

**LINEE DI INDIRIZZO AZIENDALI IN COERENZA CON IL  
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE  
REGIONALE PER LA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL  
TUMORE ALLA MAMMELLA**

Rev. 0/RM Del	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dott. Giuseppe Drago
Pagine 59			

## Indice

Acronimi e Abbreviazioni .....	4
1 Dati epidemiologici .....	6
1.1 Analisi del fabbisogno .....	7
2 Scopo del documento.....	9
2.1 Breast Unit Regione Siciliana .....	9
3 Contesto di riferimento .....	11
3.1 Campo di applicazione .....	11
3.2 Risorse.....	11
4 Fasi del percorso .....	13
4.1 Premessa.....	13
4.2 Legenda .....	15
5 Screening .....	16
5.1 Valutazione del rischio eredo-familiare .....	17
6 Diagnosi.....	22
7 Stadiazione e scelta terapeutica .....	24
7.1 Strategia Adjuvante .....	26
7.2 Strategia neoadjuvante.....	26
7.3 Carcinoma duttale in situ (DCIS) .....	27
7.4 Carcinoma mammario infiltrante.....	27
7.5 Visita Fisiatrica in consulenza presso il reparto (fase post intervento).....	28
7.6 Radioterapia.....	29
7.7 Radioterapia dopo chirurgia conservativa .....	29
7.8 Radioterapia dopo intervento di mastectomia radicale .....	29
7.9 Radioterapia delle stazioni linfonodali di drenaggio .....	30
7.10 Radioterapia nel carcinoma mammario sottoposto a terapia neoadjuvante .....	30
7.11 Radioterapia dopo chirurgia nelle neoplasie duttali in situ (DCIS) .....	30
7.12 Radioterapia del carcinoma mammario metastatico .....	31
7.13 Strategia terapeutica sistemica adjuvante.....	31
7.14 Utilizzo dei test genomici nella valutazione della terapia adjuvante.....	32
7.15 Carcinoma metastatico .....	34
8 Follow up .....	41
8.1 Follow up fisiatrico .....	41
8.2 Trattamento della recidiva .....	41
8.3 Linfedema .....	42
8.4 Cure palliative .....	42
9 Digitalizzazione.....	48
9.1 Televisita.....	49

9.2	Teleconsulto.....	50
10	KPI .....	51
10.1	Indicatori di processo.....	51
10.2	Indicatori di Performance.....	52
10.3	Indicatori di esito .....	52
11	Bibliografia e fonti normative .....	54
12	Allegati .....	55
12.1	ALLEGATO 1: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR Positivo, HER2 negativo .....	55
12.2	ALLEGATO 2: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR Positivo, HER2 positivo.....	55
12.3	ALLEGATO 3: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR negativi, HER2 positivo .....	56
12.4	ALLEGATO 4: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR negativi, HER2 negativo.....	56
12.5	ALLEGATO 5: Carcinoma mammario METASTATICO HER2 positivo.....	57
12.6	ALLEGATO 6: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo.....	57
12.7	ALLEGATO 7: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo: Terapia endocrina pre-menopausa .....	58
12.8	ALLEGATO 8: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo: Terapia endocrina post-menopausa.....	58
12.9	ALLEGATO 9: Carcinoma mammario METASTATICO triplo negativo.....	59

<b>ACRONIMI</b>	<b>SIGNIFICATO</b>
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASP	Azienda Sanitaria Provinciale
BRCA1	Breast Cancer gene 1
BRCA2	Breast Cancer gene 2
CESM	Contrast-Enhanced Spectral Mammography
CGS	Centro Gestionale Screening
CUP	Centro Unico di Prenotazione
D.A.	Decreto assessoriale
DAR	Donne ad Alto Rischio
DCIS	Carcinoma Duttale In Situ
ER	Recettori degli estrogeni.
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
GU	Gazzetta Ufficiale
GURS	Gazzetta ufficiale Regione Siciliana
HER2	Recettore del fattore di crescita epidermico umano 2
MdC	Mezzo di Contrasto
MMG	Mammografia
NCB	Needle Core Biopsy
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OMPA	Ospedale Maria Paternò Arezzo
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET	Positron Emission Tomography
PET-TC	Tomografia a Emissione di Positroni con Tomografia Computerizzata
PgR	Recettori del progesterone
PNRR	Piano Nazionale Di Ripresa E Resilienza
PO	Presidio Ospedaliero
RM	Risonanza Magnetica
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare

RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TC	Tomografia Computerizzata
UO	Unità Operative
UOC	Unità Operative Complesse / semplici
UOSD	Unità Operative Semplici Dipartimentali
VAB	Vacuum Assisted Biopsy
VP	Variante di Sequenza Patogenetica

## 1 DATI EPIDEMIOLOGICI

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, esso rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%).

L'incidenza complessiva è di circa 157 casi ogni 100.000 abitanti, e rimane sostanzialmente bassa fino ai 39 anni (35-39 anni circa 69 casi ogni 100.000) per poi raddoppiare nelle classi di età successive (40-49 anni 153 casi ogni 100.000 abitanti, 50-69 anni 289 casi ogni 100.00 abitanti). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno).

Secondo quanto riportato "I numeri del cancro in Italia 2022" si stimano in Italia per l'anno 2022 circa 55.700 nuove diagnosi di tumore nelle donne, con un incremento dello 0,5% rispetto al 2020.

La mortalità per il 2021 è stimata in 12.500 decessi. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è stimata dal report dell'88%. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi, è indicata nel 91%.

Dalla fine degli anni 90 si conferma una tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile a una maggiore diffusione dei programmi di prevenzione e anche ai progressi terapeutici.

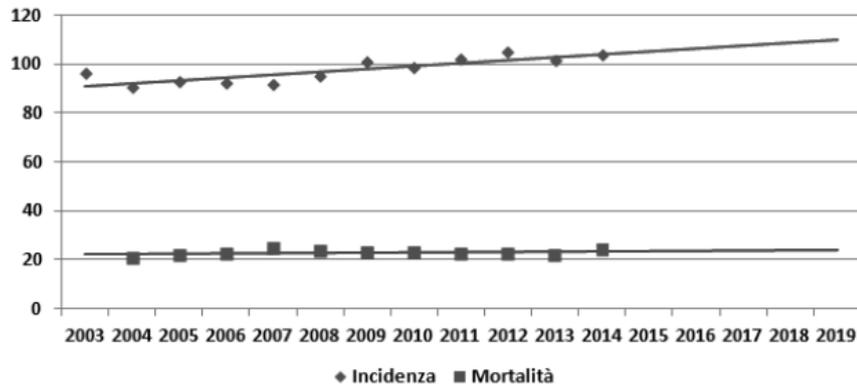
Anche in Sicilia si conferma che il tumore della mammella è il tumore più frequente nelle donne con una incidenza di 134 nuovi casi ogni 100.000. Ogni anno vengono diagnosticati oltre 3.400 nuovi casi di tumore alla mammella nella Regione Siciliana. Tuttavia, il trend del numero di nuove diagnosi è in continuo aumento negli ultimi anni stimando al 2019 oltre i 3.800 nuovi casi di tumore della mammella.

AZIENDA SANITARIA	Numero medio annuale	Tasso grezzo x100.000	Rischio 0-34 anni x100	Tasso std EU x 100.000	Intervalli di confidenza al 95%		Casi prevalenti stimati con tassi AIRTUM
					Limite inferiore	Limite superiore	
<b>ASP 1 Agrigento</b>	275,0	118,7	9,4	91,9	85,4	98,8	3737
<b>ASP 2 Caltanissetta</b>	182,0	128,8	10,2	101,3	93,8	109,4	2280
<b>ASP 3 Catania</b>	789,3	140,1	11,6	109,1	105,2	113,1	9092
<b>ASP 4 Enna</b>	114,5	125,4	9,7	91,7	83,0	101,2	1474
<b>ASP 5 Messina</b>	480,8	143,3	10,8	104,5	99,6	109,6	5415
<b>ASP 6 Palermo</b>	856,8	132,0	10,6	102,9	99,3	106,5	10470
<b>ASP 7 Ragusa</b>	219,3	137,4	11,0	106,9	99,6	114,6	2576
<b>ASP 8 Siracusa</b>	271,0	132,3	10,6	100,9	94,8	107,4	3304
<b>ASP 9 Trapani</b>	275,7	122,6	9,9	93,5	86,9	100,5	3628
<b>REGIONE SICILIA</b>	<b>3464,2</b>	<b>133,7</b>	<b>10,7</b>	<b>102,7</b>	<b>100,9</b>	<b>104,5</b>	<b>41976</b>

Figura 1: Incidenza e prevalenza per tumore alla mammella in Sicilia

Il trend d'incidenza è in crescita e ciò potrebbe essere determinato dall'implementazione del programma di screening organizzato o comunque ad attività di diagnosi precoce. Per quanto riguarda il trend di mortalità, si evidenzia una stabilità negli anni.

**Stime trend tassi incidenza/100.000 e mortalità/100.000 al 2019 -  
Mammella Donne -**



### 1.1 Analisi del fabbisogno

Dai dati elaborati presso ASP 7, emerge che nell'anno 2021 è stata registrata una domanda espressa di ricoveri per pazienti con diagnosi principale di carcinoma alla mammella pari a 276, il cui 32,97 % soddisfatta da strutture appartenenti all'Azienda. Inoltre, è stata rilevata un'offerta pari a 96 ricoveri ed una mobilità attiva pari al 5,21% (cfr. figura 2).



Figura 2: Pazienti ricoverati con diagnosi principale di carcinoma alla mammella, elaborazione aziendale 2021

Con riferimento alla provenienza dei pazienti, i dati rilevati indicano una elevata incidenza dei pazienti appartenenti al distretto di Modica e Ragusa (cfr. figura 3).



Figura 3: Provenienza pazienti; analisi aziendale 2021

Analizzando la produzione dell'ASP, nell'anno 2021, si registra un'offerta totale pari a 96 ricoveri erogati prevalentemente dal PO Giovanni Paolo II (85).



#### EROGATORI DELL'OFFERTA

● ASP CT ● ASP SR ● Modica ● Ragusa ● Vittoria

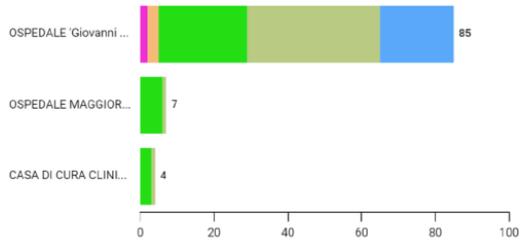


Figura 4: Strutture di destinazione dell'offerta ASP; elaborazione aziendale 2021

## 2 SCOPO DEL DOCUMENTO

L'obiettivo di questo documento è descrivere il percorso diagnostico-terapeutico per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore alla mammella, secondo quanto già approvato dalla Regione Sicilia e **pubblicato nella GURS n. 47 del 14/10/2022**, fornendo un modello organizzativo efficiente all'interno dell'ASP 7 che possa ridurre la frammentarietà dell'accesso alle prestazioni socio-assistenziali e socio-sanitarie a livello territoriale semplificando le procedure di accesso e garantendo una presa in carico integrata dei pazienti affetti da tumore alla mammella.

L'introduzione di elementi di digitalizzazione, inclusi i servizi di telemedicina, intende migliorare la qualità dell'assistenza attraverso il continuo dialogo medico-paziente ed una più proficua integrazione ospedale-territorio.

Il PDTA si integra nel modello organizzativo della Rete Senologica regionale, definito nella Conferenza Stato-Regioni del 18 dicembre 2014, che individua le **Breast Unit** come nuovo setting assistenziale allo scopo di garantire a livello locale e regionale la gestione della patologia mammaria.

Il documento d'indirizzo si presenta come un "supporto alle decisioni" che intende avviare un processo virtuoso che ottimizzi le risorse vigenti e coordini ed implementi i percorsi del paziente dalla diagnosi alla gestione terapeutica, attraverso le seguenti iniziative:

- miglioramento della prevenzione primaria con possibile riduzione della prevalenza di malattia;
- effettuazione di un trattamento appropriato in tutte le fasi di malattia;
- miglioramento di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale;
- ottimizzazione del trattamento in tutte le fasi della malattia.

Il PDTA tumore mammella prevede il coinvolgimento dei seguenti setting assistenziali: Ospedaliero, Territoriale, Domiciliare e della Medicina Preventiva.

### 2.1 Breast Unit Regione Siciliana

Con D.A. n. 713 del 4 agosto 2022, sono state individuate per la Regione Siciliana le seguenti 17 Breast Unit per il trattamento del tumore alla mammella:

PROVINCIA	BREAST UNIT REGIONE SICILIANA
Agrigento	P.O. San Giovanni di Dio di Agrigento
Caltanissetta	P.O. Vittorie Emanuele di Gela
Catania	A.O. Cannizzaro di Catania
Catania	A.O.U. Policlinico G. Rodolico – San Marco di Catania
Catania	ARNAS Garibaldi di Catania
Catania	Centro Catanese di Oncologia Humanitas di Misterbianco
Catania	Istituto Oncologico del Mediterraneo di Viagrande
Messina	A.O. Papardo di Messina
Messina	P.O. San Vincenzo di Taormina
Palermo	A.O.U. Policlinico P. Giaccone di Palermo

Palermo	A.O. Villa Sofia-Cervello di Palermo
Palermo	ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo
Palermo	Casa di Cura La Maddalena di Palermo
Palermo	Fondazione G. Giglio di Cefalù
Ragusa	P.O. M.P. Arezzo di Ragusa
Siracusa	P.O. Generale di Lentini
Trapani	P.O. S. Antonio Abate di Trapani

Figura 5: Elenco Breast Unit Regione Siciliana

Presso le Breast Unit della Rete senologica siciliana ogni paziente può curare la propria patologia mammaria in centri specializzati e con percorsi diagnostico-terapeutici standardizzati, ricevendo assistenza in tutte le fasi, fino a quella della riabilitazione psico - fisica. La gestione dei pazienti è affidata ad un gruppo multidisciplinare con esperienza significativa e specifica in ambito senologico che si trovano presso il centro di riferimento del paziente che fanno parte del network delle strutture che compongono la rete senologica.

### 3 CONTESTO DI RIFERIMENTO

#### 3.1 Campo di applicazione

- Area: Ospedale-territorio;
- Patologia: Tumore della mammella;
- Utenti target: pazienti affetti da tumore della mammella;
- Professionisti coinvolti: MMG, Oncologo Medico, Chirurgo senologo, Chirurgo plastico, Radiologo clinico, Medico di medicina Nucleare, Radioterapista, Anatomo Patologo, Biologo Molecolare, Biologo Genetista, Case Manager, Psico-oncologo, Genetista clinico.

#### 3.2 Risorse

Il modello adottato prevede e si basa sulla valorizzazione delle sinergie tra le strutture ambulatoriali del territorio e le strutture ospedaliere ambulatoriali e di reparto, nell'ottica di favorire e garantire l'appropriatezza delle prestazioni erogate in funzione delle caratteristiche degli assistiti e del "momento" clinico della patologia.

In particolare, per i pazienti affetti da carcinoma alla mammella, L'ASP di Ragusa prevede le seguenti strutture di offerta:

- **UO di Screening mammografico e diagnostica senologica delle strutture:**
  - PO Maria Paternò Arezzo di Ragusa
  - PO Regina Margherita di Comiso
  - PO Busacca di Scicli
- **UOSD di Chirurgia Senologica presso:**
  - PO Giovanni Paolo II di Ragusa
- **UOC Oncologia presso:**
  - PO Maria Paternò Arezzo di Ragusa
- **UOC Radioterapia presso:**
  - PO Maria Paternò Arezzo di Ragusa
- **UOC Anatomia ed istologia patologica:**
  - PO Maria Paternò Arezzo di Ragusa
- **UOS Genetica Medica:**
  - PO Maria Paternò Arezzo di Ragusa
- **UOC Laboratorio Analisi**
  - PO Giovanni Paolo II di Ragusa

In generale, l'offerta ambulatoriale dell'ASP di Ragusa comprende:

- **Ambulatori ospedalieri:**
  - Visita senologica:
    - Ambulatorio PO Giovanni Paolo II, Ragusa
    - Ambulatorio PO Busacca, Scicli
    - Ambulatorio PO Regina Margherita, Comiso
  - Prestazioni oncologiche:
    - Ambulatorio PO Maria Paternò Arezzo, Ragusa
    - Ambulatorio PO Busacca, Scicli
    - Ambulatorio PO Regina Margherita, Comiso
  - Ambulatorio di Linfologia:
    - Ambulatorio PO Regina Margherita Comiso.



L'indicazione generale è quella di definire dei bacini di utenza sulla base della prossimità della struttura con riferimento al comune di residenza dell'assistito, consentendo di ridurre al minimo gli spostamenti dell'assistito. Tuttavia, al fine di garantire allo stesso tempo la tempestività delle cure, risulta ragionevole prevedere l'opportunità di indirizzare gli assistiti anche verso altre strutture, compatibilmente con le condizioni di salute dello stesso e se tale scelta consente una diminuzione dei tempi di attesa in relazione alla tipologia di urgenza della singola richiesta.

## 4 FASI DEL PERCORSO

### 4.1 Premessa

Il PDTA del tumore alla mammella prevede le seguenti fasi:

- screening;
- diagnosi;
- stadiazione e scelta terapeutica;
- terapia;
- follow up.

Il diagramma riportato nella pagina successiva riassume in maniera schematica gli aspetti distintivi di ogni fase del percorso. Su questa base, le attività e i punti cruciali dei processi sono stati rappresentati attraverso dei flowchart. Nello specifico, il grafico illustra le diverse strutture potenzialmente coinvolte in ciascuna fase, gli input scatenanti delle attività, le procedure di maggiore rilevanza, gli attori potenzialmente coinvolti e le principali variabili da tenere in considerazione in ogni fase.

	Screening	Diagnosi	Stadiazione e scelta terapeutica	Terapia	Follow up
STRUTTURE COINVOLTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centro Gestione Screening (CGS)</li> <li>• UOSD screening mammografico e diagnostica senologica</li> <li>• UOS Genetica Medica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CUP</li> <li>• Centro di II livello</li> <li>• Breast Unit</li> <li>• UOC Laboratorio di Analisi Ragusa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Unit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Unit</li> <li>• UOSD Chirurgia Senologica</li> <li>• UOC Oncologia</li> <li>• UOC Radioterapia</li> <li>• UOSD Cure Palliative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Unit</li> <li>• UOC Oncologia</li> <li>• MMG</li> <li>• Ambulatorio ospedaliero</li> <li>• CUP</li> <li>• UOS Genetica Medica</li> </ul>
INPUT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Et� e sesso (donne 50-69 anni)</li> <li>• Familiarit� con la patologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sospetto a seguito di screening</li> <li>• Rischio eredo familiare (BRCA1 e BRCA2)</li> <li>• Presenza sintomatologia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi</li> <li>• Referti approfondimenti diagnostici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scelta terapeutica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusione terapia adiuvante/radioterapia</li> <li>• Piano follow up</li> </ul>
PROCEDURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasmissione lettera invito</li> <li>• Apertura scheda paziente</li> <li>• Mammografia</li> <li>• Comunicazione esito</li> <li>• Somministrazione questionario</li> <li>• Consulenza oncogenetica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prenotazione al CUP tramite impegnativa MMG</li> <li>• Approfondimenti di II livello</li> <li>• Approfondimenti cito-istologici</li> <li>• Prelievo istologico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo di rischio</li> <li>• Stadiazione patologia</li> <li>• Pianificazione dell'intervento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia neoadiuvante</li> <li>• Mastectomia</li> <li>• Quadrantectomia</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Terapia adiuvante</li> <li>• Ormonoterapia</li> <li>• Cure palliative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita specialistica</li> <li>• Mammografia</li> </ul>
ATTORI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG</li> <li>• Genetista clinico</li> <li>• Specialista</li> <li>• Operatore CGS</li> <li>• Radiologi</li> <li>• Tecnico sanitario radiologia medica (TSRM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG</li> <li>• Operatore CUP</li> <li>• Radiologo</li> <li>• Team Breast Unit</li> <li>• Operatori CGS</li> <li>• Personale di Laboratorio Analisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Team Breast Unit – GOM</li> <li>• Medico fisiatra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Team Breast Unit - GOM</li> <li>• Radioterapista</li> <li>• Oncologo</li> <li>• Chirurgo</li> <li>• Specialista cure palliative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncologo</li> <li>• Tecnico sanitario radiologia</li> <li>• MMG</li> <li>• Genetista clinico</li> <li>• Medico fisiatra</li> </ul>
PRINCIPALI VARIABILI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipologia paziente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fascia d'et�</li> <li>• Tipologia di approfondimenti diagnostici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipologia paziente</li> <li>• Stadiazione carcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo di rischio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenza esami e visite</li> <li>• Manifestazione recidiva</li> </ul>

Figura 6: Schematizzazione delle fasi del PDTA

## 4.2 **Legenda**



Nel percorso, ove possibile, sono stati inseriti i potenziali snodi legati alle attività digitalizzabili e alla telemedicina. Ogni volta che nei flowchart si menziona la possibilità di effettuare attività di telemedicina, è essenziale sollevare la questione riguardante l'idoneità del paziente all'utilizzo di tali soluzioni. Questa valutazione si basa su criteri clinici, sull'infrastruttura tecnologica disponibile, sulle competenze digitali del paziente e/o di un *caregiver*.

Il piano operativo del programma di screening prevede per le donne target, di età compresa tra i 50 e i 69 anni, residenti e domiciliate in provincia di Ragusa, l'invito ad effettuare la mammografia come test di screening di I livello ogni due anni.

Il Programma di Screening viene attuato mediante un modello operativo organizzato in ottemperanza al **D.A. n. 1845 del 18.09.2012**.

La struttura operativa specifica in esso identificata è l'Unità Operativa di Screening che opera sotto il controllo della Direzione Generale e Sanitaria, in sinergia con il Centro Gestionale Screening (CGS). L'intero percorso è attuato con la supervisione del Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato della Salute.

Lo screening del tumore alla mammella è ricompreso tra i Livelli Essenziali di Assistenza in quanto riduce significativamente la mortalità per tumore e pertanto l'ASP è impegnata a garantire, su tutto il territorio, l'accesso agli screening da parte della popolazione bersaglio, minimizzando differenze di performance e qualità di programmi.

Come definito da D.A. n. 1845/2012 il percorso prevede l'intersezione tra una rete verticale a matrice organizzativa e una rete orizzontale a matrice clinico operativa ed è articolato in quattro fasi:

1. Organizzazione (attività preparatorie per l'invito della popolazione e raccolta dei dati dal 1° al 2° livello per il debito informativo degli indicatori verso la regione)
2. Primo livello (esecuzione del test di screening)
3. Secondo livello (esecuzione degli approfondimenti diagnostici)
4. Terzo livello (trattamento e follow-up)

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

Gli inviti vengono generati automaticamente dal sistema gestionale aziendale dedicato alla gestione del programma di screening (il software Dedalus), estrapolando i nominativi delle donne residenti o domiciliate in provincia, di età compresa tra i 50 e i 69 anni, dalle anagrafi della SOGEI/NAR. La lettera di invito, tramessa via posta, riporta tutte le informazioni utili e i recapiti della struttura presso la quale poter eseguire il test di screening di I livello, nonché il numero verde per le prenotazioni on line.

I test di screening di I livello sono eseguibili presso la U.O.S.D. Screening Mammografico e Diagnostica Senologica delle strutture dell'OMPA di Ragusa, del P.O. Regina Margherita di Comiso e del P.O. Busacca di Scicli.

La donna, dopo aver confermato l'adesione all'invito, viene indirizzata verso la U.O.S.D. di Screening Mammografico e Diagnostica Senologica di riferimento, sarà informata sulle procedure cui sarà sottoposta. I dati anagrafici della paziente saranno inseriti sul database Dedalus dove saranno altresì raccolti i dati ai fini della valutazione del rischio eredo-familiare.

È necessario garantire alle donne in età target l'erogazione della mammografia di prevenzione ogni due anni e gli eventuali approfondimenti diagnostici di secondo livello, se ritenuti necessari.

Prima dell'erogazione della mammografia il personale sanitario della U.O.S.D. di Diagnostica Senologica provvede a:

- accogliere la donna e a fornirle le informazioni sulla modalità di esecuzione del test e di consegna della risposta;
- registrare i dati della paziente nel software dedicato, verificare i dati anagrafici e raccogliere i dati anamnestici e clinici nella scheda personale;
- raccogliere dati ai fini della valutazione del rischio eredo-familiare, solo nei casi in cui l'UOSD disponga di una figura professionale preposta all'esecuzione dell'attività.

La lettura a doppio cieco da parte di due radiologi del referto mammografico può avere due possibili esiti:

- Esame giudicato **negativo da entrambi i radiologi lettori**. La donna è invitata a nuovo controllo mammografico dopo due anni e l'esito è trasmesso via posta (per il cui recapito ne ha cura il CGS);

- **Esame giudicato positivo da almeno uno dei due radiologi lettori.** La donna viene invitata ad eseguire accertamenti diagnostici di 2° livello (con medico radiologo senologo). La donna viene contattata dal U.O.S.D. di Diagnostica Senologica con telefonata fissandole un appuntamento con uno dei medici radiologi senologi.

In caso di mammografia di screening con esito sospetto o positivo per lesione neoplastica le donne possono essere sottoposte contestualmente ad ecografia mammaria.

Per pazienti fuori fascia di screening l'accesso agli esami diagnostici di I e II livello può avvenire previa impegnativa dell'MMG recante la richiesta di "esame mammografico/ecografico" o "visita senologica per consulto radiologico" se già in possesso di esami eseguiti presso altri centri, e prenotazione tramite CUP.

Per le donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata si attiva il Percorso Diagnostico Terapeutico ed il programma di sorveglianza con i tempi e le modalità approvati con Decreto Assessoriale n. 2347 del 20.12.2019 e successive revisioni.

### 5.1 Valutazione del rischio eredo-familiare

Le linee guida NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) suddividono la popolazione in tre categorie di rischio oncologico:

- **Basso rischio-** livello equivalente a quello della popolazione generale.
- **Medio rischio-** livello 2/4 volte superiore a quello della popolazione generale
- **Alto rischio-** livello 4 volte superiore a quello della popolazione generale. Le donne rientranti in questa categoria vengono identificate come DAR (Donne ad Alto Rischio).

La stratificazione consente di identificare, tra le donne residenti in Sicilia, quelle candidate all'esecuzione della consulenza onco-genetica pre-test. Tali soggetti possono essere individuati, oltre che dal MMG, dalle seguenti figure:

- Operatori dei Centri di screening;
- Operatori dei Consultori;
- Specialisti ginecologi, senologi e oncologi.

Lo strumento per stratificare il rischio eredo-familiare di tumore è il questionario di seguito riportato:

Questionario
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?
Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorelle di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?
Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?
Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?
La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?
Sua nonna materna o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se sì c'è in famiglia un altro caso, inclusa lei stessa, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 1 caso di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?
Ci sono stati 3 o più casi di tumori della mammella nella sua famiglia?

Figura 7: Questionario per la valutazione del rischio eredo-familiare

Se il punteggio totale ottenuto nel questionario è <2 i soggetti rientrano nella categoria a basso rischio, pertanto non vi sono indicazioni per ulteriori approfondimenti e le donne rientreranno nei programmi di sorveglianza regionale di screening.

Per i soggetti a medio ed alto rischio che avranno raggiunto un **punteggio  $\geq 2$**  è previsto l'accesso alla consulenza oncogenetica, tramite ricetta SSN.

Durante la consulenza viene valutata la possibilità di eseguire il test. Il genetista clinico prescrive il genetico BRCA mediante ricetta SSN e può essere eseguito esclusivamente presso uno dei laboratori di Genetica Medica individuati dalla Regione Siciliana, che per l'ASP di Ragusa è sito presso la U.O.C. laboratorio analisi del P.O. Giovanni Paolo II.

Ottenuto il risultato del test il soggetto è tenuto a sottoporsi ad una consulenza genetica post-test presso la UOS di Genetica Medica. L'accesso alla consulenza post-test avviene tramite ricetta SSN.

Ai soggetti risultati positivi al test e quindi portatori di variante di sequenza patogenetica (VP) viene rilasciata la certificazione necessaria ai fini del riconoscimento dell'esenzione D99.

I soggetti ad alto rischio genetico vengono inseriti nel programma di sorveglianza (cfr. Figura 11) e presi in carico dalla Breast Unit.

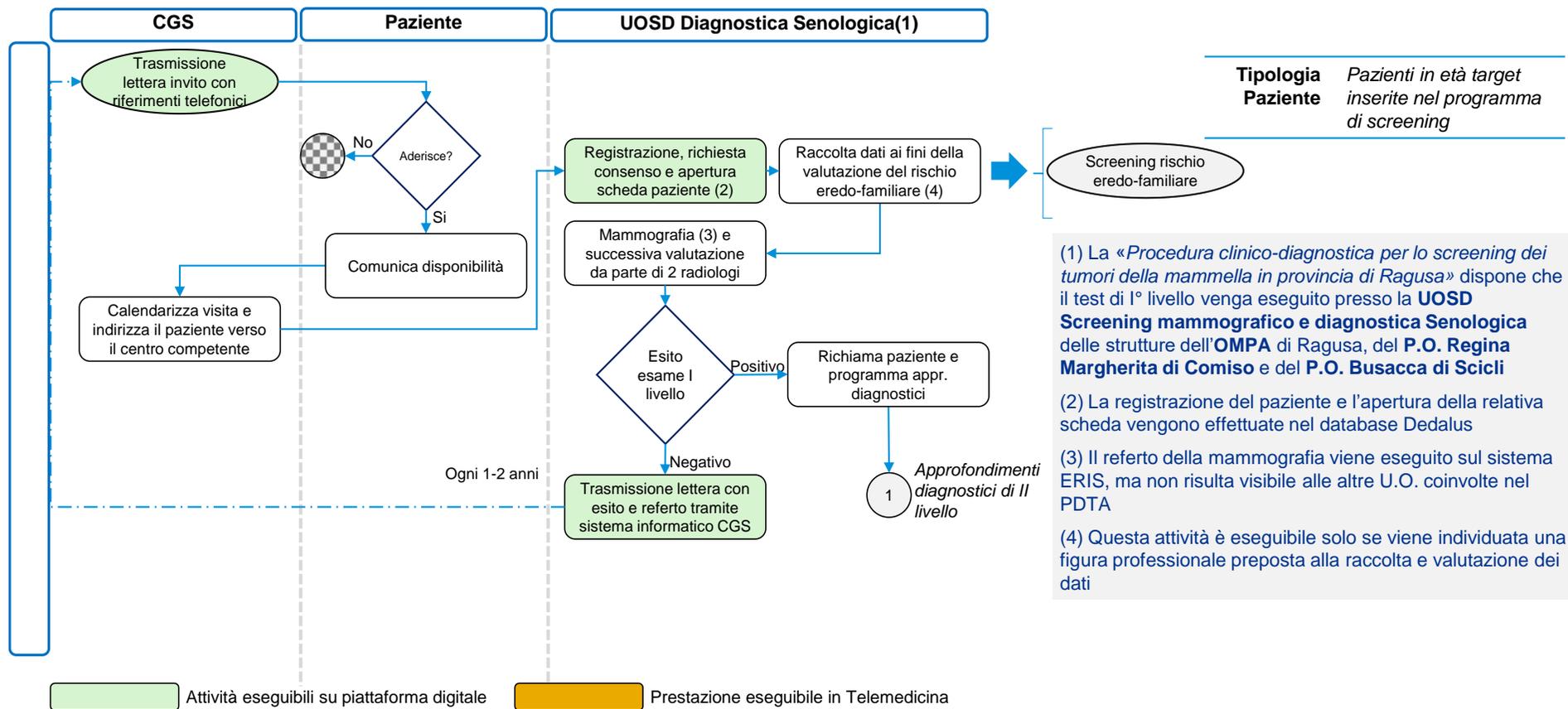
La comunicazione dell'esito del test deve avvenire entro 3 mesi dall'effettuazione ed entro 30-40 giorni se richiesto con finalità clinica.

In questa occasione viene proposta l'estensione del test agli altri familiari previa consulenza oncogenetica pre-test.

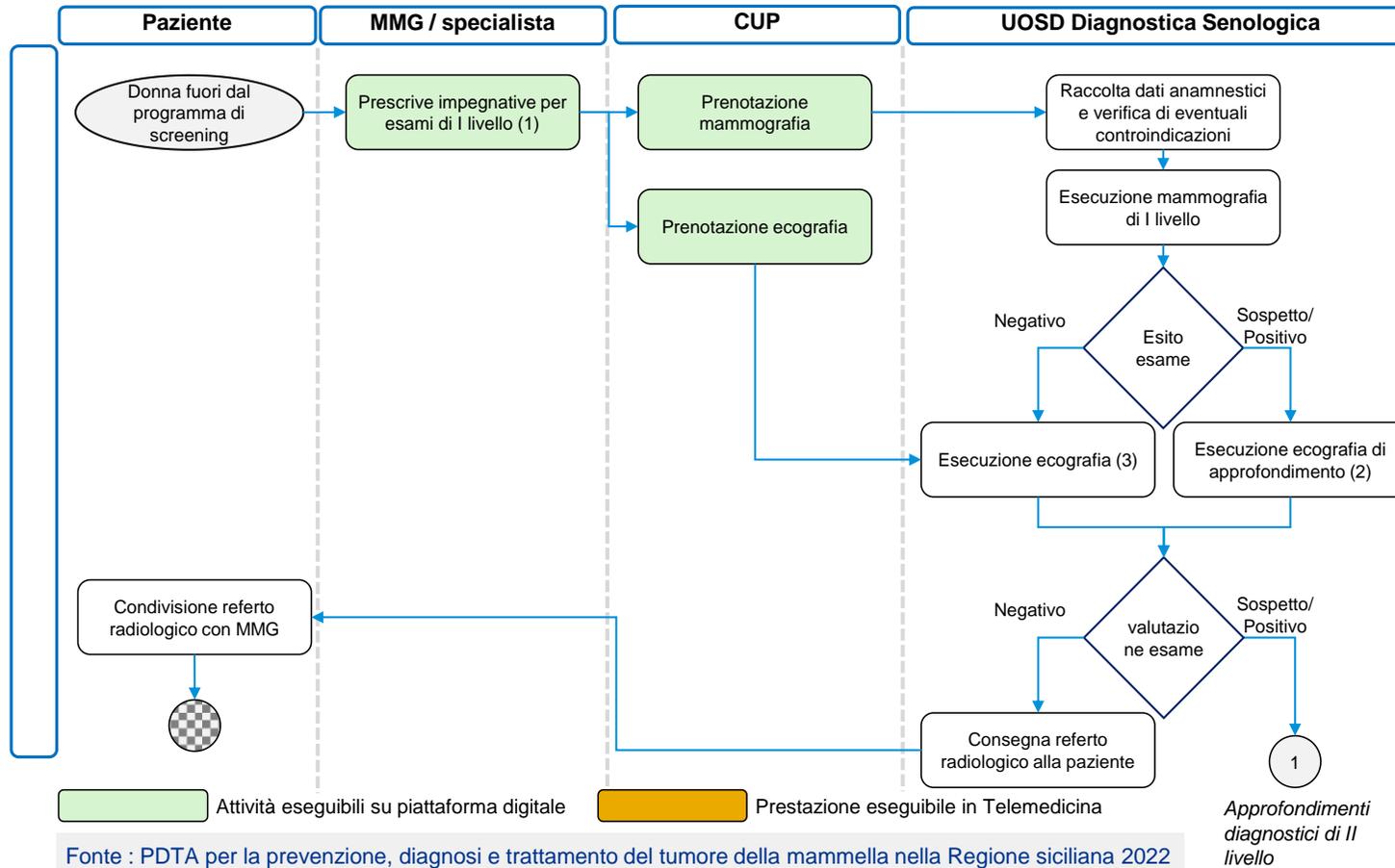
Età	Esame	Frequenza
25-29 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
30-34 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
	Visita ginecologica CA125*	Semestrale
	Ecografia transvaginale*	Semestrale
35-69 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Semestrale
	Risonanza magnetica mammaria bilaterale +/- MDC	Annuale
	Mammografia bilaterale	Annuale
	Visita ginecologica CA125*	Semestrale
	Ecografia transvaginale*	Semestrale
Maschi 35-70	Visita senologica	Annuale
	Ecografia mammaria	
	Visita urologica e PSA	

\* Le prestazioni sono relative al programma di sorveglianza per i pazienti con rischio di tumori eredo-familiari dell'ovaio. Sebbene le prestazioni in esame non rientrino nel perimetro del presente PDTA, la tabella intende riportare integralmente la versione contenuta nel D.A n. 32 del 15 gennaio 2019.

Figura 8: Programma di sorveglianza per donne a rischio eredo-familiare



Flowchart 1 – Screening donne età 50-69

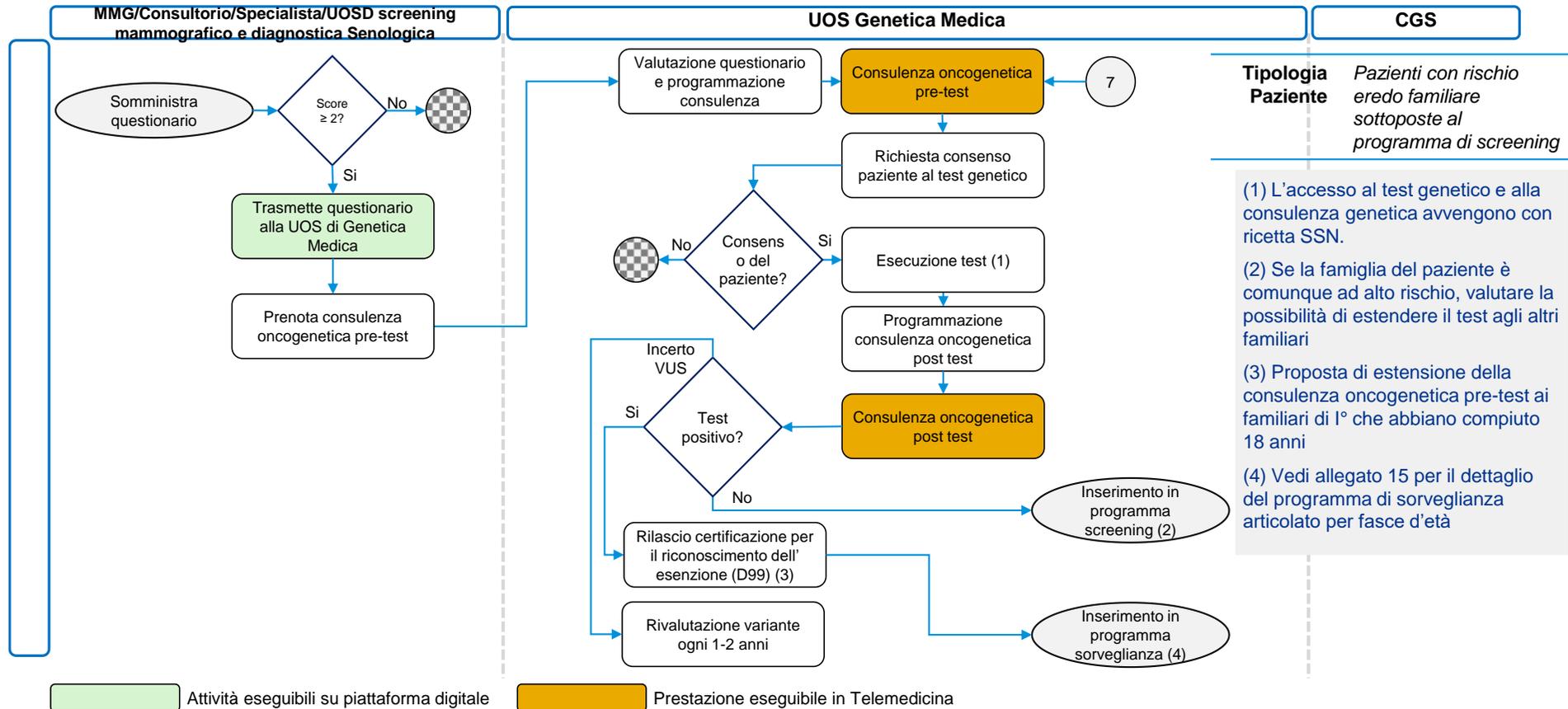


**Tipologia Paziente** *Donne asintomatiche/sintomatiche al di fuori della fascia di età target di screening*

- (1) Gli esami di I livello previsti da PDTA regionale sono la mammografia e l'ecografia mammaria le cui prescrizioni sono disgiunte e quindi possono essere eseguite in giorni e/o strutture diverse
- (2) In caso di mammografia sospetta/positiva viene contestualmente eseguita un'ecografia di approfondimento.
- (3) In caso di mammografia negativa il paziente eseguirà l'ecografia in data successiva, come riportato nella prescrizione

*Approfondimenti diagnostici di II livello*

Flowchart 2 – Donne fuori fascia di età da screening



Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022

Flowchart 3 – Screening rischio eredo-familiare

## 6 DIAGNOSI

Se ritenuto opportuno, potranno inoltre, essere programmati a breve termine esami di approfondimento diagnostico di II livello: ecografia, CEM, Risonanza Magnetica Nucleare.

In caso di sospetto di malignità si prosegue con procedure interventistiche quali: prelievo biptico ecoguidato core biopsy (NCB) o vacuum assisted biopsy (VAB), prelievo biptico mammografico stereotassico o tomosintesi (VAB), prelievo biptico con guida RMN (VAB).

In linea con il PDTA Regionale, gli approfondimenti cito-istologici con ago sottile (ago aspirato) o prelievo istologico (core-biopsy) vanno effettuati entro 5 giorni. Il prelievo istologico con VAB va effettuato entro 15 giorni. La scelta della metodica di prelievo è stabilita dal radiologo a seguito dell'analisi radiologica.

Il campione prodotto è inviato all'Unità operativa di Anatomia patologica, che si occuperà di produrre il referto e di farlo pervenire all'Unità di Radiologia che lo ha inviato.

Al termine degli approfondimenti di II livello si producono 2 esiti:

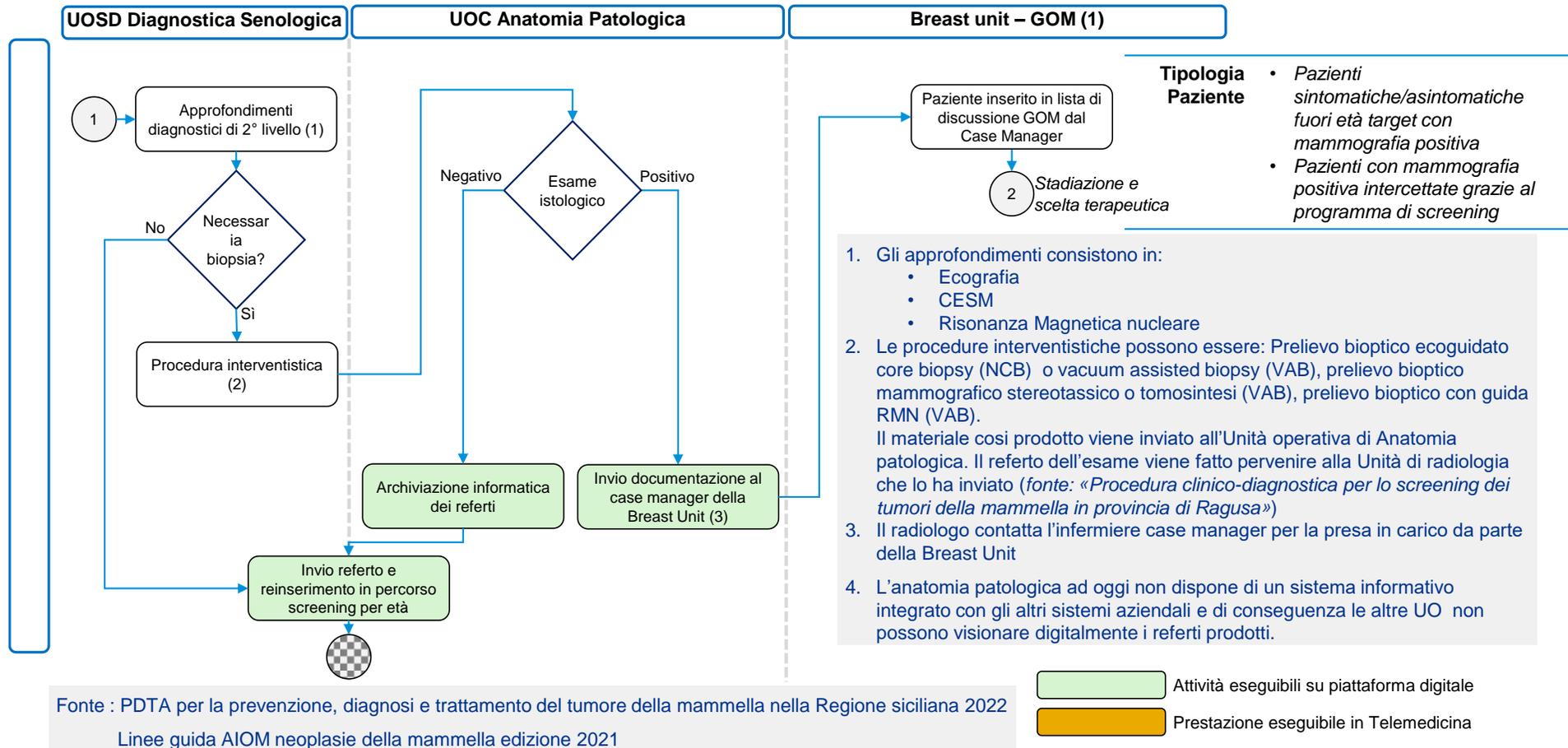
- 1 **negativo** – la paziente rientra nel programma di screening per età;
- 2 **positivo** – In caso di esito istologico maligno la donna viene convocata dal medico radiologo che ha condotto gli approfondimenti, ed una volta informata dal risultato istologico, è indirizzata alla valutazione multidisciplinare del caso presso il centro di senologia (Breast Unit).

Di seguito sono riportati i tempi massimi per l'accesso al I/II livello diagnostico, in coerenza con quanto indicato nel PDTA regionale:

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

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

Figura 9: Tempistiche di accesso al I/II livello diagnostico, PDTA Regione Sicilia



Flowchart 4 – Diagnosi

## **7 STADIAZIONE E SCELTA TERAPEUTICA**

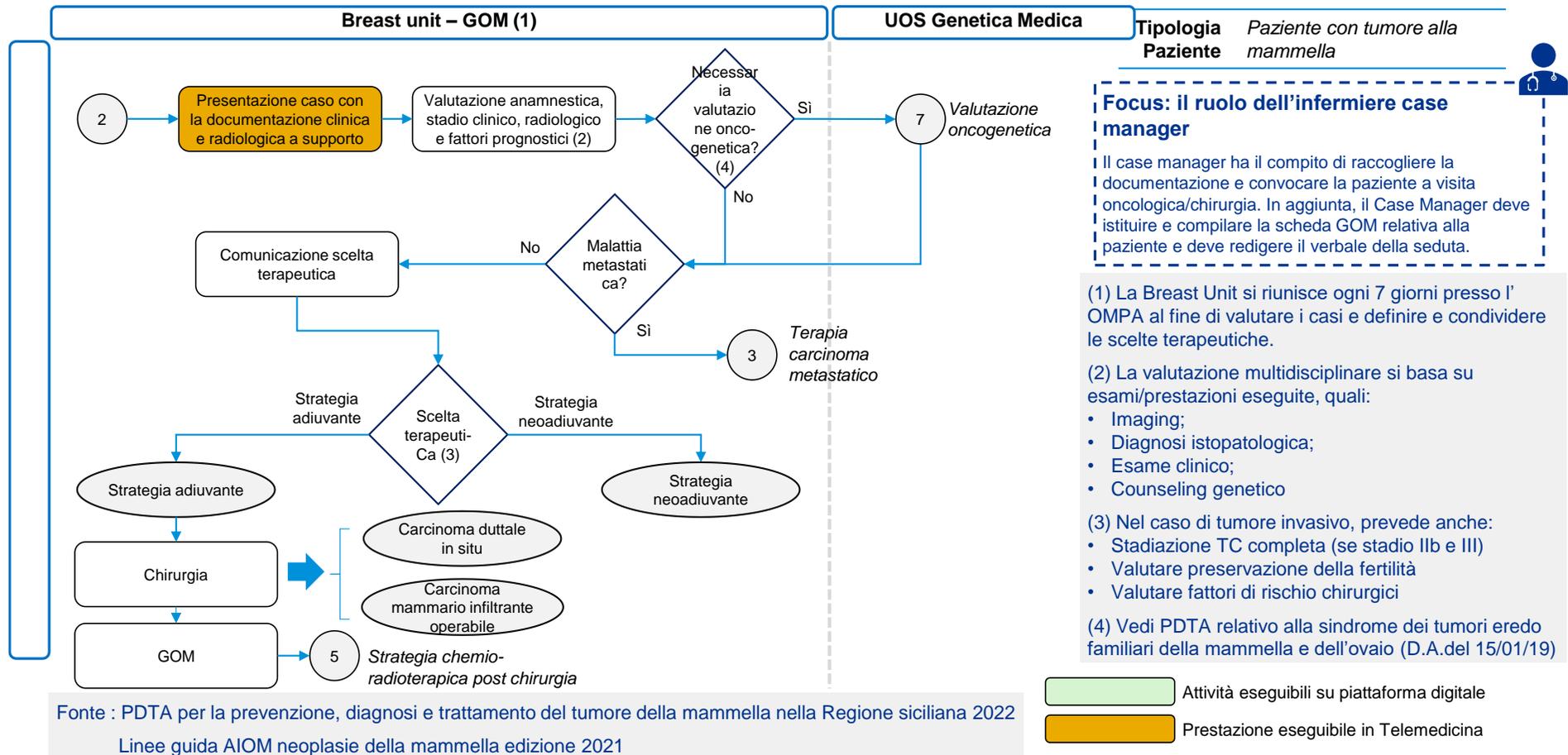
Nel corso della riunione multidisciplinare tenuta dal GOM, a cadenza settimanale presso l'OMPA, vengono discussi i casi (inviati da vari specialisti) presenti nella lista compilata settimanalmente dal Case Manager, e viene esaminata l'intera documentazione clinica raccolta.

Durante ciascun incontro, ogni specialista presenta i propri casi, e dopo aver visionato tutti gli accertamenti eseguiti dalla paziente viene presa una decisione terapeutica in base allo stadio clinico e ai fattori prognostici.

Il Case Manager nella Breast Unit è presente ad ogni riunione multidisciplinare e durante tutto il percorso diagnostico della paziente e garantisce la continuità del percorso di cura dalla presa in carico alla decisione terapeutica. Questa figura, nel corso di ogni singola riunione, si occupa di raccogliere le informazioni relative alla decisione per ogni singolo caso e di programmare, coordinando i vari specialisti, tutte le indagini (radiologiche, laboratoristiche, visite specialistiche, ecc) che la paziente deve effettuare, oltre che di stilare il verbale di ciascuna seduta.

È cura del Case Manager conservare la documentazione della Breast Unit in un archivio dedicato e di mettere nelle varie cartelle cliniche il verbale di ogni singola paziente.

Al termine dell'incontro multidisciplinare verrà esplicitata la scelta terapeutica da seguire in relazione alle caratteristiche del tumore oggetto di analisi.



Flowchart 5 – Stadiation e scelta terapeutica

## 7.1 **Strategia Adjuvante**

Dopo l'intervento chirurgico, si considera attentamente l'adozione di una strategia adiuvante, poiché risulta cruciale per ridurre significativamente il rischio di recidiva e migliorare la sopravvivenza complessiva.

La decisione sulla scelta e sulla combinazione di terapie per ciascuna paziente richiede una valutazione accurata di diversi parametri, tra cui

- La valutazione dello stato nutrizionale
- I fattori prognostici che definiscono l'entità del rischio di ripresa (dimensioni del tumore, status linfonodale, istologia, grado di differenziazione della neoplasia, indice di proliferazione cellulare, invasione vascolare, infiltrato linfocitario peritumorale, status di ER, PgR ed HER2)
- I fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, PgR, HER2)
- I benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.
- L'analisi del profilo genomico.
- La comorbidità della paziente.
- La preferenza della paziente.

Le pazienti candidate a terapia adiuvante vengono sottoposte ai seguenti esami propedeutici alla stadiazione:

- RX torace
- Ecografia addome
- Scintigrafia ossea

Per le pazienti con malattia ad alto rischio gli esami previsti sono:

- Scintigrafia ossea
- TC total body

Tali esami verranno successivamente valutati e discussi in sede GOM dove verrà analizzata la necessità di eseguire ulteriori approfondimenti come PET o RM addome, i quali dovranno essere eseguiti entro 10 giorni dalla diagnosi istologica.

Per le pazienti in età fertile e desiderose di prole, candidate a trattamento chemioterapico, è necessario eseguire un counseling riproduttivo al fine di valutare le possibili opzioni per la preservazione della fertilità.

L'inizio della terapia adiuvante è raccomandato entro 4-6 settimane dall'esecuzione dell'intervento chirurgico.

## 7.2 **Strategia neoadiuvante**

La strategia neoadiuvante rappresenta il trattamento di prima scelta per i tumori localmente avanzati inoperabili o per i quali la chirurgia non rappresenta il trattamento di prima scelta, inoltre tale terapia trova indicazione nei tumori operabili ma candidati a mastectomia al fine di aumentare la possibilità di chirurgia conservativa.

Quindi vengono sottoposte a terapia neoadiuvante le pazienti:

- Stadio IIIA e IIIB (T2 - T4a per interessamento della parete toracica, T4b per interessamento della cute, T4c per concomitante interessamento di parete toracica e cute),
- Stadio IIIC (N3 con qualsiasi T)
- Carcinoma infiammatorio o mastite carcinomatosa (T4d)
- Con tumori operabili (stadio II-III A), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa

Le pazienti candidate a terapia neoadiuvante vengono sottoposte a:

- Scintigrafia ossea
- TC total body
- PET

Le pazienti candidate a terapia neoadiuvante devono essere sottoposte a risonanza mammaria con M.d.C. o CESM (mammografia con mezzo di contrasto) di valutazione e deve essere posizionato un *reper* che consente di localizzare la lesione mammaria. Tale approccio è fondamentale soprattutto nei casi di risposta patologica completa.

A seguito della somministrazione della terapia e dell'esecuzione della biopsia viene valutata la risposta alla terapia stessa, attraverso l'esecuzione di esami clinici e strumentali (mammografia, ecografia mammaria e risonanza magnetica con mezzo di contrasto).

L'esito degli approfondimenti verrà discusso in sede GOM congiuntamente alla valutazione dello status mutazionale BRCA 1/2 per le pazienti sottoposte al test, al fine di individuare il miglior approccio chirurgico e la eventuale tecnica ricostruttiva.

## PROCEDURA CHIRURGICA

### 7.3 Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ (DCIS) è una lesione pre-invasiva che rappresenta un precursore non obbligato del carcinoma infiltrante della mammella, le pazienti che presentano tale tipologia di tumore possono essere sottoposte ad intervento conservativo o a mastectomia con successiva chirurgia ricostruttiva. La mastectomia in particolar modo è consigliata in caso di:

- Malattia troppo estesa per essere resecata conservativamente con un buon risultato estetico
- Impossibilità di raggiungere margini di resezione negativi
- Controindicazioni alla radioterapia
- DCIS micropapillare
- DCIS con sanguinamento sospetto del capezzolo
- DCIS plurifocale

Le pazienti con DCIS N0 vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella solo se si esegue una mastectomia o in caso di sospetto di invasione. Quindi avviata a ormonoterapia profilattica o follow up, a secondo del *grating* della malattia.

### 7.4 Carcinoma mammario infiltrante

Nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) la chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella rappresenta comunemente il trattamento di prima scelta. La mastectomia, invece, trova applicazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile o per desiderio della paziente.

A seguito dell'intervento chirurgico, la biopsia del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II, linfonodi clinicamente negativi e/o con linfonodi sospetti ma con agoaspirato negativo, in quanto comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento in presenza di una equivalenza dei dati di sopravvivenza rispetto alla dissezione.

In caso di micrometastasi nel linfonodo sentinella (per tumori T1/2 con 1/2 linfonodi sentinella positivi) in presenza di un intervento chirurgico conservativo con a seguire radioterapia sulla mammella, la dissezione ascellare può essere omessa. Queste indicazioni derivano da Linee Guida ASCO; AIOM. Si ribadisce la necessità di discutere ogni singolo caso in ambito multidisciplinare al fine di personalizzare ogni decisione terapeutica.

In termini generici, la biopsia del linfonodo sentinella trova indicazione nei seguenti casi:

- carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale (Ecografia ascellare);
- carcinoma duttale in situ nelle forme ad alto rischio e palpabilità per l'elevato rischio di focolai di carcinoma infiltrante all'esame istologico definitivo;
- pazienti con pregressa biopsia diagnostica o escissionale e nelle pazienti con pregresso intervento chirurgico mammario e/o ascellare;
- carcinoma mammario operabile;
- dopo terapia sistemica neo-adiuvante con linfonodo del cavo ascellare positivo prima della terapia e negativizzazione successiva.

Per le pazienti con evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento ascellare pre-terapia sistemica neoadiuvante, confermato da un agoaspirato/agobiopsia ovvero per i casi di evidente coinvolgimento clinico linfonodale (cN2-N3), l'ottimale chirurgia definitiva dovrebbe considerare la dissezione ascellare omolaterale.

### **7.5 Visita Fisiatrica in consulenza presso il reparto (fase post intervento)**

Il trattamento riabilitativo, appropriato e tempestivo, ha un ruolo fondamentale nel percorso di prevenzione e recupero funzionale, dopo chirurgia al seno.

La pratica dell'esercizio fisico con un progetto riabilitativo costruito sull'assistito, diversificato in funzione delle differenti fasi della malattia, aiuta a contrastare eventuali deficit secondari e aumenta la *compliance* da parte delle persone, contribuendo a contrastare la *fatigue*, il deficit funzionale e la perdita dell'autonomia.

La presa in carico riabilitativa delle persone sottoposte ad intervento, in aderenza al requisito della multidisciplinarietà, avviene da parte di un'équipe riabilitativa in cui sono presenti il medico fisiatra e il fisioterapista. Questo rappresenta un momento peculiare e irrinunciabile del percorso di cura con l'obiettivo di:

- educare ed informare la persona rispetto alla prevenzione e gestione delle problematiche postoperatorie;
- prevenire e trattare precocemente l'insorgenza di alterazioni della struttura e della funzione dell'apparato muscolo scheletrico e dell'arto superiore;
- prevenire e trattare precocemente il linfedema;
- creare le condizioni per migliorare e promuovere l'adozione di corretti stili di vita.

La presa in carico riabilitativa, inizia in prima giornata postintervento e prevede:

- la valutazione funzionale globale con l'obiettivo di valutare il dolore, l'articolarietà e la sensibilità
- l'intervento educativo con l'obiettivo di fornire indicazioni rispetto alla gestione dell'arto operato, alle posture da adottare nel primo periodo e di stimolare l'esecuzione di semplici esercizi.

Qualora necessario alla dimissione si programma un ciclo di trattamento riabilitativo individuale. Il fisiatra insieme al fisioterapista pianifica il programma riabilitativo, adattandolo alle capacità funzionali della persona.

Gli obiettivi riguardano:

- il recupero dell'articolarietà e funzionalità dell'arto operato nell'arco del non dolore;
- la risoluzione dell'axillary web syndrome;
- il ri-adattamento posturale e la presa di coscienza e adattamento di eventuali vizi posturali dovuti alle complicanze da intervento chirurgico;
- la riduzione delle aderenze cicatriziali, l'educazione all'autogestione della cicatrice e all'automassaggio;
- la riduzione dell'edema, ivi compreso l'applicazione di tecniche specifiche e prescrizione di eventuali ausili elastocompressivi;
- l'educazione ai corretti stili di vita/prescrizione ed utilizzo di eventuali ausili e promozione dell'attività fisica.

## **7.6 Radioterapia**

La strategia terapeutica per il tumore della mammella si sta sempre più orientando verso approcci chirurgici meno invasivi, mirati alla conservazione dell'organo e integrati con radioterapia e terapie mediche antiblastiche. Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante può beneficiare di un trattamento chirurgico conservativo.

La radioterapia sulla mammella residua, dopo un intervento chirurgico conservativo, mostra una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidiva omolaterale rispetto alla sola chirurgia. Questo effetto è particolarmente evidente nelle pazienti con positività linfonodale, contribuendo in modo significativo alla riduzione assoluta della mortalità. Pertanto, la radioterapia post-operatoria deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo e l'opzione di ometterla dovrebbe essere motivata e riservata a pazienti attentamente selezionate.

L'efficacia della radioterapia postoperatoria è stata dimostrata anche in alcune sottocategorie di pazienti a rischio elevato di ricorrenza, che sono state sottoposte a mastectomia. In tali casi, il trattamento radiante ha evidenziato una riduzione del rischio di recidiva loco-regionale, nonché un aumento sia della sopravvivenza libera da malattia che della sopravvivenza globale.

L'individuazione del volume da sottoporre a irradiazione è un compito esclusivo del radioterapista oncologo, il quale, per garantire una corretta pianificazione del trattamento radiante, deve disporre di tutti i dati relativi alla malattia: informazioni cliniche, radiologiche, chirurgiche e patologiche, che devono essere disponibili al momento della visita.

## **7.7 Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

L'irradiazione della mammella residua dopo chirurgia conservativa costituisce ormai uno standard terapeutico. Questo approccio è consigliato per sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici presenti nella mammella operata o per trattare residui neoplastici nel letto operatorio, riducendo così l'incidenza delle recidive mammarie. Dal momento che la maggior parte delle recidive locali si manifesta nelle immediate vicinanze del letto operatorio, è prassi comune somministrare un sovradosaggio (boost) in questa area. Tale procedura non aggiunge tossicità al trattamento e ha solo un modesto impatto sull'esito estetico. L'omissione del boost può essere considerata solo nei casi a basso rischio di recidiva locale, specialmente nelle pazienti anziane con tumore ormonoresponsivo, di grado basso o intermedio e con margini chirurgici negativi.

## **7.8 Radioterapia dopo intervento di mastectomia radicale**

La radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio (infra e sovraclavari) è prescritta per i tumori primitivi con dimensioni superiori a 5 cm ( $T \geq 3$ ) e con presenza di linfonodi positivi (N+). È altresì indicata per tumori di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (T4), indipendentemente dallo stato linfonodale. Altre situazioni che richiedono questa terapia includono metastasi linfonodali ascellari superiori a 4, margini positivi non ulteriormente radicalizzabili (indipendentemente dal T), e carcinoma infiammatorio (T4d).

Nel caso di pazienti con malattia T3 N0 o T1-T2 con un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, e in assenza di studi clinici randomizzati, la decisione sulla radioterapia dovrebbe basarsi sulla presenza di due o più fattori di rischio. Questi fattori includono età inferiore a 40-45 anni, dimensione del tumore superiore a 3,5-4 cm, recettori negativi, invasione linfovaskolare, grading elevato, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, e rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi asportati (nodal ratio). Senza radioterapia in presenza di questi fattori di rischio, il rischio di recidiva loco-regionale può superare il 20%, con impatto negativo sulla sopravvivenza globale.

Per le pazienti non idonee a chemioterapia, la radioterapia dovrebbe iniziare dopo la completa guarigione della ferita chirurgica o entro 20 settimane dalla chirurgia, senza un limite identificabile.

Per le pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, la radioterapia è posticipata di 4-6 settimane dal termine del trattamento sistemico (preferibilmente entro 6 mesi dalla chirurgia), soprattutto se sono utilizzati regimi contenenti farmaci cardiotossici.

### **7.9 Radioterapia delle stazioni linfonodali di drenaggio**

La radioterapia sui linfonodi ascellari di I e II livello non è raccomandata quando il linfonodo sentinella è positivo con micrometastasi e dopo un'adeguata dissezione ascellare, a meno di sospetti fondati o presenza accertata di malattia residua nel cavo ascellare. Per le macrometastasi nel linfonodo sentinella, si suggerisce la radioterapia estesa alle stazioni linfonodali regionali come alternativa alla dissezione ascellare, sulla base di studi che indicano un eccellente controllo locoregionale con minori effetti collaterali rispetto alla chirurgia.

L'irradiazione dei linfonodi sovra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) è consigliata in caso di positività linfonodale a tale livello, nei casi di tumore avanzato (T3-T4 indipendentemente dallo stato linfonodale) e nei tumori T1-T2 con 4 o più linfonodi positivi.

L'irradiazione dei linfonodi sovra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) dovrebbe essere considerata anche per le pazienti con tumore T1-T2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, ma solo in presenza di almeno due fattori prognostici sfavorevoli (età <45 anni, T > 3,5-4cm o più, recettori ormonali negativi, invasione linfovascolare, grading elevato, rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi asportati). Una recente metanalisi ha dimostrato che, anche in questa categoria di pazienti, l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali regionali offre vantaggi in termini di controllo loco-regionale e mortalità causa specifica, anche in presenza di terapia sistemica.

### **7.10 Radioterapia nel carcinoma mammario sottoposto a terapia neoadiuvante**

Il percorso seguito dalla paziente indirizzata, sulla base di criteri anatomici e/o biologici, a terapia neoadiuvante è diverso e più complesso di quello seguito dalla paziente operata. Nel primo caso è indispensabile per la radioterapia ottenere un'accurata stadiazione all'esordio di malattia con particolare riferimento allo stato dell'ascella che guiderà nel postoperatorio l'indicazione a radioterapia adiuvante sulle stazioni di drenaggio linfatico. Infatti, rispetto alla paziente operata, nella quale l'indicazione è posta su fattori prognostici propri della malattia, nella paziente sottoposta a terapia neoadiuvante interviene un fattore preminente rappresentato dalla risposta alla terapia neoadiuvante stessa.

Le pazienti in stadio cT1-cT2cN1 sottoposte ad intervento di mastectomia dopo risposta patologica completa sia su T che su N, L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali deve essere considerata in presenza di fattori di rischio di recidiva loco-regionale (giovane età <40-45aa, ER/PR negativi, HER2 positivo, Ki67>20%, invasione linfovascolare) mentre potrebbe essere omessa in caso di basso rischio.

Nelle pazienti con carcinoma mammario cT3cN0 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, anche in presenza di risposta patologica completa l'indicazione al trattamento radiante sulla parete toracica dovrebbe essere tenuta in considerazione in presenza dei fattori di rischio già citati.

Le pazienti con malattia localmente avanzata (cT3cN1, qualunque cT cN2, cT4 qualunque cN) devono ricevere sempre un trattamento radiante post-chirurgico sulla mammella/parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio anche in caso di risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante.

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

Nel caso di carcinoma duttale in situ (DCIS) a rischio alto e intermedio, dopo un intervento chirurgico conservativo, si raccomanda la radioterapia sulla mammella residua per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale, sia in forma in situ che infiltrante.

L'applicazione di un sovradosaggio sul letto tumorale ha dimostrato di migliorare il controllo locale, soprattutto nelle donne giovani (inferiori a 45-50 anni) o con margini positivi. Non esistono evidenze scientifiche che individuino un sottogruppo di pazienti a basso rischio che non trarrebbero beneficio dalla radioterapia post-operatoria.

La possibilità di omettere la radioterapia può essere considerata solo nei casi con rischio di recidiva molto basso (T unicentrico, di basso grado e con margini negativi adeguati, almeno 3 mm), ma questa opzione deve essere attentamente discussa e concordata con la paziente.

## **7.12 Radioterapia del carcinoma mammario metastatico**

La radioterapia gioca un ruolo cruciale nel controllo dei sintomi e nel trattamento delle emergenze oncologiche nelle pazienti con metastasi, contribuendo positivamente alla qualità di vita.

Nei casi di metastasi ossee, la radioterapia ha un preciso ruolo nelle lesioni ossee dolorose o a rischio di frattura, così come nelle situazioni di compressione midollare metastatica o dopo interventi chirurgici di decompressione vertebrale.

Per le pazienti con metastasi cerebrali multiple, l'impiego della radioterapia panencefalica porta a un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Quando si tratta di pazienti con fattori prognostici favorevoli e un numero limitato di metastasi cerebrali, la radioterapia stereotassica rappresenta un'alternativa valida alla chirurgia, garantendo un controllo della malattia altrettanto efficace senza alcuna tossicità a livello neurocognitivo. Nel caso di metastasi viscerali prevalentemente polmonari ed epatiche, di dimensioni contenute e in numero limitato, la radioterapia stereotassica può integrarsi in modo efficace con la terapia sistemica, apportando miglioramenti sia alla sopravvivenza che al controllo locale della malattia.

## **7.13 Strategia terapeutica sistemica adiuvante**

Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico è ampiamente consolidato, in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica.

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

- Fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia;
- Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2);
- Eventuale utilizzo di Test genomici predittivi (OncotypeDx);
- Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi
- Comorbidità della paziente
- Preferenza della paziente.

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.

Oggi, inoltre, va considerata la classificazione dei carcinomi mammari che, in base ai profili di espressione genica, permette di distinguere i sottogruppi di carcinoma mammario Luminali A, Luminali B, HER2, basal-like, a differente prognosi.

La semplice valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 e del Ki67 sembra essere in grado di riprodurre una classificazione corrispondente a quella dei profili genici, utilizzabile in clinica.

In tal modo, sulla base dell'immunoistochimica, possono essere identificati i seguenti sottogruppi di carcinoma mammario, nei quali sono differenti le indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti

- Luminali A, Il sottotipo luminale A si caratterizza generalmente per tumori di basso grado, buona prognosi, elevata sensibilità alla terapia endocrina ed una minore sensibilità alla chemioterapia. La terapia cardine è rappresentata dalla terapia endocrina adiuvante, con l'aggiunta della chemioterapia in casi selezionati. (Vedi allegato 1)
- Luminali B (HER2 negativi), i tumori luminali B si caratterizzano per un fenotipo più aggressivo rispetto ai Luminali A, caratterizzandosi più frequenti con tumori di alto grado ed essendo associati ad una prognosi peggiore; il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina, da valutare sulla base degli altri fattori di rischio di ricaduta (T e N), dell'età delle pazienti e delle comorbidità. (Vedi allegato 1)

Di seguito alcune considerazioni che si applicano nella decisione in merito alla terapia sistemica adiuvante nei casi Luminali HER2 negativi. Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei

tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. Un altro fattore da considerare è l'istologia; i tumori ad istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare (a prognosi migliore rispetto ai duttali), soprattutto se pN0 possono essere trattati con la sola terapia endocrina e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se pN0 e pT<1cm. L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia, età e comorbidità della paziente. Se disponibile, la categoria di rischio in base ai profili di espressione genica, può essere utilizzata come fattore prognostico da integrare nella decisione terapeutica. I tumori pN2-pN3 dovrebbero in genere ricevere chemioterapia.

- HER2 positivi, il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab in aggiunta alla ormonoterapia adiuvante; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi; nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente (Vedi allegato 2)
- HER2-positivi (non luminali), il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b), pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il trastuzumab tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente. (Vedi allegato 3)
- Triplo-negativi, Il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia. Nei tumori pT1a con pN0/pN1mi la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki-67 elevato. Alcuni tipi istologici di tumore «triplo negativo» quali il carcinoma midollare e l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e, se i linfonodi ascellari sono negativi, possono non richiedere trattamenti sistemici adiuvanti in assenza di ulteriori fattori di rischio. Tuttavia, in considerazione della difficoltà diagnostica dei carcinomi midollari e della possibilità di varianti aggressive del carcinoma adenoido-cistico è opportuna una attenta valutazione dei singoli casi. Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante. (Vedi allegato 4).

### **7.14 Utilizzo dei test genomici nella valutazione della terapia adiuvante**

Nelle pazienti operate di carcinoma mammario, il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la chemioterapia sistemica, con la terapia endocrina e con la terapia biologica nelle pazienti HER2 positive. E' necessario eseguire una valutazione dei fattori prognostici e dei fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti ed i benefici assoluti attesi.

Nei carcinomi con recettori ormonali positivi (ER e/o PgR positivi) ed HER2-negativi, il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante è controverso nelle donne operate con neoplasie non ad alto rischio di ripresa della malattia.

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente sono stati elaborati test di analisi dei profili di espressione genica. Sono oggi disponibili in commercio 5 test di analisi dei profili di espressione genica nel carcinoma mammario:

- Prosigna (PAM-50)
- MammaPrint
- Oncotype Dx

- Breast Cancer Index
- Endopredict

Questi test sono eseguibili sul tessuto paraffinato. Nonostante la robusta valutazione retrospettiva, i dati di validazione su base prospettica sono disponibili solo per Oncotype DX e Mammaprint.

Oncotype DX è uno dei primi test genomici messi a punto per valutare il profilo molecolare del carcinoma mammario ER-positivo e HER2-negativo. Il test Oncotype DX analizza, mediante qRT-PCR, l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato. Di questi 21 geni, 16 sono correlati al carcinoma mammario (inclusi quelli coinvolti nella segnalazione e proliferazione degli estrogeni) e 5 sono geni di controllo. Tale test classifica i tumori con recettori ormonali positivi ed HER2-negativo in base ad un "Recurrence Score" (RS) che varia da 0 a 100. Oncotype DX è stato oggetto di un trial prospettico di validazione clinica denominato TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx).

Oncotype DX è stato sviluppato per identificare le pazienti che hanno una prognosi molto buona che possono evitare la chemioterapia adiuvante nonché è finalizzato alla previsione dei reali benefici della chemioterapia adiuvante in aggiunta alla terapia endocrina. Lo score Recurrence Score (RS) che è ottenuto mediante Oncotype DX ha un significato essenzialmente prognostico perché permette di identificare le pazienti che trattate con la sola terapia endocrina si mantengono libere da recidiva a distanza di 10 anni dalla diagnosi. Inoltre, il test Oncotype DX, associato ai fattori di rischio clinico, è in grado di individuare le pazienti con rischio più elevato che potrebbero trarre maggiore beneficio dalla chemioterapia.

L'importante studio prospettico TAILORx ha come oggetto una popolazione di donne affette da carcinoma mammario operato con i recettori ormonali positivi ed i linfonodi negativi; il trial è stato disegnato con l'obiettivo di confermare in modo prospettico che il Recurrence Score (RS) da 0-10 si associa a un basso rischio di recidiva a distanza quando le pazienti sono trattate con la sola terapia endocrina; un ulteriore obiettivo era quello di dimostrare la non inferiorità della sola terapia endocrina rispetto all'aggiunta di chemioterapia adiuvante in termini di sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS) nelle pazienti definite a rischio intermedio con Recurrence Score (RS) compreso tra 11-25. Il gruppo a basso rischio veniva trattato con sola terapia ormonale, quello intermedio veniva randomizzato a sola terapia ormonale oppure chemioterapia e terapia ormonale, mentre il gruppo con RS alto riceveva chemioterapia e ormonoterapia. Attraverso le stime dei nuovi range, il RS di 11 era associato ad un rischio di recidive locali e a distanza pari al 10%, che viene comunemente utilizzato per raccomandare la chemioterapia alle pazienti operate. Nello studio TAILORx è stata analizzata la popolazione a basso rischio quindi portatrice di un Recurrence Score RS  $\leq 10$ . Delle 10.253 donne eleggibili arruolate, il 16% avevano un Recurrence Score (RS) con un valore compreso tra 0-10 che avevano ricevuto solo l'ormonoterapia. A 5 anni, in questa coorte di pazienti, la rate di iDFS era pari al 93,8%, il tasso di pazienti libere da recidiva a distanza era pari al 99,3%, il tasso di pazienti libere da qualunque recidiva era 98,7% e il tasso di sopravvivenza totale era pari al 98%.

Per quanto riguarda la popolazione delle donne affette da una neoplasia ormono-responsiva e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di rischio intermedio con Recurrence Score pari a 11-25, l'analisi non ha evidenziato alcuna differenza tra la sola ormonoterapia e l'aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale in termini di iDFS (92,8% vs. 93,1%) e sopravvivenza libera da recidiva a distanza (98% vs. 98%).

All'interno dello studio TAILORx, 1.389 donne operate pari al 14% avevano un Recurrence Score (RS)  $> 25$  di cui il 42% aveva un Recurrence Score tra 26-30 ed il 58% aveva un Recurrence Score  $> 30$  fino al valore di 100. A 5 anni, l'assenza dalla recidiva a distanza del tumore mammario era pari al 93%, per tutte le sedi (locale e a distanza), l'iDFS dell'87,6% e la sopravvivenza globale del 95,9%. Tali risultati dimostrano una prognosi migliore con la chemioterapia rispetto alla sola ormonoterapia nel gruppo con Recurrence Score RS alto. Questo studio ha consentito ad Oncotype DX di raggiungere il livello di evidenza I ed un grado di raccomandazione A [I, A] almeno per le pazienti pN0.

Per sistematizzare le evidenze circa il beneficio clinico di Oncotype DX è opportuno classificare le pazienti secondo specifiche categorie clinico-patologiche. Nelle pazienti reseccate con carcinoma pT1 e pT2, ER+/HER2-negativo, pN0, un Recurrence Score RS compreso tra 0-10 si traduce in un rischio di recidiva dalla ripresa a distanza inferiore al 4% a 10 anni dall'intervento chirurgico. Nelle donne che presentano un Recurrence Score RS compreso tra 11-25 lo studio ha dimostrato che la terapia endocrina offre un beneficio non inferiore a quello dell'aggiunta della chemioterapia. In donne  $\leq 50$  anni con Recurrence Score RS compreso tra 16-25, l'aggiunta di chemioterapia alla terapia endocrina ha mostrato essere associata ad un più basso tasso di recidiva a distanza della malattia comparato con la sola terapia endocrina. Infine, è opportuno specificare che il TAILORx non randomizzava le pazienti con RS compreso tra 26-30; pertanto in assenza di

dati sulle conseguenze dell'omissione della chemioterapia, il clinico dovrebbe orientarsi per la scelta della terapia per queste pazienti sulla base delle sole variabili clinico-patologiche. Per quanto riguarda i valori di Recurrence Score  $RS \geq 31$ , è stato dimostrato il beneficio della chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina.

In conclusione, il test Oncotype DX Breast Recurrence Score può essere utile nella decisione su quale trattamento intraprendere in caso di tumore della mammella positivo al recettore per gli estrogeni (ER+) e negativo HER2-negativo in fase iniziale. In particolare, il test può aiutare a stabilire la probabilità che l'aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale (endocrina) sia utile nel piano terapeutico.

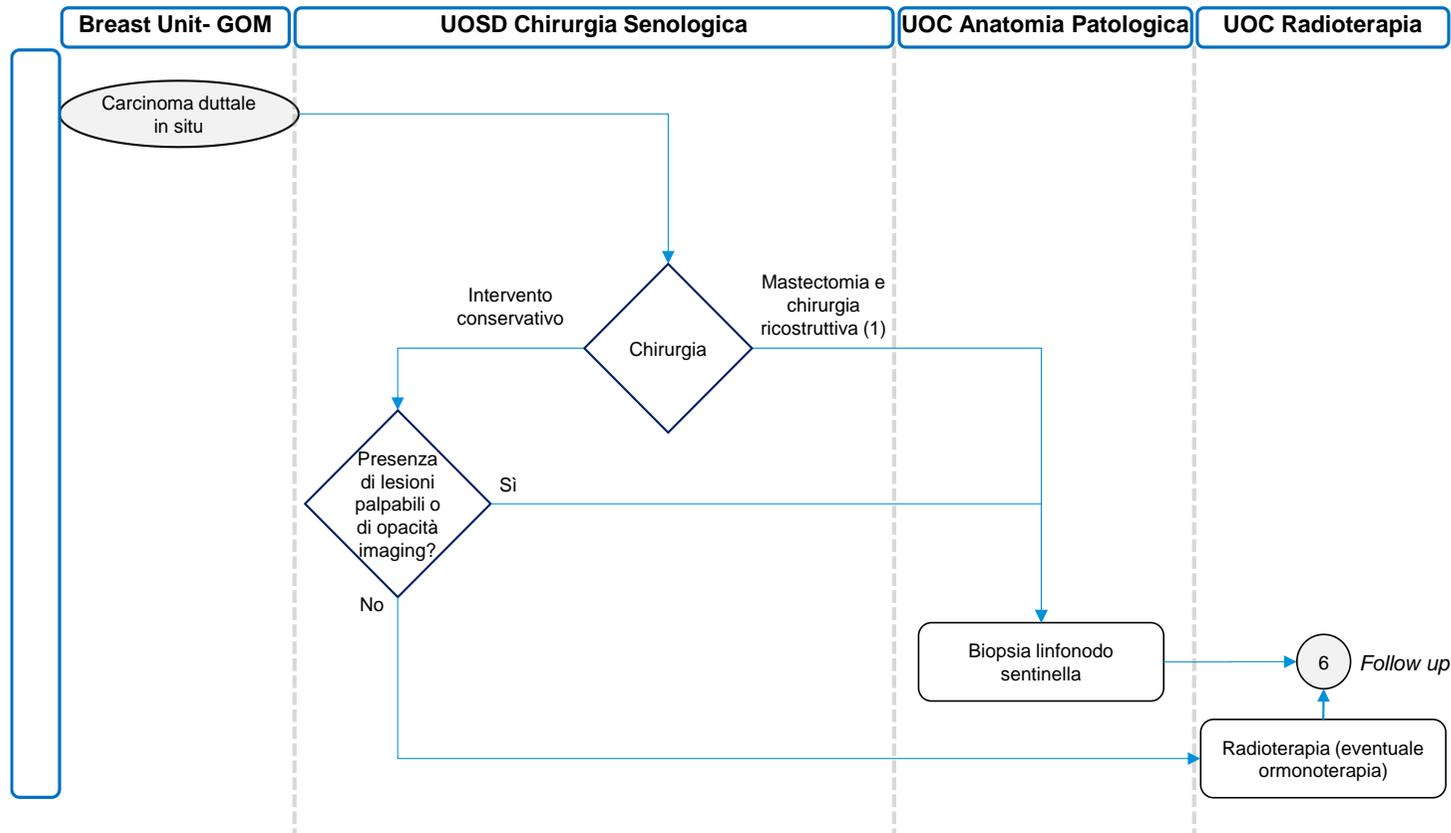
### **7.15 Carcinoma metastatico**

Solo il 5 % circa dei tumori della mammella si presenta metastatico de novo, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso pattern di siti metastatici. Dopo aver documentato una ripresa di malattia è opportuno eseguire una ri-stadiazione completa. In questi casi è opportuno eseguire una stadiazione completa con esame obiettivo, esami ematochimici, marcatori tumorali, TC Cranio-Torace- Addome con M.d.C. e scintigrafia ossea. Reperti dubbi devono essere approfonditi con RMN e/o PET-TC. Inoltre, dovrà essere presa in considerazione caso per caso una eventuale biopsia di una lesione metastatica per la rideterminazione dei fattori prognostici.

La scelta della terapia sistemica tiene conto in primis delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2. La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori triple-negative o HER2+. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina + CDK 4/6 inibitore; solo nei casi con crisi viscerale è indicata la chemioterapia d'emblée.

Nonostante l'obiettivo del trattamento nella maggior parte dei casi di tumore mammario metastatico sia il controllo della malattia, vi è un numero limitato di pazienti selezionate (2-3%) per cui è possibile ottenere lunghe sopravvivenze o addirittura la guarigione. È questo il caso della malattia oligometastatica (1-10% dei casi), nella quale può essere appropriato adottare strategie di trattamento integrato (terapia sistemica e terapia loco-regionale).

La biopsia della lesione metastatica – quando fattibile – deve essere considerata, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi), può identificare lesioni non maligne o un nuovo primitivo. Inoltre, siccome in un caso su otto è riportata globalmente una variazione dello stato dei recettori nella metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale. (Vedi allegati 5-9).

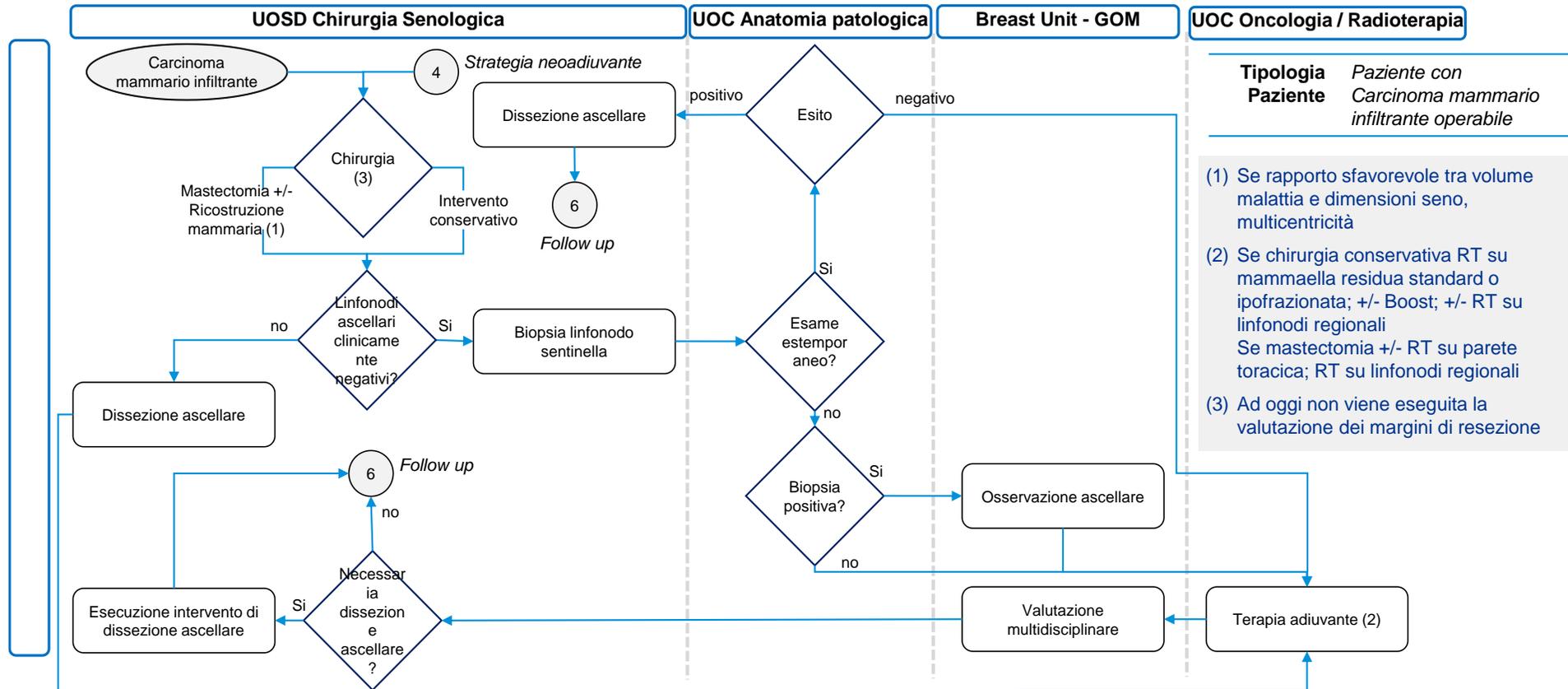


**Tipologia Paziente** Paziente con carcinoma della mammella in situ sottoposto a chirurgia

(1) Se carcinoma plurifocale

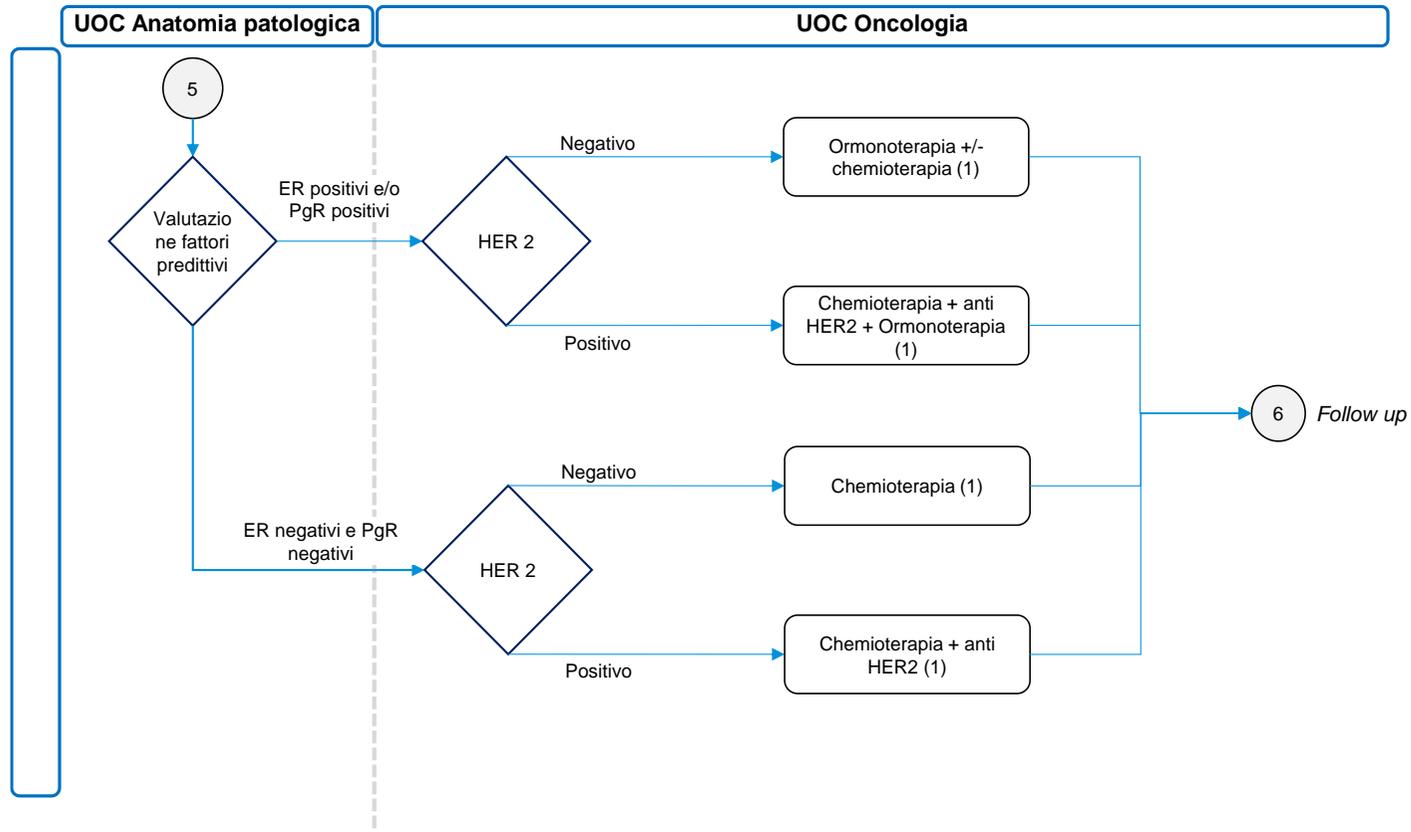
Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022  
Linee guida AIOM neoplasie della mammella edizione 2021

Flowchart 6 – Strategia chirurgica: carcinoma in situ



Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022  
Linee guida AIOM neoplasie della mammella edizione 2021

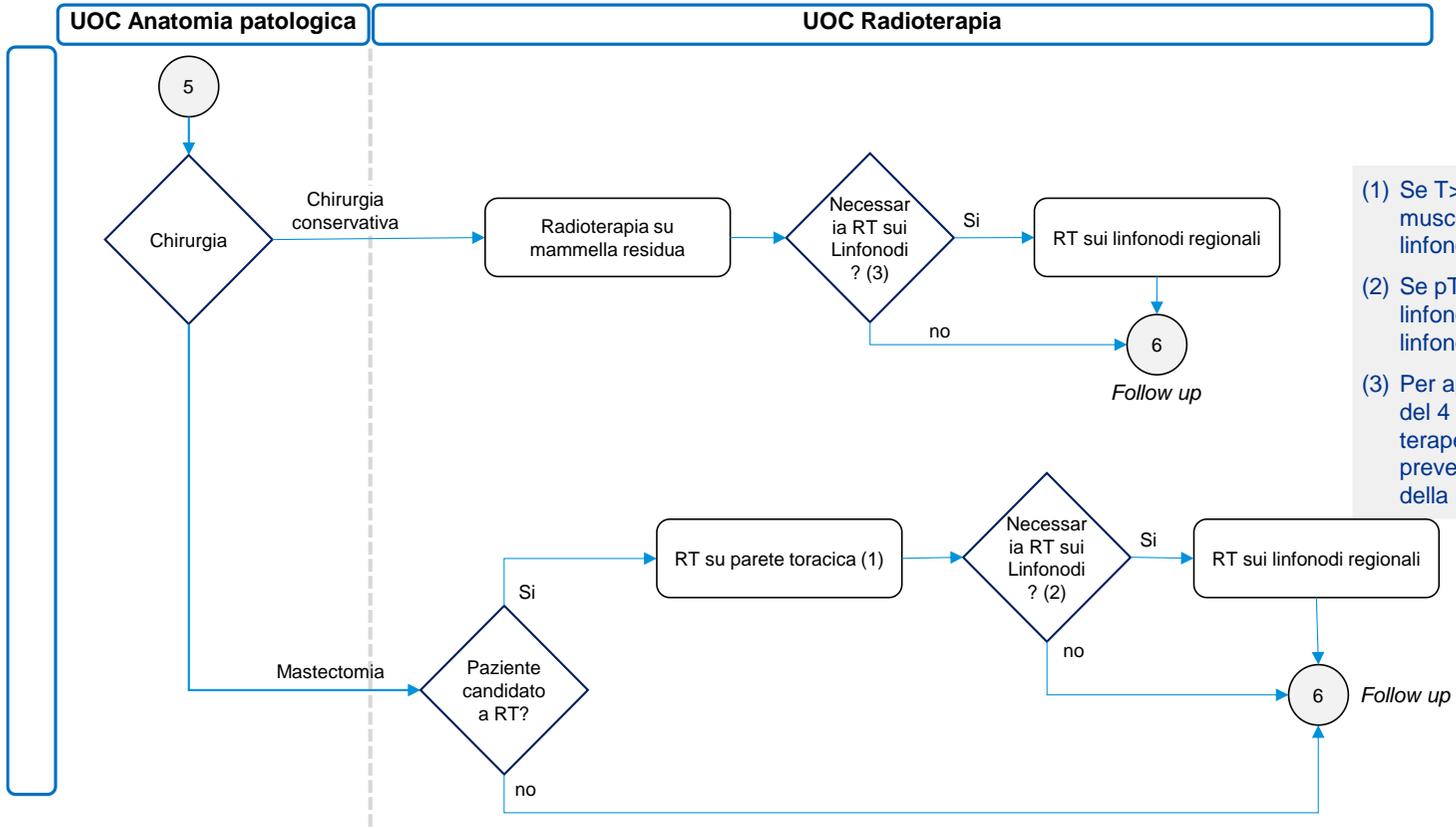
Flowchart 7 – Strategia chirurgica: carcinoma infiltrante



<b>Tipologia Paziente</b>	<i>Pazienti sottoposti a chemioterapia post chirurgia</i>
<b>(1) Per approfondimento vedi allegati 1-4</b>	

Fonte : Linee guida AIOM neoplasie della mammella edizione 2021

Flowchart 8 – Strategia chemioterapica post chirurgia.

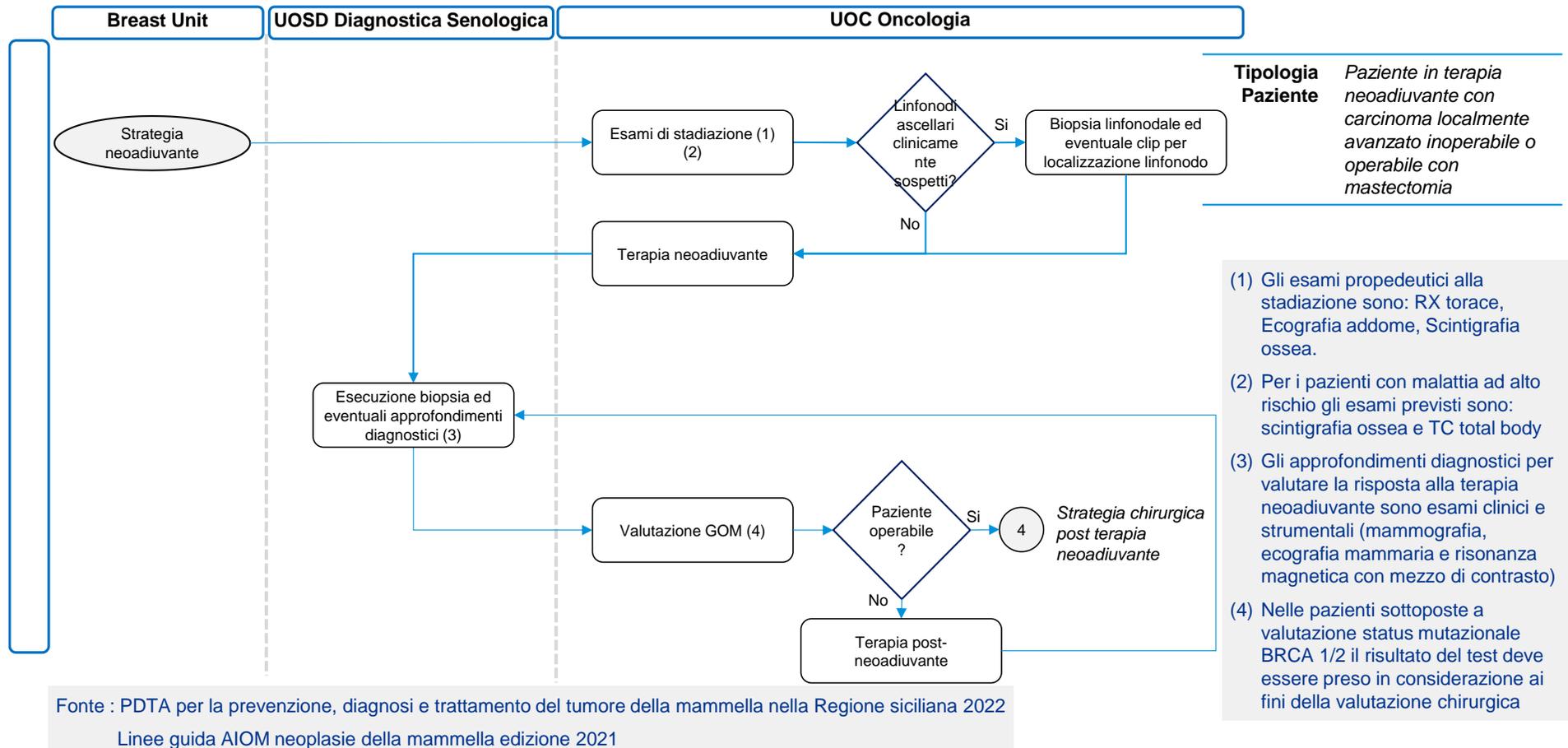


**Tipologia Paziente** *Pazienti sottoposti a radioterapia post chirurgia*

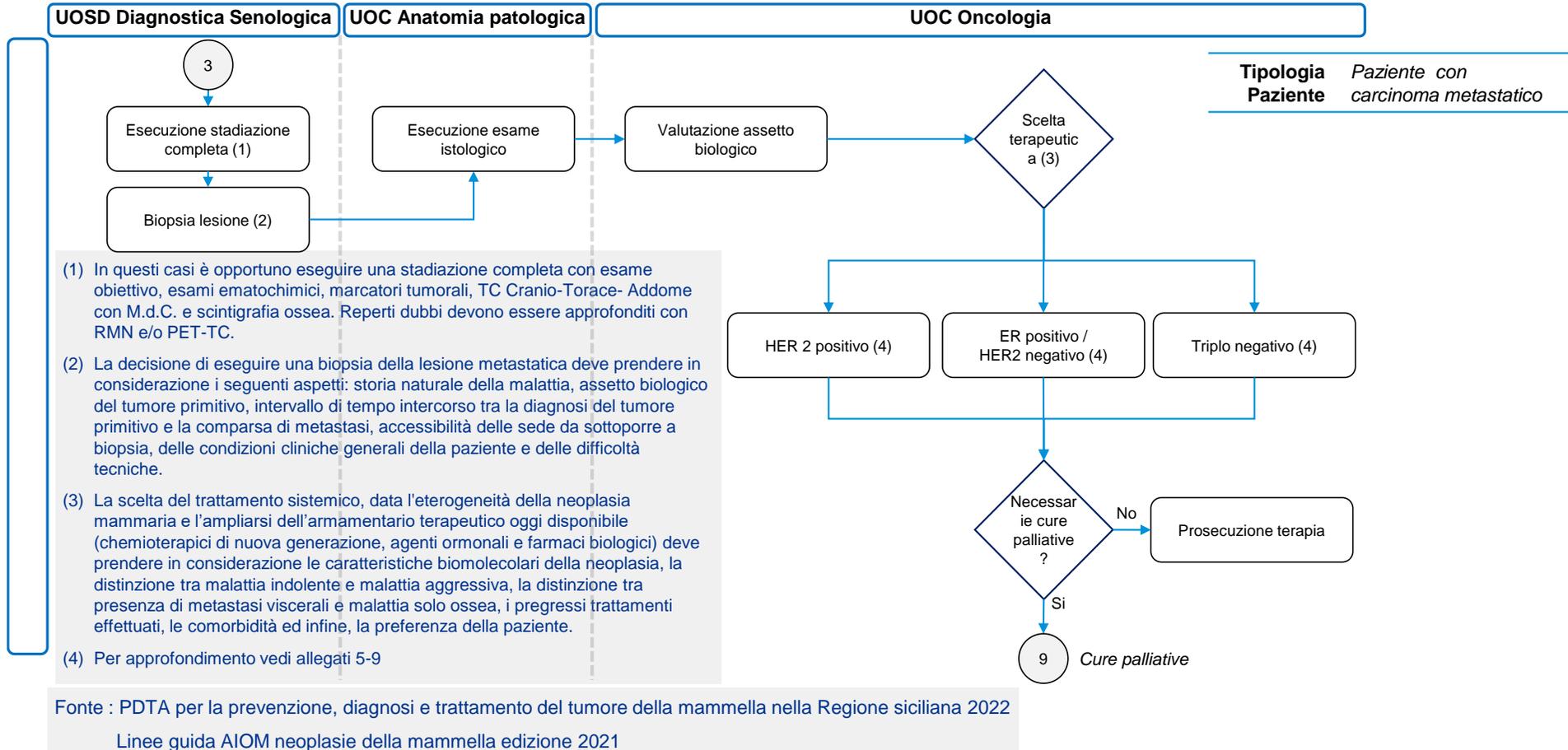
- (1) Se T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica ; 4 o più linfonodi ascellari metastatici
- (2) Se pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi ; pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi
- (3) Per approfondimento vedi DECRETO n. 912 del 4 ottobre 2022. Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022

Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022  
Linee guida AIOM neoplasie della mammella edizione 2021

Flowchart 9 – Strategia radioterapica post chirurgia.



Flowchart 10 – Strategia terapeutica neoadjuvante



Flowchart 11 – Carcinoma metastatico

## 8 FOLLOW UP

La gestione del follow up del carcinoma mammario è di norma affidata al medico oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati. Alcune osservazioni, già incorporate nelle linee guida ASCO 2013, riportano come nei casi di carcinoma mammario a basso rischio ( $pT<2$   $pN<2$ ) e dopo un anno dalla diagnosi, il follow up possa essere gestito direttamente dal medico di medicina generale, in accordo con lo specialista oncologo, senza che questo approccio comporti un peggioramento degli outcomes clinici.

Qualora fosse adottato questo approccio sarebbe comunque necessario riferire allo specialista oncologo tutti i casi di sospetto clinico emergente e/o di proposta di modifica terapeutica del trattamento endocrino adiuvante che vi occorressero.

Le componenti clinico-strumentali del follow up sono:

- per le pazienti trattate con mastectomia unilaterale una sorveglianza clinica con esame obiettivo del lato mammario operato, indipendentemente dalla procedura ricostruttiva + mammografia mammella residua + esame clinico-strumentale completo della mammella;
- per le pazienti trattate con mastectomia bilaterale una sorveglianza con esame obiettivo indipendentemente dalla procedura ricostruttiva;
- per le pazienti sottoposte ad intervento di chirurgia mammaria conservativa un esame obiettivo mammario e mammografia bilaterale;
- le linee guida internazionali suggeriscono di eseguire una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni dopo la diagnosi, ogni 6-12 mesi per i 2 anni seguenti e, successivamente, una visita annuale;
- la prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente;
- risonanza magnetica 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.

### 8.1 Follow up fisiatrico

Salvo eventuali complicanze che richiedano la prosecuzione del trattamento riabilitativo, il follow up prevede la rivalutazione da parte dell'equipe riabilitativa a 4 ed 8 mesi dall'intervento attraverso:

- la rivalutazione e monitoraggio della cicatrice e della funzionalità dell'arto superiore;
- l'aderenza al programma riabilitativo;
- le indicazioni relative all'attività fisica da svolgere, anche attraverso il consiglio di praticare programmi di Attività Fisica Adattata (AFA);
- la pianificazione interventi riabilitativi, in caso di complicanze e l'eventuale prescrizione di ausili elasto-compressivi in caso di sviluppo del linfedema.

### 8.2 Trattamento della recidiva

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

Nel caso di recidiva locale dopo chirurgia conservativa, è possibile classificare la posizione della ripresa in relazione alla sede del tumore primario in recidiva vera, marginale e in altra sede rispetto alle precedenti.

La recidiva regionale consiste invece nella ripresa tumorale a livello dei linfonodi regionali (ascellari, sopraclavari, mammari interni). In caso di recidiva locoregionale, la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore (recettori ormonali, HER2, Ki67) dovrebbe sempre essere ripetuta, vista la possibilità di una loro variazione. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione.

Le pazienti con recidiva locale inizialmente sottoposte a mastectomia dovrebbero essere sottoposte ad escissione chirurgica della lesione con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni. Dopo asportazione della recidiva locale in una paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata. Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa dovrebbero essere sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello. In situazioni selezionate, è comunque possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario. Il diametro della recidiva (< 2cm) e il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo con buona possibilità di successo. Dopo una seconda chirurgia conservativa, in pazienti in precedenza già irradiate può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una reirradiazione della parete o una irradiazione parziale della mammella con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia, previa conoscenza dei dettagli del precedente trattamento radiante (modalità operative, volumi, dosi totali al target e dosi agli organi critici, frazionamento).

### **8.3 Linfedema**

Qualora si sviluppi il linfedema, sulla base della visita fisiatrica, sarà valutato il grado e la suscettibilità di modifica e verrà definito il timing, il setting e la tipologia di trattamento decongestionante.

La terapia fisica combinata (CPT) consta generalmente di un programma di trattamento in due fasi: la prima fase prevede la cura della pelle, linfodrenaggio manuale, una serie di esercizi di ginnastica ed elasto-compressione normalmente applicata con bendaggi multistrato. La seconda fase, che va iniziata non appena completata la fase 1, con l'obiettivo di mantenere ed ottimizzare i risultati ottenuti nella fase 1, comprende la cura della pelle, l'elasto-compressione per mezzo di tutore (calza o bracciale) a basso grado di elasticità, la ginnastica per il recupero funzionale del o degli arti e ripetute sedute di linfodrenaggio manuale a seconda dei singoli casi.

Seguirà follow-up con cadenza 4-8 mesi in relazione al quadro clinico iniziale e alla risposta al trattamento.

### **8.4 Cure palliative**

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

A tal fine, i principali motivi per attivare il servizio specialistico di cure palliative riguardano:

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

Le finalità della consulenza in cure palliative sono:

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

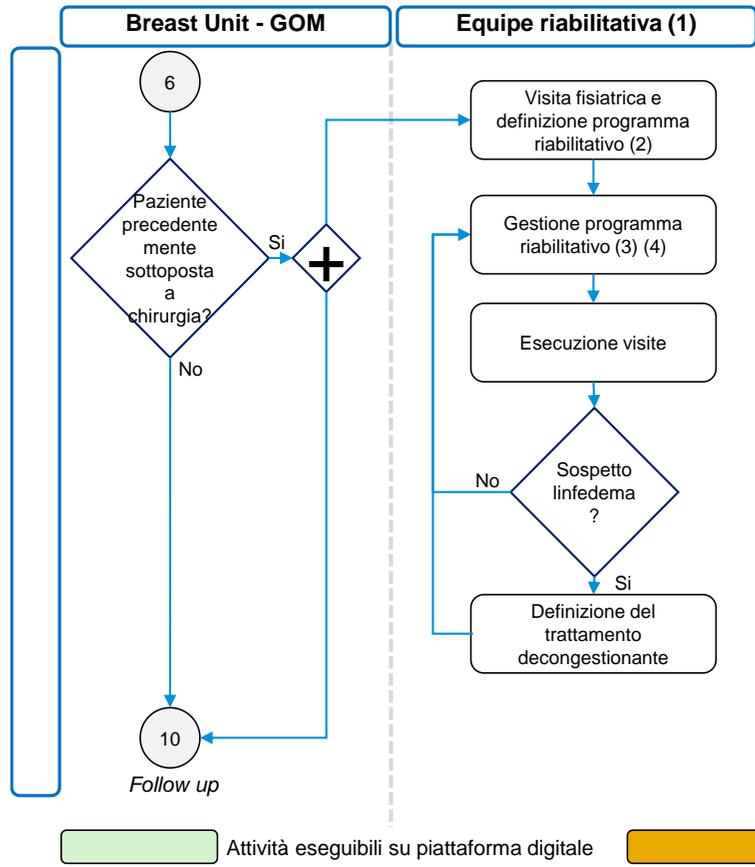
- sostegno all'equipe del reparto nelle strategie terapeutiche comunicative e nelle cure di fine vita, rimodulazione delle terapie, sospensione o non attivazione della nutrizione artificiale, procedure di sedazione.

Il servizio di cure palliative viene attivato per i pazienti affetti da patologia ad andamento cronico evolutivo, per i quali non esistono terapie specifiche sulla malattia o se esse esistono sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita.

In particolare, lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo che segue la paziente durante il trattamento attivo antineoplastico oltre ad informare il paziente e/o i familiari segnala il caso allo specialista della UO cure palliative e Hospice per l'integrazione precoce delle cure palliative con le cure oncologiche, permettendo la conoscenza del malato con l'equipe multidisciplinare palliative e la conseguente presa in carico.

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

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

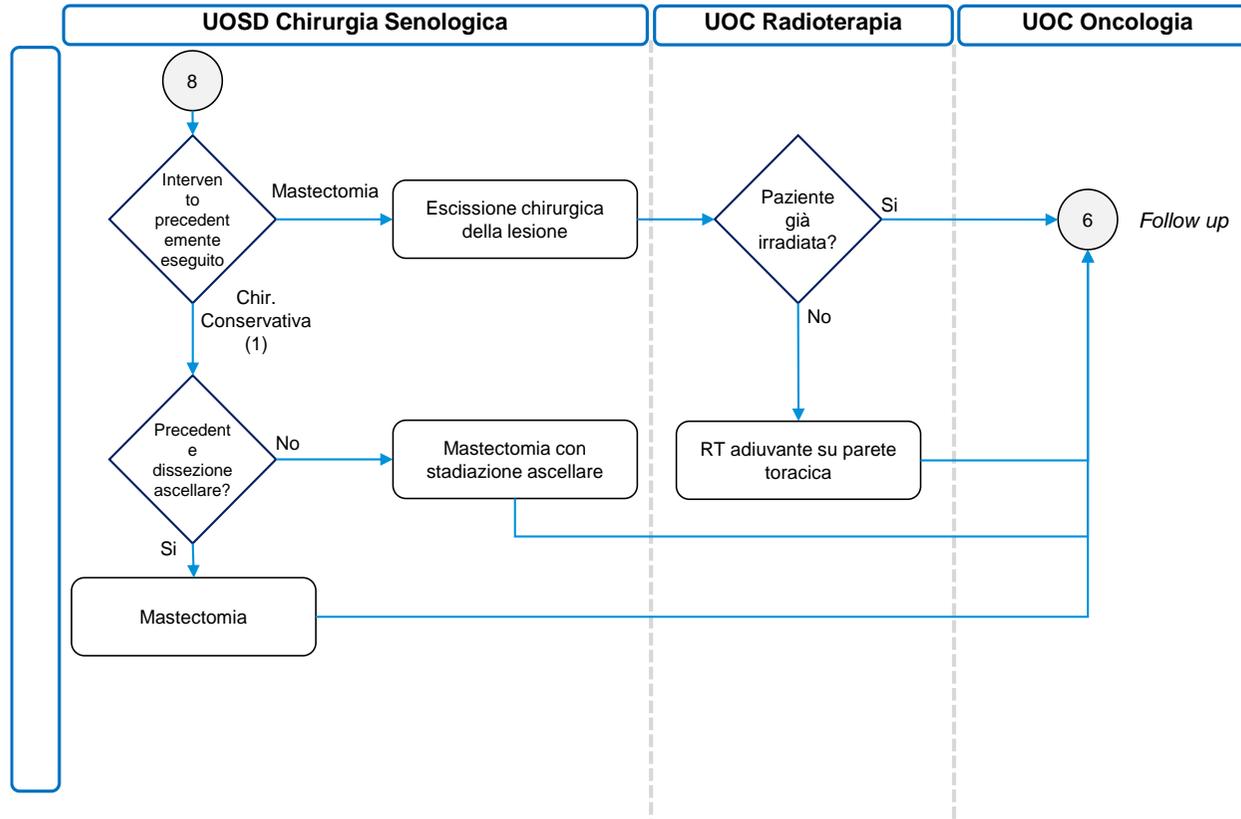


**Tipologia Paziente** *Paziente per il quale è stato programmato un ciclo di trattamento riabilitativo individuale post intervento*

- (1) La presa in carico riabilitativa delle persone sottoposte ad intervento, in aderenza al requisito della multidisciplinarietà, avviene in prima giornata post-chirurgia da parte di un'equipe riabilitativa in cui sono presenti il medico fisiatra e il fisioterapista
- (2) Qualora necessario alla dimissione l'Equipe multidisciplinare programma un ciclo di programma riabilitativo, adattandolo alle capacità funzionali della persona.
- (3) il follow up prevede la rivalutazione da parte dell'equipe riabilitativa a 4 ed 8 mesi dall'intervento attraverso:
  - la rivalutazione e monitoraggio della cicatrice e della funzionalità dell'arto superiore;
  - l'aderenza al programma riabilitativo;
  - le indicazioni relative all'attività fisica da svolgere, anche attraverso il consiglio di praticare programmi di Attività Fisica Adattata (AFA);
  - la pianificazione interventi riabilitativi, in caso di complicanze e l'eventuale prescrizione di ausili elasto-compressivi in caso di sviluppo del linfedema
- (4) Il follow-up con cadenza 4-8 mesi in relazione al quadro clinico iniziale e alla risposta al trattamento

Flowchart 12 – Follow up fisiatico



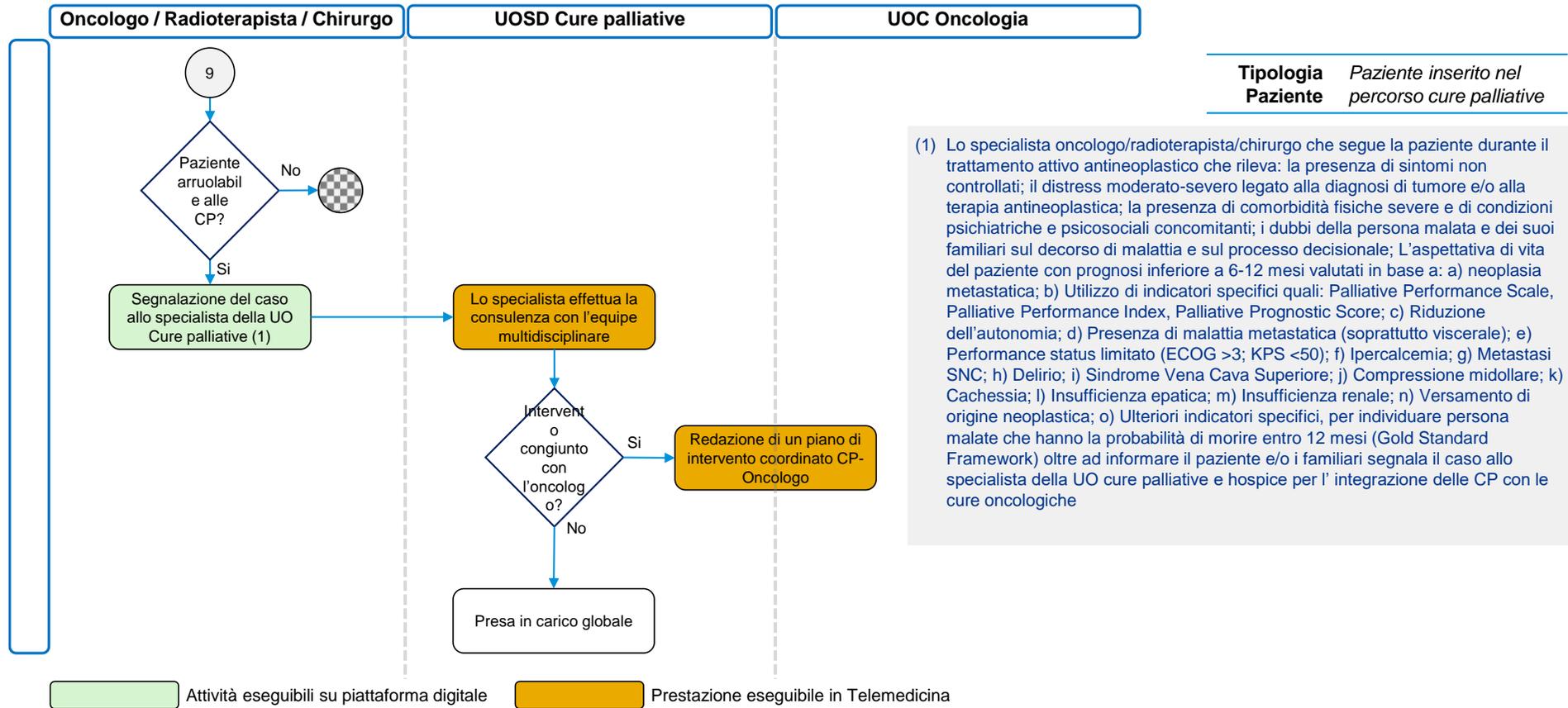


**Tipologia Paziente** *Paziente con recidiva*

(1) In situazioni selezionate, è comunque possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario. Il diametro della recidiva (< 2cm), e il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo e con buona possibilità di successo

Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022

Flowchart 14– Trattamento della recidiva



Fonte : PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana 2022

Flowchart 15 – Cure palliative

## 9 DIGITALIZZAZIONE

Il presente PDTA intende perseguire la strategia generale della sanità che auspica l'integrazione ospedale-territorio, valorizzando in tal modo il ruolo di tutti i *setting* assistenziali. Lo scopo è quello di articolare una rete di offerta organizzata su più livelli, rispondenti alle diverse complessità e bisogni espressi dai pazienti, basata sullo sviluppo di sinergie e cooperazione tra i diversi attori coinvolti.

In tale contesto, l'Azienda intende promuovere l'utilizzo di servizi digitali e modalità di erogazione innovative rispondenti alle finalità sopra descritte e al miglioramento della qualità delle cure per il paziente. Il sistema di Connected Care adottato dall'Azienda rappresenta un "ecosistema" per la salute disegnato attorno al cittadino/paziente che, adeguatamente formato e ingaggiato, può fruire di servizi e informazioni attraverso piattaforme e strumenti digitali, anche di Telemedicina, sicure ed interoperabili e che favoriscono la collaborazione sulla stessa base informativa di tutti gli attori dell'ecosistema, dalla prevenzione al *follow up*.

La telemedicina ha dunque un ruolo di fondamentale importanza, sia per il paziente che per l'Azienda stessa.

Tra i servizi di telemedicina previsti nel presente PDTA vi sono:

- **televisita:** la visita da remoto, nel rispetto delle disposizioni di cui alle "Indicazioni Nazionali per l'erogazione delle prestazioni di telemedicina" (CSR del 17/12/2020), consente al paziente di ricevere la prestazione senza doversi recare fisicamente presso il luogo in cui la prestazione viene erogata. La televisita consente altresì la condivisione di documentazione clinica quali dati clinici, referti medici, immagini, audio-video relativi al paziente.
- **teleconsulto:** il teleconsulto, agevolando il dialogo tra i medici coinvolti nel percorso di cura del paziente, risulta uno strumento di fondamentale importanza per la creazione di sinergie tra professionisti appartenenti a *setting* assistenziali differenti. Esso può intervenire ogni qualvolta sia necessaria una:
  - *second opinion*;
  - interazione tra specialisti afferenti a discipline diverse;
  - gestione dei pazienti complessi, per i quali occorre valutare il percorso terapeutico da intraprendere.
- **telecontrollo:** si configura come il controllo nel tempo dell'andamento dei parametri rilevati, con il vantaggio di permettere sia il rilevamento di parametri con maggiore frequenza e uniformità di quanto possibile in precedenza, sia la minore necessità per il paziente di eseguire controlli ambulatoriali di persona.
- **teleriabilitazione:** è da intendersi come l'erogazione a distanza di prestazioni e servizi volti ad abilitare, ripristinare, o comunque migliorare, il funzionamento psicofisico di persone di tutte le fasce di età, con disabilità o disturbi, congeniti o acquisiti, transitori o permanenti, oppure a rischio di svilupparli.

L'insieme di tali servizi è dunque volto a potenziare l'efficacia del PDTA, fornendo delle nuove e innovative leve operative utili a potenziare il funzionamento della rete dell'offerta.

Per l'accesso ai servizi di telemedicina relativi al PDTA Carcinoma mammella, il principale criterio di eleggibilità risulta essere il livello di alfabetizzazione digitale del paziente.

**La declamazione puntuale della modalità di erogazione degli snodi del percorso previsti in telemedicina sarà ridefinita successivamente in base agli applicativi acquistati dalla ASP.**

## **9.1 Televisita**

La televisita si configura come un atto sanitario in cui il medico interagisce a distanza con il paziente ed è da limitarsi alle visite di controllo e nei casi in cui la diagnosi è già presente. Nelle “Linee di Indirizzo per i Servizi di Telemedicina” si riporta che per la Televisita può essere erogata per le seguenti finalità: conferma diagnostica, prognosi, decisione terapeutica, verifica del trattamento, modifica del trattamento, prevenzione terziaria e follow-up.

Le applicazioni specifiche individuate all'interno del PDTA per la Prevenzione, Diagnosi e Trattamento del Tumore alla Mammella sono le seguenti:

- Condivisione della proposta terapeutica elaborata dal gruppo multidisciplinare
- Counselling riproduttivo e genetico
- Visite oncologiche di controllo
- Visite di follow-up dopo il completamento della terapia adiuvante
- Altre visite (visita di controllo cardiologica, consulto psico-oncologico, valutazione pre-chirurgica, etc.)

## **9.2 Teleconsulto**

Il teleconsulto si configura come un atto medico in cui il professionista interagisce a distanza con uno o più medici per dialogare, anche tramite una videochiamata, riguardo la situazione clinica di un paziente, basandosi primariamente sulla condivisione di tutti i dati clinici, i referti, le immagini, gli audio-video riguardanti il caso specifico.

Le Breast Unit sono per definizione realtà multidisciplinari e multiprofessionali per cui si può identificare un'ampia applicabilità dei servizi di Teleconsulto e Teleconsulenza.

In particolare, il Teleconsulto può essere utilizzato per le sedute bimensili del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM).

I professionisti che partecipano al GOM, come riportato nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Carcinoma Mammella dell'ASP di Ragusa, e che quindi devono poter accedere al Teleconsulto, sono:

- Oncologo Medico
- Chirurgo
- Chirurgo plastico
- Radiologo di screening
- Radiologo clinico
- Medico nucleare
- Radioterapista
- Anatomo Patologo
- Biologo Molecolare/ Biologo Genetista
- Farmacista
- Infermiere Case Manager
- Psico-oncologo
- Genetista Clinico

La gestione del tumore alla mammella si basa sull'efficace realizzazione delle sinergie tra i diversi setting assistenziali coinvolti a vario titolo nel percorso di cura, anche in relazione al momento clinico della patologia. L'assunto di base è quello di costruire un percorso basato su più livelli di complessità finalizzato ad assicurare una presa in carico continua ed appropriata. A tal fine, la definizione degli indicatori risulta fondamentale per monitorare l'aderenza al percorso e per garantire la capacità di individuare tempestivamente inefficienze o criticità organizzative e procedurali.

Si riportano di seguito alcuni indicatori di processo, di performance e di esito specifici per il presente PDTA, distinti per fase.

### 10.1 Indicatori di processo

Fase	Descrizione
<b>Screening</b>	% di pazienti in età target (50-74 anni) che aderiscono alla lettera di screening
	Variazione N. Mammografie erogate annualmente nell'ambito dei programmi di screening per singola struttura dell'ASP rispetto l'anno precedente
	Numero di questionari di valutazione del rischio clinico compilati nell'anno di riferimento
<b>Diagnosi</b>	Percentuale di esami istologici positivi effettuati dopo la procedura interventistica
	Quantità di biopsie erogate a pazienti che hanno eseguito la mammografia di screening
	Numero prime visite oncologiche effettuate presso la Breast Unit a seguito di istologico positivo
	Percentuale pazienti che vengono sottoposti a procedure interventistiche post esecuzione esami di II livello
<b>Stadiazione e scelta terapeutica</b>	Percentuale pazienti che a seguito di esecuzione prestazioni di II livello con diagnosi di tumore accertata vengono prese in carico dalla Breast Unit - GOM
	Numero di pazienti che a seguito di scelta terapeutica chirurgica vengono indirizzati al protocollo metastatico
	Percentuale di pazienti indirizzati verso una terapia neoadiuvante dal GOM
<b>Trattamento e Follow-up</b>	Percentuale di mastectomie eseguite a seguito dell'individuazione di un carcinoma duttale in situ
	Percentuale di interventi conservativi eseguiti a seguito dell'individuazione di un carcinoma duttale in situ
	Percentuale pazienti sottoposti a radioterapia post procedura interventistica del carcinoma mammario infiltrante
	Percentuale di pazienti con Carcinoma Mammella trattati con chirurgia conservativa dopo aver ricevuto la terapia neoadiuvante
	Numero delle giornate di chemioterapia erogate a pazienti con Carcinoma Mammella

## 10.2 Indicatori di Performance

Fase	Descrizione
<b>Screening e Diagnosi</b>	Percentuale di pazienti che non eseguono la mammografia a seguito di una prenotazione
	Tempo medio di refertazione (per mammografia negativa)
	Tempo medio erogazione prima visita senologica
	Tempo di attesa medio per l'esecuzione del primo approfondimento diagnostico di II livello
	Tempo medio impiegato per il completamento degli esami di approfondimento di II livello (triplo esame – imaging, visita ed esame cito istologico)
<b>Stadiazione e scelta terapeutica</b>	Tempo che intercorre tra la diagnosi e la data di valutazione multidisciplinare della paziente da parte della Breast Unit - GOM
	Durata media ricovero in DO dei pazienti con CM per ciascun presidio e reparto di dimissione
<b>Trattamento</b>	Intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio terapia adiuvante
	Percentuale di pazienti che iniziano la terapia adiuvante (chemio o radio) entro 8 settimane dall'intervento chirurgico. L'indicatore valuta l'appropriatezza della diagnosi e della cura
	Intervallo di tempo tra intervento chirurgico e radioterapia
	Percentuale di pazienti con Carcinoma Mammella con inizio trattamento radioterapico entro 12 settimane dalla chirurgia nel caso in cui non si effettui una chemioterapia adiuvante. Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento.
	Intervallo di tempo tra chemioterapia e radioterapia
	Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine della chemioterapia in pazienti trattate con chirurgia e chemioterapia adiuvante. Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento.
	Percentuale pazienti con Carcinoma Mammella che ricevono una mastectomia o quadrantectomia in una struttura non appartenente all'ASP Ragusa

## 10.3 Indicatori di esito

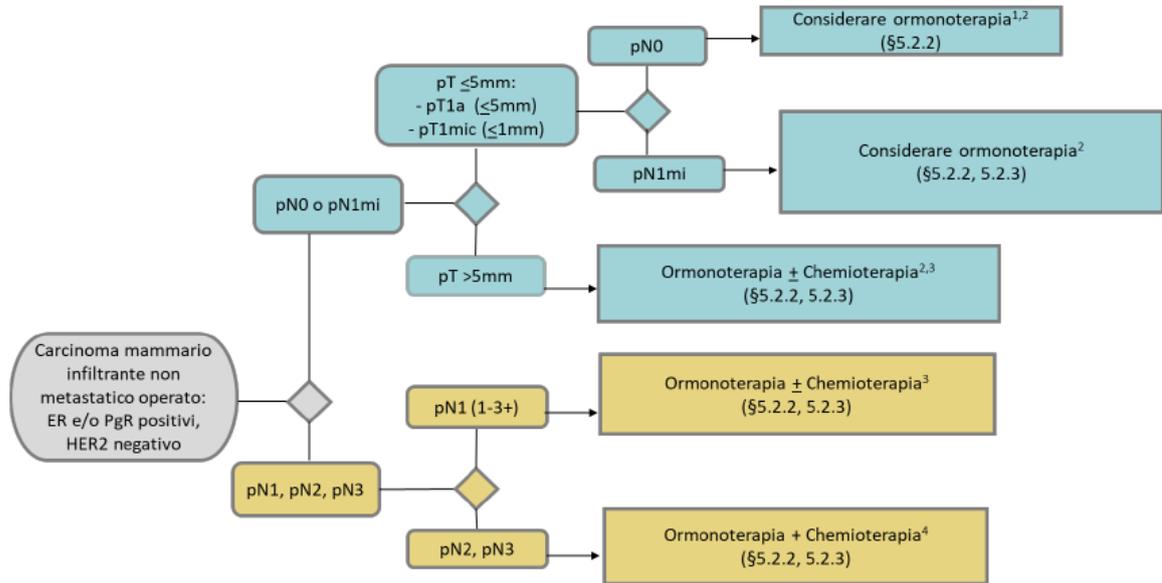
Tipologia indicatore	Descrizione
----------------------	-------------

<b>Analisi mortalità</b>	Percentuale pazienti deceduti a seguito di ricovero per intervento per TM
	Percentuale di pazienti con sopravvivenza a 5 anni dalla data del primo intervento per TM

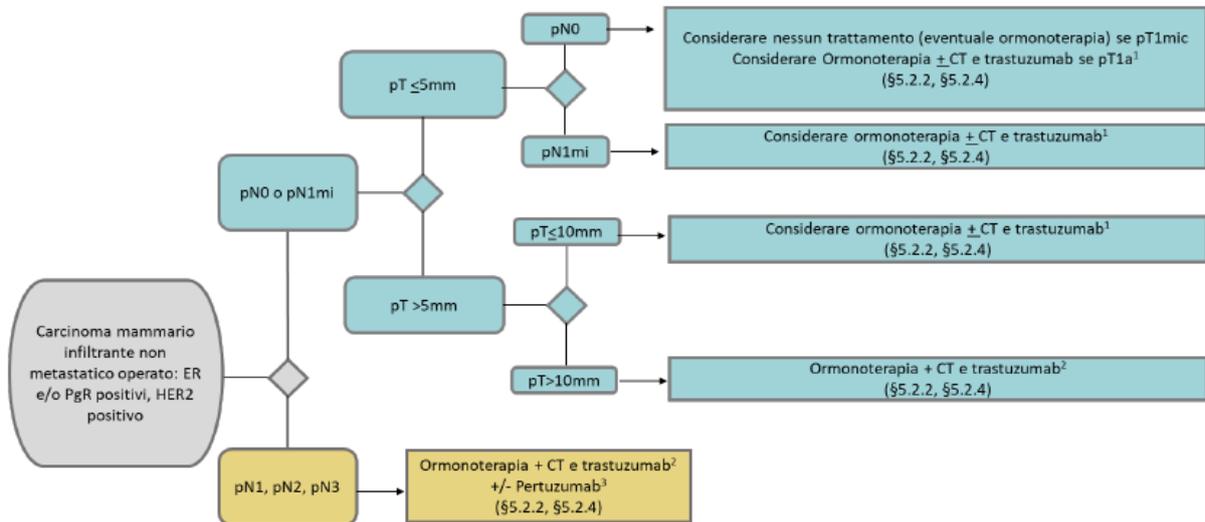
## 11 BIBLIOGRAFIA E FONTI NORMATIVE

- Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2021
- Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2020
- Linee guida ASCO
- Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana (decreto 912 del 4 ottobre 2022)
- “Aggiornamento dell’elenco delle Breast Unit della Regione Siciliana” D.A. n.713 del 4 agosto 2022
- “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell’ovaio ”
- Direttive regionali per l’esecuzione degli screening oncologici in Sicilia

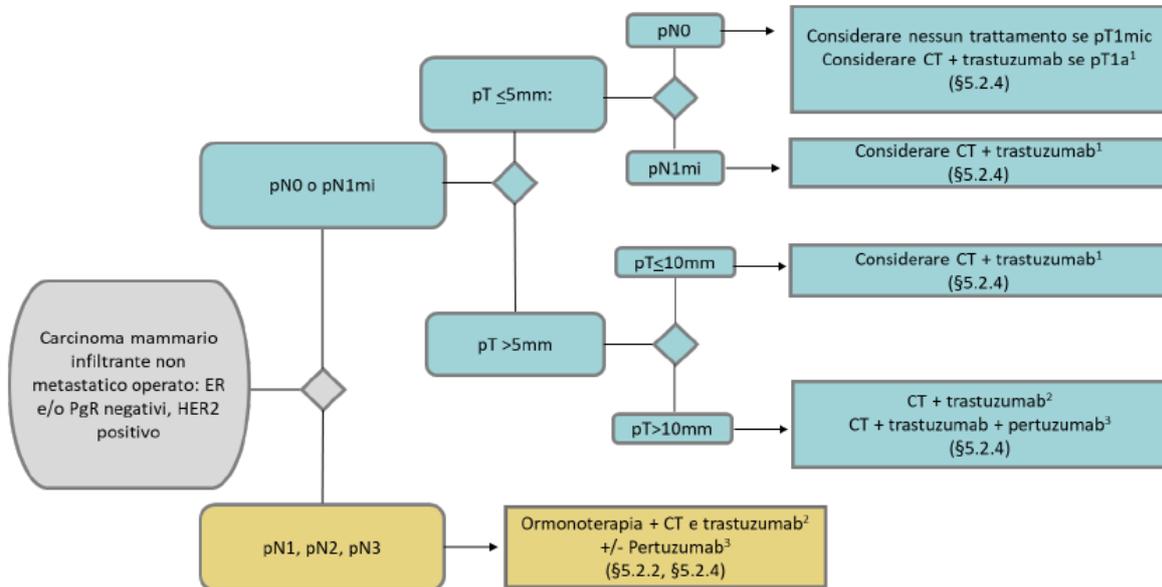
**12.1 ALLEGATO 1: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR Positivo, HER2 negativo**



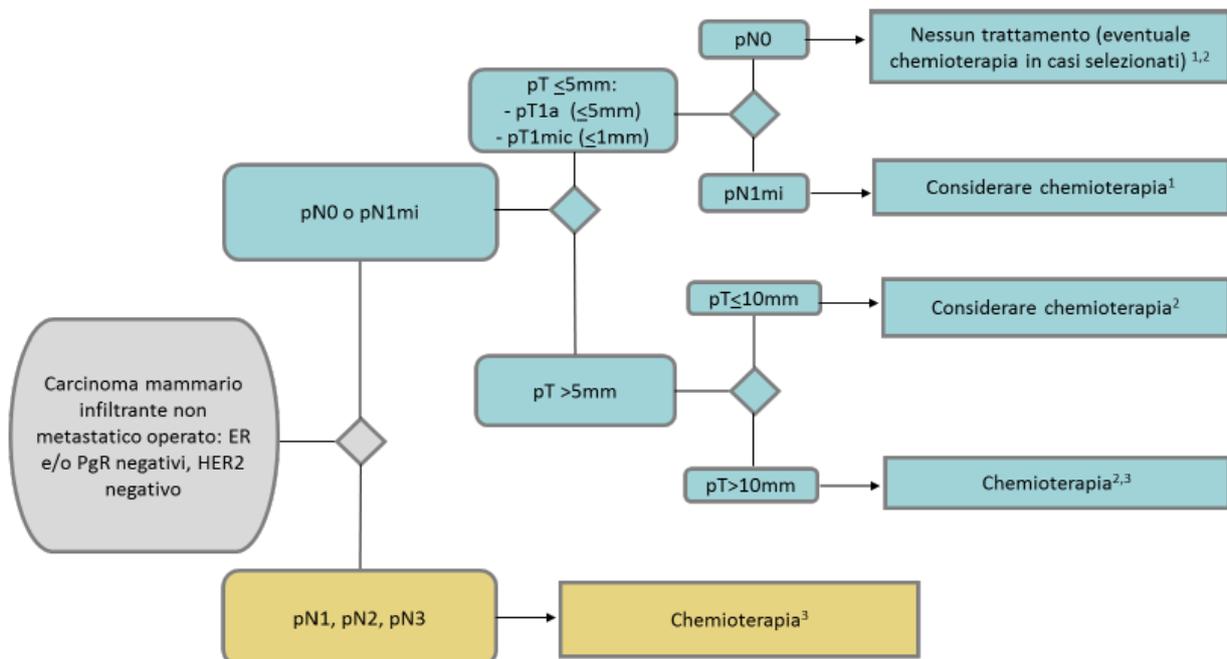
**12.2 ALLEGATO 2: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR Positivo, HER2 positivo**



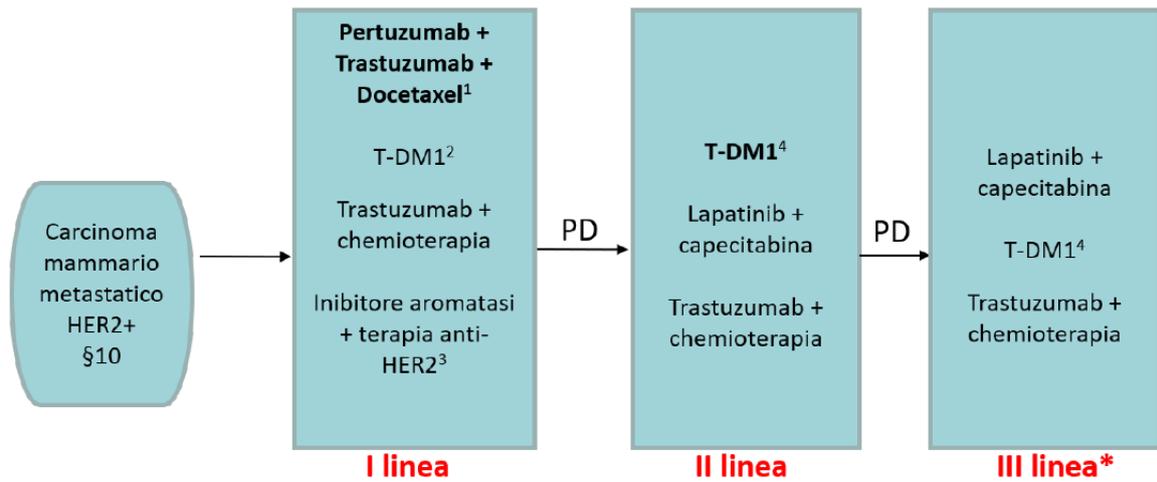
### 12.3 ALLEGATO 3: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR negativi, HER2 positivo



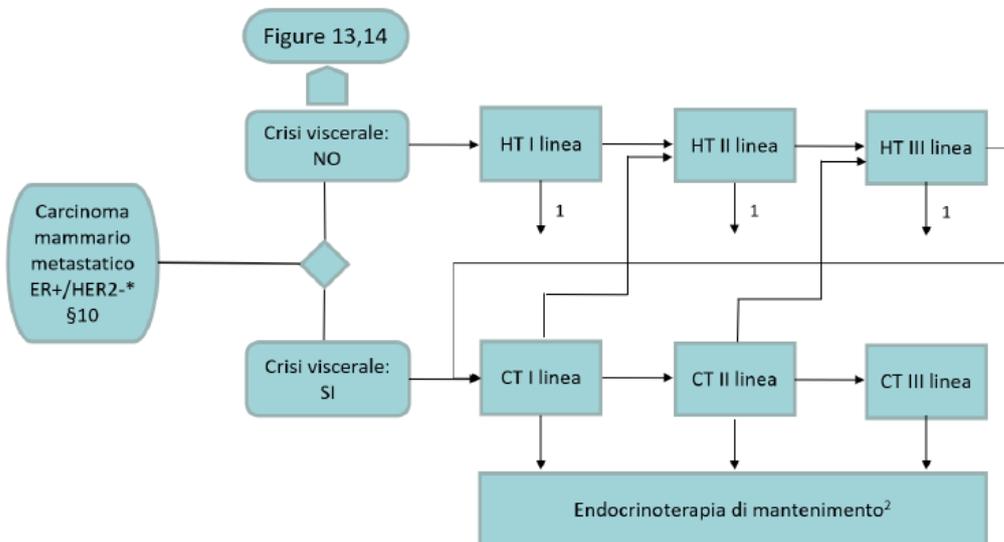
### 12.4 ALLEGATO 4: Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR negativi, HER2 negativo



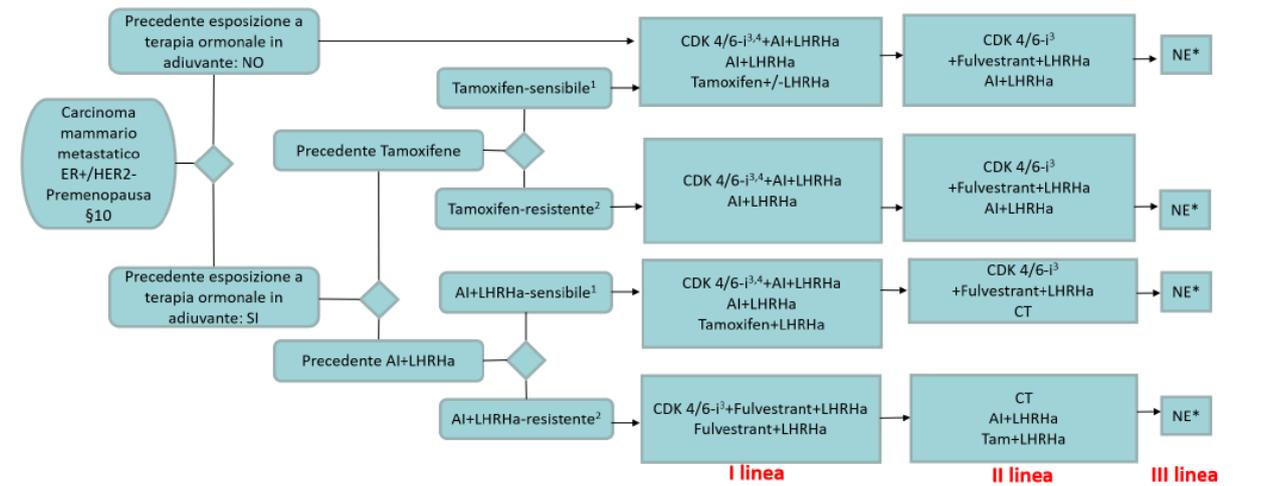
### 12.5 ALLEGATO 5: Carcinoma mammario METASTATICO HER2 positivo



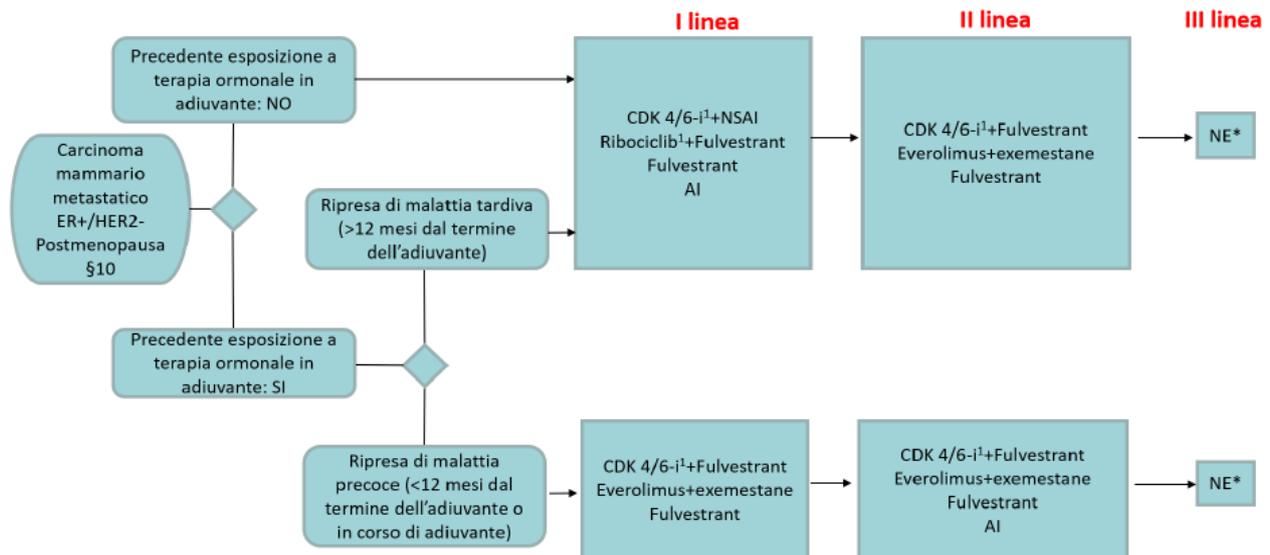
### 12.6 ALLEGATO 6: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo



**12.7 ALLEGATO 7: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo: Terapia endocrina pre-menopausa**



**12.8 ALLEGATO 8: Carcinoma mammario METASTATICO ER positivo, HER2 negativo: Terapia endocrina post-menopausa**



## 12.9 ALLEGATO 9: Carcinoma mammario METASTATICO triplo negativo

