In considerazione degli alti costi e della domanda crescente di accesso a questo tipo di diagnostica sono state proposte da subito alcune raccomandazioni per l'uso corretto della PET .

Attualmente il documento più aggiornato sono le RACCOMANDAZIONI PER L'USO APPROPRIATO DELLA 18F-FDG PET-CT IN ONCOLOGIA della Regione Lombardia 8 giugno 2014) cui si fa riferimento.

Nel cancro della mammella sono attualmente considerate appropriate le seguenti indicazioni :

- sospetta recidiva sulla base delle indagini radiologiche convenzionali (ct/eco)

È potenzialmente appropriata in:

- stadiazione
- stadiazione nei tumori localmente avanzati;
- stadiazione in pazienti con lesione metastatica potenzialmente operabile;

Non è appropriata in:

- diagnosi
- valutazione risposta precoce
- valutazione fine trattamento
- follow-up

La FDG PET/TC non sostituisce la biopsia del linfonodo sentinella in quanto la metodica non ha sufficiente risoluzione spaziale e quindi scarso valore predittivo negativo.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****1.11 ALLEGATI****ALLEGATO 1****L'esame mammografico****TEST DI I LIVELLO: INTRODUZIONE**

Lo screening del carcinoma mammario è rivolto alla popolazione femminile nella fascia di età compresa tra 50-69 anni, ha una cadenza biennale ed ha l'obiettivo di ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata.

L'esame di I livello dello screening mammografico consiste nella Mammografia convenzionale in due proiezioni ed è effettuata dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM) e letto da due Medici Radiologi in doppio cieco, con eventuale discussione tra loro o arbitrato da parte di un terzo Medico Radiologo nei casi discordanti, al fine di incrementare il tasso diagnostico con modesto aumento del tasso di richiami.

Nel contesto di un programma di screening, la figura professionale che la donna nella maggior parte dei casi incontrerà è il TSRM, professionista sanitario opportunamente formato che oltre ad avere specifiche competenze professionali tecniche e relazionali deve stabilire un buon rapporto empatico, aspetto estremamente importante per un'ottima riuscita dell'esame mammografico.

Inoltre è importante sottolineare che TSRM rappresenta:

- l'immagine del Servizio ed i valori dell'Azienda Sanitaria,
- la funzione di filtro tra la donna e le altre figure professionali coinvolte,
- una buona campagna informativa dello screening mammario.

L'esito di una campagna di screening risente molto dell'incontro tra il TSRM e la donna; per questo il professionista deve essere consapevole della delicatezza della sua funzione garantendo la sua disponibilità anche in situazioni di sovraccarico lavorativo e inoltre deve essere capace:

- di fornire risposte appropriate ai possibili quesiti che le donne potranno sottoporre, passando dalle semplici domande di tipo informativo a quelle più complesse e più delicate riguardano situazioni personali, preoccupazioni, paure,
- di fornire informazioni accurate relative a tutte le fasi tecniche che compongono il processo dell'esame Rx mammografico di Screening ponendo l'accento sull'importanza di una corretta compressione delle ghiandole mammarie e l'eventuale fastidio che la stessa (variabile da donna a donna) potrebbe provocare.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Le fasi tecniche sono state estrapolate dai documenti GISMa⁽¹⁾, ISTISAN⁽²⁾ e SIRM⁽³⁾ cui si fa riferimento.

(1) GISMa (Gruppo Italiano Screening Mammario)

(2) ISTISAN (Istituto Superiore di Sanità)

(3) SIRM (Società Italiana Radiologia Medica)

Inoltre è da sottolineare che i programmi di screening sono definiti “pratiche speciali” ai fini della protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche (art. 9 comma 1 DLgs n. 187 del 26 maggio 2000) che necessitano di procedure atte a contenere la dose al paziente, assicurando nel contempo una corretta qualità dell’immagine.

Oltre agli adempimenti normativi previsti per tutte le attività di Diagnostica per Immagini, è imprescindibile che l’esperto in Fisica Medica esegua periodiche valutazioni dosimetriche per predisporre con il Responsabile Medico Radiologo dell’impianto radiologico le procedure ideali per l’esecuzione e l’ottimizzazione dell’esame mammografico di screening (art. 9 comma 3 DLgs n. 187/2000).

Gli aspetti fisici, tecnici, dosimetrici dello stesso, rappresentano un momento di sostanziale importanza nella determinazione dell’accuratezza diagnostica e nel mantenimento di un buon standard qualitativo, che deve essere raggiunto attraverso l’attivazione di un programma di garanzia della qualità in accordo con le nuove linee Eusoma (European Society of Breast Cancer Specialists) e GISMa. Infatti, nei RAPPORTI ISTISAN 07/26 che nel DLgs 187/2000 si stabilisce che il Responsabile dell’Impianto radiologico, avvalendosi dell’Esperto in Fisica Medica (EFM), provveda affinché siano avviati adeguati programmi di garanzia della qualità di accettazione prima dell’entrata in uso delle attrezzature radiologiche e prove di funzionamento durante la normale attività giornaliera e dopo ogni importante intervento di manutenzione.

Le prove di accettazione e di funzionamento su ogni apparecchiatura debbono essere effettuate a cura dell’Esperto in Fisica Medica. Il Responsabile dell’Impianto esprime il giudizio di idoneità all’uso clinico in quanto non può essere messo in uso alcun apparecchio radiologico per il quale il Responsabile dell’Impianto radiologico non abbia espresso il “Giudizio di Idoneità”.

E’ sottinteso che gli aspetti tecnici ed i controlli di qualità coinvolgono operativamente e costantemente il TSRM. Nella Regione Marche, a partire dal 2008, è iniziata una graduale digitalizzazione dei programmi di screening mammografici attivi sul territorio, ovvero si è passati dall’impiego di apparecchiature radiologiche analogiche (pellicole radiografiche mammografiche) ad attrezzature digitali sia attraverso mammografi digitali con rivelatore digitale integrato (detettori DR - AMFPD) che mammografi analogici digitalizzati con sistemi che utilizzano i lettori di cassette ai fosfori (sistemi CR).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

TEST DI I LIVELLO: INTRODUZIONE

Prima di entrare nello specifico della tecnica esecutiva, è importante rimarcare che per ottenere una prestazione professionale di buon livello è necessario che il personale TSRM sia opportunamente preparato e addestrato attraverso una formazione mirata e continua, rivolta agli aspetti tecnici, psico-relazionali ed ai controlli di qualità.

Particolare attenzione deve essere rivolta agli indicatori di qualità perchè non più del 3% delle donne deve ripetere l'esame per difetti tecnico-metodologici, più del 97% delle donne deve avere un esame accettabile e più del 97% delle donne deve essere soddisfatto del test di screening effettuato e del TSRM con il quale si sono rapportate.

Il primo livello della mammografia di screening, viene effettuata dal TSRM è realizzata in duplice proiezione in CC (Cranio-Caudale, Dx e Sin) e MLO (Medio Laterale Obliqua Dx e Sin).

Prima dell'esecuzione è opportuno assicurarsi che la donna sia il più possibile a suo agio e se trattasi di donna in età fertile accertarsi dell'eventuale stato di gravidanza, informandola sui rischi derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti e far firmare l'apposito modulo predisposto.

Test di I Livello: Tecnica di esecuzione:

In mammografia è essenziale la compressione della mammella per:

- ridurre la dose assorbita, diminuendo lo spessore della mammella,
- aumentare la definizione dell'immagine riducendo la sfumatura di movimenti,
- ottenere una maggiore uniformità di annerimento.

La compressione deve essere esercitata lentamente e con molta attenzione, deve sempre tener conto del grado di tolleranza al dolore della donna.

La compressione che la donna può tollerare è variabile e comunque non deve essere inferiore a 5 N (Newton).

E' stato dimostrato che le donne riescono a sopportarla meglio se ne comprendono lo scopo, è fondamentale, prima di eseguire la compressione, spiegarne l'importanza.

Il TRSM deve sottolineare che questa viene eseguita solo per qualche secondo, non danneggia il seno ed è essenziale per ottenere delle buone immagini e ridurre la dose.

L'esame mammografico di screening si basa su due proiezioni ortogonali: CC e MLO.

Nella proiezione CC (Cranio-Caudale), la mammella va sollevata e allungata sul piano portacassette/detettore posto all'altezza del solco sottomammario; nell'eseguire tale manovra, si deve fare attenzione a eludere immagini in sovrapposizione e posizionare la ghiandola perfettamente al centro del piano. Il capezzolo deve risultare collocato centralmente sul profilo esterno e in asse rispetto alla cute.

Per meglio tendere la mammella può essere utile, per evitare la sovrapposizione della spalla sui quadranti esterni, portare il braccio omolaterale posteriormente sulla schiena. Essendo questa proiezione la più idonea per la rappresentazione dei quadranti interni si dovrà attentamente valutare che questi risultino completamente compresi

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

nel campo. Questa proiezione è meno efficace per lo studio dei quadranti superiori, poiché, durante la compressione, possono in parte venire esclusi.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- simmetria delle immagini
- annerimento omogeneo
- dimostrazione dello spazio retro mammario
- capezzolo di profilo
- assenza di pieghe
- assenza di artefatti

Nella proiezione MLO (Medio Laterale Obliqua), lo stativo va ruotato di 45° tenendo conto dell'inclinazione fisiologica del muscolo pettorale; in situazioni particolari e individuali potranno essere impiegate inclinazioni diverse, generalmente inferiori. La mano omolaterale al seno in esame va posizionata sulla porzione inferiore del reggimano posto lateralmente allo stativo, in modo tale che il braccio venga a trovarsi parallelo al bordo superiore del piano portacassetta/detettore. Per stabilire in maniera corretta l'altezza del piano d'appoggio bisogna collocare il margine superiore a livello dell'articolazione della spalla.

La paziente va invitata a inclinare il busto in avanti e a distendere il più possibile la spalla sul piano d'appoggio verificando che la linea ascellare media si ponga parallelamente al bordo del piano portacassetta/detettore, in maniera da inserire completamente i quadranti esterni nel campo di vista.

I criteri di correttezza dell'immagine sono:

- mammella posizionata distesa al centro del piano con il pilastro ascellare completamente appoggiato,
- il capezzolo perfettamente in asse e l'angolo sottomammario ben allargato e inserito nel campo di vista,
- ottima rappresentazione dell'ascella,
- ottima rappresentazione dei quadranti superiori, della regione retroareolare, della porzione inferiore e, in specifico, della porzione profonda prepettorale della ghiandola,
- assenza di artefatti.

Per le pazienti con protesi mammaria si utilizza la tecnica manuale per cui si imposta la tensione e il milliamperaggio in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandolare/protesi) con applicazione della tecnica Eklund.

Al termine della prestazione il TSRM verifica la qualità tecnica delle immagini prodotte su monitor e che sulle stesse siano riportati i seguenti dati:

- 1) nome e cognome della donna
- 2) data di nascita
- 3) sede e data di esecuzione dell'esame
- 4) lato in esame e tipo di proiezione



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 5) modalità di esecuzione dell'esposizione, spessore del seno compresso in mm, Anodo, Filtro selezionati, kV e mAs erogati
- 6) stima della dose ghiandola media erogata per i mammografi digitali, questo dato viene riportato in automatico nell'immagine DICOM prodotta con rivelatore integrato,
- 7) sigla dell'operatore esecutore.

In base al DLgs 187/00 devono essere in ogni caso registrati i parametri di esposizione del paziente.

Grazie ai moderni mammografi, si utilizza la tecnica esposimetrica superautomatica per cui in base alle caratteristiche morfo-strutturali della mammella, il tecnico posiziona nel modo più idoneo la camera a ionizzazione del sistema automatico di esposizione (CAE) e automaticamente sarà stabilita la tensione del tubo (intervallo tipico 25-35 kV), lo spettro del fascio radiogeno (combinazioni Anodo-Filtro) e il tempo di esposizione in base alla taratura del CAE.

Controlli di qualità tecnico in mammografia di screening:

I controlli di qualità tecnici annuali e semestrali in mammografia digitale, come indicato nelle attuali Linee Guida Europee, vengono eseguiti dall'EFM in collaborazione con i TSRM locali. Essi riguardano: il funzionamento del tubo radiogeno, del generatore, della griglia, del compressore, del sistema di controllo automatico dell'esposizione (CAE), compresa la misura della dose ghiandola media al variare degli spessori del seno compresso e la calibrazione dei monitor delle Work-Station di refertazione. Per quanto riguarda il rivelatore digitale sia esso integrato (flat-panel) sia per le cassette CR dedicate, occorre verificare la correttezza della funzione di risposta al variare della dose, l'assenza di sorgenti di rumore aggiuntive, l'omogeneità e l'assenza di artefatti. Per gli apparecchi digitali che lo richiedono e con la periodicità indicata dalla ditta costruttrice, il TSRM esegue la calibrazione del rivelatore flat-panel e

con frequenza mensile, deve essere effettuata la pulizia dei plates e del lettore CR e in generale la verifica dell'assenza di artefatti su tutte le cassette CR (graffi, polvere, scollamento dello strato di fosfori, ecc..).

Test di II Livello: Tecnica di esecuzione:

(ASSESSMENT)

Le figure professionali coinvolte nell'approfondimento diagnostico di 2° livello sono:

- per gli esami non invasivi il Medico Radiologo e il TSRM (quest' ultimo per quanto riguarda esami Rx mirati e proiezioni mammografiche accessorie e RMN)
- esami invasivi il Medico Radiologo, il Citologo ed il TSRM (quest' ultimo per l'esame microistologico VAB)

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****Esami non invasivi****1) Proiezioni mammografiche accessorie**

- 2) Ecografia
- 3) Risonanza Magnetica

Proiezioni mammografiche accessorie**Proiezione medio-laterale (ML).**

È ortogonale e complementare alla proiezione cranio caudale e dà la possibilità di una localizzazione spaziale di una eventuale lesione.

Proiezione latero-mediale (LM).

Si usa quando c'è un interesse ad avere la massima definizione dei quadranti interni e si distingue dalla ML per la direzione del raggio principale che incide lateralmente ed emerge medialmente.

Proiezioni cranio-caudali ruotate

Sfalsando le strutture all'interno, permettono di evidenziarne eventuali alterazioni della ghiandola mammaria.

Proiezione per evidenziare il cavo ascellare

Permette di evidenziare gran parte del cavo ascellare, che viene posto il più possibile al centro del piano di appoggio mediante l'utilizzo di compressori dedicati.

Proiezioni tangenziali

Sono indicate per la dimostrazione e/o la localizzazione di lesioni cutanee o sottocutanee. L'area di studio deve essere collocata in corrispondenza del piano cutaneo e ben compressa, l'obliquità del tubo radiogeno deve consentire un'incidenza del raggio centrale sul bordo della cute. Dei piccoli reperi metallici posti in prossimità della cute possono essere di aiuto. Utilizzare la tecnica manuale.

Proiezioni particolari in presenza di protesi ghiandolari.

Si effettuano in caso di protesi retro muscolari ed in aggiunta alle proiezioni standard; permettono di studiare meglio il parenchima mammario evitando la sovrapposizione della protesi. Le protesi vengono spostate posteriormente e superiormente contro la parete toracica: il parenchima mammario anteriore alla protesi viene posizionato sulla



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

cassetta e tenuto in sede con il compressore, secondo la tecnica di Eklund; si utilizza sempre la tecnica di esposizione manuale.

Altri esami mirati che permettono di :

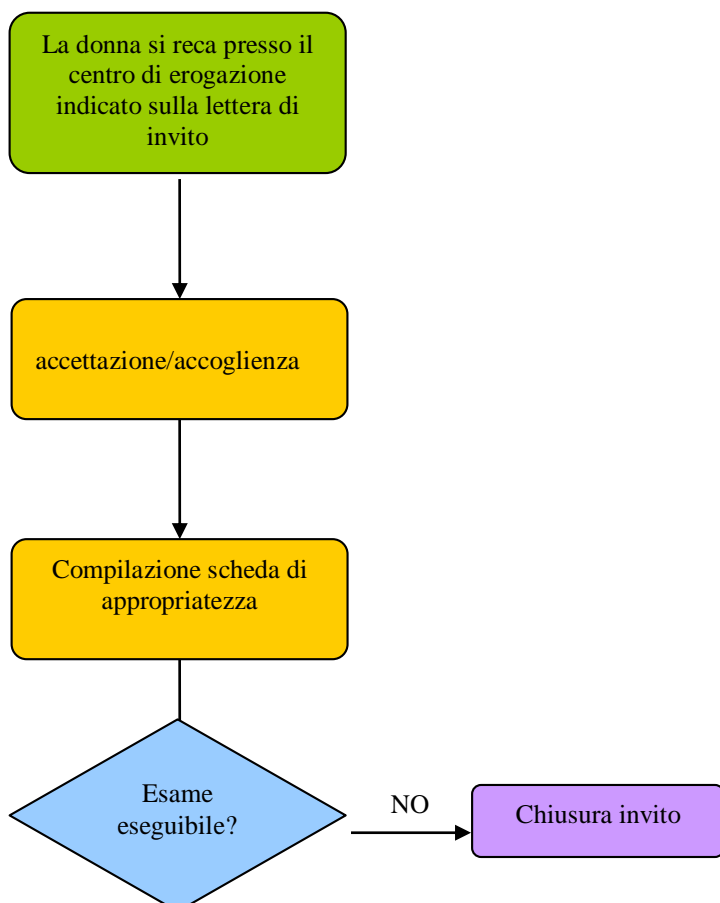
- dissociare le strutture del parenchima mammario eliminando eventuali artefatti
- distendere anche modeste quantità di tessuto
- evidenziare sia lesioni di piccole dimensioni che focolai localizzati in sedi poco accessibili (regione sottoclaveare ed aree contigue alla parete toracica)

Esami invasivi

Gli esami invasivi sono:

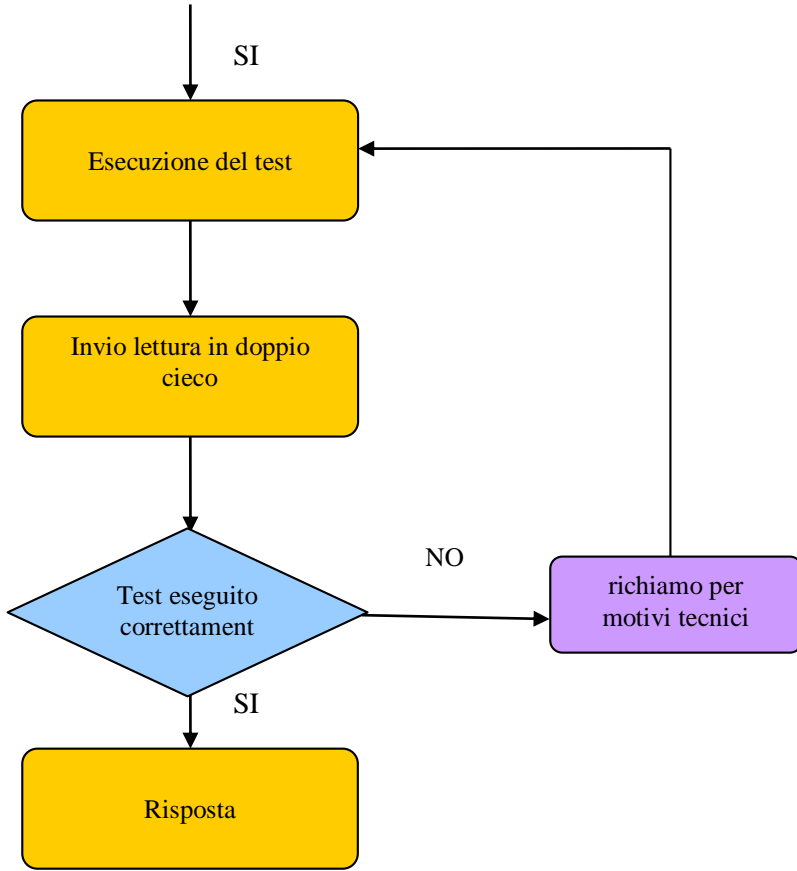
- 1) Esame citologico
- 2) Esame microistologico sia sotto guida ecografia che con VAB

Flow Chart – *Esecuzione del test di screening mammario*





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 2**

Le principali difficoltà diagnostiche che il patologo può incontrare nella valutazione delle core biopsy sono le seguenti:

- ✓ **Frammentarietà della lesione.** La indicazione delle coordinate topografiche in corrispondenza delle quali vengono effettuati i prelievi consente l'ideale ricostruzione della lesione stessa e riduce questa problematica.
- ✓ **Complessità della lesione.** Si tratta della stessa difficoltà che il patologo può incontrare nella diagnosi intraoperatoria di lesioni proliferative complesse mammarie. La diagnosi preoperatoria su agobiopsia consente però, a differenza dell'esame intraoperatorio, di ricorrere all'utilizzo di tecniche immunoistochimiche e a seriazione del materiale.
- ✓ **Parzialità della lesione.** Il non totale campionamento della lesione può comportare una sottostima della lesione stessa: ad esempio mancata diagnosi di focolai infiltrativi in un carcinoma in situ.
- ✓ **Asportazione totale della lesione in fase preoperatoria.** Nelle lesioni piccole è possibile che il focolaio neoplastico sia completamente asportato per cui, al momento del successivo intervento chirurgico definitivo, non sono più reperibili residui neoplastici. Si tratta di un'evenienza relativamente frequente e in tal caso la caratterizzazione biologica della lesione dovrà essere effettuata sul materiale istologico preoperatorio.
- ✓ **Alterazioni sul tessuto residuo.** L'introduzione preoperatoria di un ago tranciante induce sul tessuto modificazioni architetturali di tipo fibroso-cicatrizziale che possono rendere più difficoltosa la valutazione istologica del tessuto residuo ma che in genere non sono tali da impedirle.
- ✓ **Dislocazione cellule epiteliali lungo il tragitto dell'ago e anche nei linfonodi regionali.** Come riportato in letteratura, tutte le manovre diagnostiche che comportano l'inserimento di un ago all'interno di una lesione (dal prelievo citologico alla biopsia istologica) possono determinare dislocamento di cellule epiteliali che può creare aspetti di pseudoinfiltrazione. Il patologo che effettua la valutazione istologica definitiva deve essere a conoscenza delle precedenti manovre diagnostiche e questo dato clinico, unitamente a parametri istologici di accompagnamento, può aiutarlo nella corretta interpretazione dell'aspetto istologico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 3

Preparazione Pezzo Operatorio

1. Marcatura dei margini chirurgici e sezionamento del pezzo per fissazione ottimale

- a) asciugare accuratamente il pezzo dall'eventuale fissativo in cui era posto con carta bibula, o addirittura effettuare un passaggio del pezzo in alcool, al fine di eliminare la pellicola lipidica superficiale che potrebbe impedire il fissaggio dell'inchiostro. Successivamente, con un pennello si passa l'inchiostro di china, si asciuga nuovamente con carta bibula o garza e infine si immerge il pezzo in Liquido di Bouin o in acido acetico al 10%, al fine di fissare definitivamente l'inchiostro.
- b) sezionamento del pezzo. Se orientato, il pezzo andrà sezionato con tagli paralleli in direzione capezzolo – piano profondo per poter seguire la direzione delle diramazioni duttali in caso di carcinoma duttale in situ. Se il pezzo giunge a fresco o necessita comunque di ulteriore permanenza in fissativo, è opportuno eseguire sezioni di 1 cm circa di spessore. Per mantenere inalterato l'orientamento si potranno fissare le fette su apposito piano di sughero, mediante spilli, apponendo etichette scritte a matita (non a penna che nel liquido di fissazione si cancellerebbe) con la dicitura dei reperi.
- c) A fissazione avvenuta (almeno 4 ore, per fette di 1 cm di spessore in abbondante formalina), si potrà procedere a ridurre lo spessore delle fette a 4-5 mm, con apposite lame, ed effettuare la campionatura per esame istologico

2. Metodo alternativo per la fissazione di pezzo chirurgico di mastectomia

In caso di non disponibilità di spazio sufficiente per fissare ogni fetta separatamente su sughero, si potrà procedere nel seguente modo:

- a) Disporre la mammella con il piano profondo rivolto verso l'alto.
- b) Marcare con inchiostro di china i margini chirurgici. Lasciare in sede i reperi posti dal chirurgo.
- c) effettuare sezioni parallele all'asse medio-laterale e perpendicolari alla cute, in modo tale che il taglio interessi il parenchima mammario a tutto spessore, lasciando integra la cute. Con questo metodo sarà possibile metter a fissare l'intera mammella in un unico contenitore, avendo cura di inserire nei tagli tra una fetta e l'altra pochi fogli di garza che aiuteranno la formalina a penetrare, impedendo alle fette di tessuto di collabire.

3. Campionamento del capezzolo

Il capezzolo deve essere incluso in toto. Si possono seguire 2 metodi:

- a) Il primo prevede l'inclusione del capezzolo in due metà secondo sezione longitudinale, perpendicolare alla cute, più il prelievo di una "rondella" del tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentirà di valutare la regione dei dotti galattofori
- b) Seguendo il secondo metodo l'intero capezzolo viene prelevato in "rondelle" effettuando sezioni seriali parallele al piano cutaneo.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 4

Campionamento dei Margini Chirurgici

I margini chirurgici possono essere prelevati con due modalità:

1. **Peeling (shaving):** dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele al margine e si includono dal lato del margine stesso (lato marcato con inchiostro di china). Questa modalità permette di esaminare tutta la superficie dei margini con un numero di inclusioni minore rispetto alla modalità del punto 2, tuttavia ha in realtà lo svantaggio di non permettere una reale valutazione del margine in quanto il blocco paraffinato deve comunque essere "sgrossato" prima di ottenere una sezione valutabile e quindi parte del margine viene persa. Inoltre con questo metodo non è possibile misurare la distanza tra il margine e la lesione.

2. **Sezioni perpendicolari:**

- ✓ **In blocchi ordinari:** In questo caso si elimina il problema di perdita del tessuto durante la sgrossatura, ma il numero di blocchi da allestire aumenta poichè la superficie di margine in ogni campione è minore.
- ✓ **Con macrosezioni:** L'esecuzione di macrosezioni consiste nell'allestire blocchi in paraffina e vetrini istologici successivi includendo un'intera fetta di tessuto mammario ottenuta così come descritto nell'Allegato 3. Le macrosezioni hanno il vantaggio di poter esaminare ampie parti di tessuto conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni. Rapporti che con l'utilizzo della normale campionatura andrebbero persi e successivamente, al momento dell'esame microscopico, necessiterebbero di ricostruzione (vedi "orientamento margini su macrosezioni"). Un altro vantaggio importante delle macrosezioni è che permettono di valutare i margini di escissione nella loro interezza, con possibilità di misurare sul preparato istologico di macrosezione la distanza microscopica tra la lesione e i margini. Inoltre, acquisita la manualità necessaria, le macrosezioni portano vantaggio anche nel lavoro tecnico di allestimento. Infatti, un pezzo chirurgico di 5 X 5 cm può essere esaminato interamente con 5-6 macrosezioni, mentre la sua totale inclusione in blocchi standard ordinari richiederebbe l'allestimento di oltre 20 blocchi e il taglio di altrettante sezioni. Piccolo svantaggio delle macrosezioni è che richiedono una processazione separata e pertanto i vetrini derivanti da esse vengono consegnati in lettura con qualche giorno di ritardo rispetto all'istologia normale. Tuttavia, tale ritardo è comunque tale da non pregiudicare solitamente il trattamento successivo della paziente.

Orientamento dei margini su macrosezioni:

Possono essere seguite due procedure:

- ✓ Al momento dell'inclusione e poi del taglio, il Tecnico mantiene l'orientamento dato alla fetta durante la fissazione su sughero e trascrive con vetrografica i margini sul vetro della macrosezione
- ✓ Prima di campionare il pezzo, i vari margini vengono segnati con colori differenti che saranno riconoscibili anche sulla sezione istologica

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 5*****Campionamento dei Linfonodi***

Se il tessuto adiposo del cavo ascellare viene inviato con reperi per la suddivisione in livelli, questi andranno rispettati nel campionamento. È comunque buona norma che il chirurgo invii separatamente o chiaramente identificati da reperi i linfonodi dell'apice ascellare. I linfonodi devono essere esaminati possibilmente nella loro completezza. Pertanto al momento dell'esame macroscopico del pezzo chirurgico, andranno ricercati tutti i linfonodi. I linfonodi possono essere isolati dal grasso ascellare sia a tessuto fresco, sia a fissazione avvenuta. Per visualizzare i linfonodi immersi nel grasso può essere utile la fissazione in liquido di Bouin che indurisce i linfonodi e provoca una parziale dissoluzione del grasso. Tuttavia, quest'ultimo metodo ritarda il campionamento di un giorno. E' comunque importante cercare di eliminare il più possibile il grasso che circonda il linfonodo, al fine di facilitarne la processazione (disidratazione in alcool e successivamente all'inclusione, taglio della sezione). Ogni linfonodo deve essere esaminato in toto. Quindi, si potranno includere nel medesimo blocco linfonodi di dimensioni inferiori a 0.5 cm (da due a massimo sei linfonodi, avendo cura di mettere nello stesso blocco linfonodi di dimensioni analoghe, per facilitarne il taglio), mentre linfonodi di dimensioni superiori andranno divisi in 2 o più parti (preferibilmente con sezioni lungo l'asse minore che permettono la visualizzazione di una maggiore superficie del seno marginale, punto di arrivo delle metastasi) e inclusi separatamente. La metodica di inclusione (più linfonodi o linfonodo singolo in più parti) deve essere descritta in modo da essere ricostruibile al momento dell'esame microscopico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 6

Linfonodo sentinella (LS)

Definizione: il linfonodo sentinella è il primo linfonodo o gruppo di linfonodi che riceve linfa direttamente dal tumore primitivo. I linfonodi ascellari drenano la linfa attraverso il circolo linfatico superficiale periareolare.

Indicazioni: La localizzazione del linfonodo sentinella, deve essere eseguita in donne nelle quali un esame microbiotico transcutaneo abbia rilevato la presenza di un carcinoma invasivo. Un esame citologico con agoaspirato positivo o sospetto, con quadro strumentale suggestivo di carcinoma invasivo, può essere indicazione sufficiente per effettuare la ricerca del linfonodo sentinella. I linfonodi ascellari devono essere clinicamente negativi. Si incoraggia lo studio ecografico preoperatorio dell'ascella per identificare linfonodi morfologicamente sospetti e non palpabili (da sottoporre a controllo citologico)

Per quanto Società scientifiche nazionali ed internazionali (FONCAM, JCO, EAMN) abbiano ridotto le controindicazioni assolute alla metodica, è opportuno in alcune condizioni (multifocalità, pregressa chirurgia oncologica, pregressa chemioterapia, primitivi di grosse dimensioni e comunque con $\emptyset > 3$ cm) valutare individualmente il vantaggio che la tecnica del linfonodo sentinella offre alla paziente nei confronti del rischio di Falsi Negativi.

In questi casi di malattia non-low risk, oltre al rischio elevato di metastasi ascellari (60%) è altresì aumentato il rischio di salto del linfonodo sentinella perché totalmente metastatico con tassi di Falsi Negativi superiori nettamente al 3-4%.

La dimensione > 3 cm non è attualmente considerata una controindicazione valida anche se ciascun caso va considerato individualmente.

A tal proposito, linee guida congiunte del Society of Nuclear Medicine e European Association of Nuclear Medicine hanno recentemente suddiviso alcuni classificato i campi di applicazione come "established" (T1 e T2, DCIS con mastectomia, età avanzata, obesità) mentre altre indicazioni sono definite "controversial" (T3 e T4, multicentrico o multifocale, DCIS senza mastectomia, Linfonodi ascellari sospetti, valutazione linfonodi mammari interni, dopo terapia sistemica neoadiuvante).

Una precedente VAB o similari così come precedente intervento chirurgico non costituisce controindicazione alla procedura.

Stato di gravidanza e allattamento: per quanto alcune Linee Guida (JCO) non ne prevedano l'uso in gravidanza, linee guida congiunte del Society of Nuclear Medicine e European Association of Nuclear Medicine e della Associazione Italiana di Medicina Nucleare non ritengono lo stato di gravidanza una controindicazione. Il D.lgs 187/2000 prevede l'uso di tecniche diagnostiche con radiofarmaci in gravidanza, se giustificati e ottimizzati alla bassa irradiazione fetale.

La medicina nucleare è responsabile per quanto riguarda la preparazione del materiale da inoculare e dell'acquisizione e interpretazione delle immagini linfo-scintigrafiche.

Controindicazioni assolute:

- ✓ la presenza di linfonodo palpabile sospetto, in quanto il linfonodo metastatico è saltato dall'isotopo e si potrebbe realizzare l'identificazione di un linfonodo sentinella falsamente negativo;
- ✓ carcinoma infiammatorio con FNAC C5
- ✓ carcinoma in situ (tuttavia nei casi in cui vi è sospetto di micronvasività la metodica è consigliata).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

La pregressa chirurgia mammaria non è una controindicazione alla BLS anche se può comportare rari casi di visualizzazione di linfonodi dell'ascella contro laterale.

Standard

È raccomandato l'uso della metodica da parte di un chirurgo e di un medico nucleare esperti /centro di riferimento.

Secondo FONCAM (ed. 2012) la curva di apprendimento accettata richiede almeno 30 procedure di BLS consecutivi con tutor praticando la ricerca del LS e la dissezione ascellare contemporaneamente, con tassi di localizzazione del 90% almeno e FN < 3-4 %). Studi registrativi della procedura (Trial NSABP-B32 -J Natl Cancer Inst 2009, T1-T2-: metodologia di addestramento, manuale procedura - richiedono solo 5 procedure con tutor esperto per validare l'operatore finale)

Il radiofarmaco utilizzato è albumina colloidale con dimensioni medie micellari con $\emptyset < 1$ micron marcato con ^{99m}Tc

Tecnica d'inoculo: l'iniezione sub-dermica di un piccolo volume di radiofarmaco (0.2 ml) sulla verticale del tumore è sufficiente ad eccezione dei tumori più profondi. In questo caso è indicata l'iniezione di maggior volume di radiofarmaco (0.5 ml) in sede peritumorale (dietro guida ecografica se il nodo non è palpabile).

Attività iniettata: dipende dal periodo intercorrente tra la somministrazione e l'intervento (di solito: da 2 a 24 ore) e va considerata una dose che permetta di disporre (al momento della chirurgia) di attività totale di 3.7 MBq.

La guida ecografica/stereotassica è obbligatoria per procedure ROLL/SNOLL.

Può essere usata l'iniezione periareolare in particolare per lesioni del QSE/QSI per evitare artefatti di localizzazione del linfonodo (da scatter) dovuti alla breve distanza inoculo/ascella.

La tecnica d'inoculo condiziona la frequenza di visualizzazione di linfonodi della catena mammaria interna.

In particolare in pazienti con flogosi/ematomi per recenti procedure biottiche è possibile una maggior frequenza di visualizzazione di linfonodi sentinella della catena mammaria interna.

Linfoscintigrafia: sono previsti studi planari in anteriore, Obliqua anteriore dx 45°, e laterale.

Per linfonodi sentinella in stretta prossimità dell'inoculo è necessario ricorrere a tecniche di mobilizzazione della mammella e schermatura del sito di inoculo, di cui il chirurgo deve essere a conoscenza.

In funzione del protocollo chirurgico seguito per la BLS (in particolare: procedura eseguita in anestesia locale prodromica alla resezione) può essere rilevante per il chirurgo identificare linfonodi sentinella in sede atipica (linfonodi interpettorali). In tale caso è possibile ricorrere a tecniche di fusione d'immagine SPET/TC, operativamente più gravose.

Tecnica chirurgica – Per l'individuazione del linfonodo sentinella il chirurgo praticherà una piccola incisione sulla linea ideale di incisione per la dissezione ascellare. Nei casi in cui il tumore è situato al quadrante supero esterno, l'accesso al LS avviene agevolmente attraverso la stessa breccia chirurgica utilizzata per l'exeresi del tumore. La ricerca del linfonodo sentinella avverrà mediante la sonda inserita in una guaina sterile, che mossa delicatamente all'interno della breccia chirurgica permette di identificare il linfonodo che emette il maggiore segnale.

Una verifica finale dell'area di biopsia consentirà di verificare la totale assenza di captazione nel letto operatorio.

La presenza di linfonodi captanti in sede mammaria interna è evenienza non frequente. In questo caso è possibile realizzare una biopsia del linfonodo (di solito localizzato nel secondo, terzo spazio intercostale)

Al momento attuale non esistono tuttavia delle linee comportamentali codificate per le implicazioni terapeutiche che derivano dalla conoscenza dello stato linfoghiandolare mammario interno.

Tutti i linfonodi classificati "sentinella" devono essere prelevati ed esaminati istologicamente e nel caso dell'utilizzo del tracciante iniziando da quello che presenta la massima captazione.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Se nessun linfonodo sentinella viene evidenziato è necessario procedere con la dissezione ascellare. Se nella ricerca del LS il chirurgo apprezza un linfonodo clinicamente sospetto è opportuno che lo asporti per poterlo esaminare. Si raccomanda l'osservazione degli esiti, acuti e cronici, che devono essere ancora quantizzati.

È richiesto il consenso informato.

Valutazione Anatomopatologica

Premessa ed obiettivi

L'esame intraoperatorio non dovrebbe essere richiesto nel caso in cui sia previsto il trattamento chirurgico in due tempi.

La possibilità di diagnosticare micrometastasi e ITC aumenta con l'aumentare del numero di sezioni esaminate (Weaver et al. Am J Surg Pathol 2009; 33:1583-1589) e l'utilizzo routinario o meno della immunohistochimica (IHC) per le citocheratine.

Le "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis" danno le seguenti indicazioni:

- a. metodo di processazione minimo: individuazione delle metastasi >2mm;
- b. metodo di processazione ottimale: individuazione delle micrometastasi;
- c. metodo di processazione per l'individuazione delle ITC: "multistep sectioning" e procedure di immunohistochimica.

Metodo di invio

Ogni singolo LS deve essere posto in idoneo contenitore, etichettato ed inviato immediatamente al laboratorio di Anatomia Patologica. Nel caso non fosse possibile, il prelievo va conservato in adeguato quantitativo di formalina neutra tamponata al 10%.

Riduzione macroscopica

I linfonodi con diametro > 5 mm, vanno sezionati lungo l'asse minore, ad intervalli di circa 1-2 mm, per una più esaustiva valutazione della capsula e del seno marginale (sede preferenziale di ITC), ed inclusi in toto, possibilmente in un'unica biocassetta, avendo l'accortezza di poggiare le superfici di taglio così ottenute, sempre nel medesimo verso (eventualmente anche con l'ausilio di spugnette). Tale materiale deve essere incluso dal tecnico rispettando l'orientamento delle sezioni effettuate dal patologo (Weaver et al., Modern Pathology 2010; 23: S26-S32).

I LS di diametro < 5 mm vanno tagliati a metà in senso longitudinale e inclusi interamente. Affinché il taglio del linfonodo risulti facilitato, si consiglia di lasciarlo fissare per circa 2 ore, dopo aver eliminato il tessuto adiposo periferico, avendo cura di non lacerare la capsula. È consigliabile appoggiare su spugna le sezioni di linfonodo ottenute.

Modalità di esecuzione

Sono previste quattro modalità di esame dei linfonodi:

1. Esame esclusivamente in paraffina: il LS è fissato in formalina ed incluso in paraffina.
2. Esame esclusivamente criostatico: il LS viene esaurito durante l'esame intraoperatorio su sezioni criostatiche.
3. Esame ibrido: in parte criostatato ed in parte fissato in formalina ed incluso in paraffina.
4. Esame mediante analisi molecolare



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1. Esame esclusivamente in paraffina

Ciascun LS deve essere prelevato in maniera indipendente per l'esame microscopico.

Per diagnosticare un LS macroscopicamente metastatico è sufficiente una singola sezione in E&E, senza ricorso al "multistep sectioning" ed all'immunoistochimica.

L'immunoistochimica per le citocheratine è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee.

Se dall'esame delle sezioni in E&E non si identificano lesioni metastatiche, è consigliabile procedere ad approfondimento IIC con citocheratine ad ampio spettro su almeno 3 sezioni, a diversi livelli di taglio.

L'immunoistochimica per le citocheratine, raramente necessaria per l'identificazione delle macrometastasi, è utile per la diagnosi delle micrometastasi e delle ITC ed è raccomandabile nelle metastasi da carcinomi lobulari potendo talora essere di ausilio anche nell'identificazione di macrometastasi.

Qualora vi siano indicazioni di patologia di altra natura, il linfonodo esce dal protocollo.

2. ESAME ESCLUSIVAMENTE CRIOSTATICO

Valutare il LS macroscopicamente (visivamente e palpatoriamente). La consistenza sostenuta e la variazione del colore della superficie possono essere conseguenza di processi non metastatici (fibrosi o linfomi). Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula.

Nei LS di diametro < 3 mm è sconsigliabile l'esame intraoperatorio.

Se si effettua l'esame intraoperatorio, il linfonodo va sezionato con i medesimi protocolli adottati per il materiale incluso in paraffina.

L'esame intraoperatorio, usando sezioni criostatiche e/o esame citologico per apposizione, ha basso rischio di falsi positivi, più frequentemente di falsi negativi, con una sensibilità che varia dal 66% al 100% per l'esame criostatico e dal 65% al 94% per l'esame citologico per apposizione. La scelta di una delle due metodiche dipende dalle preferenze e dall'esperienza di ogni singolo centro.

La sensibilità e il valore predittivo positivo dell'esame intraoperatorio del LS possono essere incrementati da tecniche speciali quali l'immunoistochimica rapida per le citocheratine.

L'immunoistochimica rapida è una tecnica utile nei casi di carcinoma lobulare invasivo, consente una migliore e più esatta valutazione delle dimensioni del deposito metastatico e quindi della classificazione di ITC, micrometastasi o macrometastasi.

3. ESAME IBRIDO

In parte criostatico ed in parte su tessuto in paraffina: il LS, giunto al laboratorio di Anatomia Patologica immediatamente dopo l'asportazione e non fissato, è sezionato seguendo le procedure descritte, e congelato in toto. Al termine dell'esame intraoperatorio il tessuto linfonodale rimanente viene fissato in formalina neutra tamponata al 10%, incluso in paraffina ed esaminato secondo le modalità descritte.

Va inoltre formalizzato che seguirà la diagnosi definitiva al completamento delle procedure.

Se il LS è positivo per metastasi al criostato è sufficiente un solo preparato in E&E all'esame definitivo.

4. ANALISI MOLECOLARE

Per i centri attrezzati ad eseguire questa tipologia di esame, vanno seguite le raccomandazioni procedurali della casa produttrice.

One-step nucleic acid amplification (OSNA®) è la tecnica molecolare di elezione, ha un elevato livello di accuratezza diagnostica ed è eseguito intraoperatoriamente.

La valutazione del tessuto linfonodale con metodica molecolare esclude la valutazione istologica comparativa.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Si raccomanda di effettuare un esame citologico per apposizione al fine di escludere altre patologie linfonodali non metastatiche.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 7

RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE IN RELAZIONE A DIFFERENTI TIPI DI CAMPIONAMENTO CHIRURGICO

Nodulectomie o Escissioni chirurgiche a scopo diagnostico

- ✓ Se il campione chirurgico è uguale o inferiore a 3 cm, la procedura ottimale è l'inclusione di tutto il campione chirurgico e l'esame microscopico in toto.
- ✓ Se il campione è di dimensioni superiori ai 3 cm, e si tratta di lesione non palpabile e non visibile macroscopicamente o di microcalcificazioni, l'ideale è eseguire una radiografia del pezzo (meglio dopo averlo sezionato) ed effettuare così il campionamento per l'esame istologico in relazione a quanto visualizzato nella radiografia. In alternativa, anche in questo caso, si include tutto il campione chirurgico e lo si esamina microscopicamente in toto.
- ✓ In ogni caso, è opportuno ricordare che, soprattutto in caso di carcinomi intraduttali, le dimensioni radiografiche e/o macroscopiche sono spesso inferiori a quelle istologiche e, pertanto, è bene campionare estesamente la lesione ed il tessuto apparentemente sano circostante per una corretta valutazione delle dimensioni della lesione. A questo scopo, sono particolarmente utili le macrosezioni.
- ✓ Se sono inviati più frammenti chirurgici separati, le dimensioni reali della/e lesione/i potranno essere ricostruite solo se i frammenti tessutali sono tra loro orientati reciprocamente. In ogni caso, è buona norma misurare la/e lesione/i in ogni frammento tessutale giunto separato.

Ampie Escissioni Terapeutiche (Nodulectomie allargate, Quadrantectomie)

- ✓ In questi casi il chirurgo asporta una parte di tessuto mammario "a tutto spessore", cioè dal piano cutaneo alla fascia. E' molto importante che il campione chirurgico giunga orientato con fili di reperi, affinché l'orientamento possa essere mantenuto nel campionamento e si possano studiare adeguatamente tutti i margini di resezione chirurgica, distinguendoli poi tra di loro nel referto istologico.
- ✓ In caso di microcalcificazioni il pezzo andrebbe radiografato per poter effettuare il campionamento in relazione alle microcalcificazioni. Ciò non è necessario se il chirurgo ha utilizzato un reperi metallico o, meglio ancora, una sostanza radioattiva con aggiunta di carbone vegetale (C-Roll), per la centratura del focus microcalcifico. In questi casi sono proprio tali elementi che indicano al Patologo la posizione del focus microcalcifico.
- ✓ Il campionamento è effettuato con sezioni parallele all'asse capezzolo-piano profondo.
- ✓ In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell'esame microscopico, deve essere effettuato l'esame seriato di tutti i blocchi paraffinati; in caso di nuovo fallimento i blocchi paraffinati devono essere radiografati per accertarsi che microcalcificazioni non siano presenti nello spessore di tessuto incluso, non raggiunto dalle sezioni esaminate microscopicamente.

Allargamenti (Ri-Escissioni)

- ✓ Il campione chirurgico di un allargamento o riescissione per margini positivi, deve essere orientato per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i.
- ✓ Nel caso si reperisca ancora lesione nel tessuto dell'allargamento la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell'escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo è possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si può valutare se si tratta di lesione singola o multifocale.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**Mastectomia

- ✓ Se la mammella giunge separata dal cavo ascellare deve essere orientata dal chirurgo, per esempio ponendo un reperi sul versante ascellare.
- ✓ I pezzi chirurgici di mastectomia non devono essere posti a fissare interi, poichè la scarsa penetrazione della formalina pregiudica la valutazione dell'istotipo tumorale e, soprattutto, il ritardo di fissazione influisce sull'indice mitotico da valutare istologicamente.
- ✓ Per porre a fissare correttamente il pezzo chirurgico si può seguire la procedura già indicata per le escissioni ampie. In alternativa, in caso di non disponibilità dello spazio necessario a fissare su sughero ampie parti di tessuto, si può provvedere a sezionare il campione chirurgico lasciando integra la cute.
- ✓ Campionamento:
 - I campioni effettuati sul nodulo devono comprendere la parte periferica del tumore stesso, in quanto nel carcinoma infiltrante l'indice mitotico deve essere valutato in tale parte.
 - Il tessuto circostante il tumore e quello degli altri quadranti sono sezionati, esaminati e descritti. E' buona norma effettuare alcuni prelievi at random, anche in caso di tessuto macroscopicamente indenne.
 - Il capezzolo deve essere incluso in toto.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 8

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA (ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA' 2012)

TUMORI EPITELIALI

Carcinoma mammario infiltrante

- a. Carcinoma infiltrante di tipo non speciale (NST) o duttale
 - i. Carcinoma pleomorfo
 - ii. Carcinoma con cellule giganti stromali osteoclasto-simili
 - iii. Carcinoma con aspetti tipo coriocarcinoma
 - iv. Carcinoma melanotico
- b. Carcinoma lobulare infiltrante
 - i. Classico
 - ii. Solido
 - iii. Alveolare
 - iv. Pleiomorfo
 - v. Tubulolobulare
 - vi. Misto
- c. Carcinoma tubulare
- d. Carcinoma cribriforme
- e. Carcinoma mucinoso
- f. Carcinoma con caratteristiche midollari
 - i. Carcinoma midollare
 - ii. Carcinoma midollare atipico
 - iii. Carcinoma infiltrante NST con caratteristiche midollari
- g. Carcinoma con differenziazione apocrina
- h. Carcinoma con differenziazione a cellule ad anello con castone
- i. Carcinoma micropapillare infiltrante
- j. Carcinoma metaplastico di tipo non speciale
 - i. Carcinoma adenosquamoso di basso grado
 - ii. Carcinoma metaplastico simil-fibromatosi
 - iii. Carcinoma a cellule squamose
 - iv. Carcinoma a cellule fusate



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

v. Carcinoma metaplastico con differenziazione mesenchimale

Differenziale condroide

Differenziazione ossea

Altri tipi di differenziazione mesenchimale

vi. Carcinoma metaplastico misto

vii. Carcinoma mioepiteliale

Tipi rari

a. Carcinoma con caratteristiche neuroendocrine

i. Tumore neuroendocrino ben differenziato

ii. Carcinoma neuroendocrino poco differenziato (carcinoma a piccole cellule)

iii. Carcinoma con differenziazione neuroendocrina

b. Carcinoma secretorio

c. Carcinoma papillare invasivo

d. Carcinoma a cellule aciniche

e. Carcinoma mucoepidermoidale

f. Carcinoma polimorfo

g. Carcinoma oncocitico

h. Carcinoma ricco in lipidi

i. Carcinoma a cellule chiare ricche in glicogeno

j. Carcinoma sebaceo

k. Tumori tipo ghiandole salivari/annessi cutanei

i. Cilindroma

ii. Idradenoma a cellule chiare

Tumori epiteliali-mioepiteliali

a. Adenoma pleiomorfo

b. Adenomioepitelioma

i. Adenomioepitelioma con carcinoma

c. Carcinoma adenoideo-cistico

Lesioni precursore

a. Carcinoma intraduttale

b. Neoplasia lobulare in situ

i. Carcinoma lobulare in situ

Classico

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Pleiomorfo

ii. Iperplasia lobulare atipica

Lesioni proliferative intraduttali

- a. Iperplasia duttale tipica
- b. Lesioni a cellule colonnari ed atipia epiteliale piatta
- c. Iperplasia duttale atipica

Lesioni papillari

- a. Papilloma intraduttale
 - i. Papilloma intraduttale con iperplasia atipica
 - ii. Papilloma intraduttale con carcinoma intraduttale
 - iii. Papilloma intraduttale con carcinoma lobulare in situ
- b. Carcinoma papillare intraduttale
- c. Carcinoma papillare endocistico
 - i. Carcinoma papillare endocistico con infiltrazione
- d. Carcinoma papillare solido
 - i. In situ
 - ii. Infiltrante

Proliferazioni epiteliali benigne

- a. Adenosi sclerosante
- b. Adenosi apocrina
- c. Adenosi microghiandolare
- d. Nodulo scleroelastotico (cicatrice radiale)/lesione sclerosante complessa
- e. Adenomi
 - i. Adenoma tubulare
 - ii. Adenoma da lattazione
 - iii. Adenoma apocrino
 - iv. Adenoma duttale

TUMORI MESENCHIMALI

- a. Fascite nodulare
- b. Miofibroblastoma
- c. Fibromatosi tipo desmoide



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- d. Tumore miofibroblastico infiammatorio
- e. Lesioni vascolari benigne
 - i. Emangioma
 - ii. Angiomatosi
 - iii. Lesioni vascolari atipiche
- f. Iperplasia pseudoangiomatosa stromale
- g. Tumore a cellule granulari
- h. Tumori benigni del nervo periferico
 - i. Neurofibroma
 - ii. Schwannoma
- i. Lipoma
 - i. Angiolipoma
- j. Liposarcoma
- k. Angiosarcoma
- l. Rabdomiosarcoma
- m. Osteosarcoma
- n. Leiomioma
- o. Leiomiosarcoma

TUMORI FIBROEPITELIALI

- a. Fibroadenoma
- b. Tumore fillode
 - i. Benigno
 - ii. Borderline
 - iii. Maligno
 - iv. Tumore stromale periduttale di basso grado
- c. Amartoma

TUMORI DEL CAPEZZOLO

- a. Adenoma del capezzolo
- b. Siringoma
- c. Malattia di Paget del capezzolo

LINFOMI MALIGNI

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- a. Linfoma B diffuso a grandi cellule
- b. Linfoma di Burkitt
- c. Linfoma T
 - i. Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK-negativo
- d. Linfoma B di tipo marginale, extranodale (tipo MALT)
- e. Linfoma B follicolare

TUMORI METASTATICI**TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE**

- a. Ginecomastia
- b. Carcinoma
 - i. Invasivo
 - ii. In situ

PATTERN CLINICO

- a. Carcinoma infiammatorio
- b. Carcinoma mammario bilaterale



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 9

Diagnosi e Refertazione Delle Lesioni Benigne

FIBROADENOMA

Lesione benigna composta da tessuto connettivo ed epitelio con crescita intra o pericanalicolare. Il tessuto connettivo è rappresentato solitamente da fibroblasti fusati e collagene più o meno denso, ma può contenere tessuto adiposo, muscolo liscio, e aree mixoidi. L'epitelio è dotato di un doppio strato epiteliale e mioepiteliale, che può presentare qualunque modificazione si possa riscontrare nell'epitelio mammario (modificazioni apocrine, adenosi sclerosante, adenosi del dotto cieco, iperplasia e carcinoma in situ, solitamente del tipo lobulare, ma più raramente anche duttale). E' consigliabile segnalare sempre nel referto le varie modificazioni epiteliali o stromali, in particolare il carcinoma in situ. Talora uno o due lobuli mostrano iperplasia dello stroma specializzato e modificazioni che ricordano un fibroadenoma senza però essere circoscritti. Queste modificazioni (cosiddetta iperplasia fibroadenomatoidi) possono essere refertate come fibroadenoma. E' importante distinguere il fibroadenoma dai tumori filloidi (TF), soprattutto quelli borderline o benigni, che pure sono esposti al rischio di recidive. I TF maligni sono di solito facilmente riconoscibili per il carattere francamente sarcomatoso, ma i TF benigni e borderline si distinguono da un fibroadenoma per l'architettura "filiforme" degli spazi epiteliali, l'esuberanza della crescita stromale su quella epiteliale e per la cellularità stromale con mitosi ben evidenti ad alto ingrandimento.

PAPILLOMA E ADENOMI DUTTALI

Lesione intraduttale ad architettura arborescente, formata da papille costituite da un asse fibrovascolare rivestito da un doppio strato, interno mioepiteliale ed esterno epiteliale. Nel papilloma si possono osservare vari gradi di iperplasia e proliferazioni epiteliali, iperplasia tipica usuale, atipica e più raramente carcinoma in situ. Quando sono presenti atipie nella componente epiteliale, la lesione va refertata come papilloma atipico. Metaplasia squamosa e modificazioni apocrine sono spesso presenti e occorre fare attenzione a non sovradiagnosticare atipie a causa di queste modificazioni. Altra fonte di possibile sovradiagnosi di malignità è la frequente presenza di adenosi sclerosante o focolai di pseudo-infiltrazione stromale che possono simulare il carcinoma infiltrante. In presenza di questi aspetti, prima di diagnosticare un carcinoma invasivo in un papilloma, è buona norma effettuare indagini immunoistochimiche con anticorpi volti a dimostrare la presenza di mioepitelio e membrana basale (actina muscolo liscio, calponina, miosina, laminina, collagene IV, p63, CD10).

I papillomi possono essere solitari (più spesso centrali, entro grossi dotti) o multipli (più spesso periferici, si sviluppano nelle unità duttulo-lobulari). La distinzione tra le due forme è importante perchè la forma periferica, multipla è più spesso associata a iperplasia atipica e carcinoma in situ.

La lesione denominata ADENOMA DUTTALE (AD) può presentare analogie con il papilloma centrale. Tuttavia, l'AD ha una crescita prevalentemente solida, adenomatosa e solo focalmente papillare.

ADENOSI SCLEROSANTE, ADENOSI MICROGHIANDOLE E CICATRICE RADIALE/LESIONE FOCALE SCLERO-ELASTOTICA(3): L'adenosi sclerosante (AS) consiste nell'ingrandimento organoide di uno o più lobuli che presentano una proliferazione di acini che crescono spesso distorti, immersi in stroma denso. La distorsione acinare e il denso stroma possono causare problemi di diagnosi differenziale con un carcinoma invasivo, soprattutto quando la componente acinare presenta iperplasia atipica o addirittura carcinoma in situ. In questi casi è buona norma effettuare le indagini immunoistochimiche per il mioepitelio (vedi paragrafo sul papilloma). Fonte di confusione con una forma neoplastica può essere anche la presenza di modificazioni apocrine che alterano la citologia epiteliale e possono indurre una sovradiagnosi di carcinoma. La diagnosi differenziale comprende soprattutto il carcinoma tubulare (CT), e due lesioni benigne: l'adenosi microghiandolare (AM) e la cicatrice radiale (CR). Il CT tuttavia, come già sottolineato, si distingue per la presenza di atipie, assenza di strato mioepiteliale e membrana basale. La AM si

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

distingue dall'adenosi sclerosante per la crescita meno organoide, e per essere composta da tubuli rotondeggianti, privi di mioepitelio (ma dotati di membrana basale), immersi in collagene denso, ma senza aspetti di distorsione che caratterizzano l'adenosi. Infine la CR si distingue dall'adenosi per la sua caratteristica architettura con proliferazione di dotti e lobuli che dipartono a raggiera da un centro sclero-elastotico e per la presenza di mastopatia oblitterativa dei dotti che solitamente manca nell'adenosi.

Sotto la denominazione di CR, o "lesioni complesse sclerosanti", sono state indicate un gruppo di lesioni in realtà eterogenee, ma accomunate da una crescita pseudoinfiltrativa che può simulare il carcinoma infiltrante.

La CR di solito non supera i 10 mm e si tende a denominare "lesioni complesse sclerosanti" le lesioni analoghe multiple o che superano i 10 mm.

MODIFICAZIONI FIBROCISTICHE E METAPLASIA APOCRINA

Questo termine si usa solitamente per casi con numerose cisti macroscopicamente evidenti, spesso bordate da epitelio apocrino. Tale denominazione non dovrebbe essere usata per il riscontro di piccole cisti apocrine microscopiche o modesta fibrosi, con minimi foci di adenosi: questi aspetti rientrano nella normalità. La metaplasia apocrina è di riscontro così comune nelle donne in età fertile da non dover essere considerato un segno patologico. Tuttavia vi sono casi in cui le modificazioni apocrine (ampio citoplasma eosinofilo e nuclei vescicolosi con nucleoli prominenti) si sovrappongono a lesioni come l'adenosi sclerosante, la CR, o i papillomi, causando problemi di diagnosi differenziale con un carcinoma in situ o infiltrante. Poiché l'aspetto citologico dell'epitelio apocrino presenta di per sé alterazioni rispetto alla norma, è consigliabile usare prudenza nella diagnosi di atipia in epitelio apocrino.

CISTI SOLITARIE Questo termine viene usato per definire cisti solitarie di ampie dimensioni (maggiori di 10 mm) con epitelio piatto o apocrino, talora con piccole proiezioni papillari. Se le cisti sono multiple è opportuno classificare il quadro complessivamente come modificazioni fibrocistiche.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 10*****Diagnosi e Refertazione delle Lesioni Epiteliali Proliferative***

Questo paragrafo è volto a chiarire ed esemplificare alcuni punti ritenuti critici nella valutazione delle lesioni proliferative intraduttali e intralobulari.

IPERPLASIA SENZA ATIPIE (IPERPLASIA TIPICA o USUALE)

Questo termine descrive le proliferazioni intraluminari costituite da una stratificazione dell'epitelio che non presenta atipie.

Gli aspetti diagnostici principali sono:

- Una composizione cellulare mista (cellule epiteliali, mioepiteliali/basali e talora apocrine)
- Immunoreattività per antigeni delle cellule luminari (citocheratine 8,18,19) e basali-intermedie (citocheratine 5,6,14)
- Bordi cellulari indistinti, aspetto "sinciziale"
- Spazi simil-ghiandolari periferici rispetto al lume del dotto, con bordi irregolari
- Cellule epiteliali che sembrano "orientate" nella stessa direzione (streaming)
- Mitosi rare e non atipiche

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****SPETTRO DELLE MODIFICAZIONI A CELLULE COLONNARI**

Come risultato dell'impiego dello screening mammografico nella diagnosi di lesioni precoci, la patologia proliferativa mammaria ha annoverato tra le sue file nuove lesioni. Tra queste, un capitolo degno di nota è rappresentato dalle lesioni costituite da una proliferazione di cellule epiteliali di forma colonnare che crescendo espande il lobulo. Queste lesioni costituiscono uno spettro che va dall'adenosi del dotto cieco (blunt duct adenosis), in cui le cellule iperplastiche colonnari sono disposte in unico strato, all' atipia epiteliale piatta (WHO 2012) in cui si osserva stratificazione (max 2-3 strati) di cellule con nucleo lievemente atipico orientate verso il lume (sinonimi: clinging carcinoma, piatto ben differenziato; lobuli cistici atipici e epitelio colonnare atipico con prominenti proiezioni citoplasmatiche intraluminari-CAPPS).

IPERPLASIA DUTTALE ATIPICA

L'iperplasia duttale atipica (IDA) è una lesione rara, a lungo controversa che secondo WHO va considerata come minuto carcinoma in situ ben differenziato

Criteri quantitativi:

- Dimensioni: la IDA non eccede per definizione i 2 mm

Lesioni proliferative con alto grado di atipia nucleare o con necrosi tipo comedo sono da classificare come carcinoma in situ, indipendentemente dalle loro dimensioni. In caso di diagnosi di IDA il campione chirurgico deve essere estesamente campionato per valutare congruamente l'estensione della lesione.

NEOPLASIA LOBULARE (IPERPLASIA LOBULARE ATIPICA E CARCINOMA LOBULARE IN SITU) (WHO 2012)

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

L'iperplasia lobulare atipica e il carcinoma lobulare in situ (CLIS) sono stati sempre tradizionalmente tenuti separati . La differenza si fonda ancora una volta sul grado di atipia citologica e sull'estensione della lesione. Recenti studi molecolari hanno dimostrato che le due lesioni sono in realtà biologicamente analoghe. Inoltre la mancanza di criteri oggettivi per distinguerle e per trattarle quindi in modo differente, suggeriscono ora di considerare le due lesioni nel loro insieme come NEOPLASIA LOBULARE IN SITU (LIN). La LIN consiste di una proliferazione monomorfa di cellule rotondeggianti, o cuboidali con citoplasma chiaro che interessa le unità terminali duttulo-lobulari. I nuclei sono piccoli e monomorfi, con blanda atipia e occasionalmente piccoli nucleoli. Il rapporto nucleo citoplasma è alto e talora il citoplasma contiene un piccolo vacuolo di mucina. Mitosi o necrosi sono eccezionali. Una particolare caratteristica di queste cellule è la scarsa coesione, dovuta alla perdita della caderina E, e le cellule sembrano "staccarsi" l'una dalle altre. Le cellule della LIN presentano inoltre un caratteristico pattern di diffusione ai dotti detto pagetoide, che consiste nel distribuirsi delle cellule proliferanti tra la membrana basale e l'epitelio luminale residuo, imbottendo il dotto.

La distinzione tra LIN e CDIS può talora essere difficile ed esistono in realtà casi di carcinoma in situ con caratteristiche intermedie tra queste due forme. Utile, può essere la colorazione immunohistochimica con anticorpo anti-caderina E che risulta negativa nelle neoplasie lobulari e positiva nelle duttali.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 11

Diagnosi e Refertazione del Carcinoma Invasivo

La tipizzazione del carcinoma invasivo (CI) fornisce fondamentali informazioni prognostiche e predittive. Tuttavia si raccomanda cautela nella tipizzazione di casi con scarsa fissazione o in pazienti già sottoposti a chemioterapia neoadiuvante.

Il CI può essere di tipo:

- non speciale (NST) (o duttale)
- speciale puro
- misto.

Diagnosi di tipo speciale “puro”: I tipi speciali di CI possono presentarsi in forma pura o come parte minore di un CI di tipo non speciale (o duttale). Si raccomanda di diagnosticare il tumore come forma pura solo quando il tipo speciale rappresenta non meno del 90% della lesione. Se il tumore presenta aree di tipo speciale tra il 90 e il 50% della sua totale estensione, viene definito “misto”, sotto al 50% rientra nel tipo non altrimenti specificato.

CARCINOMA DI TIPO NON SPECIALE (DUTTAL) Questo gruppo, che rappresenta la maggior parte dei CI, comprende tutti i carcinoma duttali invasivi che non rientrano nei tipi speciali. Tuttavia in questo gruppo rientrano anche i casi con aree speciali inferiori al 50% (vedi sopra) e, quindi, il CI NST presenta in realtà una grande variabilità di aspetti morfologici.

CARCINOMA LOBULARE INVASIVO (CLI)

Questo tumore è composto da piccole cellule con nuclei regolari che infiltrano lo stroma mammario senza o con minima reazione desmoplastica. Caratteristicamente le cellule neoplastiche sono tra loro dissociate e si dispongono in filiere, con minima o assente formazione di tubuli.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Tra le varianti a questa forma classica, riconosciamo:

1. CLI alveolare: le cellule si aggregano in piccoli nidi di 20-30 cellule
2. CLI solido: caratterizzato da una crescita solida e diffusa
3. CLI tubulo-lobulare con formazioni di piccoli tubuli
4. CLI pleomorfo: in questa variante rara le cellule hanno marcato pleomorfismo e ampio citoplasma con differenziazione apocrina.
5. CLI misto: composto da una commistione di uno o più dei precedenti tipi.

Almeno il 90% del tumore deve presentare uno dei pattern sopra indicati per poter essere classificato come lobulare invasivo.

CARCINOMA TUBULARE

Il carcinoma tubulare è composto da tubuli angolati bordati da cellule cuboidali disposte in singolo strato, immersi in stroma desmoplastico. Le cellule presentano spesso piccole protrusioni citoplasmatiche luminali (apical snouts), sono piccole, monomorfe e con nuclei blandi che ricordano quelli del CLI classico. Il tumore deve essere classificato come tubulare se questo aspetto rappresenta almeno il 90% del tumore, tuttavia se si trova in combinazione con una variante cribriforme, sarà sufficiente che il 50% del tumore sia tubulare per essere così classificato.

CARCINOMA CRIBRIFORME Questo sottotipo consiste in nidi e aggregati ben definiti con cellule che si dispongono a delimitare piccoli spazi ghiandolari, analogamente alla corrispondente forma in situ. Anche in questo caso, come per il CI tubulare, le cellule sono monomorfe e i nuclei blandi. Se si trova associato all'istotipo tubulare, il tumore sarà classificato cribriforme se questo istotipo sarà più del 50%. Tuttavia tale percentuale sale al 90% se l'associazione è con uno qualsiasi degli altri istotipi.

Il CI tubulare e cribriforme hanno una buona prognosi, solo se i criteri stringenti di classificazione sono rispettati.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****CARCINOMA MIDOLLARE**

I tre aspetti fondamentali per la diagnosi di questo istotipo sono:

- la crescita sinciziale
- grado 3 di differenziazione e nuclei con nucleolo prominente
- stroma con alto numero di cellule linfoidi.

Queste tre caratteristiche devono essere presenti in almeno il 90% del tumore. I bordi della lesione sono di solito arrotondati. Foci di CDIS associati si osservano solo raramente. Alcuni casi di carcinoma con aspetti consistenti con l'istotipo midollare sono associati alla mutazione del gene BRCA1. Nel complesso i tumori BRCA1 associati rivestono tutto lo spettro dal midollare puro, al CI NST con infiltrato linfoide.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 12*****Valutazione e Refertazione Dei Dati Prognostici*****DIMENSIONI DEL TUMORE****CARCINOMA INVASIVO**

Le dimensioni massime di ogni nodulo devono essere misurate macroscopicamente (vedere paragrafo dell'esame macroscopico).

Nel caso di tumori a crescita diffusa, soprattutto CLI, frequentemente le dimensioni vengono sottostimate macroscopicamente. In questi casi il tumore andrà misurato su preparati istologici e nel referto dovrà comparire la nuova misurazione.

Problemi nella valutazione delle dimensioni possono esserci anche in casi con precedente biopsia diagnostica o esame estemporaneo o chemioterapia neoadiuvante. In questi casi è consigliabile confrontare le dimensioni macroscopiche e microscopiche con quelle radiologiche per ottenere una valutazione ottimale.

Le dimensioni devono essere refertate come "asse maggiore" o "diametro massimo". Ogni focolaio separato deve essere misurato indipendentemente. Invasioni vascolari o nervose non devono essere incluse nella misurazione.

Talora può essere difficile capire se due focolai vicini fanno parte di un'unica massa o sono realmente separati: in questo caso la presenza di strutture ghiandolari normali interposte tra i due foci può aiutare a considerare i due foci come distinti. Anche la distanza tra le lesioni può essere utile nel prendere una simile decisione: è praticamente impossibile fornire criteri oggettivi in questo tipo di valutazione, tuttavia, indicativamente si possono considerare foci indipendenti con ragionevole sicurezza quelli separati da 5 mm o più di tessuto sano.

CARCINOMA IN SITU

La LIN è spesso multifocale la misurazione della sua estensione è difficilmente realistica, nonchè poco utile ai fini manageriali. Solo il CDIS deve essere misurato.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Tuttavia la misurazione del CDIS in due dimensioni induce quantomeno una sottostima della sua reale estensione. Infatti la struttura arborescente dell'albero duttale mammario fa sì che il CDIS non formi una struttura rotondeggiante, ma crescendo lungo i dotti formi invece una struttura ramificata, il cui reale volume richiederebbe un calcolo complesso.

In caso di CDIS esteso, le macrosezioni aiutano al meglio nella ricostruzione dell'estensione poichè, anche in casi in cui macroscopicamente la reale estensione non è apprezzabile, si hanno maggiori possibilità di comprendere tutta la lesione in un unico vetro istologico.

MOLTEPLICITA'

La definizione di lesione multipla ha sempre creato numerosi dibattiti. Attualmente si tende a considerare come multipli i focolai di carcinoma invasivo che siano chiaramente separati tra loro da tessuto sano e, quindi, non connessi da foci di CDIS. Un tumore in cui nell'ambito di un esteso CDIS siano presenti foci multipli di microinvasione non è da considerarsi multiplo.

GRADO DI DIFFERENZIAZIONE

Il grado istologico fornisce importanti informazioni prognostiche. La sua valutazione richiede però criteri stringenti. Il metodo più seguito è quello descritto da Elston ed Ellis e comprende la valutazione di 3 parametri: formazione di tubuli/acini, atipia nucleare e numero di mitosi. Ogni parametro riceve un punteggio da 1 a 3 e la somma finale dei punteggi corrisponde al grado (vedi schema sotto). La formazione di tubuli deve essere valutata su tutto il tumore. La conta delle mitosi è preferibilmente effettuata alla periferia del nodulo.

SCHEMA PER LA VALUTAZIONE DEL GRADO ISTOLOGICO

FORMAZIONE DI TUBULI

PUNTEGGIO

1. >75% DEL TUMORE FORMA TUBULI

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

2. 10-75% “ “ “ “

3. <10% “ “ “ “

Vengono definiti “tubuli” solo le strutture ghiandolari con un lume ben definito circondato da cellule polarizzate.

CARATTERISTICHE NUCLEARI (PLEOMORFISMO)**PUNTEGGIO**

1. Nuclei piccoli, di poco maggiori ai nuclei normali, con contorni regolari, cromatina fine.
2. Nuclei più grandi di quelli delle normali cellule epiteliali mammarie, con cromatina vescicolosa, nucleoli ben visibili e variabilità di dimensioni e forma moderata.
3. Nuclei vescicolosi, ampi con nucleoli prominenti, con forme occasionalmente bizzarre.

MITOSI

Una conta mitotica accurata richiede una buona fissazione (vedi esame macroscopico). Le mitosi si contano in 10 campi ad alto ingrandimento. Le dimensioni dei campi ad alto ingrandimento sono in realtà variabili, quindi per standardizzare la procedura occorre misurare il campo microscopico con una griglia millimetrata e riportarlo alla scala nella tabella seguente. 10 campi rappresentano il minimo di campi da valutare. Se la conta totale risulta in un numero “borderline” tra due categorie, è buona norma contare altri 10 campi e fare la media. La conta va effettuata alla periferia del tumore. Tuttavia, in casi con evidente variabilità mitotica, andrà valutata l’area con maggiore attività.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

DIAMETRO DEL CAMPO (in mm)	NUMERO DI MITOSI CORRISPONDENTI A		
	Punti 1	Punti 2	Punti 3
0,40	Fino a 4	5-8	9 o più
0,41	Fino a 4	5-9	10 o più
0,42	Fino a 4	5-9	10 o più
0,43	Fino a 4	5-10	11 o più
0,44	Fino a 5	6-10	11 o più
0,45	Fino a 5	6-11	12 o più
0,46	Fino a 5	6-11	12 o più
0,47	Fino a 5	6-12	13 o più
0,48	Fino a 6	7-12	13 o più
0,49	Fino a 6	7-13	14 o più
0,50	Fino a 6	7-13	14 o più



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

0,51	Fino a 6	7-14	15 o più
0,52	Fino a 7	8-14	15 o più
0,53	Fino a 7	8-15	16 o più
0,54	Fino a 7	8-16	17 o più
0,55	Fino a 8	9-16	17 o più
0,56	Fino a 8	9-17	18 o più
0,57	Fino a 8	9-17	18 o più
0,58	Fino a 9	10-18	19 o più
0,59	Fino a 9	10-19	20 o più
0,60	Fino a 9	10-19	20 o più
0,61	Fino a 9	10-20	21 o più
0,62	Fino a 10	11-21	22 o più

Conteggio finale del grado

Grado 1 = punti 3-5



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Grado 2 = punti 6 o 7

Grado 3 = punti 8 o 9

Si vuole sottolineare che questo sistema di valutazione non deve essere riservato al CI Nas, ma esteso a tutte le forme di CI.

INVASIONE VASCOLARE

La presenza di invasione vascolare è genericamente considerata un fattore prognostico sfavorevole, in quanto fornisce indicazioni riguardo la possibilità di recidive e sopravvivenza. E' possibile distinguere tra vasi linfatici ed ematici utilizzando metodiche immunoistochimiche (anticorpi D2-40, CD31 e CD34). Un possibile problema è distinguere se le cellule tumorali sono effettivamente dentro spazi vascolari o all'interno di spazi artefattuali. A questo proposito si suggerisce di verificare la presenza della rima endoteliale e di eritrociti o materiale trombotico all'interno dello spazio. Infine si sottolinea che negli spazi artefattuali di solito i gruppi di cellule neoplastiche assumono la stessa forma dello spazio in cui sono contenute.

DETERMINAZIONE DEI CARATTERI BIOLOGICI

RECETTORI ORMONALI

Lo stato recettoriale del CI è importante nel predire la risposta alla terapia ormonale. Attualmente la valutazione viene effettuata con metodo immunoistochimico su tessuto paraffinato.

Alcune raccomandazioni sono d'obbligo:

- La fissazione deve essere ottimale (vedi esame macroscopico)
- Una buona resa della colorazione richiede una procedura di smascheramento antigenico mediante calore (pentola a pressione o microonde) utilizzando un tampone citrato 0.01 M, a pH 6.
- Poichè la colorazione è nucleare si raccomanda un contrasto blando con ematossilina, per non oscurare la reazione.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

- L'utilizzo di appropriate sezioni di controllo è indispensabile.

La valutazione semiquantitativa è effettuata al microscopio ottico, sull'intera neoplasia infiltrante, utilizzando una metodica a doppio cieco. Il risultato è espresso come percentuale di cellule positive ovvero sia cellule con nucleo colorato (indipendentemente dall'intensità di colorazione).

ATTIVITA' PROLIFERATIVA (Mib-1)

Lo studio dell'attività proliferativa del CI è importante come fattore prognostico. Attualmente la valutazione viene effettuata con metodo immunostochimico su tessuto paraffinato, utilizzando l'anticorpo Mib-1 specifico per l'antigene di proliferazione nucleare Ki-67.

Alcune raccomandazioni sono d'obbligo:

- La fissazione deve essere ottimale (vedi esame macroscopico)
- Una buona resa della colorazione richiede una procedura di smascheramento antigenico mediante calore (pentola a pressione o microonde) utilizzando un tampone citrato 0.01 M, a pH 6.
- Poichè la colorazione è nucleare si raccomanda un contrasto blando con ematossilina, per non oscurare la reazione.
- L'utilizzo di appropriate sezioni di controllo è indispensabile.

La valutazione semiquantitativa è effettuata al microscopio ottico, sulla parte della neoplasia infiltrante più proliferante (fronte di infiltrazione periferico), utilizzando una metodica a doppio cieco. In presenza di focolai neoplastici periferici più positivi ("hot spot"), essi debbono essere considerati nella valutazione della colorazione immunostochimica. Il risultato è espresso come percentuale di cellule positive ovvero sia cellule con nucleo colorato (indipendentemente dall'intensità di colorazione).

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

PROTO-ONCOGENE HER-2/neu

In tutte le pazienti affette da carcinoma mammario infiltrante deve essere effettuata la valutazione della espressione di HER2/neu. Sia nella malattia avanzata, nella malattia non metastatica (precoce), la valutazione di HER2/neu è necessaria per selezionare le pazienti da sottoporre alla terapia con trastuzumab e con altri anticorpi monoclonali, più o meno coniugati con potenti chemioterapici, e micromolecole di più recente introduzione nella pratica clinica; inoltre, nel caso di terapia adiuvante, lo stato di HER2/neu è utile per la scelta del tipo di ormonoterapia e di chemioterapia più efficaci.

La valutazione di HER2/neu si effettua utilizzando la metodica immunohistochimica e di ibridizzazione in situ (FISH, CISH, ISH) combinate secondo un preciso algoritmo, come approvato sia dall'FDA degli USA, sia dall'EMA dell'Unione Europea. Inoltre, la letteratura internazionale, recepita a livello europeo, raccomanda l'effettuazione di tali metodiche presso Centri di Riferimento che eseguono, in regime di controllo della qualità, almeno n° 250 determinazioni immunohistochimiche e n° 100 FISH per anno.

Il test immunohistochimico viene effettuato nelle quattro S.O.D. di Anatomia Patologica della Regione, mentre per la ibridizzazione in situ (FISH) la sede di Ancona dispone delle apparecchiature e delle competenze tecniche necessarie che, per tale motivo, mette a disposizione per le richieste delle altre S.O.D. della Regione.

PROCEDURA DIAGNOSTICA

La valutazione dello stato di HER-2/neu si effettua su tutti i casi di carcinoma mammario infiltrante di nuova diagnosi e, secondariamente, a richiesta clinica, su quelli diagnosticati in precedenza.

La colorazione immunohistochimica per HER-2 è refertata nel seguente modo:

- colorazione della membrana cellulare completa ed intensa nel 10% o più delle cellule di carcinoma invasivo: **POSITIVO (3+)**;
- colorazione della membrana cellulare completa, di intensità moderata oppure di debole, ma comunque con evidente distribuzione circonferenziale, nel 10% o più delle cellule di carcinoma invasivo: **POSITIVO (2+)**;
- colorazione della membrana cellulare incompleta e di debole intensità, presente nel 10% o più delle cellule di carcinoma invasivo: **NEGATIVO (1+)**;
- assenza di colorazione della membrana cellulare o colorazione della membrana cellulare completa o incompleta in meno del 10% delle cellule di carcinoma invasivo: **NEGATIVO (0)**.



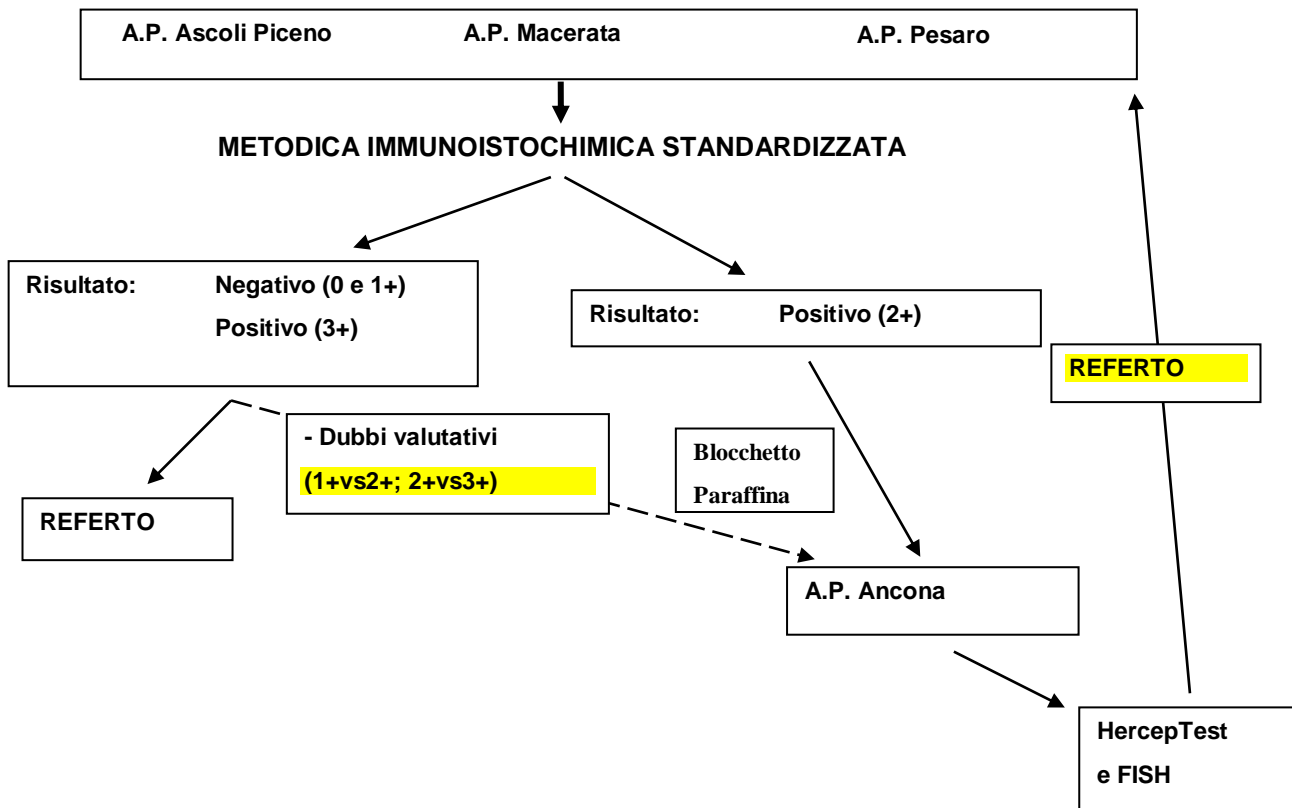
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Su tutti i casi diagnosticati come “POSITIVI (2+)” (casi equivoci) con la metodica immunocitochimica si esegue la metodica FISH.

E' consigliabile effettuare la metodica FISH anche su casi dubbi alla metodica immunocitochimica (1+ vs 2+; 2+ vs 3+) e su casi “NEGATIVO (0)”, “NEGATIVO (1+)”, sulla base di considerazioni clinico-anamnestiche.

Il seguente schema illustra il percorso nella diagnostica regionale dello stato del proto-oncogene HER-2/neu:

SCHEMA DELLA PROCEDURA DIAGNOSTICA



La determinazione immunocitochimica dell'espressione di HER2 è ripetuta dalla sede di Ancona su tutti i casi inviati per FISH per verificare il livello di riproducibilità inter-laboratorio della metodica stessa su casi che, avendo una positività equivoca, presentano le maggiori difficoltà valutative (tutti i 2+ ed alcuni 1+).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

IBRIDAZIONE IN SITU

(sulla base delle raccomandazioni ASCO-CAP 2013)

Le metodiche ISH attualmente accreditate sono: FISH, CISH e SISH con sonda doppia (gene HER2 e CEP17) o con sonda singola (solo gene HER2);

- è necessario che il patologo garantisca la congruità di tutti i dati morfologici, immunocitochimici e di ibridazione in situ.
- è necessaria la partecipazione a controlli di qualità esterni.

ISH: INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

1. Accurato esame di tutto il preparato di ISH per valutare l'eventuale presenza di popolazioni cellulari con diverso numero di segnali HER2/nucleo oppure, in alternativa, selezionare le aree potenzialmente positive tramite visione del preparato in immunocitochimica (ICC).
2. In caso di omogeneità si raccomanda di valutare non meno di 20 cellule/campo in almeno 2 campi della componente invasiva identificata sulla sezione in E&E.
3. Se vengono identificate due popolazioni cellulari di cui una presenta un incremento dei segnali HER2/nucleo e se tale popolazione rappresenta più del 10% dell'intero campione in esame, si deve procedere alla valutazione separata con conteggio di almeno 20 cellule della popolazione con aumento di segnali. In caso di popolazione neoplastica eterogenea, se la percentuale delle cellule amplificate è >10% sul totale delle cellule neoplastiche infiltranti presenti nel vetrino in esame, l'ISH test di HER2 è da considerarsi positivo. I dati di entrambe le popolazioni cellulari con le rispettive percentuali, devono essere riportati nel referto.

Nota: Quando si sia evidenziata iperespressione/amplificazione in $\leq 10\%$ cellule in una inclusione è raccomandato di testare ulteriori inclusioni della neoplasia primaria e/o delle eventuali metastasi linfonodali.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

CASI HER2 ISH POSITIVI (sonda doppia) :

ratio HER2/CEP17 > 2,0

con media segnali HER2/nucleo > 4,0

con media segnali HER2/nucleo < 4,0

oppure

ratio HER2/CEP17 < 2,0

con media segnali HER2/nucleo > 6,0

oppure

Caso eterogeneo in cui la popolazione amplificata (nuclei con numero di segnali HER2 > 6) è > 10% sul totale delle cellule neoplastiche infiltranti presenti sul preparato.

CASI HER2 ISH POSITIVI (singola sonda):

- media segnali HER2/nucleo > 6,0

oppure

Caso eterogeneo in cui la popolazione amplificata (nuclei con numero di segnali HER2 > 6) è > 10% sul totale delle cellule neoplastiche infiltranti presenti sul preparato.

CASI HER2 ISH NEGATIVI (doppia sonda):

ratio HER2/CEP17 < 2,0

con media segnali HER2/nucleo < 4,0

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

CASI HER2 ISH NEGATIVI (singola sonda):

media segnali HER2/nucleo $< 4,0$

CASI HER2 ISH EQUIVOCI (doppia sonda):

ratio HER2/CEP17 $< 2,0$

con media segnali HER2/nucleo $> 4,0$ e $< 6,0$

CASI HER2 ISH EQUIVOCI (singola sonda):

media segnali HER2/nucleo $> 4,0$ e $< 6,0$

Nota:

Nei casi risultati equivoci con ISH con doppia o singola sonda e necessario eseguire ulteriori accertamenti:

- Reflex test 1: sullo stesso campione eseguire una ISH con sonde alternative sul cromosoma 17

Reflex test 2: sullo stesso campione eseguire la reazione di ICC per HER2 se non già eseguita in precedenza

oppure

Nuovi test: se disponibile eseguire su un altro campione (core biopsy, linfonodo metastatico e/o campione di metastasi) dello stesso paziente indagini ISH e/o ICC.

Qualora le ulteriori indagini in ISH e/o in ICC non portino ad avere un dato certo sullo stato di HER2, il

caso deve essere refertato come equivoco.

I casi più critici sono quelli risultati equivoci sia in ICC sia in ISH: in queste circostanze l'oncologo e



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

autorizzato a considerare la prescrizione di una terapia antiHER2. La decisione clinica finale deve essere individualizzata tenendo conto delle caratteristiche della paziente e della malattia e deve essere discussa e condivisa con la paziente.

CASI ISH INDETERMINATI:

Se problemi tecnici che rendono difficoltosa l'interpretazione (inadeguata fissazione e/o processazione del campione, artefatti come crush o artefatti sui margini) o il fallimento del test analitico non permettono di valutare come positivo, negativo o equivoco uno o entrambi i test HER2 (ICC e/o ISH) effettuati su di un campione tumorale, allora tale caso deve essere dato come "indeterminato".

PROCEDURA CONTROLLO DI QUALITA' - DETERMINAZIONE IMMUNOISTOCHEMICA DEI CARATTERI BIOLOGICI (ER, PgR, Mib-1, HER2)

Per monitorare nel tempo il livello di riproducibilità inter-laboratorio, è stato attivato, dal 2011, un controllo di qualità (CdQ) che coinvolge le 4 S.O.D. di Anatomia Patologica regionali; nel gennaio 2015 si sono aggiunte al CdQ anche le SOD di Anatomia Patologica di Terni e di Siena. Il CdQ è effettuato applicando il seguente schema:

Schema del Controllo di Qualità

Anatomia Patologica-SEDE	MESI gennaio -dicembre
Ancona Ascoli Piceno Macerata Pesaro Siena	Invio mensile di 6 sezioni in bianco per IHC relative ad 1 caso di carcinoma mammario infiltrante ad ogni S.O.D. di Anatomia Patologica, nei primi 7 gg di ogni mese. Ogni round mensile è alternativamente affidato a ciascuna delle sei S.O.D.


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Terni	
Ascoli Piceno MaceratPesaro Siena Terni	Invio dei risultati ottenuti alla S.O.D. di Anatomia Patologica di Ancona, che custodisce un database, entro il mese
Ancona	Invio quadrimestrale di tabulati e grafici relativi ai 4 mesi precedenti, ad ogni S.O.D. di Anatomia Patologica, entro il mese successivo

Dopo numerosi round del CdQ, dalla discussione dei dati, i partecipanti hanno raggiunto un consenso sulle seguenti problematiche di valutazione delle colorazioni immunoistochimiche:

in caso di campioni tissutali neoplastici con artefatti secondari a non ottimale fissazione (in particolare ad ipofissazione o fissazione ritardata nel tempo) le colorazioni immunoistochimiche relative a ER, PgR e Mib-1 dovranno essere valutate nella parte periferica della neoplasia (cioè nella parte meglio fissata), tralasciando la zona centrale. Per quanto riguarda la colorazione immunoistochimica per HER-2 (che risente maggiormente di questa problematica e che, per ovvi motivi, non è possibile “controllare” con un controllo positivo interno al tessuto) è consigliabile considerarla “non valutabile” e, anche nei casi “negativi 0 e 1+”, procedere all’effettuazione delle metodiche di ibridizzazione in situ per la valutazione dello stato del gene HER-2, essendo il DNA molto più resistente alla non ottimale fissazione;

per la valutazione delle colorazioni immunoistochimiche nucleari (ER, PgR, Mib-1), sono considerati positivi tutti i nuclei colorati, indipendentemente dalla intensità di colorazione (che non è riportata nel risultato della valutazione);

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

la colorazione immunohistochemica per HER-2 è considerata “positiva 3+” quando più del 10% delle cellule neoplastiche infiltranti mostrano una colorazione di membrana completa e di forte intensità. In questi casi è consigliabile, inoltre, specificare la percentuale di cellule neoplastiche con tali caratteristiche. Nei casi in cui la percentuale di cellule neoplastiche infiltranti con colorazione di membrana completa e di forte intensità non superi il 10%, il caso è classificato come negativo o positivo (0, 1+ o 2+) a seconda della colorazione delle altre cellule neoplastiche, ma è consigliabile segnalare la presenza delle cellule con colorazione di membrana completa e di forte intensità (3+) e specificarne la percentuale;

è consigliabile effettuare la valutazione della colorazione immunohistochemica Mib-1 (frazione di proliferazione) nella parte periferica della neoplasia (fronte di infiltrazione della neoplasia, più attivo dal punto di vista proliferativo). Nei casi in cui la periferia della neoplasia mostra una colorazione quantitativamente omogenea, è consigliabile effettuare la valutazione in campi microscopici periferici selezionati a caso. Nei casi in cui la periferia della neoplasia mostra una colorazione quantitativamente maggiore in una zona abbastanza estesa, che rappresenti almeno il 25% dell'estensione della zona periferica, è consigliabile effettuare la valutazione in campi microscopici selezionati in tale zona. Nei casi in cui la periferia della neoplasia mostra una colorazione quantitativamente maggiore solo in una parte ristretta (inferiore al 25%) della zona periferica (“hot spot”), è consigliabile effettuare la valutazione in campi microscopici selezionati per il 50% in tale zona e per il 50% nella restante parte della periferia, calcolando, successivamente, il valore medio.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 13****DIAGNOSI E REFERTAZIONE DELLE LESIONI MALIGNI NON INVASIVE****CARCINOMA DUTTALE IN SITU (CDIS)**

Il CDIS consiste in una proliferazione di cellule epiteliali con caratteristiche citologiche di malignità, ancora contenute all'interno di strutture ghiandolari duttali o lobulari pre-esistenti e delimitate da membrana basale. A dispetto del nome, in realtà il CDIS insorge a livello delle unità duttulo-lobulari terminali. La diagnosi differenziale fra CDIS e neoplasia lobulare (LIN) può essere talora difficile; in favore della diagnosi di CDIS rispetto alla LIN depongono le dimensioni ampie del citoplasma, il pleomorfismo nucleare, la buona coesione cellulare, confermata dalla positività con E-caderina, e l'assenza di lumi intracitoplasmatici.

CLASSIFICAZIONE DEL CDIS**Grado di differenziazione**

Il CDIS può presentare aspetti variabili sia nell'architettura che nel tipo cellulare che nell'estensione della lesione. Le classificazioni fondate sul tipo di crescita hanno dimostrato scarsa riproducibilità e scarsa rilevanza clinica. Attualmente è generalmente riconosciuto che i CDIS con grado nucleare elevato si comportano più aggressivamente rispetto a quelli con nuclei regolari e, quindi, la distinzione tra questi è raccomandata in quanto permette di predire la probabilità di recidiva locale e il rischio di carcinoma invasivo. I sistemi di classificazione proposti sono vari, per lo più fondati su di una combinazione dei vari aspetti: morfologia nucleare, polarizzazione cellulare, architettura e presenza o assenza di necrosi (7,8).

E' importante sottolineare che la definizione di necrosi non comprende le singole cellule apoptotiche e richiede invece la presenza di materiale eosinofilo amorfo contenente ombre cellulari e detriti nucleari.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****CDIS di alto grado**

Le cellule hanno nuclei ampi (circa 3 volte un eritrocita), pleomorfi, spazati irregolarmente tra loro con notevole variazioni di dimensioni e cromatina addensata. I nucleoli sono prominenti e le mitosi frequenti, anche con figure atipiche.

Il tipo di crescita è variabile: Spesso la crescita è solida, con focolai centrali di necrosi tipo comedocarcinoma, contenente calcificazioni granulari. Altri tipi di crescita sono quella micropapillare, simil-cribriforme o clinging. In ogni caso è caratteristica l'assenza di una polarizzazione ordinata delle cellule: anche nei casi con crescita simil-cribriforme, gli spazi ghiandolari sono bordati da cellule non ben orientate con l'asse maggiore perpendicolare al lume, come nel CDIS cribriforme a basso grado, ma sono poste disordinatamente a circoscrivere lo spazio.

CDIS di grado intermedio

Questa categoria comprende i casi che non possono essere assegnati nè all'alto grado nè al basso grado. I nuclei sono moderatamente pleomorfi, meno del CDIS alto grado, ma non monomorfi e blandi come nel basso grado. Il rapporto nucleo-citoplasma è elevato e uno o due nucleoli sono spesso evidenti. Il tipo di crescita può essere solido, cribriforme, micropapillare o clinging e le cellule dimostrano solitamente un certo grado di polarizzazione, anche se non completa. I CDIS apocrini e a cellule chiare spesso sono compresi in questa categoria.

CDIS a basso grado

Il CDIS a basso grado è composto da cellule monomorfe con nuclei di piccole dimensioni (2 volte un eritrocita), regolari e ben spazati tra loro. Le mitosi sono poche e di solito non atipiche, i nucleoli piccoli o assenti. La necrosi è assente, e solo raramente si osservano cellule apoptotiche. Le cellule sono generalmente organizzate in crescita micropapillare, clinging o cribriforme con una buona polarizzazione verso il lume ghiandolare. Rari casi possono avere una crescita solida.

CDIS "misto" Una piccola quota di casi di CDIS presenta un grado di differenziazione variabile da area ad area. In questi casi il CDIS deve essere classificato secondo il grado maggiore.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Sottotipi rari di CDIS

Vi sono vari sottotipi morfologici di CDIS distinti da quello classico. Tuttavia non vi sono evidenze che la distinzione di questi sottotipi abbia impatto clinico. Di seguito descriveremo solo alcuni tipi speciali che ci sembrano degni di nota per le loro caratteristiche anatomo-cliniche.

CDIS apocrino Le cellule con modificazioni apocrine si caratterizzano per l'aspetto particolarmente granuloso ed eosinofilo del citoplasma e per i nuclei vescicolosi con nucleoli prominenti. Queste caratteristiche nucleari sono esaltate quando presenti in cellule tumorali e, quindi, il grado di differenziazione può venire sovrastimato. Ugualmente, lesioni proliferative benigne (iperplasia, adenosi etc) se presentano differenziazione apocrina possono venire erroneamente diagnosticate come CDIS a causa delle caratteristiche nucleari. In questi casi l'assenza di mitosi e di necrosi e una buona polarizzazione cellulare possono aiutare nel giudizio di benignità. Tuttavia la distinzione tra lesioni iperplastiche atipiche apocrine e un CDIS apocrino a basso grado rimane molto difficile.

Carcinoma papillare intracistico Questa forma di carcinoma è rara ed è tipica di donne anziane. Il carcinoma intracistico è un carcinoma papillare che cresce completamente contenuto all'interno di una cisti bordata da una parete fibrosa. Questo tipo di tumore non rientra nella diagnosi di carcinoma papillare in situ e le fronde papillari appaiono costituite da un solo tipo di cellule, senza lo strato mioepiteliale. Tuttavia, la completa circoscrizione entro la cisti rende la prognosi di questa forma eccellente. Molto importante è accertarsi che non vi siano focolai di invasione stromale o di CDIS usuale fuori della capsula, perchè i primi farebbero rientrare il tumore nei carcinomi invasivi, e i secondi comporterebbero un maggiore rischio di recidiva locale.

CDIS neuroendocrino Questa forma è caratterizzata da una crescita organoide con formazione di trabecole e rosette e un aspetto amfifilo e granuloso del citoplasma. Talora le cellule neoplastiche si aggregano in strutture papillari o solide. Le cellule sono cuboidali o fusate e hanno nuclei moderatamente pleomorfi o blandi. Il CDIS neuroendocrino di solito non presenta calcificazioni, quindi si rende evidente solitamente in donne anziane quando raggiunge discrete dimensioni e diventa sintomatico per secrezione ematica dal capezzolo. Le indagini immunoistochimiche possono essere utili nel confermare la natura endocrina: le cellule neoplastiche esprimono cromogranina, sinaptofisina, enolasi neurone specifica, CD56.

CDIS ipersecretorio e simil-mucocele Questi tipi di CDIS presentano una crescita micropapillare. In entrambi i casi le cellule sono mucosecernenti e la mucina prodotta causa distensione dei dotti coinvolti, conferendo loro un aspetto cistico. Le microcalcificazioni sono spesso prominenti.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

In caso di riscontro di dotti mammari dilatati e contenenti mucina, particolarmente se in biopsie diagnostiche (VAB o altro), anche se il dotto appare bordato da epitelio benigno, è buona norma suggerire l'asportazione della lesione nella sua interezza: queste lesioni mucosecarnenti costituiscono uno spettro continuo e il riscontro di un dotto contenente muco può sottendere alla presenza di un CDIS mucosecarnente non evidente nel frammento bioptico.

MALATTIA DI PAGET DEL CAPEZZOLO

Questa condizione consiste nella presenza di cellule carcinomatose nello spessore dell'epidermide del capezzolo e dell'areola, senza diretta connessione con un carcinoma sottostante. I casi in cui si riscontra un'invasione diretta della cute da parte di un carcinoma invasivo della mammella sottostante sono esclusi da questa definizione. La presenza di malattia di Paget nel capezzolo deve essere refertata indipendentemente dalla presenza o meno di carcinoma invasivo o di CDIS sottostante.

CARCINOMA MICROINVASIVO

Deve essere refertata come carcinoma microinvasivo (CM) una lesione composta in gran parte da carcinoma in situ, con focolai/o di infiltrazione nello stroma, ognuno dei quali di dimensioni non superiori a 1 mm. Tumori costituiti solo da un focolaio invasivo senza CDIS non devono essere refertati come CM, indipendentemente dalle dimensioni. Infatti la presenza di un piccolo focus invasivo senza CDIS deve far sospettare che non tutta la lesione sia stata asportata.

I casi di CM così definiti sono rari e quasi tutti sono associati a CDIS di alto grado. E' comunque buona norma in caso di CM campionare estesamente la lesione per escludere la presenza di aree invasive di dimensioni maggiori a 1 mm.

Problemi di diagnosi nel differenziare un CDIS alto grado da un CM associato a CDIS possono essere causati da foci di cancerizzazione lobulare e da aspetti di distorsione stromale accompagnata da infiltrato infiammatorio che mascheri la membrana basale. In tutti questi casi la determinazione immunocitochimica della presenza di membrana basale e mioepitelio è d'aiuto nella diagnosi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 14

Stadiazione Dei Tumori

pTNM (tumore e linfonodi regionali)

Nota: IL pT può essere valutato solo se il tumore non raggiunge i margini del pezzo chirurgico

pT – Tumore Primitivo

pTX non è valutabile la presenza di tumore primitivo

pT0 non evidenza di tumore primitivo

pTis Carcinoma in situ

pTis CDIS carcinoma in situ duttale

pTis (NLIS) neoplasia lobulare in situ

pTis (Paget) malattia di Paget senza tumore associato

Nota: se la malattia di Paget è associata a tumore sottostante il T dipende dal tumore associato

pT1 Tumore di 2 cm o meno di asse maggiore

T1 mic tumore microinvasivo (0.1 cm o meno di dimensioni massime)

T1a da 0.1 cm a 0.5 cm

T1b da 0.6 cm a 1 cm

T1c da 1,1 cm a 2 cm

pT2 Tumore da 2,1 cm a 5 cm

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

pT3 Tumore di più di 5 cm

pT4 Tumore di ogni dimensione con estensione diretta alla parete toracica, alla cute

Nota: la parete toracica comprende le coste, i muscoli intercostali e il muscolo serrato anteriore, ma non il pettorale.

pT4a estensione alla parte toracica

pT4b edema o ulcerazione della cute o noduli satelliti cutanei omolaterali

pT4c caratteristiche di T4a e T4b insieme

pT4d carcinoma infiammatorio

pN – Linfonodi regionali

Linfonodo sentinella

Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo a ricevere il drenaggio linfatico del tumore primitivo. Se nel linfonodo sentinella vi sono metastasi, ciò indica che altri linfonodi possono essere metastatico. Se il linfonodo sentinella è libero da metastasi, gli altri linfonodi sono liberi da metastasi. Talvolta può esserci più di un linfonodo sentinella.

La seguente classificazione è applicabile quando viene eseguita la valutazione del linfonodo sentinella: pNX(sn)

pN0(sn)

pN1(sn)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Cellule tumorali isolate

Le cellule tumorali isolate (ITC) sono singole cellule tumorali o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0.2 mm; per essere definite come ITC, i vari piccoli gruppi di cellule neoplastiche e le cellule neoplastiche singole debbono, inoltre, non essere più di 200 in ogni sezione istologica linfonodale esaminata. Le ITC sono generalmente rilevate mediante metodi di immunohistochimica o di analisi molecolare, ma possono essere rilevate anche con colorazione Ematossilina-Eosina.

Le ITC in genere non mostrano attività di tipo metastatico (per esempio proliferazione o reazione stromale) o di invasione delle parti vascolari o dei seni linfatici. Casi con presenza di ITC nei linfonodi o a distanza devono essere classificati come N0 o M0 rispettivamente.

Lo stesso criterio classificativo è da applicarsi in casi in cui è valutabile la presenza di cellule tumorali o loro parti mediante tecniche non morfologiche come la citometria a flusso e l'analisi del DNA. Questi casi devono essere valutati separatamente.

La loro classificazione è la seguente:

pN0 Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali, non valutata la presenza di cellule tumorali isolate (ITC)

pN0 (i-) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali, negativa la presenza di ITC mediante metodi morfologici

pN0 (i+) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali, positiva la presenza di ITC mediante metodi morfologici

pN0 (mol-) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali, negativa la presenza di ITC mediante metodi non morfologici

pN0 (mol+) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali, positiva la presenza di ITC mediante metodi non morfologici

Casi con, o valutati per, la presenza di cellule tumorali isolate (ITC) nel(i) linfonodo(i) sentinella possono essere classificati come segue:

pN0(i-)(sn) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nel linfonodo sentinella, negativa la presenza di ITC mediante metodi morfologici



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

pN0(i+)(sn) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nel linfonodo sentinella, positiva la presenza di ITC mediante metodi morfologici

pN0(mol-)(sn) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nel linfonodo sentinella, negativa la presenza di ITC mediante metodi non morfologici

pN0(mol+)(sn) Con l'esame istologico non si osservano metastasi nel linfonodo sentinella, positiva la presenza di ITC mediante metodi non morfologici

pNX Linfonodi non valutabili (per es: asportati precedentemente)

pN0 Non evidenza di metastasi

Nota: casi con la sola presenza di cellule tumorali isolate (ITC) nei linfonodi regionali sono classificati come pN0. Le ITC sono singole cellule tumorali o piccoli gruppi di cellule la cui dimensione massima non supera 0.2 mm., e che sono generalmente rilevate mediante metodi di immunistochimica o di analisi molecolare, ma possono essere rilevate anche con Ematossilina-Eosina. Le ITC in genere non mostrano attività di tipo metastatico, per esempio proliferazione o reazione stromale.

pN1mi micrometastasi (da 0.2 mm, a 2 mm)

pN1 Metastasi in 1 - 3 linfonodi ascellari omolaterali e/o mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

pN1a Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, con un linfonodo maggiore di 2 mm

pN1b Metastasi in linfonodi mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

pN1c Metastasi in 1 - 3 linfonodi ascellari e mammari interni (con micrometastasi clinicamente non apparenti trovate con procedura del linfonodo sentinella)

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

pN2 Metastasi in 4 - 9 linfonodi ascellari omolaterali o in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti (in assenza di metastasi ascellari)

pN2a Metastasi in 4 - 9 linfonodi ascellari, compreso uno maggiore di 2mm

pN2b Metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti, in assenza di metastasi ai linfonodi ascellari.

pN3 Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali in linfonodi infraclavicolari o in mammari interni clinicamente evidenti in presenza di uno o più linfonodi ascellari positivi.

pN3a Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali o infraclavicolari

pN3b Metastasi in linfonodi mammari interni clinicamente apparenti in presenza di uno o più ascellari positivi

pN3c Metastasi in linfonodi sovraclavicolari

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 15**

Valutazione anatomopatologica e refertazione di campioni tissutali asportati, a scopo diagnostico e terapeutico, da pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante o terapia sistemica primaria (raccomandazioni regionali approvate da un Consensus Meeting multidisciplinare svoltosi nell'ambito del congresso "Carcinoma mammario e terapia sistemica primaria. Il dato anatomopatologico nell'approccio multidisciplinare", tenutosi in Ancona il 13-05-2010)

Statement 1 (diagnosi)

Per la diagnosi e la caratterizzazione biologica (valutazione di ER, PgR, MIB-1 e HER-2) di carcinomi mammari infiltranti da sottoporre a chemioterapia neoadiuvante o terapia sistemica primaria (TSP) è indispensabile l'effettuazione di almeno 4 biopsie con ago da 14 gauge o equivalente, campionando il tumore in zone diverse.

Sarebbe opportuno marcare o con carbone o con clips il diametro maggiore della neoplasia.

I campioni biotici debbono essere fissati immediatamente in formalina neutra tamponata al 4% (pH 6,8-7,2) per 6-72 ore. La richiesta di esame istologico deve chiaramente comprendere la intenzione di effettuare una TSP.

Statement 2 (diagnosi)

Il referto anatomopatologico delle biopsie mammarie pre-TSP deve comprendere:

l'istotipo;

il grado nucleare o il grado istologico;

i risultati delle determinazioni di ER, PgR, MIB-1 e HER-2, utilizzando metodiche immunoistochimiche ed eventualmente ISH per HER-2.

Statement 3 (campione chirurgico)

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Il campione chirurgico post-TSP, deve essere orientato e inviato immediatamente al servizio di Anatomia Patologica o, in alternativa, chinato in sala operatoria, sezionato secondo il protocollo concordato con il patologo, conservato in adeguato contenitore con un volume di formalina neutra tamponata al 4% pari a 3-5 volte il volume del campione ed inviato entro le 24 ore.

La richiesta di esame istologico, oltre alle informazioni anagrafiche, deve chiaramente comprendere i dettagli della neoplasia pre- e post-TSP (dimensioni, sede) e della TSP effettuata (tipo, farmaci utilizzati, durata, risposta clinica e strumentale).

Statement 4 (macroscopica campione chirurgico)

Il campione chirurgico giunto a fresco nei laboratori di Anatomia Patologica deve essere chinato (particolarmente nelle quadrantectomie e nelle mastectomie con risparmio di cute e capezzolo) e, successivamente, tagliato in sezioni di 5-6 mm di spessore massimo. Il tempo di fissazione in formalina neutra tamponata al 4% deve essere compreso tra 24 e 72 ore.

Statement 5 (macroscopica campione chirurgico)

All'atto del campionamento, la descrizione macroscopica deve comprendere le dimensioni del pezzo chirurgico, le dimensioni della neoplasia o dell'area fibro-mixoide esito della TSP e le distanze di questa (neoplasia o area fibro-mixoide) da tutti i margini di resezione chirurgica.

Statement 6 (macroscopica campione chirurgico)

Il campionamento del pezzo chirurgico deve prevedere un numero di prelievi seriati sulla neoplasia o sull'area fibro-mixoide adeguato alle dimensioni della stessa (circa 1 prelievo ogni cm di asse maggiore); è necessario, inoltre, un esteso campionamento dei margini chirurgici (soprattutto quelli più vicini). L'utilizzo di macrosezioni è da considerare.

I linfonodi ascellari di diametro > 5 mm devono essere sezionati lungo l'asse trasversale con sezioni di circa 2 mm di spessore ed inclusi in toto.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Statement 7 (referto anatomopatologico)

Il referto anatomopatologico relativo al campione chirurgico post-TSP deve comprendere: dimensioni della neoplasia infiltrante residua, tipo istologico, grado istologico, presenza di invasione vascolare neoplastica, cellularità della neoplasia residua, presenza di necrosi, presenza di focolai di carcinoma in situ, stato linfonodale, espressione di ER e PgR, attività proliferativa mediante Mib-1, stato di HER-2 (IHC ed eventuale ISH). La definizione del grado di risposta definito sec. TNM o UICC dovrebbe essere riportato.

Qualora non vi siano focolai residui di carcinoma invasivo l'area di regressione fibrosa deve essere misurata tenendo conto anche dell'eventuale posizionamento dei reperi pre-operatori. L'utilizzo di anticorpi anti-CK può essere utile per confermare l'assenza di tumore residuo e la risposta patologica completa (pCR).

Statement 8 (referto anatomopatologico)

Dimensioni della neoplasia residua

Se sono presenti foci multipli residui separati da stroma lasso fibro-elastotico o mixoide con eventuale presenza di foci di necrosi, si considerano le dimensioni di tutta l'area interessata dai foci neoplastici residui.

Statement 9 (referto anatomopatologico)

Tipo istologico

La TSP può far acquisire ad un carcinoma duttale infiltrante un pattern a fila indiana simil-carcinoma lobulare infiltrante. In questi casi può essere utile la reazione con anticorpo anti caderina-E a conferma dell'istotipo.

Statement 10 (referto anatomopatologico)

Grado istologico

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Nei casi di risposta patologica parziale (pPR) non deve essere valutato e si considera il grado istologico specificato sulla biopsia mammaria pre-TSP.

Il grado istologico deve essere valutato solo nei casi di assenza di risposta patologica (pNR).

Statement 11 (referto anatomopatologico)

Presenza di invasione vascolare neoplastica

Anche dopo TSP è un fattore predittivo di recidiva loco-regionale e deve essere segnalata come “focale” o “diffusa”.

Statement 12 (referto anatomopatologico)

Cellularità della neoplasia residua

E' espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibroso e valutata comparando il campione chirurgico post-TSP con le biopsie pre-TSP.

Se le biopsie pre-TSP non fossero disponibili, può essere espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibro-mixoido valutata nel campione chirurgico post-TSP.

Statement 13 (referto anatomopatologico)

Stato linfonodale

Debbono essere descritti e quantificati sia i linfonodi metastatici, sia quelli con aree di fibrosi o focolai di necrosi, sia quelli in cui i due tipi di reperti coesistono. Nei casi in cui non si evidenziano in EE cellule neoplastiche residue può essere indicato l'utilizzo di anticorpi anti-citocheratine (AE1/AE3 o CAM 5.2) a conferma diagnostica.

Statement 14 (referto anatomopatologico)

Espressione di ER e PgR, attività proliferativa mediante Mib-1, stato di HER-2

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER e di PgR, del Ki67 e sullo stato di HER-2 dopo TSP, questi parametri debbono essere determinati sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico dopo TSP con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR).

Statement 15 (referto anatomopatologico)

Il referto anatomopatologico deve essere completato con la stadiazione patologica secondo AJCC aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.

La risposta alla terapia può essere specificata come segue:

Per il tumore:

pCR: 1: assenza di neoplasia; 2: presenza di solo DCIS.

pPR: 1: <10% cellularità neoplastica; 2: 10-50% di cellularità neoplastica; 3: >50% di cellularità neoplastica (rispetto alle biopsie pre-TSP)

pNR: nessuna risposta alla TSP.

Per i linfonodi ascellari:

1: né metastasi, né fibrosi o aree mixoidi o necrosi.

2: assenza di metastasi, presenza di fibrosi o aree mixoidi o necrosi.

3: presenza sia di metastasi, sia di fibrosi o aree mixoidi o necrosi.

4: presenza di metastasi, assenza di fibrosi o aree mixoidi o necrosi.

Tali raccomandazioni sono state recepite quasi integralmente dal Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPAM) della SIAPEC-IAP che, nel 2013, ha redatto e pubblicato nel sito SIAPEC-IAP le seguenti raccomandazioni in materia.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

TERAPIA NEOADIUVANTE

VALUTAZIONE MACROSCOPICA E CAMPIONAMENTO

L'identificazione di una neoplasia dopo terapia neoadiuvante può essere assai difficoltosa qualora vi sia una risposta clinico-strumentale completa al trattamento. Altamente raccomandabile pertanto, prima di iniziare una terapia neoadiuvante, che la lesione in oggetto venga marcata (clip metallica o tatuaggio cutaneo) in modo da renderne possibile la successiva localizzazione. In assenza di marcatura indispensabili i dati radiologici (in particolare RM).

Tenendo in debito conto il tipo di risposta alla terapia, le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le comuni quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie (vedi sopra).

A) Qualora la neoplasia sia ancora visibile (risposta patologica assente) si procede secondo le indicazioni usuali per lesione maligna.

B) Nei casi di risposta clinico-strumentale parziale il residuo di malattia può apparire nodulare, parzialmente sclerotico, o a focolai multipli che contornano un'area edematosa e/o sclerotica. Alla palpazione i residui neoplastici hanno consistenza soffice.

Vanno descritte, misurate e campionate tutte le lesioni evidenti: se il residuo è inferiore a cm 3 va incluso in toto, se superiore a cm 3 viene consigliato ampio campionamento (possibilmente con inclusione in toto dell'area sospetta). Occorre sempre registrare la distanza dai margini chirurgici di resezione.

C) Nei casi con risposta clinico-strumentale completa l'identificazione del letto tumorale può essere difficoltosa. Di solito non si riconoscono noduli, ma piuttosto un'area a contorni mal definiti, centralmente di aspetto edematoso e/o fibroso. È quindi necessario il campionamento di tutta la zona individuata, previa sua misurazione nelle due dimensioni, con sezioni contigue di 3-5 mm.

In caso di posizionamento di repere va analogamente prelevata tutta l'area adiacente a esso. Utile ricordare che le microcalcificazioni associate alla neoplasia non scompaiono dopo chemioterapia, pertanto anche la radiografia del pezzo operatorio può facilitare il riconoscimento dell'area da campionare. In assenza di repere è altamente raccomandabile effettuare i prelievi con l'ausilio di radiogrammi (calcificazioni) o sulla scorta dei dati RM pre- e post-terapia.

Per lesioni multifocali la procedura del campionamento deve essere eseguita su tutte le aree individuate. In ogni caso vanno prelevati i margini tra lesione residua ed il parenchima adiacente ad essa.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Se presente, campionare la cute sovrastante il letto tumorale in caso di risposta clinico-strumentale completa o sovrastante la neoplasia in caso di risposta patologica assente o risposta clinico-strumentale parziale, effettuando, se possibile, sezioni in continuità con la neoplasia.

REFERTAZIONE MICROSCOPICA

POST CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE o TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA (TSP)

Sull'agobiopsia che precede il trattamento chemioterapico neoadiuvante o TSP vanno riportati:

1. Numero di frustoli diagnostici
2. Istotipo
3. Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare)
4. Presenza o assenza di invasione vascolare
5. Presenza di carcinoma in situ
6. ER, PgR, Ki-67 ed HER2
7. In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica

Per il pezzo operatorio post-chemioterapia neoadiuvante o terapia sistemica primaria (TSP) la check-list diagnostica microscopica è sovrapponibile a quella per il carcinoma invasivo con le seguenti integrazioni ed indicazioni:

Dimensioni della neoplasia residua

In caso di mancata risposta patologica alla terapia la dimensione della neoplasia ed il quadro istologico risultano pressochè inalterati.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

In caso di risposta patologica parziale, le modificazioni istologiche possono essere di grado variabile; la maggior parte dei carcinomi mostra una ridotta cellularità, con nidi di cellule neoplastiche più o meno cellulari sparsi nel contesto del letto tumorale. Spesso gli unici residui neoplastici si possono riscontrare negli spazi linfatici. È importante segnalare quest'ultimo aspetto poiché è associato ad un maggior rischio di recidiva.

Nel caso di una risposta patologica completa il quadro morfologico è caratterizzato da tessuto connettivo edematoso, vascolarizzato, con flogosi cronica ed infiltrato macrofagico. Nei casi più difficili l'uso della colorazione immunistochemica con anticorpi antipancitocheratina è utile per differenziare gli istiociti da eventuali cellule epiteliali maligne residue.

Solitamente le forme di carcinoma in situ appaiono più resistenti alla terapia e quindi focolai possono essere riscontrati anche in assenza di una componente invasiva.

Se sono presenti foci invasivi multipli residui separati da stroma lasso fibro-elastotico o mixoide con eventuale presenza di foci di necrosi, si considerano le dimensioni di tutta l'area interessata dai foci neoplastici residui. Qualora non vi siano focolai residui di carcinoma invasivo l'area di regressione fibrosa deve essere misurata tenendo conto anche dell'eventuale posizionamento dei reperi pre-operatori. L'utilizzo di anticorpi anti-CK può essere utile per confermare l'assenza di tumore residuo e quindi una risposta patologica completa (pCR).

Cellularità della neoplasia residua

E' espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibroso e valutata comparando il campione chirurgico post-TSP con le biopsie pre-TSP.

Se le biopsie pre-TSP non fossero disponibili, può essere espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibro-mixoide valutata nel campione chirurgico post-TSP.

Per una descrizione dettagliata e per il calcolo della cellularità residua, fare riferimento al sito web

http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

Stato linfonodale

I linfonodi mostrano in genere ampie aree di fibrosi, associate o meno a focolai di necrosi, e abbondante infiltrato macrofagico. Queste modificazioni istologiche sono da interpretare come la risposta, indotta dalla terapia, da parte della malattia metastatica. Tuttavia la risposta completa della metastasi linfonodale può non lasciare un' evidenza istologica.

Debbono essere descritti e quantificati sia i linfonodi metastatici, sia quelli con aree di fibrosi o focolai di necrosi, sia quelli in cui i due tipi di reperti coesistono. Nei casi in cui non si evidenziano in E&E cellule neoplastiche residue può essere indicato l'utilizzo di anticorpi anti-citocheratine (AE1/AE3 o CAM 5.2) a conferma diagnostica di eventuali micrometastasi o cellule tumorali isolate residue.

Espressione di ER e PgR, Ki67 e stato di HER-2

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR, e Ki-67 e sullo stato di HER2 dopo TSP, questi parametri debbono essere determinati nuovamente sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico dopo TSP con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR).

STADIAZIONE

Il referto anatomopatologico deve essere completato con la stadiazione patologica secondo TNM VII edizione 2010 aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.

REFERTO SULLA RISPOSTA TUMORALE

Sono stati pubblicati vari sistemi di grading per valutare la risposta neoplastica alla terapia neoadiuvante o TSP e attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico.

Di seguito viene proposto il sistema recentemente elaborato da Pinder et al. che è stato adottato dalle Linee Guida Europee 2012.

Risposta tumorale

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

1. Risposta tumorale completa suddivisa in:

i) assenza di carcinoma residuo

ii) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.

2. Risposta parziale alla terapia suddivisa in:

i) minimo residuo neoplastico (< 10% della totale area neoplastica)

ii) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10–50% della neoplasia

iii) residuo neoplastico > 50% del tumore, e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.

3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.

2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un down-staging legato alla chemioterapia neo-adiuvante.

3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 16

RMN

Tecnica e metodologia (RM con MdC)

Timing:

A) Onde ridurre il più possibile il rischio di falsi positivi, nelle donne fertili si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con MdC nella seconda settimana del ciclo mestruale ovvero dal 7° al 14° giorno dall'inizio delle mestruazioni (anche in caso di uso di contraccettivi orali).

B) In caso di terapia sostituiva postmenopausale si raccomanda l'esecuzione della RM mammaria con MdC dopo 2-3 mesi dalla sospensione del trattamento. Deroghe a tali raccomandazioni sono possibili nei casi ritenuti urgenti.

Requisiti hardware necessari:

A) Magneti con intensità di campo ≥ 1 Tesla (meglio se ≥ 1.5 T) e gradienti ≥ 20 mT/m.

B) Bobine dedicate bilaterali, meglio se multicanale.

C) Iniettore automatico a doppia siringa (MdC e fisiologica).

Protocollo di imaging minimo.

A) Studio morfologico bilaterale (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) con almeno una sequenza ad alto contrasto (T2-pesata, STIR o SPIR) e piano di scansione scelto dall'operatore.

B) Sequenza dinamica bilaterale (ad eccezione dei casi di pregressa mastectomia) bi- o tridimensionale T1-pesata con o senza saturazione del grasso, con spessore di strato consigliato ≤ 2 mm, risoluzione spaziale nel piano ≤ 1.5 mm² (meglio se ≤ 1 mm²), risoluzione temporale ≤ 120 s, piano di scansione scelto dall'operatore.

Tecniche complementari. Tecniche non ancora validate su larga scala quali la spettroscopia protonica, l'imaging pesato in diffusione e la perfusione, sono da considerarsi complementari e non sostitutive del protocollo minimo.

Mezzo di contrasto. Chelati del Gadolinio (Gd) 0.5 molari alla dose standardizzata di 0.1 mmol/kg, pari a 0.2 ml/kg (ad esempio, 14 ml in donne con peso di circa 70 kg) con velocità di iniezione di 2 ml/s e flushing di soluzione fisiologica (20 ml a 2 ml/s).

Post processing.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

A) Sottrazione temporale (immagine postcontrasto meno immagine precontrasto), obbligatoria in caso di sequenza dinamica senza soppressione del grasso.

B) Analisi dinamica condotta mediante posizionamento di ROI (plurime se possibile) nel contesto delle aree di maggiore enhancement di ciascuna delle formazioni evidenziate (con eventuale utilizzo di soft ware dedicati ufficialmente approvati), obbligatoria in caso di formazioni con enhancement con diametro ≥ 5 mm.

Interpretazione. Si raccomanda l'utilizzo di sistemi standardizzati di interpretazione, quali l'MRI BI-RADS lexicon e lo score di Fischer-Baum.

Documentazione. Si consiglia di allegare al referto e all'eventuale CD, una selezione di immagini che documentino ciò che viene descritto nel corpo del referto stesso.

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****ALLEGATO 17****Test Genetico**

Per la esecuzione del test viene eseguito un prelievo di circa 15 cc. di sangue venoso periferico. Viene estratto, amplificato e sequenziato il DNA della linea “germinale” (DNA presente nei linfociti). A seconda del quadro clinico presente nel soggetto da esaminare viene studiata la intera sequenza dei geni potenzialmente coinvolti mediante sequenziamento diretto (metodo Sanger). Data la complessità (numero degli esoni) dei geni da esaminare, lo studio della sequenza è piuttosto lungo. Una piccola percentuale di mutazioni presenti in alcune famiglie è dovuta a un ampio “riarriangiamento” genetico ed è studiabile con una seconda metodica chiamata MLPA.

Attualmente i tempi medi di attesa del risultato sono di circa 7-8 mesi per *BRCA1/2* nei casi standard, in caso di urgenza (*ad esempio test necessario per decidere il tipo di intervento chirurgico o eventuale terapia*) il test può essere eseguito secondo una procedura accelerata (solo su indicazione del consulente) in meno di un mese.

Nei casi in cui si cerchi in un consanguineo un difetto già noto nella famiglia (*test mirato*), il test è limitato allo studio della sequenza alterata già individuata ed il tempo di attesa è di circa 1 mese.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 18

TEST DEI 6 MINUTI

DATA					
LUNGHEZZA PERCORSO					
TEMPO IMPIEGATO					
FREQUENZA CARDIACA					
FREQUENZA RESPIRATORIA					
PRESSIONE ARTERIOSA					

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****Scala di disabilita' di ricci**

Questo documento contiene la scala di disabilita' da edema di Ricci, il modulo per compilare l'indice di disabilita' di ricci necessario a compilare la scala, le domande per costruire l'Indice di disabilita', le regole per compilare il tutto.

Scala di disabilita' da edema (Ricci 2008)

GRADO	DEFINIZIONE	DESCRIZIONE
0	Assenza di disabilita'	Il malato presenta un valore di disabilita' medio ottenuto con la Checklist compreso tra 0,0 e 0,5.
1	Disabilita' lieve	Il malato presenta un valore di disabilita' medio ottenuto con la Checklist compreso tra 0,6 e 1,5.
2	Disabilita' moderata	Il malato presenta un valore di disabilita' medio ottenuto con la Checklist compreso tra 1,6 e 2,5.
3	Disabilita' grave	Il malato presenta un valore di disabilita' medio ottenuto con la Checklist compreso tra 2,6 e 3,5.
4	Disabilita' completa	Il malato presenta un valore di disabilita' medio ottenuto con la Checklist compreso tra 3,6 e 4,0.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

		0	1	2	3	4
1	d430 Sollevare e trasportare oggetti					
2	d440 Uso fine della mano					
3	d470 Usare un mezzo di trasporto					
4	d510 Lavarsi					
5	d520 Prendersi cura di singole parti del corpo					
6	d540 Vestirsi					
7	d630 Preparare pasti					
8	d640 Fare i lavori di casa					
9	d650 Prendersi cura degli oggetti della casa					
10	d710-750 Interazioni interpersonali					
11	d760 Relazioni familiari					
12	d770 Relazioni intime					
13	d840-850 Lavoro ed impiego					
14	d920-950 Ricreazione e tempo libero, spiritualità, cittadinanza					
	TOTALE					
	VALORE MEDIO	SCALA:				
	VALORE MASSIMO					



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

	Categorie	0	1	2	3	4
1	D430 Sollevare e trasportare oggetti	Sollewa un peso di 10 kg di almeno 90 cm o dal tavolo?	E' in grado di sollevare per almeno 5 volte la borsa della spesa da terra al tavolo?	Sollewa un peso di 5 kg di almeno 90 cm o solleva la borsa della spesa di pari peso dal tavolo?	Sollewa un peso di 1 kg di almeno 90 cm o solleva una bottiglia d'acqua dal tavolo?	Sollewa un peso di 250 gr per almeno 90 cm o solleva un bicchiere d'acqua dal tavolo?
2	D440 Uso fine della mano	Raccoglie una moneta o un ago da cucito?	Si allaccia i bottoni della camicia?	Allaccia agevolmente i lacci delle scarpe?	Si allaccia agevolmente orecchini, collane, bracciali ecc?	Apri agevolmente porte e finestre?
3	D470 Usare un mezzo di trasporto	Guida l'automobile su strade con grande traffico?	Guida l'automobile a lungo al pari di prima che il linfedema insorgesse?	Guida l'automobile?	Utilizza i mezzi pubblici?	Utilizza l'automobile come passeggero?
4	D510 Lavarsi	Si lava ed asciuga i capelli?	Si lava agevolmente i piedi?	Si lava agevolmente le zone perineali?	Riesci a fare la doccia o la vasca agevolmente?	Riesce a lavarsi le mani in ogni occasione?
5	D520 Prendersi cura di singole parti del corpo	E' in grado di farsi le manicure?	E' in grado di prendersi cura dei piedi?	E' in grado di prendersi cura (truccarsi ed altro) del viso/farsi la barba?	E' in grado di acconciarsi la capigliatura a piacere?	E' in grado di stendere la crema idratante sui suoi arti?
6	D540 Vestirsi	E' in grado di indossare calzature di qualsiasi tipo e modello?	E' in grado di indossare e togliere agevolmente le calze?	Sceglie ed indossa la biancheria a piacere?	Sceglie indumenti idonei alla condizione sociale e/o climatica?	E' in grado di indossare e togliersi qualsiasi indumento?
7	D630 Preparare pasti	Prepara un pasto caldo con portate diverse per più persone invitate?	Prepara un pasto caldo con portate diverse per più persone?	Prepara un pasto caldo con portate diverse per se stesso?	Prepara un pasto caldo per se stesso?	Prepara uno spuntino per se stesso?
8	D640 Fare i lavori di casa	Lava i vetri di casa con le stesse modalità che usava prima che il linfedema insorgesse?	Stira il bucato di casa con le stesse modalità che usava prima che il linfedema insorgesse?	Lava abitualmente i pavimenti e passa l'aspirapolvere?	Lava comunemente i piatti e pentole, magari prima di metterle nella lavastoviglie?	Spolvera tutte le superfici piane della sua abitazione?
9	D650 Prendersi cura degli oggetti della casa	Fa manutenzione abituale della casa e/o delle autovetture?	Fa giardinaggio e/o manutenzione degli indumenti della famiglia?	Si prende cura degli elettrodomestici?	Si prende cura abitualmente degli animali domestici?	Si prende cura abitualmente delle piante da appartamento?
10	D710-750 Interazioni interpersonali	Entra in contatto (temporaneamente) con estranei autorevoli?	Entra in contatto con estranei per costruire relazioni durature nel tempo (nuove amicizie, relazioni professionali)?	Crea e/o mantiene relazioni formali con persone di uguale grado e posizione sociale?	Crea o mantiene comunemente relazioni informali con amici, vicini di casa, conoscenti, coinquilini?	Entra in contatto (temporaneamente) con estranei per chiedere informazioni o altro?
11	D760 Relazioni familiari	Crea o mantiene relazioni familiari con i parenti?	Crea o mantiene relazioni familiari con cognati?	Crea o mantiene relazioni familiari con fratelli?	Crea o mantiene relazioni familiari con genitori?	Crea o mantiene relazioni familiari con i figli?



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

12	D770 Relazioni intime	Crea o mantiene relazioni interpersonali (sessuali, romantiche ecc) con un partner occasionale?	Crea o mantiene relazioni di natura sessuale con altro partner?	Crea o mantiene relazioni di natura sessuale con il partner (coniuge o altro ma costante)?	Crea o mantiene relazioni interpersonali romantiche con altro partner?	Crea o mantiene relazioni di natura romantica con il partner (coniuge o altro ma costante)?
13	D840-850 Lavoro ed impiego	E' in grado di sostenere un colloquio/prova per migliorare il livello lavorativo?	E' in grado di assumere nuovi incarichi nel lavoro?	Mantiene l'impegno personale (attaccamento coinvolgimento) a lavoro?	Mantiene i ritmi e tempi di lavoro richiesti?	Ha mantenuto il proprio lavoro?
14	D920-950 Rекреazione, tempo libero, spiritualità, cittadinanza	Crei o mantieni rapporti formali con associazioni (culturali, religiose, ordini professionali ecc)?	Crei o mantieni rapporti informali con associazioni di tuo interesse (centri sociali, gruppi etnici)?	Hai modificato (tipologia, durata, frequenza) i tuoi interessi (culturali, sportivi, viaggi ecc)?	Mantieni interessi culturali, sportivi, viaggi ecc?	Partecipi a riunioni informali nell'ambito della tua socialità e religione?

REGOLE PER INDICE DI DISABILITA'

REGOLE PER LA COMPILAZIONE DELL'INDICE DI DISABILITÀ DI RICCI (RDI)	
1	La disabilità valutata interessa l'individuo nella sua globalità e non rilevazioni specifiche per l'arto colpito.
2	La disabilità valutata non rileva il funzionamento dell'individuo nella fase riabilitativo-terapeutica del bendaggio multistrato, ma dell'individuo nel suo vivere abituale, eventualmente con indosso la guaina elastocompressiva.
3	Il questionario prevede la valutazione di 14 ITEMS con riferimento a capitoli dell'ICF relativi a attività (esecuzione di un compito o di una azione) e partecipazione (il coinvolgimento in una situazione di vita) verificando quest'ultima: ciò che l'individuo svolge nella vita quotidiana
4	Ogni item presenta un gruppo di 5 quesiti indaganti attività e partecipazione del capitolo ad esempio mobilità o cura della persona, interazioni ecc.; all'azione più semplice è attribuito valore 4, alla più complessa valore 0
5	La somministrazione dei quesiti segue una sequenza che progredisce da una compromissione massima di grado 4 alle compromissioni di grado minore
6	Il grado 0 di compromissione viene così valutato: valore 0 con risposta positiva al quesito, valore 1 con risposta negativa al quesito
7	Un item non applicabile o non valutabile assume valore di 0
8	La somma matematica dei valori numerici attribuiti ad ogni item fornisce il valore dell'INDICE DI DISABILITÀ (DI).
9	Il DI diviso per i 14 items fornisce la DISABILITÀ MEDIA
10	Il valore di DISABILITÀ MEDIA indica la disabilità dell'individuo. Questo va riportato sulla SCALA DI DISABILITÀ approssimandolo per eccesso o per difetto al valore compiuto più prossimo: da 0,0 a 0,5 si approssima a 0; da 0,6 a 1 si approssima ad 1.
11	Il valore di DISABILITÀ MASSIMA viene indicata per evidenziare il grado massimo di disabilità e la componente interessata



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

FUNCTIONAL INDEPENDENCE MEASURE

L I V E L L I	7 AUTOSUFFICIENZA COMPLETA 6 Autosufficienza con adattamenti	SENZA ASSISTENZA		
	NON AUTOSUFFICIENZA PARZIALE 5 Supervisione – Predisposizioni/adattamenti 4 Assistenza minima (soggetto => 75%) 3 Assistenza moderata (soggetto => 50%)	A S S I S T E N Z A		
	NON AUTOSUFFICIENZA COMPLETA 2 Assistenza intensa (soggetto => 25%) 1 Assistenza totale (soggetto => 0%)			
CURA DELLA PERSONA				
A.	Nutrirsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B.	Rassettersi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C.	Lavarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.	Vestirsi dalla vita in su	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E.	Vestirsi dalla vita in giù	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F.	Igiene perineale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CONTROLLO SFINTERI				
G.	Vescica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H.	Alvo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOBILITA' (trasferimenti)				
I.	Letto-sedia-carrozzina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J.	W.C.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
K.	Vasca o doccia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LOCOMOZIONE				
L.	Cammino, carrozzina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M.	Scale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMUNICAZIONE				
N.	Comprensione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
O.	Espressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAPACITA' RELAZIONALI/COGNITIVE				
P.	Rapporto con gli altri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q.	Soluzione di problemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R.	Memoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTEGGIO TOTALE FIM		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

**SF 36 QUESTIONNAIRE
QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE**

Codice del paziente _____

1. In generale, direbbe che la sua salute è:

(indichi una casella)

Eccellente Molto buona Buona Passabile Scadente **2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora la sua salute in generale?**

(indichi una casella)

- Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa
- Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa
- Più o meno uguale rispetto ad un anno fa
- Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa
- Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività' che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

Se SI, fino a che punto?

(indichi per ogni domanda il numero 1,2 o 3)

	Si , mi limita parecchio	Si, mi limita parzialmente	No, non mi limita per nulla
a) Attività' fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
b) Attività' di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta.	1	2	3
c) Sollevare o portare le borse della spesa.	1	2	3
d) Salire qualche piano di scale.	1	2	3
e) Salire un piano di scale.	1	2	3
f) Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi.	1	2	3
g) Camminare per un chilometro.	1	2	3
h) Camminare per qualche centinaia di metri.	1	2	3
i) Camminare per circa cento metri.	1	2	3
j) Farsi il bagno o vestirsi da soli.	1	2	3



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	Si	No
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività'.	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto.	1	2
c. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività'	1	2
d. Ha avuto difficoltà' nell'eseguire il lavoro o altre attività' (ad esempio ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale sentirsi depresso o ansioso) ?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	Si	No
Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività'	1	2
Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte ?

(indichi una casella)

Per nulla Leggermente Un po' Molto Moltissimo

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(indichi una casella)

Per nulla Molto lieve Lieve Moderato Forte Molto forte

8. Nelle ultime 4 settimane in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(indichi una casella)

Per nulla Molto poco Un po' Molto Moltissimo



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 19

INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sottoelencati devono essere soddisfatti per almeno il 50% per ottenere l'accreditamento definitivo. I parametri indicati come desiderabili costituiscono un obiettivo di qualità non obbligatorio verso cui ogni centro dovrebbe tendere.

Bassa complessità

- Le mammografie ripetute per inadeguatezza tecnica devono essere < 3% del totale (desiderabile < 1%) (5,9).
- È desiderabile che la quota di tumori mammari individuati allo screening con stadio alla diagnosi \geq II sia < 30% per il primo round di screening e < 25% per i controlli successivi (5,9).
- Il tempo che intercorre tra il primo esame diagnostico ed completamento dell'accertamento definitivo deve essere < 2 settimane in almeno il 80% dei casi.
- Il tempo che intercorre tra il primo controllo di screening ed l'effettuazione degli approfondimenti diagnostici deve essere \leq 20 giorni in almeno il 90% dei casi (desiderabile \leq 11 giorni nel 90% dei casi) (9).
- La quota di pazienti perse al follow-up deve essere < 5%.
- Per l'attività di diagnostica senologica l'incidenza proporzionale di carcinomi di intervallo (CI) per biennio deve essere < 40%. Il tasso di CI classificati ad una revisione successiva come "errori di screening" deve essere < 20%. E' desiderabile la raccolta delle informazioni relative allo stadio alla diagnosi dei CI. E' desiderabile che vengano effettuate attività di AUDIT (5,7).

Alta complessità

Debbono essere soddisfatti i criteri del I livello:

- Il numero di sessioni diagnostiche necessarie per l'accertamento definitivo (screening incluso) deve essere \leq 3 in almeno il 85% dei casi (desiderabile 95%)
- La quota di approfondimenti diagnostici preoperatori secondo lo schema del "triplo esame" deve essere di almeno il 70%
- La quota di pazienti con tumore mammario che ottengono una diagnosi non-chirurgica con FNAC e/o CB o VABB deve essere di almeno il 70% (desiderabile > 80% (6) o > 90% (4)).
- La quota di pazienti con diagnosi di discariocinesi mammaria che hanno eseguito FNAC o CB preoperatoria deve essere di almeno il 90% (5).
- Il rapporto lesioni benigne/lesioni maligne accertate con citologia e/o microistologia istologia deve essere \leq 1/1 (desiderabile \leq 1/2) (6).
- Il rapporto lesioni benigne/lesioni maligne accertate con biopsia escissionale deve essere \leq 1/2 (desiderabile < 1/4) (5).
- La quota di pazienti con reperti mammografici e /o ecografici sospetti o suggestivi di malignità (BI-RADS 4-5) risultate positive all'accertamento diagnostico definitivo (C5/B5) deve essere di almeno il 60%.

INDICATORI PER LA CITOLOGIA (RICHIESTI PER I CENTRI CHE ESEGUONO AGOASPIRATI ECOGUIDATI)

- La quota di prelievi citologici guidati dall'imaging non soddisfacenti (C1) deve essere < 25% (desiderabile < 15%) (5,6).
- La quota di prelievi citologici guidati dall'imaging non soddisfacenti (C1) per le lesioni con diagnosi finale di malignità deve essere < 10 % (desiderabile < 5%).
- La quota di lesioni maligne clinicamente occulte operate con diagnosi citologica preoperatoria (C5) deve essere > 70%.
- La sensibilità assoluta dei risultati citologici C5 deve essere di almeno il 60% (desiderabile > 70%).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

INDICATORI PER LA MICROISTOLOGIA (RICHIESTI PER I CENTRI CHE ESEGUONO CORE BIOPSIES E/O VACUUM-ASSISTED BREAST BIOPSIES)

- La quota di CB con risultato insufficiente deve essere < 20% (desiderabile < 10%) .
- Il tasso di CB non adeguati (miss rate) deve essere < 5% (desiderabile < 2%) .
- La quota di CB ad "alto rischio" (es. ADH, LN) risultate maligne alla biopsia chirurgica deve essere < 25% (desiderabile < 10%).
- La quota di CB con risultato di non invasività invasive alla biopsia chirurgica deve essere < 15% (desiderabile < 5%).
- La quota di lesioni maligne clinicamente occulte operate con diagnosi microistologica preoperatoria (B5) deve essere > 70%.
- La sensibilità assoluta dei risultati microistologici B5 deve essere di almeno il 70% (desiderabile > 80%).

Fase riabilitativa

Indicatori di qualità dell'assistenza in fase acuta

CRITERIO	INDICATORE	STANDARD REGIONALE	DATO
Compliance	% di pazienti sottoposte a mastectomia e/o linfadenectomia presi in carico su richiesta dell'U.O. per acuti	90%	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza in cartella clinica di valutazione funzionale • Dimostrazione di avvenuta somministrazione e spiegazione opuscolo

Indicatori di qualità dell'assistenza in fase post-acuta (entro 3-4 settimane dopo l'intervento)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

CRITERIO	INDICATORE	STANDARD REGIONALE	DATO
Compliance	% di pazienti sottoposte a mastectomia e/o linfadenectomia che ricevono una valutazione ambulatoriale da parte dello specialista fisiatra entro 30gg dall'intervento su richiesta dello specialista oncologo/chirurgo e/o del MMG	90%	registrazione della visita ambulatoriale o in prosecuzione di ricovero

Indicatori di qualità dell'assistenza in fase sub-acuta (entro 6 mesi dopo l'intervento)

CRITERIO	INDICATORE	STANDARD REGIONALE	DATO
Compliance	% di pazienti sottoposte a mastectomia e/o linfadenectomia che ricevono una valutazione ambulatoriale da parte dello specialista fisiatra entro 6 mesi dall'intervento su richiesta dello specialista oncologo/chirurgo e/o del MMG	90%	registrazione della visita ambulatoriale

Indicatori di qualità dell'assistenza in fase cronica

(entro 6-12 mesi dopo l'intervento chirurgico Oppure entro 3 mesi dall'avvio di un trattamento chemioterapico o radiante)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

CRITERIO	INDICATORE	STANDARD REGIONALE	DATO
Compliance	% di pazienti sottoposte a mastectomia e/o linfadenectomia che ricevono una valutazione ambulatoriale da parte dello specialista fisiatra entro 6-12 mesi dall'intervento o entro 3 mesi dall'avvio di trattamento chemioterapico o radiante su richiesta dello specialista oncologo/chirurgo e/o del MMG	90%	registrazione della visita ambulatoriale

Indicatori di qualità dell'assistenza in fase cronica (da 12 mesi post-intervento in poi)

a seguito di diagnosi di complicanze e prescrizione del MMG o Specialista.

CRITERIO	INDICATORE	STANDARD REGIONALE	DATO
Compliance	% di pazienti che ricevono una valutazione ambulatoriale da parte dello specialista fisiatra a seguito di prescrizione del MMG o specialista per insorgenza complicanze	90%	registrazione della visita ambulatoriale



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1.12 Bibliografia

1. Ellis IO, Bartlett J, Dowsett M, Humphreys S, Jasani B, Miller K, Pinder SE, Rhodes A, Walzer R. Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 2004, 57:233-237
2. EUREF Certification Protocol. European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services, 2001
3. EUSOMA. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R et al on behalf of EUSOMA. Position Paper. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *European Journal of Cancer*, 2007; 43: 660-675
4. EUSOMA. Position Paper. The requirements of a specialist breast unit. *European Journal of Cancer*, 2000; 36:2288-2293
5. EUSOMA. Perry NM on behalf of EUSOMA Working Party. Multi-disciplinari aspects of quality assurance in the diagnosis of breast disease. Revised version of the original EUSOMA Position paper published in 2001. (*European Journal of Cancer*, 2001; 37:159-172)
6. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit: position paper. *Eur J Cancer* 2002; 36: 2288-93. Revised version published in N. Perry, M. Broeders et al. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.*, 4th ed. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities 2006
7. EUSOBI. Wallis M, Tarvidon A, Helbich Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* (2007) 17:58-588
8. GISMa. Ciatto S, Giorni D, Naldoni C et al. I carcinoma intervallo quail indicatori di performance di un programma di screening. Modalità e standard per la valutazione
9. Documento congiunto GISMa – SIRM. Naldoni C, Putrella M, Ciatto S e Frigerio A per il GISMa, Giuseppetti G, Del Favero C, Saguatti G, Chersevani R e Panizza P per il SIRM. Lo screening mammografico organizzato: esigenze dei radiologi coinvolti nello screening ed esigenze del programma di screening nei confronti dei radiologi
10. GISMa. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. Operative Report. A cura di Giordano L, Giorni D, Frigerio A et al. E il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISMa
11. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BIRADS@Atlas) Reston, VA:American College of Radiology 2003
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al: Twenty-year follow up of a randomized study comparino breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232, 2002
13. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241, 2002
14. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977, 2004
15. Smith JE, Ross GM: Breast radiotherapy after lumpectomy. No longer always necessary. *N Engl J Med* 351:1021-1023, 2004
16. Recht A, Edge SB, Solin JL, et al for the American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539-1569, 2001


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

17. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl EA: Systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 42:532-545, 2003
18. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with cancer. *N Engl J Med* 337:956-962, 1997
19. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641-1648, 1999
20. Whelan TJ, Julian J, Wrigh J, et al: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18:1220-1229, 2000
21. Van de Steene J, Soete G, Storme G: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 55:263-272, 2000
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1757-1770, 2000
23. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al: Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 83b and 82c randomised trials. *Lancet* 354:1425-1430, 1999
24. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 328:1587-1591, 1993
25. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al: Outcome at 8 years following breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18:1668- 1675, 2000
26. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Schmid CH, et al: The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:291-299, 1997
27. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS: Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:979-985, 2003
28. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999
29. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al: Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 18: 2817-2827, 2000
30. National Institutes of Health Consensus Development Panel National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93:979-989, 2001
31. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional postmastectomy radiotherapy. *CMAJ* 170:1263-1273, 2004
32. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al: A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 797-804, 2004
33. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment on operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 21: 2660-2608, 2003


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

34. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 170:983-994, 2004
35. Buchholz TA, Strom EA, Perkins GH, McNeese MD: Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. *The Oncologist* 7:539-546, 2002
36. Tallet AV, Salem N, Moutardier V, et al: Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and aesthetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:136-142, 2003
37. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al: Recurrence rate after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiotherapy. *N Engl J Med* 345:1378-1387, 2001
38. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomised trial. *Ann Oncol* 12:997-1003, 2001
39. Fortin A, Dagnault A, Larochelle M, et al: Impact of locoregional radiotherapy in node-positive patients treated by breast-conservative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1013-1022, 2003
40. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients: 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 35:1320-1325, 1999
41. Noguchi M, Ohta N, Thomas M, et al: Risk of internal mammary lymph node metastases and its prognostic value in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 52:26-30, 1993
42. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in woman with ductal carcinoma in situ. An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 28:400-418, 2001
43. UK Coordinating Committee on Cancer Research Ductal Carcinoma in situ Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand Radiotherapy and tamoxifen in women completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362:95-102, 2003
44. Boyages J, Delaney G, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ. A Meta-Analysis. *Cancer* 85:616-628, 1999
45. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al: Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast. April 22-25, 1999, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 88:946-954, 2000
46. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U: Proceedings of the Consensus Conference on the role of the sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 94:2542-2551, 2002
47. Istituto Superiore di Sanità Gruppo di Studio "Assicurazione di Qualità in Radioterapia, Rapporto ISTISAN 02/20, 2002
48. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica: La Radioterapia dei Tumori della Mammella, Indicazioni e Criteri Guida, 33-48, 2005
49. Orecchia R, Luini A, Galimberti V, et al: IORT alone for cancer of the breast: the European Institute of Oncology experience. *Tumori, Suppl*, vol 4, 6: S59-S63, 2005
50. Francesco Giammarile, Naomi Alazraki, John N. Aarsvold, Riccardo A. Audisio, Edwin Glass, Sandra F. Grant, Jolanta Kunikowska, Marjut Leidenius, Valeria M. Moncayo, Roger F. Uren, Wim J. G. Oyen, Renato A. Valdés Olmos, Sergi Vidal Sicart- The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer - *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 34:2154-2159
51. G. Trifirò, L. Ravasi, G. Paganelli – Controlateral or bilateral lymph drainage revealed by breast lymphoscintigraphy – *Eur J Nucl Med Mol imaging* (2008) 35: 225-229



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

52. The American Society of Breast Surgeon -Consensus Statement on Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer, www.breastsurgeon.org/slnd.shtml, (2005)
53. Linee Guida FONCaM- Biopsia linfonodo sentinella, www.senologia.it/foncam, 2012
54. Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. Benson III, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, Alistair J. Cochran, Hiram S. Cody III, Stephen B. Edge, Sharon Galper, James A. Hayman, Theodore Y. Kim, Cheryl L. Perkins, Donald A. Podoloff, Visa Haran Sivasubramaniam, Roderick R. Turner, Richard Wahl, Donald L. Weaver, Antonio C. Wolff, and Eric P. Winer - American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2005) 23:7703-7720
55. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology BREAST CANCER 2009
56. 44° ASCO Annual Meeting Chicago 2008
57. AIMN -Raccomandazioni procedurali per la chirurgia radioguidata ver 02.2012-
http://www.aimn.it/?page_id=994
58. Gary H. Lyman, Sarah Temin†, Stephen B. Edge, Lisa A. Newman, Roderick R. Turner, Donald L. Weaver, Al B. Benson III, Linda D. Bosserman, Harold J. Burstein, Hiram Cody III, James Hayman, Cheryl L. Perkins, Donald A. Podoloff and Armando E. Giuliano. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* (2014) 32:1365-1384
59. Elif Hindie´, David Groheux1, Isabelle Brenot-Rossi, Domenico Rubello, Jean-Luc Moretti, and Marc Espie. The Sentinel Node Procedure in Breast Cancer: Nuclear Medicine as the Starting Point. *J Nucl Med* 2011; 52:405-414
60. David N. Krag, Takamaru Ashikaga, Seth P. Harlow, Joan M. Skelly, Thomas B. Julian, Ann M. Brown, Donald L. Weaver, Norman Wolmark, and for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Surgeon Training, Protocol Compliance, and Technical Outcomes From Breast Cancer Sentinel Lymph Node Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2009) 101 (19): 1356-1362 doi:10.1093/jnci/djp281 first published online August 24, 2009

Tecnica e metodologia (RM con Mdc)

62. American College of Radiology. ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS): breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003
63. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. In: Practice guidelines and technical standards 2004. Reston, VA, 2004
64. Baum F, Fischer U, Vosschenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002; 12:1087-1092
65. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part1. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007; 244:672-691
66. Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer*.2006; 106: 982-990

Sorveglianza delle donne ad alto rischio

67. National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Primary care. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Partial update. Draft consultation. May 2006. Available at <http://www.Nice.org.uk/download.aspx?o=317667>. Accessed 20 March 2007



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

68. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357:154-162
69. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HiBCRIT study): Interim results. *Radiology* 2007; 242: 698-715
70. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007; 17: 873-887
71. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al (for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group). American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 75-89

Stadiazione locale pre-trattamento chirurgico

72. Derloo E, Deterse JL, Rutgers E et al. Additional breast lesions in patients eligible for breast conserving therapy by MRI: Impact on preoperative management and potential benefit of computerized analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:1393-1401
73. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004; 14:1725-1731
74. Fischer U, Baum F, Luftner-Nagel S. Preoperative MR Imaging in patients with breast cancer: Preoperative staging, effects on recurrence rates, and outcome analysis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006, 14:351-362
75. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1295-303
76. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004, 183:1149-1157
77. Sardanelli F, Giuseppetti GM, et al. Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria. *Attualità in senologia*, N.53.2008

Valutazione dell'effetto della chemioterapia (CT) neoadiuvante

78. Belli P, Costantini M, Malaspina C et al. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 2006; 61:946-953
79. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83:67-76
80. Montemurro F, Martincich L, De Rosa G, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI and sonography in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer. *Eur Radiol* 2005; 15:1224-1233
81. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1774-1781
82. Pickles M., Martin Lowry et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91:1-10
83. Sardanelli F, Giuseppetti GM, et al. Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria. *Attualità in senologia*, N.53.2008

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE****Mammella trattata per carcinoma**

85. Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2002, 73:223-235
86. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007; 244:672-691
87. Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Schild HH, Kuhl CK. Breast MR imaging during or soon after radiation therapy. *Radiology*. 2003; 229:893-901
88. Seely JM, Nguyen ET, Jaff ey J. Breast MRI in the evaluation of locally recurrent or new breast cancer in the postoperative patient: Correlation of morphology and enhancement features with the BI-RADS category. *Acta Radiol* 2007 Jun 28; 1-8 [Epub ahead of print]
89. Sundararajan S, Tohno E, Kamma H, Ueno E, Minami M. Detection of intraductal component around invasive breast cancer using ultrasound: correlation with MRI and histopathological findings. *Radiat Med* 2006; 24:108-114

Carcinoma unknown primary (CUP) syndrome

90. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:1045-1053
91. Galimberti V, Bassani G, Monti S, et al. Clinical experience with axillary presentation breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88:43-47
92. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:411-415
93. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol* 2003; 13:2128-2132
94. Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S et al. MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *Eur Radiol*. 1999; 9:470-473

Mammella secernente

95. Daniel BL, Gardner RW, Birdwell RL, et al. MRI of intraductal papilloma of the breast. *Magn Reson Imaging* 2003; 21:887-892
96. Hirose M, Otsuki N, Hayano D, et al. Multi-volume fusion imaging of MR ductography and MR mammography for patients with nipple discharge. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5:105-112
97. Ishikawa T, Momiyama N, Hamaguchi Y, et al. Evaluation of dynamic studies of MR mammography for the diagnosis of intraductal lesions with nipple discharge. *Breast Cancer* 2004; 11:288-294
98. Nakahara H, Namba K, Watanabe R, et al. A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge. *Breast Cancer* 2003; 10:320-329
99. Orel SG, Dougherty CS, Reynolds , et al. MR imaging in patients with nipple discharge: initial experience. *Radiology* 2000; 216:248-254

Protesi

100. Azavedo E, Bone B. Imaging breast with silicone implants. *Eur Radiol* 1999; 9:349-355
101. Berg WA, Caskey CI, Hamper UM et al: Diagnosing breast implant rupture with MR imaging, US and mammography. *Radiographics* 1993; 13:1323-1336


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

102. Berg WA, Nguyen TK, Middleton MS et al. MR imaging of extracapsular silicone from breast implants: diagnostic pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:465-472
103. Middleton MS, Mc Namara MP. Breast implant classification with MR correlation. *Radiographics* 2000; 20:E1
104. Herborn CU, Marincek B, Erfmann D et al.. Breast augmentation and reconstructive surgery: MR imaging of implant rupture and malignancy. *Eur Radiol* 2002; 12:2198-2206
105. Sardanelli F, Giuseppetti GM, et al. Indicazioni alla risonanza magnetica mammaria. *Attualità in senologia*, N.53. 2008
115. *Phi X-A, Houssami N, Obdeijn IM, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, et al. Magnetic resonance imaging improve breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age C50 years: evidence from an individual patient data metaanalysis. *J Clin Oncol*. 2015; 33:349–56
116. Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, WoldringhGH, et al. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *Int J Cancer*. 2015; 137:1729–1738
117. WHO Classification of Tumours of the Breast. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. IARC, Lyon 2012
118. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening Diagnosis. Fourth edition. European Communities 2006
119. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. Springer, New York, 2010
120. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410; 1991
121. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 50:409-417; 2007
122. Guidelines for non-operative diagnostic procedure and reporting in breast cancer screening NSHSBSP Publication, n.5 June 2001
123. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1; 31(31):3997-4013
124. Rakha EA, Pigera M, Shaaban A, Shin SJ, D'Alfonso T, Ellis IO, Lee AH. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1301-02
125. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Allison KH, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Dowsett M, McShane LM, Hayes DF. Reply to E.A. Rakha et al. *J ClinOncol*. 2015 Apr 10; 33(11):1302-04
126. Hammond ME, Hicks DG. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing Clinical Practice Guideline Upcoming Modifications: Proof That Clinical Practice Guidelines Are Living Documents. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Apr 17
127. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page LD. Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 25 (8): 1017-1021, 2001


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

128. Deschyver K, Radford DM, Schub ME. Pathology of large-caliber stereotactic biopsies in nonpalpable breast lesion. *Sem Diagnostic Patology*, 16, 3, 224-234, 1999
129. Carter BA, Jense RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 113:259-265, 2000
130. Hoda SA, Rosen PP. Practical considerations in the pathologic diagnosis of needle core biopsies of breast. *Am J Clin Pathol* 118(1):101-8, 2002
131. Eusebi V, Grassigli A, Grosso F: Breast sclero-elastotic focal lesions simulating infiltrating carcinoma. *Pathologica*. 1976 Nov-Dec; 68(985-986):507-18
132. Azzopardi GJ. Problems in breast Pathology. 1979
133. Page DL. Atypical hyperplasia, narrowly and broadly defined. *Hum Pathol* 1991; 22:631-2
134. Eusebi V, Malgalhaes F, Azzopardi GJ: Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol*. 1992 Jun; 23(6):655-62
135. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, Vandevijver MJ, et al. Ductal Carcinoma in-Situ - a Proposal For a New Classification. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1994; 11:167-80
136. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic Classification of Breast Ductal Carcinoma-in-Situ. *Lancet* 1995; 345:1154-7
137. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi GJ: Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol*. 1986 Jun; 123(3):532-41
138. Tavassoli FA, Norris HJ. Intraductal apocrine carcinoma: a clinicopathologic study of 37 cases. *Mod Pathol* 1994; 7:813-8
139. O'Malley FP, Page DL, Nelson EH, Dupont WD. Ductal carcinoma in situ of the breast with apocrine cytology: definition of a borderline category. *Hum Pathol* 1994; 25:164-8
140. Carter D, Orr SL, Merino MJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer* 1983; 52:14-9
141. Damiani S, Ludvikova M, Tomasic G, Bianchi S, Gown AM, Eusebi V: Myoepithelial cells and basal lamina in poorly differentiated in situ duct carcinoma of the breast. An immunocytochemical study. *Virchows Arch* 1999; 434:227-34
142. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke SO, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term follow-up. *Histopathology* 1994; 24:41-7
143. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer; pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:1688-97
144. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17:1474-85
145. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammari. I tumori della Mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento, la riabilitazione. Scientific Press, 2003
146. Veronesi U., Paganelli G., Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-553


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

147. Ellis IO, Bartlett J, Dowsett M, Humphreys S, Jasani B, Miller K, Pinder SE, Rodes A, Walker R. Updated recommendations for HER2 testing in the UK. *J Clin Pathol* 2004; 57: 233-37
148. Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition. 2006; 221-311
149. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012
150. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012
151. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Aug; 25(8):1098-105
152. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1; 28(16):2784-2795
153. Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, Zampirolo MG, Cimino A, Bussolati G. Vacuum-based based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. *Sci Total Environ.* 2010 Jul 15; 408(16):3092-5
154. Bussolati G, Chiusa L, Cimino A, D'Armento G. Tissue transfer to pathology labs: under vacuum is the safe alternative to formalin. *Virchows Arch.* 2008 Feb; 452(2):229-31
155. Carey LA. Directed Therapy of Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist* 2010; 15:49-56
156. Prat A, Parker JS, Karginova O, Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 12R68
157. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121:2750-2067
158. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:73-750
159. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24:2206-2223
160. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol* 2010; 28:3271-3277
161. Meattini I, Desideri I, Saieva C, et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 40 (2014) 1195-1202
162. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:297-305
163. De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, et al. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *New Engl J Med* 2009; 361:653-663
164. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:262-272
165. Dowsett M, Nielsen TO, Roger AH et al, Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1656-1664


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

166. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009; 20:1763-1770
167. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ et al, editors. WHO classification of tumour of the breast, 4th edition. IARC: Lyon 2012
168. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 years of follow up. *Cancer* 1997; 40:1365-1385
169. Rody A, Holtrich U, Pusztai L, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2009; 11(2): R15
170. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:309-330
171. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1632-1640
172. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 1039-1046
173. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997-4013
174. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:118-145
175. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer *J Clin Oncol* 2010; 28:2784-2795
176. Adaniel C, Jhaveri K, Heguy A, et al. Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. *Oncologist.* 2014 Oct; 19(10):1019-1027
177. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:721-728
178. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:729-735
179. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet* , Volume 365 , Issue 9472 , 1687 - 1717
180. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011; 378:771-784
181. Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684
182. Spielmann M, Rochè H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:6129-6134
183. Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23:41-48


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

184. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 2006; 17:1228-1233
185. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012; 61:365-377
186. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol* 2009; 5:233-243
187. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009; 20:1763-1770
188. Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 2009; 69 (1S): 14
189. Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (1S): abstract 11
190. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (1S): abstract 37
191. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2012. www.nccn.org
192. Hadji P, Body JJ, Apro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19:1407-1416
193. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5715-5722
194. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group- Cuzick J, Ambrosine L, Davidson N et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007; 369:1711-1723
195. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1833-1845
196. Rochè H, Kerbrat P, Bonnetere J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 2006; 17:1221-1226
197. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian breast cancer adjuvant study group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:2718-2727
198. Loren AW, Mangu PB, Beck LN et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1; 31(19):2500-10. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2678
199. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717
200. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432-444
201. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5381-5387
202. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27:1177-1183
203. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27:5700-5706
204. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5693-5699
205. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011; 117:5461-5468
206. Olszewski AJ, Migdady Y, Boolbol SK. Effects of adjuvant chemotherapy in HER2-positive or triple-negative pT1ab breast cancers: a multi-institutional retrospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 138:215-23
207. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* 2011; 22:17-23
208. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE. Adjuvant therapy with zoledronic Acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2013; 18:353-361
209. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28:2024-2031
210. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec; 14(13):1317-1325
211. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 2012; 72, 93-94
212. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1796-1804
213. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013; 24:2278-2284
214. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22:515-523
215. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375:377-384
216. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091-5097
217. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011; 29:1664-1669
218. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24:2444-2447
219. Dhesy-Thind SK. Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women With Breast Cancer Receiving Aromatase Inhibitors: Less Is More? *J Clin Oncol* 2012; 30:1408-1410
220. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-3757
221. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2596-2606
222. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1174-1181
223. Oostendorp LJM, Stalmeier PFM, Donders ART, et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12:1053-1061
224. Mass R, Sanders C, Charlene K, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the Herceptin pivotal trial. *J Clin Oncol* 2000; 19:75a (abstr 291)
225. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792
226. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274
227. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101:355-365
228. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011; 29:264-271
229. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29:149-156
230. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

cancer. J Clin Oncol 2010; 28:976-983

231. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:2786-2792
232. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27:5529-5537
233. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al: Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. Breast. 2012; 21:27-33
234. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2999-3005

Radioterapia adiuvante

235. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347:1227-1232
236. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347:1233-1241
237. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favourable prognostic features: 12 year follow-up Results of a randomized trial. J Clin Oncol 2009; 27:927-932
238. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. Ann Oncol 2006; 17:401-408
239. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366:2087-2106
240. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet 2011; 378:1707-1716
241. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013; 31:2382-2387
242. Smith BD, Buchholz TA. Radiation treatments after breast-conserving therapy for elderly patients. J Clin Oncol 2013; 31:2367-2368
243. Hepel JT, Wazer DE. Should a woman age 70 to 80 years receive radiation after breast-conserving surgery? J Clin Oncol 2013; 31:2377-2381
244. Recht A, Edge SB, Solin JL, et al for the American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1539-1569
245. Pierce LJ. Treatment guidelines and technique in delivery of postmastectomy radiotherapy in management of operable breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30:117-124
246. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer.


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Version 2.2013

247. Livi L, Scotti V, Saieva C, et al. Outcome after conservative surgery and breast irradiation in 5,717 patients with breast cancer: implications for supraclavicular nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:978-983
248. Truong PT, Jones SO, Kader HA et al. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:357-364
249. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol* 2011; 22:842-7
250. Biancosino A, Bremer M, Karstens JH et al. Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes. Outcome and morbidity. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:417-23
251. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *ASCO Meeting Proceedings, J Clin Oncol* 2011 (June 20 Suppl): LBA1003
252. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:116-126
253. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229
254. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:989-990
255. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:979-989
256. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional postmastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170:1263-1273
257. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:4247-4254
258. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-1213
259. Truong PT, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103:2006-2014
260. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1337-1347
261. Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2019-2026
262. MacDonald SM, Abi-Raad R, Alm El-Din MA et al. Chest wall radiotherapy: middle ground for treatment of patients with one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

75:1297- 1303

263. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 2011; 305:569-575
264. Bernier J. Do we really need to undergo any axillary treatment after sentinel node biopsy in patients with early breast cancer and micrometastasis? *Breast* 2011; 20:385-388
265. Rutgers EJ., Donker M, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breastcancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). ASCO Meeting Proceedings, *J Clin Oncol* 31 (Suppl) 2013: LBA1001
266. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the sentinel node area. *Ann Oncol* 2013; 24:2023-2028
267. Van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68:1018-1023, 2007
268. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4939-4947
269. Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy: A review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006; 18:210-219
270. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1-9
271. Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences. *The Breast* 2010; 19:192-197
272. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331-341
273. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1098-1107
274. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:467-471
275. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-520
276. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Sep 18. doi: pii: S1470-2045(13)70386-3. 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. [Epub ahead of print]
277. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE Clinical Guidelines 80, February 2009
278. FAST Trialists group, Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011; 100:93-100
279. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81:59-68
280. Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008;26: 791-797
281. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15:2483-2493
282. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30:3960-3966
283. Bellon JR, Wong JS, Burstein HJ. Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol* 2012; 30:3916-3920
284. Smith BD. Using chemotherapy response to personalize choices regarding locoregional therapy: a new era in breast cancer treatment? *J Clin Oncol* 2012; 30:3913-3915
285. McGuire S E , Gonzalez-Angulo A M, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004-1009
286. Buchholz TA. Introduction: Locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 193-194
287. Jagsi R, Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 236-243
288. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:1-16
289. Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C et al: Traitement locoregional du cancer inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer/Radiothér* 2011; 15:654-662
290. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al: International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment, *Ann Oncol* 2011; 22:51-523
291. Taras AR, Thorpe JD, Morris AD et al: Irradiation effect after mastectomy on breast cancer recurrence in patients presenting with locally advanced disease. *Am J Surg* 2011; 201, 605-610
292. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *The Breast J* 2010; 16:183-188
293. Woodward WA, Debeb BG, Xu W et al: Overcoming radiation resistance in inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (Suppl 11): 2840-2845
294. Forza Operativa nazionale sul Carcinoma della mammella (FONCAM). Linee guida 2005, cap. "Situazioni cliniche particolari"
295. Poortmans P. Evidence based oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84:84-101
296. La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e criteri guida. Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, 2009
297. Kaufmann M, Morrow M, Von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010; 116:1184-1191
298. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97:30-39
299. Lupe K, Truong PT, Alexander C, et al. Subsets of women with close or positive margins after breast-



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e561-e568

300. Livi L, Meattini I, Franceschini D, et al. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol* 2013; Mar 11. doi: pii: S0167-8140(13)00061-3. 10.1016/j.radonc.2013.02.009 [Epub ahead of print]

301. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomized EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009; 90: 80-85

302. McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D, et al. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 146-151

Radioterapia nelle recidive locoregionali

303. Kunkler IH, Kerr GR, Thomas JS et al. Impact of screening and risk factors for local recurrence and survival after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer: results from a large series with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:829-838

304. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006; 106:35-41

305. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrence and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005; 12:104-111

306. Kreike B, Hart AA, van der Velden T, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1014-1021

307. Chauleur C, Vulliez L, Trombert B, et al. Risk factors for tumor recurrence after breast conserving therapy: about 254 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37:170-178

308. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, et al. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2006; 8:4, R44 (doi:10.1186/bcr 1531)

309. Courdi A, Largillier R, Ferrero JM, et al. Early versus late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 2006; 71:361-368

310. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol* 2011; 22:842-847

311. Baltoyiannis G, Roukos DH, Fatouros M. Increased risk of local recurrence after breast-conserving therapy in young patients. *Radiother Oncol* 2008; 86:286-287

312. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21:723-728

313. Ouchi A, Sakata K, Masuoka H, et al. The treatment outcome of patients undergoing breast-conserving therapy: the clinical role of postoperative radiotherapy. *Breast Cancer* 2009; 16:49-57

314. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 10:1684-1691

315. Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Semin Surg Oncol* 2008; 5:13-17


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

316. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27:1615-1620

Radioterapia palliativa

317. Bartus CM, Schreiber JS, Kurtzman SH, et al Palliative approaches to the patient with breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13:517-530

318. Fiegl M, Kaufmann H, Steger GG, et al. Ulcerative breast cancer: case report and review of management. *Breast J* 2001; 7:422-426

319. Martella S, Caliskan M, Brenelli FP, et al. Surgical closure of chest wall in noninflammatory locally advanced breast carcinoma with ulceration of the skin. *Breast J* 2007; 14:345-352

320. Muller AC, Eckert F, Heinrich V, et al. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer- a second curative approach. *BMC Cancer* 2011; 11:197

321. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE, et al. The incidence, indications, and outcome for non-operative management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:137-143

322. Johnstone PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 73:273-277

323. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE, et al. The incidence, indications and outcome for non-operative management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:137-143

324. Hsi RA, Antell A, Schultz DJ, et al. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:495-499

325. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:477-484

326. Shikama N, Sekiguki K, Nakamura N. Management of locoregional recurrence of breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 18:252-258

327. Wurschmidt F, Dahle J, Petersen C, et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008; 3:28

328. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol*. 2012; 105:104-110

329. Kennecke H, Yerushami R, Kasumi F, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin. Oncol* 2010; 28: 3271-3277

330. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6:161-171

331. Souchon R, Feyer P, Thomssen C et al. Clinical recommendations of DEGRO and AGO on preferred standard palliative radiotherapy of bone and cerebral metastases, metastatic spinal cord compression, and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer. *Breast Care* 2010; 5:401-407

332. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1501-1510

333. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965-976

334. Rades D, Douglas S, Veninga T, et al. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:340-345

335. Ranjan T, Abrey LE Current management of metastatic brain disease. *Neurotherapeutics* 2009; 6:598-603

**DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE**

336. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011; 30:419-425
337. Braccini A.L, Azria D, Mazon J-J, et al. Metastases cerebrales: quelle prise en charge en 2012? *Cancer Radiother* 2012; 16:309-314
338. Gaspar L, Mehta M.P, Patchell R.A, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:17-32
339. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2012; 105:104-110