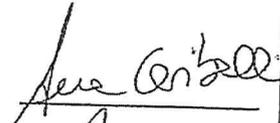


	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 1 di 81

**DIREZIONE SANITARIA**

PROPOSTO	FIRMA	VERIFICATO	APPROVATO
Direttore UOC Oncologia Medica Dott.ssa Anna Ceribelli			
Referente Percorso G.I.C.O. Mammella Dott.ssa Roberta Pace		U.O.C. Risk Management, Qualità e Audit Clinico Dott.ssa Antonella Stefania Morgante	Direzione Sanitaria Aziendale Dott.ssa Assunta De Luca
Direttore f.f. U.O.C. Risk Management, Qualità e Audit Clinico Dott.ssa Antonella Stefania Morgante			

*Il presente documento è esclusivamente per uso interno aziendale. Per l'utilizzo esterno è obbligatorio richiedere l'autorizzazione alla Direzione Sanitaria.*

**Gruppo di lavoro:**

Direttore U.O.C Oncologia Medica - Dr.ssa Anna Ceribelli  
 Referente Percorso G.I.C.O. Mammella - Dr.ssa Roberta Pace  
 Direttore U.O.C. Anatomia Patologica - Dr. Fabrizio Liberati  
 Direttore U.O.C Radioterapia - Dr. Mario Santarelli  
 Dirigente Medico U.O.C Radioterapia - Dr.ssa Maria Grazia Mangiacotti  
 Dirigente Medico U.O.C Radioterapia - Dr.ssa Rossella Maglio  
 Direttore Dipartimento Chirurgico - Dr. Raparelli Luigi  
 Responsabile U.O.S. Chirurgia Senologica e Ricostruttiva - Dr. Alfredo Altieri  
 Direttore U.O.C Diagnostica per Immagini - Dr. Stefano Canitano  
 Dirigente Medico Direttore U.O.C Diagnostica per Immagini - Dr.ssa Paola Bonaiuti  
 Direttore U.O.C Medicina Fisica e Riabilitativa - Dr. Vittorio Marcelli  
 Dirigente Medico U.O.C Medicina Fisica e Riabilitativa - Dr.ssa Marina Cherubini  
 P.O. Percorsi di Assistenza Riabilitativa Aziendale - Dott.ssa Roberta Francescangeli  
 Psicologa Percorso G.I.C.O. Mammella - Dr.ssa Monica Sacco  
 P.O. Percorso Oncologico Aziendale - Dott.ssa Lorella Vecchi  
 Biologo Nutrizionista Percorso G.I.C.O. Mammella - Dr.ssa Maria Novella Brini  
 Medico di Medicina Estetica Percorso G.I.C.O. Mammella - Dr.ssa Sara Faleri  
 Responsabile U.O.S.D. SIS e Audit Clinico - Dr. Giacinto Di Gianfilippo  
 Infermiera U.O.S.D. SIS e Audit Clinico - Dott.ssa Paola Lunari  
 Responsabile UOS Coordinamento Screening - Dr.ssa Giulia Carocci  
 Componenti MMG - Dr. Fiormilio Di Carlo, Dr. Renzo Broccoletti  
 Associazioni di Volontariato: ALCLI, LILT, ANDOS

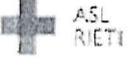
**STATO DELLE REVISIONI**

DATA	REVISIONE	MOTIVO DEL CAMBIAMENTO
Anno 2009	00	Prima stesura
Anno 2019	01	Aggiornamento
Anno 2021	02	Aggiornamento
02/05/2023	03	Aggiornamento

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 2 di 81

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. LA REALTA' AZIENDALE.....	3
3. OBIETTIVI.....	3
4. DESTINATARI.....	4
5. MODALITA' OPERATIVE E ORGANIZZAZIONE DELLE FASI ASSISTENZIALI .....	4
6. PERCORSO PER LA INDIVIDUAZIONE E LA GESTIONE DEI CASI AD ALTO RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA .....	<del>32</del>
7. BIBLIOGRAFIA .....	38
ALLEGATI .....	40

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 3 di 81

## 1. INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella rappresenta la neoplasia più frequente nel sesso femminile, in tutte le fasce di età. Ancora oggi, nonostante il significativo miglioramento della prognosi il carcinoma mammario rappresenta il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 23% tra le adulte (50-69 Anni) e il 16% tra le donne con età superiore ai 70 anni. Grazie alla diagnosi precoce e alle nuove terapie negli ultimi anni si è registrato un continuo trend di riduzione della mortalità.

Il percorso diagnostico terapeutico organizzato per il carcinoma mammario nasce al fine di garantire la maggior attenzione possibile in termini di diagnosi ed adeguato trattamento. Operare all'interno di un percorso clinico organizzativo uniforme alla Rete regionale per la prevenzione e gestione del tumore della mammella (DCA 38/2015, Accordo Stato Regioni n. 59/CRD 17/4/2019, Determinazione della Regione Lazio del 24 dicembre 2020, n. G16239 ad oggetto "Rete oncologica regionale per la gestione del tumore della mammella – Approvazione dei documenti tecnici "Rete per la prevenzione e gestione del tumore della mammella" e "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella") può contribuire ad uniformare le pratiche assistenziali in termini di efficacia, efficienza ed appropriatezza delle cure.

## 2. LA REALTA' AZIENDALE

Nella nostra Azienda dal 2006 è attivo un gruppo interdisciplinare di cure oncologiche (GICO mammella) che vede coinvolti, nella gestione integrata e coordinata delle pazienti con neoplasia mammaria, un gruppo di medici che lavorano in team: anatomo-patologo, chirurghi senologo e plastico, oncologo medico, radiologo, radioterapista, psicologo clinico, fisiatra ed una case manager. Il gruppo lavora inoltre in stretta collaborazione con associazioni di volontariato con lo scopo di favorire iniziative per rispondere ai bisogni inespresi dei malati, di fornire aiuto e supporto nelle diverse fasi della malattia e contribuire alle campagne di prevenzione. Tutte le figure professionali che operano presso il GICO possiedono specifica formazione e hanno maturato una lunga esperienza nel campo della patologia mammaria.

Le attuali evidenze in letteratura confermano la maggiore efficacia dell'assistenza fornita da gruppi multidisciplinari per la più alta probabilità di erogare trattamenti di qualità ed ottenere migliori risultati; il tasso di sopravvivenza a 5 anni può superare l'80% in caso di diagnosi precoce e trattamento adeguato. Il team multidisciplinare operante nella nostra ASL è in linea con le nuove disposizioni legislative nazionali ed europee poiché, attraverso un unico percorso diagnostico-terapeutico assistenziale definito e periodicamente aggiornato, è in grado di prendere in carico la paziente dal momento dell'accesso alla struttura ospedaliera sino al termine delle terapie.

In conformità alla normativa citata all'introduzione, esiste inoltre una rete integrata territorio-ospedale che, attraverso le diverse tipologie di servizi dallo Screening all'Hospice, ha il compito di assicurare accessibilità e presa in carico della paziente in tutte le fasi della malattia. L'attivazione di GICO rappresenta la concretizzazione della metodologia del governo clinico intesa come sviluppo dell'eccellenza e garanzia dell'appropriatezza e come "espressione di diritto procedurale assistenziale", costituendone un elemento di best practice all'interno della nostra azienda.

## 3. OBIETTIVI

Offrire uno strumento che integri e coordini le diverse figure professionali coinvolte, assicuri la presa in carico delle pazienti con sospetto diagnostico e la continuità assistenziale in caso di conferma diagnostica, nell'ambito del continuo miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, nel rispetto delle linee guida nazionali ed internazionali e delle normative vigenti.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 4 di 81

Il GICO effettua riunioni settimanali; i professionisti del team provvedono a:

- discutere il caso clinico in base alla documentazione sanitaria prodotta in un'ottica multidisciplinare condivisa da tutti gli attori coinvolti
- uniformare l'approccio terapeutico che sarà poi illustrato alla paziente, fornendole ampia informazione sulla malattia, sulle possibili cure, sui rischi e benefici delle terapie e sugli eventuali effetti collaterali
- garantire un rapido e facilitato accesso a tutte le necessità diagnostico-terapeutiche attraverso dei percorsi privilegiati
- Registrare in un database ed in una cartella elettronica tutti i dati presenti
- Aumentare l'adesione delle pazienti al piano di trattamento
- Il documento punta inoltre alla valorizzazione dell'approccio multiprofessionale e multidisciplinare dell'assistenza, ponendosi l'obiettivo di promuovere la stretta collaborazione degli operatori coinvolti valorizzando la partecipazione del MMG e delle Associazioni di Volontariato.

Le indicazioni relative al percorso che verranno in seguito esplicitate sono integrate con le linee di indirizzo regionali ed aziendali emanate nel corso dell'emergenza COVID-19, aventi lo scopo di ridurre la diffusione del virus SARS-CoV-2, garantendo l'assistenza ai pazienti oncologici. A tale scopo quando necessario o possibile sarà utilizzata la telemedicina/teleriabilitazione.

#### 4. DESTINATARI

Il presente documento verrà utilizzato dal personale tecnico e sanitario delle strutture e servizi coinvolti nel percorso senologico. Il presente PDTA ha inoltre una valenza informativa generale per le pazienti che ne usufruiscono.

#### 5. MODALITA' OPERATIVE E ORGANIZZAZIONE DELLE FASI ASSISTENZIALI

Le modalità di svolgimento delle attività prevedono le seguenti fasi:

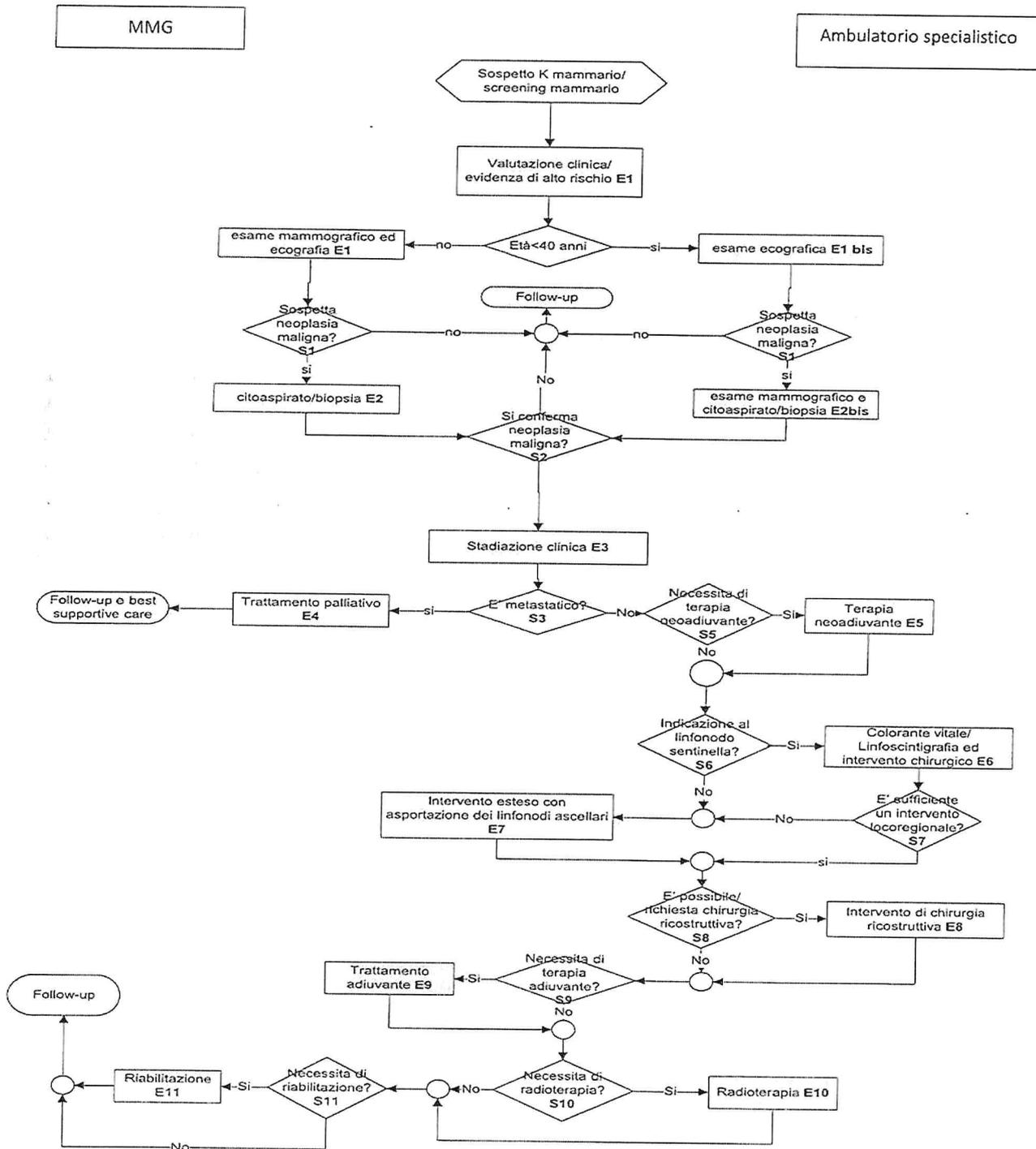
- A) Screening delle pazienti ad alto rischio
- B) Accesso della paziente
- C) Valutazione diagnostica-terapeutica multidisciplinare
- D) Fase terapeutica
- E) Follow-up
- F) Trattamento del tumore in fase avanzata/ cure simultanee e palliative

È fondamentale sottolineare che la donna con tumore alla mammella può accedere al percorso terapeutico-assistenziale ed essere valutata dal team multidisciplinare in ognuna delle fasi considerate.

Per il monitoraggio dell'attività del Centro di Senologia si farà riferimento agli indicatori di processo definiti nel Documento di indirizzo per la definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella pubblicato dalla Regione Lazio il 24 dicembre 2020.

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 5 di 81

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA**



	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 6 di 81

Legenda e snodi principali della flow-chart:

**E1 - E1 bis** La sorveglianza della popolazione generale viene effettuata attraverso il Programma di Screening per le donne in età 50-74 ogni 2 anni (50-69 anni con lettera di invito; 70-74 anni con accesso spontaneo). Il Programma garantisce gratuitamente la mammografia di screening ed eventuali esami di approfondimento e trattamenti necessari. Inoltre, la mammografia viene eseguita gratuitamente ogni due anni per le residenti tra i 45 - 49 anni (Legge 388/2000).

**II MMG** facilita il tasso di adesione al programma di screening senologico, individua inoltre, sulla base delle conoscenze anamnestiche e con l'eventuale ausilio del questionario di valutazione del rischio, le donne non in età di screening ma con familiarità per tumore della mammella e procede all'invio al Centro Senologico presso l'Ospedale San Camillo De Lellis. Invia al centro senologico le pazienti con sospetto diagnostico. Al MMG gli specialisti del GICO inviano una relazione oncologica nelle varie fasi del percorso di cura o quando richiesto.

Quando ritenuto necessario la paziente ad alto rischio viene inviata presso il centro di Genetica Medica dell'Ospedale San Camillo Forlanini di Roma con cui è attiva una convenzione.

L'invio avviene secondo criteri ben precisi definiti: dalle Linee Guida AIOM, da IBIS (Breast Cancer Risk Evaluation Tool) e secondo quanto definito nella Determina del 24/12/2021 della Regione Lazio. Per ulteriori dettagli vedere documento tecnico.

La mammografia viene eseguita secondo i criteri BIRADS

A partire dai 40 anni, è consigliabile eseguire un esame mammografico bilaterale a scopo preventivo ogni 12-18 mesi, soprattutto nelle donne con una familiarità per carcinoma mammario. Al di sotto dei 40 anni, in caso di dubbi legati ad autopalpazioni o anomalie macroscopiche, si esegue in prima istanza una ecografia mammari.

La **RNM** è un esame da eseguire in caso di sospetto di neoplasia lobulare o carcinoma in situ o in tutte quelle situazioni in cui i precedenti esami non sono stati dirimenti, oltre che nelle pazienti alto rischio.

#### **S1- S2:** sospetta neoplasia maligna

I reperti dubbi o sospetti in mammografia sono rappresentati da: opacità asimmetriche, lesioni rotondeggianti, lesioni stellate/ spiculate, opacità asimmetriche aspecifiche in "aree proibite", alterazioni della struttura armonica e distorsioni architettrali (microcalcificazioni con o senza massa tumorale associata)

I reperti dubbi o sospetti in ecografia sono rappresentati da: formazione a limiti sfumati, irregolari, ipoecogena con attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro; formazione solida ecostrutturalmente disomogenea e/o con margini polilobati.

La fase diagnostica si conclude con un referto con le indicazioni conclusive. Se il sospetto diagnostico viene confermato la paziente viene presa in carico dal GICO.

**E2, E2bis:** nel caso di una donna con età < 40 anni con sospetto ecografico di lesione, si esegue a completamento mammografia e, anche se il sospetto non venga confermato da quest'ultimo esame, un citoaspirato. Nei restanti casi citoaspirato e/o biopsia (tru-cut) su un nodulo ecograficamente rilevabile. Biopsia vacuum-assistita con guida stereotassica su raggruppamenti microcalcifici evidenziati alla mammografia o su distorsioni parenchimali.

**B3** Vedere Allegato 2.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 7 di 81

### E3: Stadiazione

Gli accertamenti richiesti variano secondo lo stadio di malattia. Per le donne a basso rischio asintomatiche non è indicata la stadiazione prima dell'intervento.

La stadiazione determina importanti ripercussioni sul piano clinico-assistenziale (sorveglianza intensiva, studi farmaco prevenzione, chirurgia profilattica e possibile utilizzo dei Sali di Platino in chemioterapia adiuvante).

Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (III stadio) o con segni (clinici e di laboratorio) e sintomi sospetti per la presenza di metastasi a distanza, è richiesta la stadiazione strumentale completa con TC total body, se necessario ecografia o RMN epatica e scintigrafia ossea. L'impiego della TC-PET non è indicato per la stadiazione del tumore mammario in stadio clinico I e II. La TC-PET può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami impiegati per la stadiazione risultino equivoci o sospetti. La RMN mammaria può essere presa in considerazione in caso di carcinoma lobulare (multicentricità, multifocalità) e nel caso di neoplasia localmente avanzata per la valutazione della risposta al trattamento (valutazione del tumore residuo). Può essere utilizzata come metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto e nella stadiazione loco-regionale (linfonodi regionali, infiltrazione del muscolo pettorale, multicentricità, multifocalità) e nel caso di carcinoma in situ.

**La consulenza genetica** viene effettuata secondo criteri ben precisi definiti dalle linee guida nazionali (AIOM).

E' attiva una convenzione presso il San Camillo Forlanini di Roma ove le pazienti vengono inviate con prenotazione diretta da parte della case manager. Il test deve produrre un risultato nell'arco di un tempo massimo di 4 mesi dalla acquisizione del campione biologico. Il referto del test genetico deve contenere, secondo le linee guida nazionali ed internazionali, tutte le informazioni inerenti le varianti identificate, il loro significato ed eventuali approfondimenti utili a definire il ruolo delle varianti di significato incerto.

Per le pazienti rispondenti ai criteri elencati nello strumento "Criteri di eleggibilità al test BRCA" che sono in attesa di intervento chirurgico i referti devono essere disponibili nell'arco di 4 settimane. Per le donne ad alto rischio, oltre alle misure di sorveglianza attiva mediante RMM, sono da valutare misure profilattiche chirurgiche (mastectomia e salpingo-ovariectomia). In caso di ovariectomia è da considerare la preservazione della fertilità. Per approfondimenti v. Allegato 1 e DCA U00189/2017.

### E4: Trattamento medico attivo nella malattia metastatica

La terapia palliativa ha come obiettivi: il prolungamento della sopravvivenza e il miglioramento dei sintomi che vanno bilanciati però con una adeguata qualità di vita.

L'intervento chirurgico palliativo può contemplare a seconda delle condizioni cliniche del paziente una mastectomia palliativa; un intervento su metastasi vertebrali in caso di compressione spinale, chirurgia su metastasi viscerali singole (fegato, polmone) e cerebrali uniche; procedure per fratture patologiche, versamenti pleurici o pericardici.

La radioterapia palliativa ha un ruolo nel tumore primitivo non operabile, nelle metastasi ossee dolorose, litiche miste o a rischio di frattura, nelle metastasi cerebrali, come consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale, dopo intervento di fratture patologiche e nella sindrome mediastinica.

Per i vari trattamenti si fa riferimento alle Linee Guida AIOM, ESMO ed NCCN. Durante la terapia medica la paziente può accedere ad una valutazione con lo psico-oncologo, il nutrizionista ed il fisiatra. E' garantito inoltre l'accesso all'Ambulatorio di Cure Simultanee per il controllo del dolore e

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 8 di 81

la gestione delle terapie di supporto e l'inserimento diretto nel percorso delle cure palliative, Hospice domiciliare o residenziale da parte dell'Oncologo, al fine di garantire la presa in carico globale della paziente quando non siano più indicati i trattamenti specifici.

### S5, E5: Terapia Neoadiuvante

La terapia neoadiuvante deve essere considerata nell'ambito della discussione multidisciplinare nei seguenti casi:

- tumore mammario localmente avanzato, compresa la mastite carcinomatosa (stadio III);
- tumore mammario operabile con mastectomia potenzialmente riconducibile a chirurgia conservativa. Anche i tumori ormonoresponsivi HER2 negativi possono essere suscettibili di terapia neoadiuvante quando l'obiettivo è la chirurgia conservativa
- tumore mammario operabile con chirurgia conservativa ma con biologia aggressiva (tumore HER2 positivo, tumore Triplo Negativo).

La donna ad alto rischio di presentare una mutazione del gene BRCA1/BRCA2 verrà inviata a consulenza genetica/prelievo per il test genetico presso il S Camillo Forlanini di Roma. L'esito sarà disponibile prima del termine della chemioterapia neoadiuvante per valutare il tipo di intervento chirurgico.

Con la donna in età fertile verrà discusso il desiderio di preservare la fertilità, le diverse opzioni disponibili e, se richiesto, verrà inviata presso l'Ospedale Sandro Pertini di Roma, tramite prenotazione diretta della visita da parte dell'oncologo o della case manager.

Alla paziente viene offerto un consulto psicologico con prenotazione diretta dell'appuntamento da parte della case manager ed eventuale colloquio con la nutrizionista ed il medico estetico.

Per la persona candidata a trattamento neoadiuvante è indicata l'esecuzione delle seguenti procedure

- *Pre-trattamento:*  
Mammografia bilaterale, ecografia mammaria bilaterale + cavi ascellari, RMM e stadiazione sistemica.  
Biopsia della/delle neoformazioni mammarie sospetta/e ed esame citologico o istologico dei linfonodi ascellari sospetti.  
Valutazione sulla biopsia mammaria del tipo istologico, del grado, dell'invasione vascolare e perineurale, dei fattori prognostici (ER, PgR, Ki67, HER2)., TILS nei triplo negativi.
- *A metà trattamento:*  
Valutazione clinica e/o ecografica
- *Post-trattamento:*  
RMM e ecografia mammaria

In caso di sospetto radiologico è necessario effettuare una microbiopsia o un agoaspirato del linfonodo, per verificare l'eventuale presenza di metastasi. Verrà inoltre posizionata una clip amagnetica in corrispondenza della lesione prima o durante risposta clinica.

### S6 S7, E6 E7: Intervento Chirurgico

Le attuali opzioni chirurgiche comprendono l'approccio conservativo (principalmente ampia resezione locale o quadrantectomia + radioterapia) e la mastectomia radicale modificata. In tutti i casi ci sarà una valutazione preoperatoria del cavo ascellare con ecografia ed esame citoistologico in casi dubbi.

La biopsia del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 9 di 81

sospetti ma con successivo agoaspirato negativo, in caso di recidiva o in caso di precedente chirurgia mammaria

La metodologia per l'identificazione del linfonodo sentinella prevede l'impiego di un tracciante radioattivo che viene inoculato al massimo 24 ore prima dell'intervento per lo più per via sottodermica (o perilesionale) in corrispondenza della lesione mammaria nei casi in cui questa sia palpabile o in regione periareolare in caso di mancanza di palpabilità. E' possibile anche evidenziare il linfonodo sentinella mediante infiltrazione di colorante vitale patent bleu nel derma periareolare 15 minuti prima dell'intervento.

Nel carcinoma della mammella operabile, in presenza di linfonodi ascellari clinicamente e radiologicamente negativi, si esegue la biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS), non seguita da ulteriore atto, in caso di negatività dell'esame istologico intraoperatorio del linfonodo. Tale procedura è da considerare lo standard di cura per tumori invasivi e per neoplasie duttali in situ di dimensioni complessive maggiori/uguali a 4 cm.

In caso di riscontro di isolate cellule tumorali (ITC) nel linfonodo sentinella (LS) non è necessario attuare ulteriore atto chirurgico (né terapeutico) NICE 2018.

La presenza di micrometastasi nel LS, sia in caso di chirurgia conservativa che di mastectomia, non comporta l'esecuzione della linfoadenectomia ascellare (Galimberti - Trial 23-01; Coates Sant Gallen 2015).

Nella chirurgia conservativa in pazienti con tumori < 2 cm di diametro, se l'istotipo (ex. carcinoma tubulare, cribriforme) e i fattori biologici (elevata espressione recettoriale, basso Ki67/MIB1, Her2/neu negativo) sono a prognosi favorevole, in caso di linfonodo sentinella metastatico si procederà all'esame estemporaneo di un secondo e di un terzo linfonodo che daranno indicazione alla successiva linfoadenectomia ascellare solo in caso di positività.

Nei casi di macrometastasi nel linfonodo sentinella, accertata in fase di esame estemporaneo o precedentemente all'intervento, che non rientrano nei casi precedenti, il chirurgo procederà alla linfoadenectomia ascellare radicale.

**CARCINOMA OCCULTO** Il carcinoma della mammella che si presenta con metastasi linfonodali ascellari senza evidenza clinico-strumentale radiologica e istologica di localizzazione primitiva mammaria è raro, con una incidenza che va dallo 0,2 allo 0,8 % di tutte le pazienti affette da carcinoma mammario. Il trattamento chirurgico di tale patologia è controverso; gli interventi di mastectomia e dissezione ascellare eventualmente associati a radioterapia o di sola dissezione ascellare e radioterapia sono quelli che tradizionalmente sono stati più proposti ed eseguiti; in alcune casistiche l'intervento chirurgico è stato eseguito dopo chemioterapia neoadiuvante. Una recente meta analisi del 2016, sui dati provenienti da 241 pazienti trattate, non ha riscontrato differenze in termini di sopravvivenza tra le pazienti alle quali è stata eseguita una mastectomia con dissezione ascellare con quelle sottoposte a sola dissezione ascellare e radioterapia. Raccomandazioni: Donne con riscontro di metastasi linfonodali ascellari consistenti con una primitività mammaria devono ricevere un approfondimento radiologico con una RM con mdc; Il trattamento di tale patologia è ancora controverso: l'opzione terapeutica rappresentata dall'intervento chirurgico di dissezione ascellare seguita da radioterapia sulla mammella rappresenta una opzione percorribile in quanto associata ad una comparabile sopravvivenza rispetto alla mastectomia con svuotamento ascellare, e a una bassa incidenza di recidive locali. Le opzioni terapeutiche nel carcinoma occulto sono rappresentate dalla mastectomia, che nel 30% dei casi si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo, o dall'irradiazione della mammella in toto. Non esistono studi prospettici che confrontino mastectomia e radioterapia; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi. Recenti studi

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 10 di 81

retrospettivi mostrano che le pazienti sottoposte a mastectomia o a trattamento conservativo seguito da radioterapia hanno risultati simili. –

**MASTECTOMIA PROFILATTICA** Raccomandazioni Donne BRCA mutate hanno un rischio “lifetime” di sviluppare un carcinoma della mammella del 56-84%; per tale motivo, la mastectomia profilattica bilaterale è risultata essere una opzione per la riduzione del rischio in 3 studi prospettici e una metanalisi; La Mastectomia Nipple Sparing con ricostruzione immediata può essere utilizzata in tale setting; In caso di tumore sporadico e in assenza di documentata mutazione genetica, la mastectomia profilattica controlaterale non è consigliata; In caso di tumore in donna con mutazione genetica, la recidiva dopo trattamento conservativo è elevata, anche dopo terapie adiuvanti; pertanto la mastectomia rappresenta una opzione che deve essere discussa con la persona; In caso di tumore in donna con mutazione genetica che opta per una mastectomia, il rischio di tumore controlaterale è aumentato rispetto ad una donna non mutata; pertanto, la mastectomia profilattica controlaterale rappresenta una opzione che deve essere discussa con la persona; 9 In tale contesto, per una corretta decisione del percorso, è necessario che il risultato del test genetico per valutazione delle mutazioni BRCA 1-2 sia disponibile entro 30 giorni; In presenza di una mutazione genetica, l'età della persona rappresenta un significativo fattore di rischio e questo diminuisce sostanzialmente dopo i 60 anni; pertanto, giudizio clinico e una franca discussione con la donna devono essere garantite per valutare i rischi e benefici dell'intervento chirurgico; La Mastectomia profilattica non è raccomandata in caso di Neoplasia lobulare in situ, ma può rappresentare un'opzione in donne con tale patologia e fattori di rischio addizionali; Le donne che optano per una mastectomia profilattica devono essere discusse in un Conferenza Multidisciplinare, le cui risultanze saranno verbalizzate; In caso di Mastectomia profilattica l'accesso a una consulenza psico-oncologica deve far parte del percorso decisionale pre-operatorio, le cui risultanze devono essere documentabili; In caso di Mastectomia profilattica, in donne mutate o non mutate, la biopsia del linfonodo sentinella non è indicata. In ogni caso, le donne che optano per una mastectomia profilattica dovranno ricevere un 14/01/2021 - BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 576 imaging diagnostico completo.

**La Biopsia del Linfonodo Sentinella** è generalmente eseguita al termine della chemioterapia neoadiuvante. Questa è una metodica accettabile per i tumori cN0 pre chemioterapia neoadiuvante.

Per i tumori cN+ con risposta clinico-radiologica in ascella, la sola biopsia del Linfonodo sentinella è una metodica accettabile; in generale è utile rimuovere almeno 3 linfonodi sentinella per minimizzare la possibilità di falsi negativi, e a questo scopo è consigliabile utilizzare un doppio tracciante (Tc-99 e Colorante vitale). In caso di linfonodo sentinella metastatico un trattamento ascellare completo è in genere indicato. Un approccio chirurgico integrato combinato tra chirurgo plastico e chirurgo oncologo deve essere offerto a tutte le pazienti. La ricostruzione della mammella contemporaneamente alla mastectomia, rappresenta l'opzione di prima scelta. Come riportato dalla circolare ministeriale DGDMF 0061200-P-30/10/2019, è necessario somministrare alla persona, che dovrà essere sottoposta ad impianto di protesi mammaria, il consenso informato aggiornato riportato nella circolare indicata.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 11 di 81

### S8, E8: Chirurgia Ricostruttiva

L'indicazione alla ricostruzione mammaria dopo mastectomia dipende da diversi fattori: la forma ed il volume della mammella, la qualità dei tessuti di copertura, lo stato del muscolo grande pettorale e l'eventuale indicazione a trattamenti adiuvanti radio o chemioterapici.

La ricostruzione mammaria può essere eseguita o almeno iniziata già in corso di mastectomia.

La ricostruzione mammaria con protesi può essere realizzata con una tecnica in uno o due tempi: la prima prevede il posizionamento dopo Nipple Sparing Mastectomy di una protesi in gel di silicone ed eventualmente di una rete in materiale biocompatibile, la seconda prevede un primo atto chirurgico di posizionamento di un espansore mammario sottomuscolare (nella maggior parte dei casi in corso di mastectomia) ed il successivo intervento di sostituzione di questo con una protesi definitiva. La ricostruzione immediata evita o almeno riduce il senso di mutilazione post mastectomia e fa risparmiare alla donna un ulteriore atto operatorio in caso di ricostruzione in due tempi.

In alternativa alla ricostruzione protesica, in casi selezionati, esiste la possibilità di ricostruzione mediante l'utilizzo di tessuti autologhi come il lembo TRAM. Inoltre è possibile anche l'utilizzo di tessuto adiposo mediante la tecnica del Lipofilling come unico trattamento post chirurgia conservativa o come terapia complementare nella ricostruzione con protesi.

La UOS di senologia garantisce anche il trattamento chirurgico della mammella controlaterale al fine di adeguarla al risultato ricostruttivo ottenuto nella mammella operata per carcinoma.

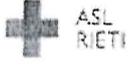
S9, E9: Trattamento Adiuvante Lo scopo della terapia adiuvante è quello di ridurre il rischio di ripresa di malattia e di morte indipendentemente dallo stato menopausale, dall'età e dallo stato recettoriale, anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa di malattia e diminuisce con l'aumentare dell'età.

Per la scelta terapeutica si fa riferimento alle linee guida AIOM/ESMO/NCCN. La terapia adiuvante, ove necessaria, deve essere iniziata non appena completato il recupero post-chirurgico e comunque non oltre i 60 giorni dall'intervento. Quando indicato posizionamento di catetere venoso centrale prima dell'inizio del trattamento. Alla paziente viene offerto un consulto psicologico con prenotazione diretta dell'appuntamento da parte della case manager ed eventuale colloquio con la nutrizionista ed il medico estetico.

### S10, E10: Trattamento Radioterapico

La RT postoperatoria riduce il rischio relativo di recidiva loco-regionale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia ed impatta sulla sopravvivenza globale. Deve essere, pertanto, considerata parte integrante del trattamento conservativo. La RT postoperatoria trova indicazione anche in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia nelle quali riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. L'irradiazione delle stazioni linfonodali viene effettuata ove vi sia l'indicazione clinica, sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali (AIRO, NCCN, AIOM).

Il trattamento standard prevede l'erogazione di una dose totale di 50 Gy in 25 frazioni su mammella residua o su parete toracica; nei trattamenti conservativi viene aggiunto un sovradosaggio di 10-16 Gy sul letto operatorio. Per ridurre la durata totale del trattamento, sono stati sperimentati in casi selezionati, schemi alternativi che prevedono, rispetto al frazionamento convenzionale, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente. Dosi di 40 Gy in 15 frazioni e 42.5 Gy in 16 frazioni hanno sicurezza e efficacia comparabili e sovrapponibili al frazionamento

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 12 di 81

convenzionale, con l'aggiunta di ridurre gli accessi presso il centro di Radioterapia e conseguente riduzione delle liste di attesa.

La pianificazione del trattamento viene effettuata dal fisico medico, mediante l'utilizzo di fotoni, con tecnica 3D conformazionale (campi tangenziali contrapposti o tecnica FinF), e nei casi anatomicamente sfavorevoli mediante IMRT. Utilizzando software specifici di contouring e pianificazione, viene elaborato un piano personalizzato che consente di avere il massimo risparmio degli organi sani adiacenti.

### Follow-up

I programmi di follow up di routine si basano essenzialmente sui seguenti aspetti controllo clinico ogni 3-6-mesi per i primi 3 anni ogni 6-12 mesi nei successivi, poi annualmente mammografia ogni 12 mesi, associata eventualmente ad esame ecografico e risonanza magnetica, nel caso di pazienti in trattamento con tamoxifene va effettuata una visita ginecologica annualmente, se non sottoposte ad isterectomia, ed un'ecografia trans-vaginale. Per le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi è prevista una densitometria basale e il monitoraggio di colesterolo e trigliceridi.

Finalità:

- diagnosticare precocemente una recidiva di malattia con l'intento di poterla trattare a scopo curativo.
- controllare gli esiti dei trattamenti effettuati, verificare l'aderenza alla terapia endocrina ed incoraggiare la paziente a corretti stili di vita.

### E 11: SUPPORTO PSICOLOGICO

Il supporto psico-ncologico consiste in uno o più colloqui individuali o di gruppo, centrati sulla reazione alla malattia e/o al trattamento, con lo scopo di alleviare la sofferenza emotiva della paziente. Inizia dal momento della diagnosi fino tutto il processo terapeutico. Nei momenti di ansia, di depressione e confusione, quando le risorse personali e familiari non sono più sufficienti ad affrontare il periodo di crisi, i colloqui con lo psicologo possono aiutare la paziente ad affrontare la malattia e a trovare strategie, alleviando la sofferenza psicologica.

La presa in carico avviene su prenotazione diretta da parte della case manager dalla diagnosi e durante tutte le fasi di cura o secondo quanto richiesto da parte della paziente e ad ogni cambiamento nello stato di malattia (remissione, ripresa, progressione).

È presente uno psico-oncologo tra i costituenti del GICO. Sono previsti percorsi individuali o di gruppo, di sostegno psicologico con livelli di intervento sulla base delle problematiche rilevate.

### E 11: RIABILITAZIONE e TERAPIE INTEGRATE

(si fa riferimento allo specifico percorso "Le terapie integrate per il carcinoma della mammella")

**Riabilitazione.** Viene eseguita da operatori specificamente dedicati presenti in Asl e sul territorio in stretta collaborazione con il GICO. La paziente viene valutata precocemente nella fase post-chirurgica e quando necessario anche durante la fase terapeutica o il follow up.

Viene inoltre offerta alle pazienti la possibilità di effettuare una ginnastica posturale /dolce in gruppo o su piattaforma online.

**Una nutrizionista ed un medico estetico** dedicati valuteranno la paziente prima dell'inizio e durante la terapia neoadiuvante, adiuvante e/o metastatica. Per i particolari si fa riferimento al percorso "Le terapie integrate nel carcinoma della mammella". Gli appuntamenti vengono richiesti

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 13 di 81

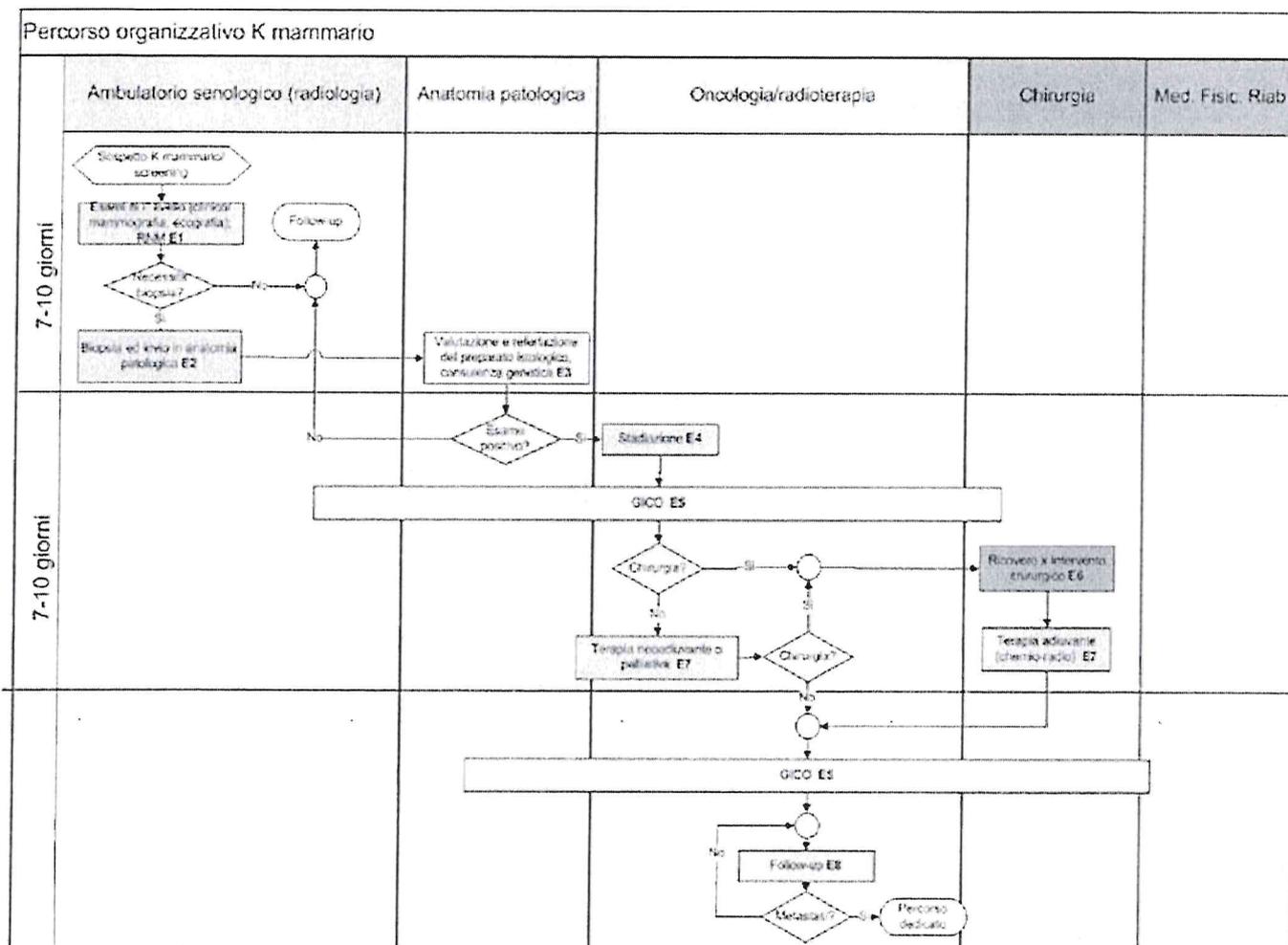
degli specialisti del GICO e/o della paziente con accesso diretto e pianificati dalla case manager su agende dedicate. Tutte le prestazioni erogate sono registrate nella cartella informatizzata GICO.

### **S9 E9 e S5 E5: FERTILITA'**

Nella donna in età fertile viene discusso prima dell'inizio dei trattamenti oncologici il desiderio di preservare la fertilità per valutare le possibili opzioni disponibili (criopreservazione degli ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con analogo LHRH) e l'invio presso l'Ospedale Sandro Pertini.

Verificata l'esigenza della donna di preservare la fertilità, l'oncologo invia la paziente al Centro di Oncofertilità dell'Ospedale Sandro Pertini di Roma mediante contatto diretto. La presa in carico avviene entro massimo 72 ore con l'effettuazione del counseling e in coerenza con quanto indicato nel DCA U00182/2019 ("Recepimento Accordo fra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un PDTA per pazienti oncologici che desiderano preservare la fertilità" approvato in Conferenza Stato Regioni in data 21 febbraio 2019 Rep. Atti n. 27/CSR. Individuazione dei centri per la presa in carico integrata del paziente e per l'esecuzione del PDTA."). Anche alle pazienti in età fertile che devono effettuare 5 anni di ormonoterapia adiuvante può essere offerta la possibilità di criopreservazione degli ovociti, se al momento del termine dell'ormonoterapia siano in un'età per la quale si possa ipotizzare una deplezione ovocitaria (37-40 anni).

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 14 di 81



Legenda:

**E1, E1bis: Ambulatorio Senologico.**

La paziente accede all'ambulatorio senologico in seguito ad invito per lo screening, o su richiesta dello specialista/MMG. Compila i moduli per il consenso informato e viene sottoposta alla raccolta dei dati anamnestici, all'esame clinico, mammo e/o ecograficoe/oRMN ed eventuale ago aspirato e/o ago biopsia ecoguidati e viene aperta una cartella senologica informatizzata. Qualora si ravvisasse la necessità di un prelievo microbiotico su guida stereotassica viene concordato un appuntamento. Il prelievo cito/istologico viene recapitato all'U.O.C. di Anatomia Patologica di senologia l'esito dello stesso viene ritirato a cura del personale dell'ambulatorio senologico e comunicato alla donna in presenza della case manager che pianifica il successivo iter diagnostico-terapeutico con gli specialisti del GICO.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 15 di 81

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	<p><b>Medico Radiologo:</b> raccolta anamnesi ed esame obiettivo. Refertazione esame mammografico/esecuzione e refertazione esame ecografico, Eventuale programmazione di esami di II° livello ritenuti necessari</p> <p><b>Tecnico Radiologia:</b> esecuzione esame mammografico e supporto al medico radiologo</p> <p><b>Case Manager:</b> si relazione con il paziente e supporta/organizza gli esami o i successi step necessitanti per la presa in carico del paziente gestendone gli appuntamenti. Cura la tenuta della cartella senologica</p>
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	<p>Mammografia: è l'esame cardine per lo screening e viene eseguito presso le sedi del Distretto di Rieti, casa della Salute di Magliano Sabina e ambulatorio polispecialistico di Passo Corese</p> <p>Ecografia mammaria: l'esame viene eseguito a completamento della mammografia ma è un esame di primo livello nelle pazienti con età &lt; 40 anni</p> <p>Prelievo cito/istologico- microbiopsia, RNM sono esami di II° livello su indicazione del medico radiologo.</p>
	DOCUMENTAZIONE	<p>Raccolta Consenso informato</p> <p>Apertura cartella senologica se necessaria presa in carico</p> <p>Refertazione del/degli esami eseguiti</p>

## E2: Valutazione e Refertazione del preparato istologico

Il prelievo citologico e/o istologico della lesione viene recapitato all'U.O.C. di Anatomia Patologica, correttamente e univocamente identificato ed accompagnato dal modulo di richiesta contenente la sede e le caratteristiche della lesione stessa e le notizie clinico-anamnestiche. I campioni vengono presi in consegna ed accettati mediante un codice identificativo. Il materiale viene immediatamente colorato o processato per inclusione. I vetrini cito od istologici vengono osservati al microscopio dal patologo che emette una diagnosi utilizzando le cinque categorie diagnostiche, attualmente accettate, che prevedono, accanto all'esplicitazione del referto, un sistema di sigle da C1 a C5 per i preparati citologici e da B1 a B5 per i preparati istologici. In quest'ultimo caso il patologo potrà determinare mediante metodica immunohistochimica la presenza dei recettori ormonali ( ER e PG ) , l'indice di proliferazione ( Ki-67) e la presenza dell' oncogene ( Her2/neu ) per l'eventuale target therapy. Il referto viene consegnato all'ambulatorio senologico. Nel caso di referto dubbio B3 o C3si procederà previa discussione multidisciplinare all'esecuzione di ulteriori approfondimenti diagnostici o al follow up delle pazienti (vedi allegato 3).

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE  DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 16 di 81

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	<b>Medico Patologo:</b> valutazione della documentazione della paziente e controllo del materiale inviato (numero vetrini e identificazione provette). Colorazione dei preparati dei citologici e processazione ed inclusione in paraffina per il materiale bioptico. Valutazione e formulazione di una diagnosi per categorie diagnostiche (citologia) e secondo nomenclatore vigente per gli istologici con eventuale determinazione recettoriale e dei fattori prognostici. Compilazione del referto  <b>Tecnico Patologo:</b> esecuzione dell'allestimento dei preparati  <b>Personale Amministrativo:</b> gestisce le procedure di accettazione e trascrizione del referto  Ausiliario: consegna del referto alla senologia
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Preparazione e valutazione del materiale bioptico/istologico.
	DOCUMENTAZIONE	Referto dell'esame per categorie diagnostiche e secondo nomenclatore vigente

### E3: Stadiazione / Oncologia

Appena comunicata la diagnosi la paziente viene presa in carico dalla case manager che la accompagna presso il Centro di Senologia, ove l'oncologo le spiega l'iter diagnostico terapeutico programmato.

Vengono compilate la cartella clinica GICO e quella oncologica entrambe in formato cartaceo ed informatizzato ed eseguita la visita.

Obiettivo di questa fase è accogliere la paziente in un ambiente consono e riservato, eseguire gli esami di stadiazione, riducendo al minimo il numero di accessi, di procedure e il tempo di attesa prima del trattamento primario. Rendere consapevole la paziente del percorso diagnostico che dovrà affrontare.

Qualora si riscontri nel paziente un elevato rischio genetico per suscettibilità al carcinoma della mammella, è attiva una convenzione con il Servizio di Genetica clinica del San Camillo Forlanini, ove le pazienti vengono inviate con l'obiettivo di effettuare un inquadramento genetico-clinico al fine di identificare le mutazioni responsabili della suscettibilità neoplastica definendo il tipo e la tempistica dei controlli da effettuare per una diagnosi precoce della neoplasia oltre che la terapia.

Nello stesso giorno la paziente verrà valutata dal chirurgo senologo che compilerà per quanto di sua competenza la cartella informatizzata del GICO.

Qualora la strategia terapeutica incida sulla fertilità della paziente questa verrà avviata al centro di preservazione della fertilità del Sandro Pertini tramite contatto diretto.

La case manager organizza le procedure di stadiazione della malattia prenotando i relativi accertamenti e comunica alla donna il calendario degli appuntamenti. Al termine della stadiazione la case manager pianifica la valutazione multi-disciplinare del GICO (Gruppo Interdisciplinare Cure Oncologiche).

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 17 di 81

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	<p><b>Oncologo:</b> effettua valutazione clinico anamnestica, definisce le necessità per una corretta stadiazione, apre la cartella oncologica parte integrata della cartella GICO</p> <p><b>Case Manager:</b> si relazione con il paziente cui rappresenterà un riferimento globale. Compila la parte infermieristica della cartella GICO con analisi dei bisogni primari. Organizza lo svolgimento degli esami strumentali richiesti utilizzando liste di prenotazioni riservate. Effettua i prelievi ematici e facilita/supporta il paziente durante tutto il percorso della stadiazione. Via mail informa il MMG</p> <p>Dell'avvenuta presa in carico del paziente</p>
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Esecuzione degli esami di stadiazione, variano secondo lo stadio di malattia e la valutazione clinica.
	DOCUMENTAZIONE	Referto degli esami di stadiazione. Aggiornamento cartella informatizzata GICO

### E5: GICO

Il GICO è l'espressione delle modalità multidisciplinari con cui l'Asl di Rieti da, dal 2006, affrontato la presa in carico globale del paziente oncologico in tutta la sua complessità.

È caratterizzato da un'equipe multidisciplinare che comprende diverse aree specialistiche:

radiologia, radioterapia, oncologia, chirurgia senologica, patologia clinica, medicina fisica e riabilitativa, psicologia, scienze infermieristiche

Funzionalmente si riunisce una volta alla settimana per la discussione dei casi clinici e semestralmente per l'audit clinico.

Suo compito è definire:

**Terapia necessaria e presa in carico del paziente:** Una volta definito congiuntamente il trattamento primario (chirurgico e/o medico) lo specialista direttamente coinvolto (chirurgo, oncologo, radioterapista) provvede ad organizzare il recepimento del fabbisogno del paziente presso la propria U.O. per le cure del caso.

- Se c'è indicazione a **terapia medica primaria** la paziente viene inviata entro 3 giorni presso la U.O.C. di Oncologia ove il medico referente comunica la terapia prevista (chemioterapia, ormonoterapia neoadiuvante), gli effetti collaterali, i rischi ed i benefici della stessa e programma l'inizio del trattamento. **Al termine del trattamento medico il caso verrà nuovamente ridiscusso dal GICO**
- Il trattamento chirurgico, se ritenuto necessario, dovrà essere eseguito entro 30 giorni dalla diagnosi e successivamente, sulla base del referto istologico, si valuterà l'indicazione alla **terapia adiuvante**. Se ritenuta necessaria la UOC di Oncologia provvederà allo svolgimento dell'iter terapeutico e/o il successivo follow-up. Di regola la terapia medica adiuvante, viene iniziata entro 30 giorni dal termine delle procedure chirurgiche.
- La paziente viene sottoposta a valutazione radioterapica già al momento in cui viene formulato il programma di terapia adiuvante al fine di consentire una corretta programmazione del trattamento.
- Le pazienti con **malattia in fase metastatica** alla diagnosi vengono inviate alla UOC di Oncologia e sottoposte a terapia medica. La valutazione della risposta al trattamento e la

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 18 di 81

definizione dell'ulteriore strategia terapeutica verranno effettuate sempre presso l'Oncologia con il coinvolgimento dei vari specialisti (chirurgo, radioterapista ed anatomo patologo) quando necessario.

- **Follow-up** Al termine del trattamento primario e secondario le pazienti vengono informate della necessità di controlli periodici, organizzati presso gli ambulatori dell' Oncologia della Mammella, al fine di effettuare la diagnosi precoce della recidiva locale; Scopo del follow-up monitoraggio del controllo locale e sistemico della malattia; ) registrazione degli eventuali effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti al fine di porre precocemente in atto le terapie adeguate fornire alle pazienti un riferimento e un supporto dal punto di vista psicologico e gestire tutte le possibili esigenze mediche riferibili alla patologia e/o ai trattamenti effettuati, garantendo il massimo coordinamento e continuità assistenziale.

I programmi di follow up di routine si basano essenzialmente sulle linee-guida AIOM.

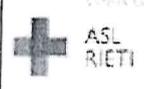
Gli elementi fondamentali del follow-up (ad es. eventuale recidiva o decesso della paziente) vengono inseriti nella cartella GICO in modo da rendere disponibili i dati a tutte le UU.OO. coinvolte nel percorso e per avere a disposizione indicatori di efficacia.

Tutte le decisioni terapeutiche vengono verbalizzate sulla cartella informatizzata multidisciplinare del GICO e firmate da ogni singolo specialista. Quando ritenuto necessario viene pianificata una valutazione presso il centro per la preservazione della fertilità dell'Ospedale S Pertini di Roma tramite contatto diretto. A tutte le pazienti viene inoltre garantito l'accesso programmato ad un consulto con lo psico-oncologo ed al Percorso "Le terapie integrate nel carcinoma della mammella" (vedi allegato specifico) e qualora indicato ad un consulto genetico.

Quando necessario gli incontri multidisciplinari vengono pianificati mediante telemedicina.

#### Valutazione multidisciplinare GICO

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA SANITARIE</b>	SPECIALISTI DEL GICO Discutono i casi pre e post chirurgia e nella fase metastatica, definendole scelte diagnostiche e/o terapeutiche per un percorso di cura personalizzato  CASE MANAGER inserisce il caso per la valutazione multidisciplinare GICO pre e post chirurgica ove viene definito un piano di trattamento e follow up condiviso Programma i successivi appuntamenti presso il Chirurgo l'Oncologo, il Radioterapista e se necessario presso il centro di oncofertilità, di genetica, programma una valutazione fisiatrica, con lo psico-oncologo, il nutrizionista ed il medico estetico.
<b>DOVE</b>		Servizio di Senologia (GICO)
<b>DOCUMENTAZIONE</b>		Esami strumentali eseguiti esame cito-istologico Cartella informatizzata GICO con verbalizzazione e firma di tutti i partecipanti alla riunione. Utilizzo della telemedicina quando necessario. Relazione per la paziente e MMG

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 19 di 81

### E6: Intervento Chirurgico

La donna accede alla chirurgia senologica previo appuntamento concordato e viene preso in carico. Entro i 21 giorni successivi la donna viene sottoposta ad intervento chirurgico con ricovero in regime di day-surgery o one-day-surgery o week surgery (se dissezione ascellare o intervento allargato). La donna viene dimessa e le viene comunicato l'appuntamento per la visita oncologica e radioterapica e le vengono fornite indicazioni per le medicazioni post-intervento. La donna esegue una medicazione in 2-3° giornata presso UOS di chirurgia senologica. (II° accesso). La donna esegue una medicazione e la rimozione punti in 8-10° giornata presso la chirurgia senologica (III° accesso). Nel caso di interventi di particolare impegno o di complicanze la calendarizzazione dei controlli è affidata alla valutazione clinica. Dopo l'intervento seguirà ulteriore discussione multidisciplinare da parte del team di specialisti dedicati.

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	Chirurgo: effettua il trattamento chirurgico appropriato secondo quando deciso nella riunione GICO  Risponde dell'appropriatezza del livello assistenziale legato alla procedura chirurgica eseguita e si relaziona con l'Anatomo patologo per il migliore trattamento possibile e per ridurre la possibilità di un eventuale reintervento  Case Manager: programma gli accessi per la preospedalizzazione seguendo il paziente in tutte le fasi necessarie + reinserisce il caso per la valutazione multidisciplinare.
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Preospedalizzazione; rimozione chirurgica della neoplasia, valutazione del linfonodo a sentinella se necessario
	DOCUMENTAZIONE	Cartella clinica, consensi informati per l'intervento, aggiornamento della cartella GICO

### E7 E8: Fase Terapeutica E Follow-Up

La scelta del trattamento è condivisa in sede multidisciplinare (GICO) e nel rispetto delle linee guida nazionali ed internazionali.

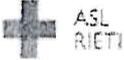
#### Terapia neoadiuvante

Per terapia primaria o **neoadiuvante** s'intende la somministrazione di farmaci antiproliferativi che precede la terapia locoregionale (chirurgia e/o radioterapia) nelle pazienti portatrici di tumori voluminosi o localmente avanzati o con particolari fattori prognostici. Gli obiettivi del trattamento farmacologico pre-chirurgico o pre-radioterapico sono: rendere radicalmente operabile una neoplasia localmente avanzata, consentire l'esecuzione di un intervento chirurgico conservativo, se le dimensioni della neoplasia impongono un intervento demolitivo, somministrare precocemente i farmaci antiproliferativi allo scopo di eradicare le micrometastasi responsabili della ripresa della malattia, ottenere una risposta completa di malattia che ha significato prognostico favorevole.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 20 di 81

Dopo la valutazione multidisciplinare la case manager programma un appuntamento presso la UOC Oncologia. Durante la visita l'Oncologo informa la pz sullo scopo della terapia sugli effetti collaterali e sulle terapie di supporto disponibili. Pianifica gli accertamenti necessari e l'inizio del trattamento. Informa la paziente su fertilità, terapie integrate e supporto psicologico (vedi). Apre PAC diagnostico o DH. La terapia sarà iniziata entro 30 gg dalla presa in carico della paziente da parte del GICO, salvo la necessità di intraprendere le procedure per la preservazione della fertilità. Al termine del trattamento il caso verrà ridiscusso al GICO.

CHI	ATTIVITA' SANITARIE	<p>Oncologo Medico: pianifica la terapia medica ed informa la paziente.</p> <p>Programma gli accertamenti necessari su agende dedicate e invia la pz al:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-invio presso centro di oncofertilità se necessario</li> <li>-psico-oncologo</li> <li>-medici per terapie integrate.</li> </ul> <p>Case manager riporta il caso in discussione al GICO al termine della terapia per successivo iter terapeutico</p>
DOCUMENTAZIONE		<p>Cartella informatizzata GICO e UOC Oncologia, Consenso informato Relazione per il medico curante</p>
DOVE		<p>UOC ONCOLOGIA OGP RIETI</p>

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 21 di 81

### Terapia adiuvante

La terapia sistemica **adiuvante** ha lo scopo di ridurre il rischio di recidiva e mortalità. ciò può essere ottenuto con la polichemioterapia con la terapia endocrina e con la terapia biologica. la scelta dipende dai fattori prognostici / predittivi (evidenziati all'esame istologico,) dalle comorbidità della paziente e dalle sue preferenze.

<b>CHI</b>	<b>ATTIVITA' SANITARIE</b>	Oncologo Medico: pianifica la terapia medica ed informa la paziente.  Programma gli accertamenti necessari su agende dedicate e invia la paziente al: -centro di oncofertilità se necessario -psico-oncologo -medici per terapie integrate.
<b>DOCUMENTAZIONE</b>		Cartella informatizzata GICO e UOC Oncologia, Consenso informato.  Relazione per il medico curante
<b>DOVE</b>		UOC ONCOLOGIA OGP RIETI
<b>COSA</b>		Chemioterapia/ormonoterapia terapia biologica entro 60 gg dall'intervento (PAC terapeutico/DH)

### Consulenza genetica oncologica

La familiarità rappresenta un fattore di rischio per il tumore della mammella e può essere espressione di una predisposizione genetica alla malattia nel 5-10% dei casi.

I principali geni coinvolti sono il BRCA 1 e 2 e la mutazione di questi geni conferisce un aumentato rischio di sviluppare le neoplasie della mammella e dell'ovaio.

In relazione a quanto precisato nelle linee guida AIOM e nel DCA 52/2017, le pazienti che presentano il sospetto di una predisposizione ereditaria della malattia verranno inviate a consulenza genetica e sottoposte al test presso il Centro di Genetica del San Camillo Forlanini di Roma .Se positive per tali mutazioni verranno sottoposte a specifici programmi di terapia e follow up (vedi allegato 1).

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 22 di 81

### Malattia metastatica

Il trattamento della malattia metastatica prevede l'utilizzo di terapia biologica, ormonoterapia, chemioterapia in relazione alla biologia del tumore.

Il caso viene discusso al GICO. Quando possibile viene eseguita la biopsia delle metastasi con la valutazione dei parametri biologici.

Per i trattamenti medici si fa riferimento alle Linee Guida AIOM /ESMO /NCCN. Il trattamento radioterapico sarà effettuato per le metastasi ossee e cerebrali. La chirurgia trova indicazione in caso di malattia tecnicamente operabile. Qualora possibile è sempre indicata per la caratterizzazione biologica della malattia e per conferma istologica.

### Radioterapia

Il percorso in ambiente radioterapico inizia non appena disponibile l'esame istologico definitivo. La paziente viene valutato clinicamente dal medico radioterapista che pone l'indicazione al trattamento.

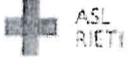
Vengono pianificate quindi le fasi del trattamento radiante che inizierà dai 30 ai 60 giorni successivi all'intervento chirurgico. Qualora questo sia seguito da chemioterapia, la radioterapia potrà iniziare da 2 a 4 settimane dalla termine del trattamento medico. Di seguito le fasi della terapia radiante:

- Prima visita; il paziente accede all'ambulatorio Radioterapico per la valutazione clinica preliminare . In tale contesto vengono pianificate le fasi successive del percorso
- TC di centraggio; viene localizzata e definita l'area o le aree anatomiche da sottoporre a terapia e vengono previsti dispositivi di immobilizzazione o ausili per la corretta esecuzione della terapia (es. compreso il controllo del respiro)
- Elaborazione del piano di trattamento da parte del fisico medico ed approvazione finale del medico radioterapista
- Verifica finale all'acceleratore della terapia pianificata
- Inizio/termine della terapia

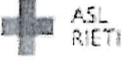
Il trattamento viene effettuato normalmente dal lunedì al venerdì, con accesso giornaliero . La terapia può essere effettuata in maniera convenzionale o altre modalità di frazionamento della dose qualora ne ricorrano le condizioni cliniche

Al termine della terapia viene consegnata la relazione di fine trattamento

CHI	ATTIVITA' SANITARIE
	<p><b>Medico Radioterapista</b></p> <p>Compilazione della cartella clinica e vista specialistica;</p> <p>Pone indicazione al trattamento radiante,</p> <p>Prescrive la tipologia della terapia da effettuare, ne cura la pianificazione, monitora clinicamente il paziente sia durante che dopo i trattamenti</p> <p><b>Infermiere professionale operante in Radioterapia</b></p> <p>Compilazione della cartella infermieristica</p> <p>Prelievi ematochimici</p> <p>Assistenza alle visite mediche</p> <p>Medicazioni in corso di terapia</p> <p>Trattamento e gestione di effetti collaterali dei trattamenti sia in autonomia che su indicazione del medico radioterapista qualora</p>

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023
		Pag. 23 di 81

		previsto dal caso clinico Terapie infusionali ed iniettive Attività di segreteria e gestione degli appuntamenti <b>Fisico Medico:</b> Elabora il piano di trattamento unitamente al medico radioterapista Effettua i controlli di qualità sulle apparecchiature di radioterapia <b>Tecnico di radioterapia</b> su indicazione del medico radioterapista prepara i sistemi di immobilizzazione , effettua la centratura e la simulazione del trattamento eroga le terapie con l'acceleratore lineare collabora alle attività di fisica sanitaria
COSA	ESAMI ED INTERVENTI	Accettazione Ambulatorio infermieristico Ambulatori medici Tac di centratura Simulazione e verifica ecografica pre trattamento se richiesta Acceleratore Lineare Sistema di pianificazione, dosimetria clinica, verifica e programmazione dei trattamenti Verifica giornaliera off line della qualità dei trattamenti con attività giornaliere previste a supporto del sistema di garanzia della qualità (QC)
	DOCUMENTAZIONE	Manuale di qualità aspetti organizzativi Consensi informati Cartelle clinico-dosimetriche Cartella informatizzata Oncosys  Cartella informatizzata su sistema ARIA  Cartella informatizzata multidisciplinare GICO Referti laboratoristici e strumentali effettuati durante la terapia ed il follow-up; Relazione per il medico curante

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 24 di 81

### Follow-up

Il follow up sarà effettuato presso la UOC Oncologia per 5 anni con ogni 3-6 mesi ed in accordo con quanto indicato nelle linee guida. Gli esami con relativi appuntamenti saranno pianificati dalla case manager su agende dedicate. Per le donne ad alto rischio di recidiva o in terapia ormonale adiuvante per 10 anni il follow up potrà proseguire fino al decimo anno. Si fa riferimento alle Linee Guida AIOM

Al termine del follow up la paziente sarà affidata al MMG con relazione oncologica e l'indicazione degli accertamenti da eseguire.

Viene eseguito presso gli ambulatori della Radioterapia per la parte di competenza, con valutazioni cliniche e strumentali periodiche inerenti sia la tossicità del trattamento erogato che gli aspetti estetici

<b>CHI</b>	Oncologo Case manager Radioterapista
<b>DOVE</b>	UOC Oncologia UOC Radioterapia
<b>TEMPO</b>	entro 4 mesi dal termine della ct o rt adiuvante.  5 anni di f up o 10 se pz alto rischio, poi MMG (invio relazione clinica)
<b>PROGRAMMAZIONE</b>	Prenotazione su agende dedicate da parte della case manager/UOC Oncologia dei controlli prescritti ed invio su prenotazione diretta a specialisti delle terapie integrate e del GICO quando necessario
<b>DOCUMENTAZIONE</b>	Cartella clinica UOC ONCOLOGIA/Radioterapia

### E13: CURE SIMULTANEE E CURE PALLIATIVE

#### Cure simultanee

Hanno lo scopo di garantire la presa in carico globale della paziente attraverso un'assistenza continua, integrata e progressiva fra terapie Oncologiche e Cure Palliative in tutte le fasi di malattia.

Rivolto a

-pazienti affette da tumore della mammella in fase metastatica anche in concomitanza alle terapie specifiche antitumorali

- pazienti sintomatiche o paucisintomatiche con un indice di Karnofsky compreso tra 50 e 80.

-familiari in difficoltà nel percorso di accettazione della consapevolezza della prognosi del congiunto (non consapevolezza della progressione di malattia e della non efficacia dei trattamenti)

-pazienti e familiari che necessitano di un supporto nella pianificazione del percorso di cura

In regime ambulatoriale rivolta a pz autosufficienti per il controllo dei sintomi fisici, compreso il dolore moderato/severo, e psicologici ed e dei suoi familiari con l'erogazione di prestazioni terapeutiche che non vanno eseguite nè a domicilio né in Hospice.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 <hr/> Pag. 25 di 81

Presso la UOC Oncologia e l'Hospice San Francesco e sul distretto di Magliano in Sabina è attivo dal lunedì al venerdì ore 11-14 l'ambulatorio di Cure Simultanee.  
 L'accesso alle cure simultanee avviene su richiesta dello specialista oncologo, radioterapista o dal MMG attraverso contatto diretto.

### Cure Palliative

Complesso integrato di prestazioni terapeutiche diagnostiche ed assistenziali rivolte alle pazienti con neoplasia mammaria ed al nucleo familiare, la cui malattia è caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, e non risponde più a trattamenti specifici con una aspettativa di vita limitata. (Legge 38/2010, Intesa Stato Regioni CSR 151/2012). Destinatari delle cure palliative sono le persone affette da neoplasia mammaria, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita. (in conformità con la Rete assistenziale di cure palliative e la Rete locale di cure palliative (DCA U0084/2010, DCA U00360/2016, CSR 151 del 25 luglio 2012, Legge 38/2010).

I diversi setting assistenziali per la fase palliativa della malattia della ASL di Rieti sono  
 Hospice residenziale Casa San Francesco 10 posti letto con assistenza 24 h/24, 7gg su 7  
 Cure palliative/Hospice domiciliare con la possibilità di inserire fino a 40 pz  
 Responsabile dott.ssa Anna Ceribelli, 8 medici, 18 infermieri, 3 fisioterapisti, 3 psicologi, 1 assistente spirituale ed 1 assistente sociale.

La gestione combinata della UOC Oncologia e del percorso delle Cure palliative e simultanee da parte dello stesso Responsabile e la presenza in ospedale di un medico palliativista garantisce percorsi di continuità assistenziale ospedale-territorio e per la donna un continuum nelle cure nei diversi setting.

E' in utilizzo inoltre la stessa cartella informatizzata da parte della UOC Oncologia, UOC Radioterapia ed Hospice per cui viene garantito ai professionisti coinvolti l'accesso a tutti i dati clinici della paziente.

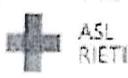
Cure Palliative residenziali e domiciliari:

CHI	Richiesta di accesso alle cp da parte del mmg, medico specialista ed ospedaliero
COME	<p>Richiesta con modulo di presa in carico RPC cui seguirà la attivazione della UVM per le cure palliative (unità valutativa multidimensionale) sia in ospedale che a domicilio, secondo i criteri di eleggibilità definiti nel documento AIOM SICIP 2015.</p> <p>A seguito della valutazione viene definito un "Progetto di Assistenza Individuale" (PAI) per la presa in carico globale del paziente e dei familiari, in relazione all'espressione dei bisogni, definendo in caso di CP domiciliari il livello di intensità assistenziale. Le cure palliative domiciliari si articolano in: x livello di base (costituito da interventi coordinati dal MMG o dal pediatra di libera scelta caratterizzati da un CIA (Coefficiente di Intensità Assistenziale) <math>\leq</math> uguale di 0.50 attualmente erogate dai Centri di Assistenza</p>

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 26 di 81

	Domiciliare (CAD) nelle more della attivazione delle Unità di Cure Palliative Domiciliari (UCPD), x livello specialistico caratterizzato da un CIA > di 0.50 e costituito da interventi da parte di équipe multiprofessionali e multidisciplinari dedicate operanti con gli erogatori di cure palliative, nonché pronta
DOVE	Regime domiciliare o residenziale presso Hospice San Francesco di Rieti
TEMPO	La presa in carico avviene entro 3-5 gg
DOCUMENTI E STRUMENTI DI RIFERIMENTO	Legge 38/2010; Intesa Stato Regioni CSR 151/2012; DPCM 12/1/2017 articoli 22, 23 e 31; DCA U0084/2010; DCA U00360/2016; Documento del tavolo di lavoro AIOM-SICP Cure Palliative Precoci e Simultanee 2015; Agenas 2013; DM 43/2007. Cartella clinica informatizzata Oncosys .

A seguire il format della modulistica per "Richiesta di attivazione delle cure palliative" scaricabile dalla piattaforma regionale SIAT – Applicativo Hospice.

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 <hr/> Pag. 27 di 81



**RICHIESTA DI ATTIVAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE**  
 FACILE DELLA SCOPA VELLA - CURE NELLA PATTAGLIA REGIONALE DI APPLICATIVO HORICE

Protocollo	SMA
------------	-----

**I Dati Anagrafici**

COGNOME _____		NOME _____	
CODICE FISCALE _____		M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
LUOGO E DATA DI NASCITA _____			
DOMICILIATO IN VIA P.ZZA _____		CAP _____	
RESIDENZA (provincia e città) _____			
ASL DI RESIDENZA _____	DISTRETTO _____	Tel _____	
Tel. Cellulare _____		EMAIL _____	

La richiesta è per:

- Hospice residenziale  Unità di Cure Palliative domiciliari (UCP)   
 Assistenza al domicilio  controllo dei sintomi  supporto alla famiglia

**Previdenza della Richiesta**

Data della richiesta di pratica in corso _____	
IL PAZIENTE ATTUALMENTE SI TROVA: <input type="checkbox"/> a domicilio <input type="checkbox"/> in ospedale <input type="checkbox"/> altro/precisare _____	
Richiesta proveniente da: <input type="checkbox"/> Struttura sanitaria <input type="checkbox"/> MMG <input type="checkbox"/> Medico Specialista	
Tipo struttura di provenienza Ospedale/Riparto _____	
Medico referente del caso telefonico _____	
Richiedente: Altra/Ente assistito _____	Codice prescrizione _____

**Informazioni preliminari**

Il medico è consapevole della diagnosi?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il medico è consapevole della prognosi?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il medico è informato sulla tipologia della struttura dove sarà ricoverato?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il familiare è consapevole della diagnosi?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il familiare è consapevole della prognosi?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il familiare è informato sulla tipologia della struttura dove sarà ricoverato?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il Paziente o i Familiari sono stati chiaramente informati che il stato fatto la domanda di assistenza per il UCP domiciliari o per hospice residenziale?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Parzialmente
Il Paziente o i Familiari accettano la decisione?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Firma del paziente o del familiare di riferimento \_\_\_\_\_



	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023
		Pag. 29 di 81

Indice del dolore (Indicare l'intensità del dolore secondo la scala NRS)

	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>	10 <input type="checkbox"/>
Sede del dolore (specificare)											

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

<input type="checkbox"/> Agitazione	<input type="checkbox"/> Ansiosità	<input type="checkbox"/> Anoressia	<input type="checkbox"/> Ansia
<input type="checkbox"/> Asteria/Fatica	<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Confusione	<input type="checkbox"/> Delirium
<input type="checkbox"/> Depressione	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Disfagia	<input type="checkbox"/> Dispepsia
<input type="checkbox"/> Dispnea	<input type="checkbox"/> Edemi	<input type="checkbox"/> Emorragia	<input type="checkbox"/> Febbre
<input type="checkbox"/> Insomnia	<input type="checkbox"/> Mucositi	<input type="checkbox"/> Prurito	<input type="checkbox"/> Sapore
<input type="checkbox"/> Stipsi	<input type="checkbox"/> Sudorazione	<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Tremori/Micelorie
<input type="checkbox"/> Vertigini	<input type="checkbox"/> Vomito/Nausea	<input type="checkbox"/> Xerostomia	<input type="checkbox"/> Altro
Altre problematiche	<input type="checkbox"/> Alcolismo	<input type="checkbox"/> Tossicodipendenza	<input type="checkbox"/> Problemi psichiatrici

Problematiche assistenziali

Nutrizione artificiale	Parenterale	Periferica <input type="checkbox"/>	Catetere veroso centrale	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
		Centrale <input type="checkbox"/>			
		Nessuna <input type="checkbox"/>			
	Enterale	SNG <input type="checkbox"/>	Stomie	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
		PEJ <input type="checkbox"/>	Drenaggi	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
PEG <input type="checkbox"/>		Medicazioni	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
	Nessuna <input type="checkbox"/>				
Ossigeno terapia	Al bisogno <input type="checkbox"/>	Lesioni da pressione	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
	Continuativa <input type="checkbox"/>				
	Nessuna <input type="checkbox"/>	Terapia trasfusionale	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Ventilazione meccanica a lungo termine	Invasiva <input type="checkbox"/>	Altro	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
	Non invasiva <input type="checkbox"/>	(specificare)			
	Nessuna <input type="checkbox"/>				

Proiezione clinica di sopravvivenza

Molto breve < 7 giorni <input type="checkbox"/>	Breve < 30 giorni <input type="checkbox"/>	Media < 90 giorni <input type="checkbox"/>	Lunga > 90 < 180 giorni <input type="checkbox"/>
---	--	--	--

#### 4. Dati del/dei Familiari di riferimento

Cognome _____ Nome _____
Relazione con il paziente (indicare se coniuge, figlio, o altro familiare) _____
Indirizzo _____
Telefoni fisso e cellulare _____
Altre persone di sostegno _____

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 30 di 81

**Situazione sociale**

Convivente con malattie invalidanti	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Minori a carico	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Convivente con problemi psichiatrici	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Persona sola	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Convivente alcolista	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Problematiche familiari/sociali	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
Convivente tossicodipendente	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	Abitazione non idonea	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI

**Ruolo dei familiari**

<input type="checkbox"/> costante e attivo	<input type="checkbox"/> parzialmente attivo	<input type="checkbox"/> occasionale, su richiesta	<input type="checkbox"/> inconsistente
--	--	--	--

**5. Piano Assistenziale Individuale (barrare i bisogni individuali al momento della richiesta)**

<input type="checkbox"/> Controllo del dolore	<input type="checkbox"/> Controllo sintomi psicocomportamentali (angoscia, agitazione, delirium, etc...)
<input type="checkbox"/> Controllo dispnea	<input type="checkbox"/> Controllo sintomi gastroenterici (nausea, vomito, subocclusione, etc...)
<input type="checkbox"/> Medicazioni complesse	<input type="checkbox"/> Gestione fistole, masse ulcerate, stomie, drenaggi, vaste lesioni cutanee etc..
<input type="checkbox"/> Supporto trasfusionale	<input type="checkbox"/> Sedazione terminale
<input type="checkbox"/> Ascolto/supporto al paziente e famiglia	<input type="checkbox"/> Accudimento del paziente per autonomia ridotta o assente
<input type="checkbox"/> Altro (specificare): _____	

**Scheda informativa sulla privacy ed autoserтификаzione (DCA 431/2012)**

In osservanza delle disposizioni in materia di tutela dei dati personali (sistemi informatici che i dati personali o anagrafici da Lei forniti formano oggetto di trattamento da parte di questa struttura).

- Quali dati trattiamo? I dati identificativi (nome, cognome, codice fiscale, indirizzo, telefono) e quelli inerenti il suo stato di salute e le sue condizioni sociali, indispensabili e consentite il corretto svolgimento del rapporto professionale e di fiducia, che ci lega.
- Come raccogliamo i dati, perché li trattiamo? I dati vengono raccolti attraverso i moduli compilati dal suo medico di fiducia ed anche direttamente da noi durante la segnalazione o l'accettazione della richiesta, la visita, e talora telefonicamente. Essi vengono raccolti e registrati parzialmente su carta e parzialmente a livello informatico, per le finalità esplicita e legittime connesse all'assistenza richiesta. Ai dati può accedere solo il personale incaricato, nel rispetto delle misure minime di sicurezza previste dal Codice della Privacy.
- È obbligatorio fornire i dati, cosa succede se non vengono forniti? I dati personali richiesti sono assolutamente necessari per la finalità del servizio, senza di essi non possiamo soddisfare la sua necessità, il rifiuto a fornire comporterà quindi l'impossibilità di instaurare il rapporto necessario per assisterlo.
- A chi possono essere comunicati i dati, quali è l'ambito di diffusione? Nell'ambito delle attività di tipo amministrativo-sanitarie si rende spesso necessaria la comunicazione di alcuni dei dati trattati e diversi soggetti quali ad esempio laboratorio analisi, farmacia, Medico Curante, "RSA", hospice, reparti ospedalieri, soggetti accreditati dal ruolo sanitario che operano per conto della ASL. Per gli utilizzatori di apparecchi elettro-muscolari scriventi (es. ventilatori ed aspiratori) il pianto anti black-out prevede inoltre comunicazione nell'ente erogatore di energia elettrica, dall'ufficio della protezione civile ed al 112. Nel caso di assistiti che necessitano anche di interventi socio-assistenziali (ambito amministrativo sociale) le comunicazioni possono essere necessarie con i servizi sociali del comune e del consorzio dei comuni del distretto. La ASL ed il comune si impegnano a non comunicare o diffondere alcuna informazione che la riguarda a fini diversi da quelli enunciati. Ovviamente rispondiamo alle intimazioni o alla ordinanza della Autorità Giudiziaria, collaboriamo nei procedimenti legali ed adempiamo alle disposizioni impartite da Autorità o organi di vigilanza o controllo.
- Quali sono i suoi diritti, come farli valere? Potrà rivolgersi per far valere i suoi diritti, direttamente a noi o alla Direzione Aziendale, in qualsiasi forma (e-mail, fax, lettera). In relazione al trattamento di dati personali Lei ha difatti diritto: A) di indicare i soggetti da escludere nelle fasi di comunicazione B) di conoscere in ogni momento quali sono i suoi dati personali in nostro possesso o come essi vengono utilizzati C) di fare aggiornare, integrare, rettificare o cancellare tali dati, D) di chiedere la sospensione ed appena al loro trattamento, inviando una richiesta in tal senso, in qualsiasi forma, E) nell'esercizio di tali diritti può conferire, per iscritto, delega o procura o parere fiduciario ad associazioni.
- Chi tratta materialmente i dati, chi ne è titolare? Ogni professionista della ASL o del Comune esecuta la sua personale funzione svolgendo la funzione di titolare del trattamento dati.

Accettando il trattamento esclusivamente ai seguenti soggetti (cancellare quelli che non interessano):

MEDICO FAMIGLIA / MEDICO OSPEDALIERO / OPERATORE PUA / CAD / TS/REE

SERVIZI SOCIALI COMUNE / SERT / DSM / ALTRO

NON AUTORIZZO il personale di questa struttura a comunicare o chiunque notizia sul mio stato di salute ovvero la presenza presso questa struttura.

AUTORIZZO il personale di questa struttura a comunicare notizia sul mio stato di salute ovvero la mia presenza presso questa struttura esclusivamente alle seguenti persone:

Sig. \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
 Sig. \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Roma, \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Se non è il diritto titolare dal diritto allegato autoserтификаzione.

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 31 di 81



Dichiarazione esecutiva della  
**CERTIFICAZIONE GENERALE (D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445 Allegato A.3 al DCA 21/1/2012)**

Eventi di impatto al ciclo di vita dell'art. 17 D.P.R. 28 dicembre 2000, n.445

Il sottoscritto \_\_\_\_\_  
nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
residente a \_\_\_\_\_ (Prov. \_\_\_\_\_)  
n° \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

consapevole che chiunque riceva dichiarazioni mendaci è punito ai sensi del codice penale e delle leggi speciali in materia, ed  
avverte per gli effetti dell'art. 28 D.P.R. n. 445/2000

**DICHIARA CHE:**

L'interessato cui si riferisce la segnalazione (nome e di indirizzo domiciliare)

fig. figlio

\_\_\_\_\_

nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
residente a \_\_\_\_\_ (Prov. \_\_\_\_\_)  
n° \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

È responsabile ed esprime il suo consenso al trattamento dei dati necessari a dare seguito alla segnalazione stessa,  
provando in un delle seguenti condizioni: impossibilità fisica, incapacità di agire o di scelta di intendere e volere,  
il consenso viene pertanto espresso dal sottoscritto, che si trova in una delle seguenti condizioni  
(cancellare le voci che non interessano)

- esercente regolarmente le potestà
- prole non congiunta
- familiare
- convivente
- altro (specificare) \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Allegare fotocopia del Documento in corso di validità

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 32 di 81

## 6. PERCORSO PER LA INDIVIDUAZIONE E LA GESTIONE DEI CASI AD ALTO RISCHIO DI TUMORE DELLA MAMMELLA

La ASL di Rieti con delibera n 865/2021 ha definito il "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella" classificazione del rischio di sviluppare un carcinoma della mammella nella popolazione femminile della nostra provincia e la relativa necessaria sorveglianza.

Questo documento definisce il percorso aziendale volto alla individuazione e gestione di donne classificate ad alto rischio di insorgenza del tumore della mammella nella nostra provincia.

Si fa riferimento alla delibera della Asl di Rieti n 865/2021 che definisce il "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella" ed al DCA 189 del 2017 della Regione Lazio ed alla Determinazione Errata Corrige n. 24 dicembre 2020, n. G16239Rete oncologica regionale per la gestione del tumore della mammella - Approvazione dei documenti tecnici "Rete per la prevenzione e gestione del tumore della mammella" e "Percorso diagnostico terapeutico-assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella" G16239/2020.

I medici di medicina generale, gli specialisti ed i radiologi che si occupano di senologia clinica e di screening mammografico individuano le donne ad alto rischio che verranno quindi prese in carico dal Centro di Senologia della UOC di Radiologia dell'Ospedale di Rieti.

### 6.1 Background

I fattori di rischio noti per l'insorgenza del carcinoma della mammella sono:

- **storia familiare di cancro alla mammella nei familiari:**

- età di insorgenza
- bilateralità della malattia
- grado di parentela (primo o superiore)
- altri tumori correlati ad esordio precoce (es. ovaio)
- numero di individui sani (grandi famiglie con molti parenti non affetti avranno una probabilità minore di essere portatori di mutazione genica).

- **fattori di rischio riproduttivo ed ormonali:**

- esposizione prolungata agli estrogeni endogeni (menarca precoce e menopausa tardiva aumentano il rischio di cancro della mammella)
- terapia ormonale sostitutiva (>5 anni) dopo la menopausa è associata ad un significativo aumento del rischio.

- **Altri fattori di rischio:**

- obesità, dieta e carenza di esercizio fisico
- densità mammografica.

- **fattori di rischio genetici:**

Il carcinoma della mammella è attualmente considerato una patologia multifattoriale, ovvero dipendente, nel suo sviluppo, dall'interazione di diversi fattori: ormonali, metabolici, ambientali e genetici. La maggior parte dei casi di carcinoma mammario insorge in donne senza una significativa storia familiare per questa patologia.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 33 di 81

Esiste tuttavia una minoranza di casi, pari al 15%, definiti familiari, che presenta un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un tumore della mammella. Nell'ambito dei casi familiari, circa il 5-10% è considerato "ereditario" ovvero riconducibile alla presenza di mutazioni genetiche che conferiscono un rischio significativo di sviluppare un carcinoma della mammella, trasmesso in maniera mendeliana.

I geni BRCA1 e BRCA2 sono definiti oncosoppressori, cioè capaci di regolare la proliferazione cellulare e di riparare gli eventuali danni nella replicazione del DNA. Una variante patogenetica in uno di questi due geni, in grado di alterare la sintesi proteica o il normale processamento di splicing dell'RNA, può determinare la perdita di una di queste funzioni. A livello clinico, l'individuo che presenta una variante di questo tipo ha un aumentato rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio.

La trasmissione delle varianti nei geni BRCA è di tipo autosomico dominante. I principali geni responsabili di alto rischio di carcinoma mammario sono:

- BRCA1 e 2 implicati nel 50% delle forme ereditarie;
- TP53, PTEN, STK11, PALB2 geni responsabili di forme molto rare.

Il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria in donne portatrici di variante patogenetica BRCA è stimato essere:

- 44-75% BRCA1,
- 41-70% BRCA2.

I soggetti che presentano varianti patogenetiche BRCA hanno una diagnosi di carcinoma mammario in età più precoce rispetto alla popolazione generale, sviluppano, spesso, carcinomi mammari multipli e presentano rischio cumulativo di carcinoma mammario controlaterale nel 69-94% per BRCA1 e nel 44-79,5% per BRCA2.

In considerazione dell'elevato profilo di rischio espresso, questa percentuale di popolazione, portatrice di varianti patogenetiche BRCA deve essere sottoposta ad una specifica sorveglianza mammaria.

Le donne sottoposte a sorveglianza specifica hanno mostrato una sopravvivenza del 95% rispetto al 74% in quelle non sottoposte a sorveglianza.

Alla luce di queste considerazioni appare evidente l'importanza del riconoscimento delle pazienti e/o delle famiglie con sospetta predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo della neoplasia mammaria e/o annessiale, la cui gestione può essere garantita solo in ambito multidisciplinare.

## 6.2 Obiettivi

Lo scopo di questo percorso è quello di fornire un indirizzo per:

- ✓ la identificazione dei soggetti potenzialmente a rischio per il carcinoma della mammella ereditario-familiare,
- ✓ per definirne il rischio (basso -intermedio-alto)
- ✓ stabilire i criteri di sorveglianza da adottare, le misure di prevenzione e le modalità del trattamento nei casi di carcinoma conclamato.

In quest'ultimo caso le pazienti verranno inserite nel PDTA aziendale per la diagnosi e cura del carcinoma della mammella.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 34 di 81

### 6.3 Fasi del Percorso

In dettaglio il protocollo prevede:

- la valutazione del rischio e sorveglianza;
- la consulenza genetica: l'intento è di fornire gli elementi per selezionare i soggetti da inviare alla consulenza genetica;
- il test genetico: lo scopo è dare informazioni di base sulla metodologia del test e sull'interpretazione dei risultati;
- le misure di sorveglianza e prevenzione: vengono indicate le metodiche di prevenzione più efficaci e come attuarle sia di tipo medico che chirurgico
- -il trattamento del carcinoma mammario insorto nei soggetti mutati: vengono analizzate le problematiche correlate al trattamento del tumore mammario insorto in soggetti portatori di mutazione o comunque ad alto rischio familiare.
- consulenza psicologica.

### 6.4 Valutazione del rischio e sorveglianza

La valutazione preliminare dei profili del rischio deve essere effettuata dai medici di medicina generale, dal programma di screening e dai medici specialisti mediante la compilazione di apposite schede per la raccolta di informazioni personali e familiari (scheda 1 e 2). Questa serve a determinare se il soggetto in esame ha un rischio basso, intermedio o alto di insorgenza di carcinoma della mammella. Si fa riferimento per i dettagli alle tabelle n 1-2-3-4-5.

In caso di rischio aumentato la donna sarà inviata al centro di Senologia.

La categoria ad alto rischio comprende:

- a) test BRCA positivo;
- b) familiari di 1° grado portatori di variante patogenetica BRCA in attesa di eseguire il test;
- c) soggetti affetti, con test BRCA non informativo, per i quali sia stato stimato un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella controlaterale;
- d) familiari sane di quest'ultimi (punto c), con rischio aumentato;
- e) soggetti sottoposti in età pediatrica o giovanile a trattamenti radioterapici.

### 6.5 Consulenza genetica e test genetico

La consulenza genetica mira a:

- -diagnosticare l'eventuale presenza di una specifica predisposizione geneticamente determinata allo sviluppo di una neoplasia della mammella
- -identificare e gestire gli individui ad aumentato rischio genetico.
- -offrire ai soggetti affetti o ad alto rischio l'esecuzione del **test genetico**;
- -informare la persona ed i suoi familiari circa il proprio rischio oncologico e la probabilità di trasmissione di tale rischio;
- -informare riguardo il programma di follow-up multidisciplinare che consenta la diagnosi precoce, così come le opzioni diagnostiche terapeutiche disponibili atte a ridurre il rischio di insorgenza della neoplasia mammaria.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 35 di 81

L'invio a consulenza genetica è di pertinenza del MMG, dello specialista o di un operatore dello screening.

La nostra azienda ha attivato una convenzione con il Laboratorio di Genetica Medica dell'Ospedale San Camillo Forlanini di Roma per la esecuzione dei test molecolari e della consulenza genetica, in conformità al DCA 549 del 18/11/2015.

Alla luce del risultato del test genetico viene formulato uno specifico rischio oncologico sulla base del quale viene indicato un appropriato programma di sorveglianza clinico-strumentale volto alla diagnosi precoce delle neoplasie attese e vengono discusse le possibilità di riduzione del rischio e le eventuali opzioni terapeutiche.

### 6.6 Misure di sorveglianza

Pur in assenza di sicure evidenze scientifiche sul vantaggio delle misure di sorveglianza nei soggetti ad alto rischio è altresì vero che i programmi di sorveglianza intensiva sono in genere meglio accettati delle misure di chemioprevenzione o di chirurgia profilattica.

Nell'impostare un protocollo di sorveglianza per i soggetti ad alto rischio familiare si devono tenere comunque in considerazione alcuni punti essenziali:

-l'età di insorgenza è spostata verso le classi più giovani (generalmente premenopausali), proprio ove i programmi di screening per la popolazione generale sono di difficile attuazione;

-il rischio all'esposizione a radiazioni ionizzanti è maggiore nella popolazione più giovane e i soggetti portatori di mutazione potrebbero avere anche una maggiore suscettibilità a causa della ipotizzata minor capacità di riparare i danni cellulari radioindotti;

-la riconosciuta scarsa sensibilità della mammografia nelle mammelle "dense", tipiche dell'età giovanile;

-le caratteristiche morfobiologiche dei tumori BRCA: alta velocità di crescita con frequente riscontro di tumori intervallati nei programmi di sorveglianza ed elevata percentuale di metastasi linfonodali anche nel caso di tumori T1.

Per tutti questi motivi si ritiene che i soggetti ad alto rischio familiare necessitano di un protocollo di sorveglianza intensivo, anche prendendo in considerazione la proposta di procedure diagnostiche più costose, in termine sia economici che di rischio inteso come aumento dei falsi positivi.

Numerosi studi hanno dimostrato che la sensibilità della Risonanza Magnetica con mdc è largamente superiore alla mammografia, all'ecografia e alla loro combinazione nello screening nelle donne ad alto rischio. In questa fascia di donne ad alto rischio si raccomanda quindi l'esecuzione della RM con mdc con cadenza annuale. Nelle donne con età inferiore a 35 anni il controllo può essere limitato alla RM. Quando l'indagine non sia eseguibile o abbia prodotto un risultato tecnicamente inadeguato il controllo dovrà includere anche la mammografia. Dai 35 anni il controllo annuale include RM e mammografia, utilmente alternate a intervalli semestrali. In caso di RM negativa l'ecografia non apporta guadagno diagnostico.

L'inizio della sorveglianza deve avvenire a 25 anni di età. E' indicato iniziare in età inferiore (ma non prima dei 18 anni) in presenza di storia familiare di carcinoma mammario diagnosticato prima dei 35 anni di età in un parente di primo, secondo o terzo grado. Prima dei 25 anni si ritiene sufficiente effettuare un controllo clinico-ecografico con cadenza semestrale.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 36 di 81

### 6.7 Prevenzione Primaria

La prevenzione primaria del carcinoma mammario nei soggetti ad alto rischio familiare può essere ottenuta mediante linee di intervento che possono considerarsi complementari: la farmacoprevenzione e la chirurgia profilattica o, meglio definita chirurgia di "riduzione del rischio". Nel nostro centro attualmente viene eseguita in casi selezionati la chirurgia profilattica.

#### Misure chirurgiche di riduzione del rischio

La chirurgia di riduzione del rischio (profilattica) è senz'altro la misura più efficace nel ridurre il rischio di tumore e consente un approccio combinato per la prevenzione del carcinoma ovarico e tubarico e mammario.

##### A. Annessiectomia

Le donne portatrici di mutazione deleteria nei geni BRCA hanno un alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico pertanto nell'ambito di una strategia preventiva per questi soggetti si deve sempre considerare questo aspetto. L'intervento sulle ovaie ha in realtà anche una funzione di riduzione del rischio nei riguardi del carcinoma mammario.

##### Raccomandazioni:

- L'annessiectomia profilattica deve essere proposta a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2.
- L'intervento dovrebbe essere considerato a partire dall'età di 35-40 anni e comunque dopo aver completato il desiderio di prole.
- L'asportazione chirurgica deve comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero.
- In considerazione del rischio residuo il dosaggio del CA125 deve comunque continuare ad essere effettuato anche dopo annessiectomia.

##### B. Mastectomia

La mastectomia bilaterale profilattica, meglio definibile come "mastectomia di riduzione del rischio" ha sempre avuto un ruolo controverso per molteplici ragioni quali: motivazioni psicosociali, insufficienza di prove circa la sua reale efficacia e per la ormai raggiunta consapevolezza che la maggior parte delle neoplasie mammarie è oggi curabile con interventi di chirurgia conservativa. In tempi recenti sono però apparsi nella letteratura alcuni lavori che hanno evidenziato nelle donne mutate sottoposte a mastectomia una evidente riduzione del rischio riguardo il carcinoma mammario; in dettaglio la riduzione dopo mastectomia bilaterale è del 90% e addirittura del 95% se abbinata ad annessiectomia. D'altra parte vanno però sottolineati anche gli aspetti negativi di questa chirurgia; in particolare si tratta di una procedura drastica e traumatica, dall'esito cosmetico generalmente discutibile che non annulla completamente il rischio e soprattutto dalle conseguenze irreversibili.

Pertanto per un corretto approccio si dovranno raggiungere precisi obiettivi:

- avere la certezza che solo le donne ad alto rischio vengano sottoposte alla mastectomia;
- avere la certezza che le donne candidate prendano una decisione stabile e consapevole;
- avere la garanzia che gli atti chirurgici ed il risultato cosmetico siano i migliori ottenibili.

Il processo metodologico atto all'ottenimento degli obiettivi dovrà obbligatoriamente prevedere i seguenti passi:

- esecuzione preliminare del test genetico;
- consulenza della candidata con un team multidisciplinare che comprenda un genetista clinico, un chirurgo ed uno psicologo che fornisca un supporto anche dopo la chirurgia;

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 37 di 81

-formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione soprattutto sugli effetti negativi della chirurgia.

#### Raccomandazioni

- La mastectomia profilattica deve essere sempre considerata un'opzione di intervento da offrire alle donne con mutazione in un'età preferibilmente compresa tra 30 e 50 anni.
- La consulenza psicologica deve essere sempre prevista nella fase decisionale e deve essere possibile anche nei tempi successivi all'intervento.
- La chirurgia deve essere effettuata da equipe che comprendono preferibilmente un chirurgo ricostruttivo.
- Tra la richiesta della candidata ed il momento della chirurgia deve intercorrere un periodo di tempo di 4-6 mesi, al termine del quale verrà sottoposta ad una nuova consulenza definitiva.
- L'asportazione del complesso areola-capezzolo non è obbligatoria.

Nell'ambito del trattamento chirurgico il quesito fondamentale è invece, se la chirurgia conservativa, ove attuabile possa essere proposta con ragionevole sicurezza anche nelle donne ad alto rischio familiare. Possiamo dedurre dai dati della letteratura che non si evidenziano significative differenze in termini di recidiva locale tra i soggetti a rischio e la popolazione generale mentre si osserva una elevata incidenza di tumore controlaterale pari al 35-40% di tutti i casi già trattati in precedenza per ca mammario.

Si capisce quindi quale importanza abbia la riduzione del rischio del tumore controlaterale per una donna ad alto rischio ed affetta da carcinoma quando si pianifica un programma terapeutico.

#### Consulenza Psicologica

Un risultato positivo al test genetico non rappresenta una diagnosi di cancro ma il venire a conoscenza della propria condizione di rischio può comunque condizionare l'equilibrio psicologico e la progettualità di un individuo.

La condizione psicologica delle persone che hanno ricevuto una comunicazione di rischio genetico di cancro dipende da alcuni fattori quali:

- la preoccupazione di ammalarsi di cancro;
- la paura degli esami diagnostici;
- il timore di poter trasmettere o aver trasmesso ai propri figli la mutazione responsabile della comparsa della malattia;
- il senso di responsabilità verso il partner coinvolto;
- la difficoltà di progettare il proprio futuro.

Tali reazioni sono strettamente correlate al contenuto della comunicazione ricevuta ma anche al tipo di personalità e alla percezione del rischio individuale.

Pertanto appare fondamentale il ruolo dello Psicologo e il suo sostegno rivolto alla persona considerando tutti i suoi aspetti:

- percezione del rischio di ammalarsi;
- impatto e significato della proposta terapeutica;
- aspettative;
- capacità di adattamento;
- analisi delle risorse personali e sociali.

Nel nostro centro è attiva una consulenza psicologica coordinata da una psicoterapeuta mediante terapia singola e/o di gruppo.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 38 di 81

## 7.BIBLIOGRAFIA

1. Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition. 2006; 221-311.
2. Linee guida refertazione citologia mammaria proposte da SIAPEC-IAP. Pathologica 2012; 104: 172.
3. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2021.
4. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2021.
5. Documento di consenso del gruppo regionale patologi screening mammografico. Registro Tumori del Veneto, 2012.
6. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella della regione Emilia Romagna, 4a Ed, 2012.
7. Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte - Rete Oncologica, 2009.
8. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali – Manuale per la sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist, Ottobre 2009; 14.
9. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. Mod Pathol. 2012 Aug;25(8):1098-105.
10. Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, Zampirolo MG, Cimino A, Bussolati G. Vacuum-based based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. Sci Total Environ. 2010 Jul 15;408(16):3092-5.
11. Bussolati G, Chiusa L, Cimino A, D'Armento G. Tissue transfer to pathology labs: under vacuum is the safe alternative to formalin. Virchows Arch. 2008 Feb;452(2):229-31.
12. Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition. 2006; 221 311
13. Documento di consenso del gruppo regionale patologi screening mammografico. Registro Tumori del Veneto, 2012
14. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella della regione Emilia Romagna, 4a Ed, 2012
15. Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte – Rete Oncologica, 2009
16. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 39 di 81

17. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, College of American Pathologist (CAP) 2012
18. SE Pinder, A Shaaban, R Deb, A Desai, A Gandhi, A H S Lee, S Pain, L Wilkinson, N Sharma: NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clinical radiology* 73 (2018) 682-692.
19. C J Rageth et al.: second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Research and Treatment* (2019) 174: 279-296.
20. A M Shaaban, N Sharma: management of B3 lesions-practical issue. *Current Breast Cancer Report* (2019) 11: 83-88.
20. WHO Classification Breast Tumor. Edited by WHO Classification Tumors Editorial Board 5th Edition, 2019.
21. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening Diagnosis. Fourth edition. European Communities 2006.
22. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. Springer, New York, 2010.
23. Raccomandazioni AIFA/AIOM-SIAPEC 2010
24. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410; 1991
25. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 50:409-417; 2007.
26. F Penault-Llorca, N Radosevic-Robin. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* (2017) 49(2) 166-171.
27. KH Allison and al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast cancer: ASCO-CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 38 (2020).

 ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	 REGIONE LAZIO
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 40 di 81

## ALLEGATI

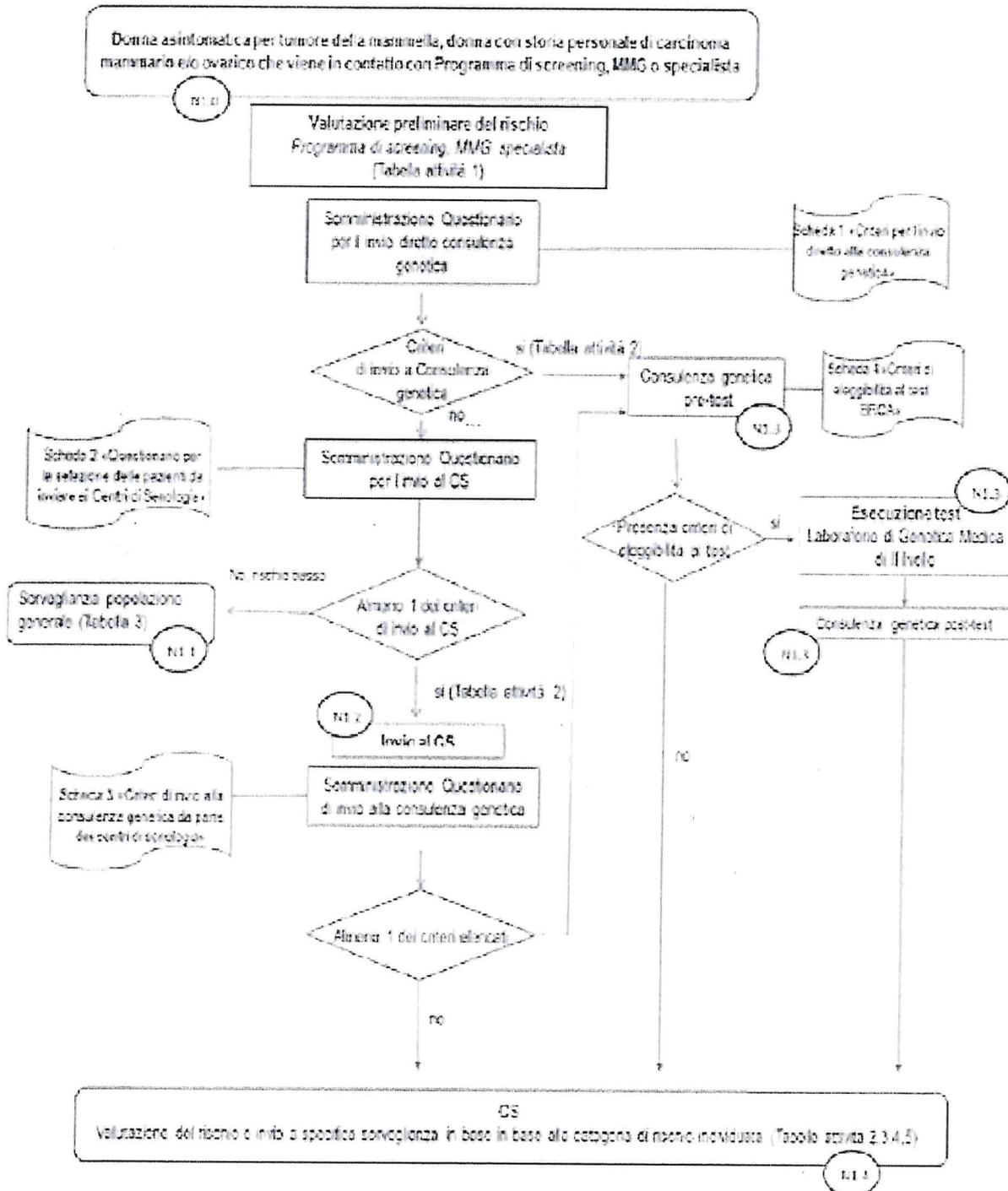
1. flow chart: rischio e sorveglianza
2. tabella 1 classificazione del rischio e sorveglianza
3. tabella 2 valutazione delle categorie di rischio
4. tabella 3 effettuazione della sorveglianza per il basso rischio
5. tabella 4 effettuazione della sorveglianza per il rischio intermedio
6. tabella 5 effettuazione della sorveglianza per il rischio alto
7. tabella 6 alto rischio per fasce di età
8. scheda 1 criteri per l'invio a consulenza genetica
9. scheda 2 questionario per la selezione delle pazienti da inviare al Centro di Senologia
10. scheda 3 criteri di invio alla consulenza genetica presso San Camillo Forlanini da parte del Centro di Senologia asl Rieti
11. scheda 4 criteri di eleggibilità al test BRCA pazienti asl Rieti presso San Camillo Forlanini di Roma
12. Modalità organizzative ed amministrative della gestione della valutazione del rischio per le donne inserite nel programma di screening organizzato, secondo quanto indicato dalla Regione Lazio
13. Fac- simile lettera di refertazione mammografia di screening
14. consenso informato alla esecuzione di test genetici
15. istruzioni per l'invio di un campione per l'analisi molecolare dei geni brca1 e brca2 (sequenziamento NGS + MLPA) presso la UOC Laboratorio di Genetica Medica dell'A.O. "San Camillo-Forlanini" di Roma
16. questionario per la selezione delle pazienti da inviare ai centri di senologia
17. modalità di campionamento, invio e processazione del pezzo operatorio presso il laboratorio di anatomia patologica

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 41 di 81

**FLOW-CHART**

**Allegato 1**

**FASE: CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO E SORVEGLIANZA**



	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 42 di 81

## NOTE ESPLICATIVE FASE CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO E SORVEGLIANZA

### N1.0

Si consideri che, come descritto nel DCA 189/2017, le donne che hanno avuto un trattamento radioterapico in età pediatrica o giovane (con dose cumulativa  $\geq$  a 10 Gy prima dei 30 anni; ad esempio trattamento per linfoma di Hodgkin) sono da considerarsi ad alto rischio, pertanto prese in carico dal Centro di Senologia (di seguito CS). Per la sorveglianza vedasi la tabella 5 "Alto Rischio.

### N1.1

La sorveglianza della popolazione generale viene effettuata, indipendentemente dal livello di rischio, ogni 2 anni, attraverso il Programma di screening aziendale per le donne in età 50 - 74 anni (con lettera di invito). Il PDTA aziendale garantisce gratuitamente la mammografia di screening ed eventuali esami di approfondimento e trattamenti necessari. La mammografia viene eseguita gratuitamente ogni due anni per le residenti tra i 45 -49 anni (Legge 388/2000).

### N1.2

Il CS effettua la stima del rischio di sviluppare carcinoma della mammella (CM) nel corso della vita (Lifetime Risk-LTR), utilizzando lo strumento IBIS (Breast Cancer Risk Evaluation Tool) disponibile all'indirizzo <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>, che tiene conto della storia familiare e di una serie di fattori personali (es. storia riproduttiva, uso di estroprogestinici, peso). Valuta la presenza di caratteristiche suggestive di predisposizione ereditaria utilizzando i criteri inseriti nello strumento "Criteri di invio alla consulenza genetica (Scheda 3).

In base alle valutazioni effettuate, si definiscono quindi le seguenti categorie di rischio:

- rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale: include le donne con LTR < 20%
- rischio intermedio: include le donne con LTR 20-29%
- rischio alto: include persone con LTR > 30%

La categoria ad alto rischio comprende, oltre alle donne con LTR > 30% stimato con IBIS, anche persone che rispondono ai seguenti criteri (il criterio d è verificato presso il CS, mentre i criteri a-c sono verificati presso le Strutture di Genetica):

- a) soggetti con test *BRCA* positivo (eterozigoti per variante di Classe 4 o 5 secondo classificazione IARC);
- b) familiari di 1° grado di portatori di variante patogenetica *BRCA* in attesa di eseguire il test;
- c) soggetti affetti, con test *BRCA* non informativo, per i quali sia stato stimato LTR >30% di sviluppare CM controlaterale con software CancerGene (Algoritmo BRCAPRO) disponibile all'indirizzo <http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/> o BOADICEA (<https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>). Poiché in questo caso la stima del rischio è conseguente all'esito non informativo del test genetico, essa viene effettuata in sede di consulenza genetica;
- d) familiari sane di questi ultimi (punto c), con LTR >30% oppure con LTR >20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM >8% calcolato secondo IBIS.

### N1.3

Le ASL Rieti ha formalizzato una convenzione con il Laboratorio di Genetica Medica A.O. San Camillo-Forlanini di Roma (identificato come Laboratorio di II livello (DCA U00549/2015) dove vengono effettuati il test per la mutazione *BRCA* 1 -2 e le consulenze genetiche necessarie, secondo quanto sottointeso.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 43 di 81

Le Strutture di Genetica Medica effettuano la consulenza genetica, verificano la presenza di criteri di indicazione al test genetico, eseguono e refertano il test genetico e dopo la valutazione del rischio per le pazienti che rientrano nei criteri N1.2 a, b, c indirizzano al CS. Inoltre, prendono in carico la famiglia per l'individuazione e la presa in carico dei soggetti a rischio.

La consulenza genetica pre-test, svolta dal genetista, si basa sulla raccolta anamnestica personale e familiare di almeno tre generazioni consecutive con indicazione dell'età d'insorgenza delle neoplasie e/o di decesso dei singoli componenti (laddove possibile corredata di referti istologici), oltre che della eventuale associazione con altri tumori o fattori che possano ricondurre ad un quadro sindromico noto.

Sulla base delle informazioni raccolte viene posta o meno indicazione al test genetico, secondo i criteri indicati nello strumento "Criteri di eleggibilità al test BRCA" (Scheda 4). Nel caso in cui la/il consultanda/o opti per l'esecuzione del test genetico, viene raccolto il consenso informato, copia del quale deve essere conservata dal Laboratorio di Genetica Medica che esegue il test.

Il test deve produrre un risultato nell'arco di un tempo massimo di 4 mesi dalla acquisizione del campione biologico. Il referto del test genetico deve contenere, secondo le linee guida nazionali ed internazionali, tutte le informazioni inerenti le varianti identificate, il loro significato ed eventuali approfondimenti utili a definire

il ruolo delle varianti di significato incerto.

Alle/ai pazienti che hanno eseguito il test deve essere offerta una consulenza genetica post-test che ha lo scopo di fornire, verbalmente e con relazione scritta, informazioni circa:

1. il significato clinico del risultato del test, inclusa la stima del rischio di neoplasia, e le opzioni preventive disponibili;
2. l'indicazione alla consulenza per i familiari a rischio nel caso di test positivo per varianti patogenetiche;
3. nel caso di test non informativo (apparente assenza di varianti patogenetiche o potenzialmente patogenetiche), una stima del rischio di sviluppare neoplasia mammaria controlaterale;
4. nel caso di test con riscontro di varianti di significato incerto, eventuali indicazioni per rendere la classificazione della variante clinicamente utile, oltre alla stima del rischio di CM controlaterale.

Sono da prevedere inoltre dei percorsi dedicati a situazioni di urgenza terapeutica, che includono:

- pazienti affette da carcinoma ovarico di alto grado non mucinoso, per le quali i referti devono essere garantiti nell'arco di 6 settimane;
- pazienti con biopsie positive per CM e rispondenti ai criteri elencati nello strumento "Criteri di eleggibilità al test BRCA" che sono in attesa di intervento chirurgico, per le quali i referti devono essere disponibili nell'arco di 4 settimane.

Alle pazienti viene prenotata la visita genetica ed il prelievo del test direttamente dal nostro CS.

#### N1.4

Per le donne ad alto rischio, oltre alle misure di sorveglianza attiva mediante RMM, sono da valutare misure profilattiche chirurgiche (mastectomia e salpingo-ovariectomia).

La mastectomia profilattica e la ovariectomia, quando necessarie, possono essere eseguite presso il nostro ospedale. In caso di ovariectomia verrà presa in considerazione la preservazione della fertilità. Esiste, a questo proposito una convenzione con la UOC Fisiopatologia della riproduzione presso l'Ospedale S. Pertini di Roma, ove le pazienti vengono inviate con prenotazione diretta ed inviate al centro entro 24- 48 ore.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 44 di 81

Allegato 2

**CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO E SORVEGLIANZA**

Tabella 1

ATTIVITA'	VALUTAZIONE PRELIMINARE DEL RISCHIO
Criteri di accesso	Donna asintomatica per tumore della mammella, donna con storia personale di tumore mammario e/o ovarico che viene in contatto con MMG o Programma di screening o specialista
Chi fa	MMG, operatore dello screening, specialista
Come	Tramite il questionario "Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica" (scheda 1) e il "Questionario per la selezione delle pazienti da inviare ai CS" (scheda 2)
Dove	Screening ASL Rieti, studio medico, ambulatorio
Criteri di uscita	Assenza dei criteri elencati nei questionari (v. tabella 3 sorveglianza per il basso rischio) - Presenza di almeno 1 dei "Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica" (vd tabella 2 valutazione della categoria di rischio) - Presenza di almeno 1 dei criteri elencati nel "Questionario per la selezione delle pazienti da inviare al CS" (vd scheda 2- tabella 2)

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 45 di 81

Allegato 3

## VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Tabella 2

### ATTIVITA' DI VALUTAZIONE DELLE CATEGORIE DI RISCHIO

Criteri di accesso	Presenza di almeno 1 dei criteri della scheda 1 per l'invio diretto alla consulenza genetica	Assenza criteri scheda 1 e presenza di almeno 1 dei criteri della scheda 2 per l'invio delle pazienti al CS
Chi	Genetista /specialista del CS ASL Rieti	
Come	<p><b>-Coordinamento screening</b></p> <p>- Se MX nella norma: invio lettera di comunicazione esito previo contatto telefonico da parte del coordinamento screening; l'utente consegna esito al MMG con l'indicazione di richiesta di visita genetica.</p> <p>- se MX sospetta/positiva: contatto telefonico da parte del CS per appuntamento per approfondimenti diagnostici e presa incarico entro 10 giorni (vedi PDTA).</p> <p><b>-Studio medico</b></p> <p>MMG/specialista prescrive visita genetica, inserendo anche la prestazione traccianteDTMAM01 (vedi allegato 1).</p> <p>- L'utente telefona al CS per richiedere l'appuntamento di I visita genetica che verrà prenotata dal centro stesso</p>	<p><b>Coordinamento screening</b></p> <p>- Se MX nella norma: invio lettera di comunicazione esito previo contatto telefonico da parte del coordinamento screening per invio al CS Asl Rieti per la valutazione del rischio.</p> <p>- se MX sospetta/positiva: contatto telefonico da parte del Centro Senologico per appuntamento/approfondimenti diagnostici e presa incarico entro 10 giorni (vedi PDTA aziendale).</p> <p><b>Studio medico</b></p> <p><b>MMG/specialista prescrive visita specialistica senologica, in classe di priorità programmata (P), L'utente prenota:</b></p> <p>1)tramite ReCUP, ;</p> <p>2) telefonando al CS, allo specifico numero e in orari concordati. Il Centro prenota in apposita agenda ReCUP</p>
	Il genetista del San Camillo Forlanini di Roma pone o meno indicazione al test genetico e al termine della sua valutazione, per le	Lo specialista del CS valuta, tramite il questionario "Criteri di invio alla consulenza genetica da parte dei Centri di senologia"(scheda 3), la

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 46 di 81

	<p>pazienti che rientrano nei criteri N1.2 a,b,c, definisce il livello di rischio, fornisce le indicazioni preventive e reinvia direttamente la paziente al CS di Rieti che effettuerà la valutazione complessiva del rischio e fornirà le successive indicazioni all'utente a seconda del rischio basso-intermedio-alto.</p>	<p>necessità di prescrizione/ prenotazione di consulenza genetica/test genetici; il CS prenota direttamente la valutazione presso il San Camillo Forlanini.</p> <p>Al termine della valutazione genetica la persona viene reinvia al CS di Rieti per la valutazione complessiva e per l'indirizzo a specifica sorveglianza.</p> <p>- In assenza di indicazione alla valutazione genetica, il CS valuta il rischio tramite utilizzo dell'algoritmo Tyrer-Cuzick (Software IBIS) ed invia la persona a specifica sorveglianza in base alla classificazione di rischio individuata.</p>
Criteri di uscita	<p>Rischio basso (vedi tabella 3 della sorveglianza per il basso rischio&gt;)</p> <p>Rischio intermedio (vedi tabella 4 sorveglianza per il rischio intermedio&gt;)</p> <p>Rischio elevato (v.tabella 5 sorveglianza per il rischio alto&gt;)</p>	
Dove	Laboratorio di Genetica Medica San camillo Forlanini Roma	

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023  Rev. 03  Del 02/05/2023
		Pag. 47 di 81

Allegato 4

Tabella 3

**ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA PER IL BASSO RISCHIO**

Assenza dei criteri elencati nei questionari per la valutazione preliminare

Criteri di accesso	Donne 45-49	Donne 50-69	Donne 70-74
Chi fa	Tecnico e radiologo	Tecnico e radiologo	Tecnico e radiologo
Come	MMG/specialista prescrive MX in classe programmata(P) L'utente prenota tramite ReCUP	Chiamata attiva da parte del coordinamento del Programma di screening. Possibilità per la donna di telefonare al Numero Verde dedicato 800646999 o di inviare una mail all'indirizzo segreteria.screening@asl.rieti.it	Chiamata attiva da parte del coordinamento del Programma di screening. Possibilità per la donna di telefonare al Numero Verde dedicato 800646999 o di inviare una mail all'indirizzo segreteria.screening@asl.rieti.it
Dove	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>
Criteri di uscita	Se MX negativa ripete ogni 12-18 mesi	Se MX negativa ripete ogni 24 mesi	Se MX negativa ripete ogni 24 mesi
SE MAMMOGRAFIA POSITIVA LA PAZIENTE VIENE INSERITA NEL PDTA AZIENDALE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA (vedi)			

	<p>REGIONE LAZIO</p> <p>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</p>	<p>PDTA/110/2/2023</p> <p>Rev. 03</p> <p>Del 02/05/2023</p> <p>Pag. 48 di 81</p>

Allegato 5

Tabella 4

**ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA PER IL RISCHIO INTERMEDIO**

Criteri di accesso	Donne 45-49 a	Donne 50-69 a	Donne 70-74 a
Chi fa	Tecnico e radiologo	Tecnico e radiologo	Tecnico e radiologo
Come	Lo specialista prescrive la mammografia in classe programmata (P), (vedi allegato 1). L'utente prenota tramite ReCUP, indicando quanto riportato nell'impegnativa. La prestazione è prenotata in apposita agenda ReCUP	Chiamata attiva da parte del coordinamento del Programma di screening. Possibilità per la donna di telefonare al Numero Verde dedicato 800646999 o di inviare una mail all'indirizzo <a href="mailto:segreteria.screening@asl.rieti.it">segreteria.screening@asl.rieti.it</a>	chiamata attiva da parte del coordinamento del Programma di screening. Possibilità per la donna di telefonare al Numero Verde dedicato 800646999 oppure di inviare una mail all'indirizzo <a href="mailto:segreteria.screening@asl.rieti.it">segreteria.screening@asl.rieti.it</a>
Dove	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>	<i>Ospedale Rieti /Strutture Territoriali ASL</i>
Criteri di uscita	Se MX negativa ripete ogni 12 mesi	Se MX negativa ripete ogni 12 mesi	Se MX negativa ripete ogni 24 mesi
SE MAMMOGRAFIA POSITIVA LA PAZIENTE VIENE INSERITA NEL PDTA AZIENDALE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA (vedi)			

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 49 di 81

Allegato 6

Tabella 5

**ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA PER L'ALTO RISCHIO**

Criteri di accesso	Donne individuate ad alto rischio
Chi fa	Specialista del CS ASL RIETI
Come	Il CS prescrive e prenota su agende dedicate gli accertamenti da effettuare per la relativa sorveglianza
Dove	Ospedale Rieti
Criteri di uscita	Negatività degli accertamenti: prosieguo della specifica sorveglianza come da tabella successiva (vedi box successivo)
SE MAMMOGRAFIA POSITIVA LA PAZIENTE VIENE INSERITA NEL PDTA AZIENDALE PER IL CARCINOMA DELLA MAMMELLA (vedi).	

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 50 di 81

**Allegato 7**

Tabella 6

**ALTO RISCHIO PER FASCE DI ETA'**

ETA'	ALTO RISCHIO		
	Donne con trattamento Radioterapico ( $\geq$ a 10 Gy < 30 anni di età)	Donne con variante patogenetica ingene di alto rischio accertata	Donne ad alto rischio con test genetico non Informativo*
18-24		Esame clinico ed ecografia mammaria semestrale. RMM con mdc annuale solo se familiare con diagnosi di CM < 35 anni	Esame clinico ed ecografia ogni 6 mesi solo se familiare con diagnosi di CM < 35 anni
25-34	Esame clinico ed ecografia ogni 6 mesi RMM con mdc annuale	Esame clinico ed ecografia mammaria semestrale. RMM con mdc annuale Ecografia e MX se RMM non eseguibile o inconclusiva	
35-39	Esame clinico ed ecografia mammaria ogni 6 mesi	RMM con mdc e MX annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale.	
40-44	RMM con mdc annuale e MX annuale	Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla MX, solo se RMM con mdc non eseguibile o inconclusiva	
45-49			
50-59	MX ogni 12 mesi	RMM con mdc e MX annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale. Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla MX, solo se RMM con mdc non eseguibile o inconclusiva	
60-69	MX ogni 24 mesi	RMM con mdc e MX annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale.	
70-74		Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla MX, solo se RMM con mdc non eseguibile o inconclusiva	

\*comprende: a) donne con LTR > 30% stimato con software IBIS; b) soggetti affetti, con test BRCA non informativo, per i quali sia stato

stimato LTR > 30 % di sviluppare CM controlaterale con software CancerGene o BOADICEA; c) familiari sane di questi ultimi, con LTR

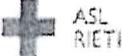
> 30% oppure LTR > 20% + rischio a 10 anni di sviluppare CM > 8% calcolato secondo IBIS

Legenda:

MX=Mammografia bilaterale in 2 proiezioni;

RMM= Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto

CM= Carcinoma Mammario

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 51 di 81

Allegato 8

## SCHEMA 1

### Criteria per l'invio diretto alla consulenza genetica

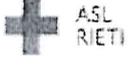
A. Persona con storia personale di:

- Carcinoma Mammella (CM§) diagnosticato entro i 35 anni
- Carcinoma Mammella Triplo Negativo (CMTN) diagnosticato entro i 60 anni
- Carcinoma Mammella Maschile (CMM)
- 2 CM indipendenti (esclusa recidiva) nella stessa donna, di cui almeno uno diagnosticato entro 50 anni
- Carcinoma Ovarico (CO) epiteliale, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale\*

B. Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogenetica dei geni BRCA1, BRCA2o di altri geni di alto rischio per CM (TP53, PTEN, STK11, PALB2).

§ incluso carcinoma duttale in situ

\* Per le pazienti affette da carcinoma dell'ovaio il test genetico può essere utile per la scelta terapeutica. Quando indicato, queste possono accedere al test attraverso un percorso specifico a partire dai centri di Oncologia Medica o Ginecologia Oncologica.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 52 di 81

## Allegato 9

### SCHEDA 2

#### Questionario per la selezione delle pazienti da inviare al Centro di Senologia

La risposta affermativa ad una delle seguenti domande ne determina l'invio al Centro di senologia (si può quindi prevedere l'interruzione della somministrazione del questionario dopo la prima risposta affermativa).

In assenza di risposte affermative, la persona prosegue lo screening secondo le indicazioni valide per la popolazione generale.

- 1) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
- 2) 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?
- 3) 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?
- 4) 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?
- 5) Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?
- 6) Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 7) Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 8) La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?
- 9) 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?
- 10) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?
- 11) Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?
- 12) 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?
- 13) Ci sono stati 3 o più casi di tumori della mammella nella sua famiglia?

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 53 di 81

Allegato 10

### SCHEDA 3

#### CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA PRESSO SAN CAMILLO FORLANINI DA PARTE DEI CENTRI DI SENOLOGIA ASL RIETI.

##### A) STORIA PERSONALE di:

1. CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni se con storia familiare non informativa\*
2. CO epiteliale non mucinoso e non borderline, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale
3. CMM
4. CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni
5. CM e CO (qualsiasi istotipo)
6. CMTN entro i 60 anni

##### B) STORIA PERSONALE di CO (qualunque istotipo) e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

1. CM a qualsiasi età
2. CO a qualsiasi età
3. CMB o CMI, almeno uno dei quali diagnosticato entro i 50 anni
4. CMTN
5. CMM

##### C) STORIA PERSONALE di CM a qualsiasi età e STORIA FAMILIARE (in parenti di 1° e 2° grado) di:

1. CM entro i 50 anni,
2. CMTN
3. CMB o CMI
4. CMM
5. CO

##### D) VARIANTE PATOGENETICA FAMILIARE NOTA DI BRCA1 E BRCA2 O DI ALTRI GENI DI ALTO RISCHIO

##### E) SOGGETTO NON AFFETTO ma parente di 1° grado di soggetti che soddisfano i criteri sopra riportati

##### LEGENDA:

**CM** = Carcinoma mammella (incluso carcinoma duttale in situ)

**CO** = Carcinoma ovaio

**CMB** = Carcinoma mammella bilaterale

**CMI** = Carcinoma mammella ipsilaterale (due eventi neoplastici su quadranti diversi, sincroni o metacroni, nella stessa mammella; oppure su stesso quadrante, ma con intervallo superiore a 5 anni tra i 2 eventi)

**CMM** = Carcinoma mammella maschile

**CMTN** = Carcinoma mammella triplo negativo

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 54 di 81

**Parenti di 1° grado:** genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di primo grado anche nonni e zii.

**Parenti di 2° grado:** nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado

**\*Storia familiare non informativa:** assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei 2 rami della famiglia.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 55 di 81

Allegato 11

#### SCHEDA 4

### CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TEST BRCA PAZIENTI ASL RIETI PRESSO SAN CAMILLO FORLANINI DI ROMA

Il test è indicato qualora la probabilità di trovare una variante patogenetica nei geni BRCA1 o BRCA2 sia pari o superiore al 5%. Il test deve essere eseguito su una persona affetta da una neoplasia dello spettro (CM e/oCO), se disponibile nella famiglia; può essere eseguito su persona sana solamente se superata la soglia di probabilità di esito positivo indicata sotto e se i parenti affetti sono tutti deceduti. Il caso indice, deve essere, quando possibile, quello con il quadro clinico più informativo (CO, CMB, CMM, oppure CM diagnosticato più precocemente in famiglia).

#### 1. STORIA PERSONALE di:

- o CM diagnosticato entro i 35 anni o entro i 40 anni in caso di storia familiare non informativa\*
- o CMTN diagnosticato entro i 60 anni
- o CO epiteliale (escluso istotipomucinoso e tumori borderline), delle tube di Falloppio, e primitivo o peritoneale
- o CMM
- o CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- o CM e CO (anche mucinoso e borderline)

#### 2. STORIA PERSONALE di CM diagnosticato entro i 50 anni ed almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- o CM diagnosticato entro i 50 anni
- o CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni

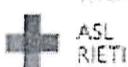
#### 3. STORIA PERSONALE di CM (qualsiasi età) e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- o CO
- o CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- o CMM (anche 2°)
- o CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni

#### 4. STORIA PERSONALE di CO e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:

- o CM
  - o CO
  - o CMM (anche 2°)
  - o CMB o CMI
  - o CMTN diagnosticato entro l'età di 60 anni
- 14/01/2021 - BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 5  
18

#### 5. SOGGETTO AFFETTO O NON AFFETTO APPARTENENTE A FAMIGLIA CON DOCUMENTATA VARIANTE PATOGENETICA BRCA

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 56 di 81

**6. SOGGETTO NON AFFETTO MA PARENTE DI 1° GRADO DI PERSONE CON LE CARATTERISTICHE SOPRA ELENcate E CON PROBABILITÀ DI ESSERE PORTATORE DI VARIANTE PATOGENETICA BRCA1 o BRCA2 CALCOLATA SECONDO PROGRAMMA BRCAPRO (<http://bcb.dfci.harvard.edu/bayesmendel/brcapro.php>) o BOADICEA (<https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>) o IBIS (<http://www.emstrials.org/riskevaluator/>) PARI O SUPERIORE AL 5%**

**7. SOGGETTO PARENTE DI 1° GRADO DI PAZIENTI CON CO EPITELIALE DI ALTO GRADO NON MUCINOSO**

§ I criteri indicati valgono per i geni BRCA1 e BRCA2. Per geni associati a condizioni di predisposizione ereditaria più rare (es. TP53, PTEN, STK11, PALB2), si deve fare riferimento a criteri specifici, la cui presenza va valutata in sede di consulenza genetica.

**LEGENDA:**

**CM** = Carcinoma mammella (incluso carcinoma duttale in situ)

**CO** = Carcinoma ovaio

**CMB** = Carcinoma mammella bilaterale

**CMI** = Carcinoma mammella ipsilaterale

**CMM** = Carcinoma mammella maschile

**CMTN** = Carcinoma mammella triplo negativo

**Parenti di 1° grado:** genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di primo grado anche nonni e zii.

**Parenti di 2° grado:** nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado

**\*Storia familiare non informativa:** assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei 2 rami della famiglia.

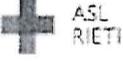
	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 57 di 81

## Allegato 12

**Modalità organizzative ed amministrative della gestione della valutazione del rischio per le donne inserite nel programma di screening organizzato, secondo quanto indicato dalla Regione Lazio**

target	Iter diagnostico	Procedure amministrative
Donna 50-74 anni con mammografia negativa e schede (1, 2, ) negative	Richiamo allo screening secondo il round biennale	nessuna
Donna 50-74 anni con mammografia negativa e Scheda 1 positiva	Invio a consulenza genetica presso il centro di senologia di riferimento del programma di screening	Prima visita genetica (cod. prestazione 89.7_48)  Prescrizione codice esenzione D05 (prestazioni di approfondimento diagnostico correlate alla diagnosi precoce del tumore della mammella)
Donna 50-74 anni con mammografia negativa e Scheda 2 positiva	Invio a visita senologica presso il centro di senologia di riferimento del programma di screening	Prima visita senologica (cod. prestazione 89.7_56)  Prescrizione codice esenzione D05 (prestazioni di approfondimento diagnostico correlate alla diagnosi precoce del tumore della mammella)
Donna 50-74 anni con mammografia positiva /sospetta	Invio ad approfondimento diagnostico presso il centro di senologia	nessuna

Per le donne con criteri di eleggibilità al test BRCA1 e BRCA2 è necessaria la relativa prescrizione con codice di esenzione R99 (sospetta malattia rara).

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 58 di 81

## Allegato 13

ASL Rieti  
 Coordinamento Screening  
 Asl Rieti – Via delle Ortensie  
 02100 Rieti

Gentile Signora,

La informiamo che la mammografia da Lei eseguita in data \_\_\_\_\_ presso \_\_\_\_\_

**E' RISULTATA NORMALE**  
**cioè non presenta alterazioni sospette per tumore maligno.**

Le ricordiamo che, se rientrerà nella fascia d'età 50-74 anni, riceverà un invito per un nuovo esame tra due anni, come previsto dal Programma di Screening Mammografico.

Le comunichiamo, inoltre, che in relazione a quanto da Lei indicato nel "Questionario per la valutazione del rischio eredo-familiare di tumore della mammella e dell'ovaio", verrà contattata per approfondire le informazioni da Lei fornite e, eventualmente, per concordare un appuntamento per una consulenza genetica presso l'A.O. San Camillo Forlanini.

In tale occasione sarà definito il rischio personale di sviluppare un tumore della mammella o dell'ovaio, in modo da avviare, se necessario, un adeguato percorso di sorveglianza.

**Ricordi:** la mammografia è il mezzo più efficace per individuare il tumore al seno. Come ogni esame però, presenta dei limiti. Continui quindi a controllare regolarmente il suo seno e si rivolga al Coordinamento Screening o consulti il suo Medico se dovesse notare qualcosa di insolito, come un nodulo o alterazioni della pelle o secrezione dai capezzoli. Cordiali saluti.

Il Medico radiologo

Il Medico radiologo

U.O.S. Coordinamento Screening  
 Il Responsabile  
 Dott.ssa Giulia Carocci

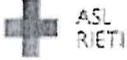
Se desidera altre informazioni può: parlarne con il suo medico o spedire una e-mail all'indirizzo [segreteria.screening@asl.rieti.it](mailto:segreteria.screening@asl.rieti.it)

I Suoi dati personali sono trattati secondo quanto disciplinato dal Regolamento (UE) 2016/679 e D.Lgs. 196/2003 e s.m.i. L'informativa sul trattamento dei dati personali ai sensi degli artt. 13-14 del Regolamento (UE) 2016/679 – RGPD, può essere consultata all'indirizzo: [www.salutelazio.it](http://www.salutelazio.it) alla sezione Programmi Screening Oncologici e nella sezione privacy del sito [www.asl.rieti.it](http://www.asl.rieti.it).

-Il titolare del trattamento è la Regione Lazio; sede legale via Rosa Raimondi Garibaldi 7 - Roma; mail: [salute@regione.lazio.legalmail.it](mailto:salute@regione.lazio.legalmail.it) I responsabili del trattamento sono:

- Laziocrea relativamente ai servizi di gestione della piattaforma Sipsoweb: sede legale: Via del Serafico 107: mail: [laziocrea@legalmail.it](mailto:laziocrea@legalmail.it)

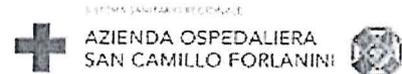
- Asl di Rieti, in relazione alla gestione del percorso di screening: con sede legale in Via del Terminillo, 42 – 02100 RIETI  
 - Tel. 0746.2781 – PEC: [asl.rieti@pec.it](mailto:asl.rieti@pec.it)

	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</b>	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 <hr/> Pag. 59 di 81

**Allegato 14**



**U.O.C. LABORATORIO DI GENETICA MEDICA**  
DIRETTORE: PROF. PAOLA GRAMMATICO



**Mod. LGM CI-01**

**CONSENSO INFORMATO ALLA ESECUZIONE DI TEST GENETICI**

I test genetici comprendono esami eseguiti sul DNA umano, sui cromosomi, sulle proteine o su qualsiasi altro prodotto genico allo scopo di individuare alterazioni nel patrimonio genetico che possano causare o predisporre allo sviluppo di malattie. Tutti i risultati ottenuti dalle analisi genetiche, così come ogni altro atto medico, sono da considerarsi strettamente confidenziali e sottoposti al vincolo del segreto professionale.

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a a: \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_ il: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
/ \_\_\_\_\_ Residente in: \_\_\_\_\_ (Prov. \_\_\_\_\_), CAP: \_\_\_\_\_  
via \_\_\_\_\_ n.: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Codice Fiscale: \_\_\_\_\_

in qualità di (barrare la casella corrispondente):

**DIRETTO INTERESSATO**  
**GENITORE/TUTORE1 di:**

\_\_\_\_\_ nato/a \_\_\_\_\_ a: \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_  
il: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Residente in: \_\_\_\_\_ (Prov. \_\_\_\_\_), CAP: \_\_\_\_\_  
via \_\_\_\_\_ n.: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Codice Fiscale: \_\_\_\_\_

**DICHIARO** di aver ricevuto una dettagliata informazione sugli aspetti genetici della malattia di cui soffro o che ricorre nella famiglia e di aver compreso l'utilità ed i limiti del test genetico proposto.

Pertanto **ACCONSENTO** al prelievo di materiale biologico per l'esecuzione del seguente test genetico: \_\_\_\_\_

**DICHIARO** inoltre di (si prega di barrare, per ogni voce, la casella corrispondente):

- volere  NON volere

- essere informato circa i risultati dell'analisi
- rendere partecipi i familiari circa i risultati dell'analisi
- rendere partecipe dei risultati dell'analisi il medico di riferimento

che il campione biologico venga trasferito ed analizzato presso strutture esterne ai fini dell'indagine richiesta  
che il campione biologico venga utilizzato, con garanzia della massima riservatezza, per studi o ricerche scientifiche  
essere informato di eventuali nuovi risultati, anche se inattesi, derivanti dai suddetti studi o ricerche e/o nuove possibilità diagnostiche

Mi impegno, infine, a comunicare ogni eventuale cambiamento di opinione in merito a quanto dichiarato.  
Esprimo il consenso, ai sensi del D.Lgs. n. 101/2018 al trattamento dei miei dati personali. Sono al corrente del fatto che tutti i dati personali, compresi i risultati degli eventuali esami effettuati, saranno conservati in archivi cartacei ed informatici nel rispetto delle leggi vigenti.

Data: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Firma/Timbro del medico/ biologo che ha raccolto il consenso: \_\_\_\_\_

In caso di minore o di persona impossibilitata ad esprimere il consenso. In assenza di genitore/tutore è autorizzato a rilasciare il consenso il Responsabile della Struttura presso cui dimora l'interessato (Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici GU n. 159 dell'11 luglio 2011)

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 60 di 81

**FLOW CHART della procedura operativa della gestione del Rischio  
Eredo-familiare di tumore mammario nelle donne di 50-74 anni**

**LEGENDA**



ESITO



ATTIVITA' IN CARICO AL COORDINAMENTO



ATTIVITA' IN CARICO AL CENTRO DI SENOLOGIA



ATTIVITA' IN CARICO AL CENTRO DI GENETICA

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 61 di 81

## Allegato 15

### ISTRUZIONI PER L'INVIO DI UN CAMPIONE PER L'ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1 E BRCA2 (sequenziamento NGS + MLPA) PRESSO LA UOC LABORATORIO DI GENETICA MEDICA DELL'A.O. "SAN CAMILLO-FORLANINI" DI ROMA

Insieme al **campione** (1 provetta di sangue in edta oppure 4ug di DNA) accludere:

1) **modulo di consenso informato** per test genetici debitamente compilato e firmato da medico e paziente (in caso di minore la firma va apposta dal genitore/tutore). (su richiesta possiamo fornire il nostro modulo di consenso via email, in questo caso il medico dovrà apporre anche il suo timbro).

2) **breve lettera** con le notizie cliniche del paziente e quindi l'indicazione al test. Il nome del medico inviante e suo indirizzo (struttura sanitaria) per la spedizione del referto.

3) per i **pazienti in regime di ricovero** (anche DH) presso una struttura del SSN va acclusa l'autorizzazione firmata dal medico prescrivente e dalla direzione sanitaria della struttura inviante, ad effettuare l'indagine presso struttura esterna.

Per i **pazienti in regime ambulatoriale** allegare 3 impegnative

#### MODALITA' DI COMPILAZIONE IMPEGNATIVE

Per l'analisi richiesta occorre compilare 3 impegnative nel seguente modo:

**1° impegnativa\*:** Analisi di sequenza dei geni BRCA1 e BRCA2  
 91.30.3 x 7 ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO  
 Totale prestazioni 7

**\*in caso di invio di un campione di sangue aggiungere anche il codice 91.36.5 ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA** (in questo caso il totale delle prestazioni sarà 8)

**2° impegnativa:** Analisi di sequenza dei geni BRCA1 e BRCA2  
 91.30.3 x 8 ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO  
 Totale prestazioni 8

**3° impegnativa:** Ricerca di riarrangiamenti genomici del gene BRCA1 e BRCA2  
 91.29.4 ANALISI DI MUTAZIONE DEL DNA  
 91.30.2 x6 ANALISI DI POLIMORFISMI (str, VNTR)  
 Totale prestazioni 7

Le impegnative vanno compilate al **computer** o con la **penna nera** (non e' possibile compilarle al computer e aggiungere particolari a penna compreso numero totale di prestazioni della singola impegnativa nell'apposito riquadro).

#### Esenzioni:

Per i pazienti **esenti** indicare il codice di esenzione nell'apposito riquadro dell'impegnativa.

In caso di **esenzione per reddito** e' necessaria la fotocopia del tesserino di esenzione in corso di validità.

Per i pazienti non esenti il pagamento del ticket per un totale di 46,15 euro potrà essere effettuato tramite bonifico al codice IBAN IT80L0832703232000000002000 - Banca di Credito Cooperativo di Roma, intestato a "Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini", riportando nella causale "

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 62 di 81

Genetica Medica Ticket + codice fiscale del paziente che ha eseguito il test" In tutti i casi va compilato integralmente anche il modulo dati paziente che si trova alla fine delle presenti istruzioni. In tutti i casi va compilato integralmente anche il **modulo dati paziente** che si trova alla fine delle presenti istruzioni.

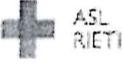
L'**indirizzo** di spedizione e' il seguente:

Dr.ssa C. De Bernardo / Dr.ssa T. Valentini

A.O. San Camillo Forlanini

UOC Laboratorio di Genetica Medica padiglione Morgagni 1° piano

Circ.ne Gianicolense 87 - 00152 Roma

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 63 di 81

**Allegato 16**

NOME	COGNOME	TELEFONO	DATA

**ANNOTAZIONI**

NESSUN RISCHIO

**QUESTIONARIO PER LA SELEZIONE DELLE PAZIENTI DA INVIARE AI CENTRI DI SENOLOGIA**

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 entro l'età di 50 anni?

Sua nonna paterna (madre di suo padre) o zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?

Sua nonna paterna (madre di suo padre) o zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella 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 zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?

La figlia di un fratello di suo padre (cugina Paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 64 di 81

Sua nonna materna o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se si c'è in famiglia un altro caso, inclusa lei stessa, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o tumore mammario bilaterale?

Ci sono nella sua famiglia ( inclusa lei stessa) almeno due casi di tumore mammario bilaterale?

Ci sono nella sua famiglia ( inclusa lei stessa) almeno due casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?

Ci sono nella sua famiglia ( inclusa lei stessa) almeno 1 caso di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?

Ci sono stati 3 o più casi di tumore della mammella nella sua famiglia?

#### CRITERI PER L'INVIO DIRETTO ALLA CONSULENZA GENETICA

Cancro Mammella Triplo Negativo (CM§) diagnosticato entro i 35 anni

Cancro Mammella Triplo Negativo (CMTN) diagnosticato entro i 60 anni

Cancro Mammella Maschile (CMM)

2 CM indipendenti (esclusa recidiva) nella stessa donna, di cui almeno uno diagnosticato entro i 50 anni

Cancro Ovarico (CO) epiteliale, delle tube di Falloppio e primitivo peritoneale

Persona sana appartenete a famiglia in cui è presente una variante patogenetica dei geni BRCA1, BRC

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 65 di 81

## Allegato 17

### MODALITA' DI CAMPIONAMENTO, INVIO E PROCESSAZIONE DEL PEZZO OPERATORIO PRESSO IL LABORATORIO DI ANATOMIA PATOLOGICA

Per garantire una corretta valutazione dei parametri morfologici, immunofenotipici e molecolari, indispensabili per la definizione del successivo protocollo terapeutico, è necessario che il campione chirurgico sia sottoposto ad un processo di fissazione immediata, adeguata e completa. Per ottenere ciò la condizione ottimale è far sì che il campione chirurgico giunga fresco o in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% nel più breve tempo possibile (massimo entro 30 minuti dalla asportazione) al Laboratorio di Anatomia Patologica.

Gli operatori coinvolti nella gestione dei tessuti neoplastici devono concordare tutti gli accorgimenti atti a garantirne una fissazione immediata, adeguata e completa, anche attraverso variazioni degli orari in cui vengono effettuati i prelievi e/o gli interventi chirurgici.

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

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

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

Qualora non sia possibile inviare immediatamente il campione chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica, esso va posto nel più breve tempo possibile (tassativamente entro 30 minuti dalla asportazione) in adeguato contenitore con quantità sufficiente di formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10%. Il campione chirurgico deve essere completamente immerso in una quantità di fissativo idoneo al volume del pezzo stesso. In questi casi, al fine di ottenere un'adeguata fissazione del tessuto tumorale, è auspicabile che il chirurgo, d'accordo con l'anatomopatologo, effettui uno o più sezioni parallele, dello spessore massimo di 0,5 cm, dalla fascia al versante cutaneo e passanti per la lesione in modo da permettere una idonea fissazione della neoplasia mantenendo comunque l'integrità del pezzo operatorio al fine di consentire un corretto orientamento ed una accurata valutazione dei margini di sezione chirurgica.

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

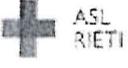
In caso di lesioni non palpabili allegare sempre i radiogrammi refertati del pezzo operatorio per facilitarne il corretto campionamento.

### ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO DEL MATERIALE CHIRURGICO DELLA MAMMELLA

L'obiettivo fondamentale dell'esame macroscopico e del campionamento dei pezzi chirurgici mammari è l'identificazione e il conseguente esame istologico della lesione clinica o radiologica per la quale la paziente è giunta a intervento.

Entrambi costituiscono una tappa essenziale del referto istopatologico: un'analisi macroscopica non corretta e un campionamento errato o deficitario possono condizionare in modo cruciale la diagnosi finale, con inevitabili e potenzialmente gravi ripercussioni di ordine prognostico e terapeutico, oltre che medico-legale.

Altamente raccomandabile pertanto che tali fasi siano affidate a personale Medico dedicato o svolte sotto la supervisione di un Patologo con consolidata esperienza senologica.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 66 di 81

## ESAME MACROSCOPICO

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

Si compone di:

### A - Esame "esterno"

Deve fornire i seguenti dati:

- le tre dimensioni del pezzo operatorio inviato
- le due dimensioni della cute quando compresa nell'exeresi (specificando l'eventuale presenza del capezzolo)
- il peso (opzionale)
- la presenza di reperi chirurgici per l'orientamento
- la consistenza, ovvero la presenza di nodularità palpabili

### B - Marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china.

Per i campioni da mastectomia, la marcatura può essere utile in caso di vicinanza macroscopica della lesione al margine profondo (ad es. fascia, muscolo pettorale) o alla cute (nei casi di mastectomia senza asportazione della cute sovrastante la lesione).

### C - Sezionamento

Va eseguito il più precocemente possibile dal momento della ricezione in Anatomia Patologica (sia che il campione arrivi a fresco, sia che arrivi in formalina). I pezzi vanno sezionati ed immediatamente immersi in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% per consentire un'adeguata penetrazione del fissativo, senza alterarne la forma o pregiudicarne l'orientamento (vedi Allegato 1). La fissazione deve essere effettuata in formalina per un tempo non inferiore alle 24 ore per qualsiasi campione chirurgico.

Il Patologo esaminerà poi macroscopicamente ogni sezione per valutare la presenza di lesioni e le caratteristiche del tessuto. In particolare, andranno annotate nella descrizione:

- numero, dimensioni e sede (nei vari quadranti in caso di mastectomia o in relazione ai margini in caso di chirurgia conservativa) delle lesioni individuate
- distanza della lesione da cute e margine profondo (fascia o muscolo pettorale in caso di mastectomia) o dal margine di exeresi più vicino (in caso di chirurgia conservativa) opzionale
- aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, margini, eventuale riscontro macroscopico di necrosi, emorragia, calcificazioni
- nel caso di pregressa procedura agobiottica va possibilmente identificato e descritto il sito bioptico
- utile, quando possibile, fotografare ogni sezione e le relative lesioni

### D - Esame radiologico del materiale chirurgico

Qualora il campione sia di dimensioni tali da non poter essere incluso in toto, è raccomandabile (in particolare, per lesioni non palpabili/calcificazioni) eseguire o avere a disposizione i radiogrammi delle singole macrosezioni, onde poter campionare selettivamente le aree corrispondenti alle anomalie radiologiche.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 67 di 81

## CAMPIONAMENTO

Il campionamento per l'esame istologico può essere eseguito a fresco oppure dopo fissazione in formalina.

La tecnica di campionamento e il numero di prelievi/inclusioni necessari nel singolo caso varieranno necessariamente in funzione:

- Dimensioni del pezzo chirurgico
- Estensione e caratteristiche clinico-radiologiche della lesione: neoplasia palpabile (opacità, addensamento, distorsione) vs neoplasia non palpabile/calcificazioni

E' indispensabile che, a prescindere dalle variabili intrinseche in ogni procedura di campionamento, vengano raggiunti come obiettivi minimi assoluti:

- un'accurata misura del diametro massimo della lesione
- un dettagliato esame dello stato dei margini di sezione chirurgica e, quando possibile, la distanza microscopica della lesione da essi.

Presupposto necessario per il raggiungimento di tali obiettivi è che il campione chirurgico in esame sia unico, integro (non tagliato) o comunque ricostruibile e ben orientabile mediante reperi. E' evidente che in presenza di campioni multipli o di campione singolo giunto già sezionato e non ricostruibile, lo studio dei margini potrà risultare inaccurato o talora impossibile; allo stesso modo le dimensioni patologiche (pT) e la uni o plurifocalità ad es. di un carcinoma invasivo non potranno essere definite accuratamente (per es. tumore presente in più di 1 campione).

### A - Considerazioni generali

- Per campioni di dimensioni contenute (indicativamente fino a 2 cm di asse maggiore) o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni) è preferibile l'inclusione totale in blocchi ordinari mediante prelievi sequenziali o, alternativamente, in "large blocks" (vedi Allegato 2)
- Per campioni di maggiori dimensioni, vedi paragrafo successivo (raccomandazioni specifiche)
- I margini chirurgici possono essere campionati e valutati con varie modalità (vedi Allegato 2):
  - Prelievi perpendicolari in blocchi ordinari
  - Prelievi perpendicolari in "large blocks" (macrosezioni)
  - Prelievi "shaved" (peeling)
  - Biopsie separate della cavità chirurgica/letto chirurgico
- In caso di lesioni multiple macroscopicamente sospette, ciascuna di esse andrà campionata; buona norma campionare anche il tessuto apparentemente sano interposto per verificare istologicamente che le lesioni siano effettivamente separate.
- Quando presente, il capezzolo deve essere incluso in toto in due o più frammenti mediante taglio/i longitudinale/i, perpendicolare/i alla cute, più il prelievo di una "rondella" del tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentiranno di valutare la regione dei dotti galattofori.
- Campionamento dei linfonodi ascellari: tutti i linfonodi devono essere prelevati e inclusi in toto per esame istologico. Il loro campionamento ottimale è descritto nell'Allegato 3.

### B - Raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico

- Nodulectomie/Biopsie chirurgiche "diagnostiche"
- Escissioni Terapeutiche/Quadrantectomie (Chirurgia mammaria conservativa)

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 68 di 81

- Come già indicato (vedi sopra), quando le dimensioni del pezzo asportato lo consentono o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni) la procedura ottimale è l'inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali o in "large blocks" (macrosezioni). In caso di campionamento sequenziale in blocchi ordinari l'estensione della lesione viene definita moltiplicando il numero di livelli consecutivi che la comprendono per lo spessore dei livelli.

Qualora ciò non sia possibile, è altamente raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo e/o delle fette macro ottenute dopo sezionamento ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche. Per una corretta ricostruzione spaziale della lesione e valutazione della sua estensione, è opportuno che il campionamento delle aree selezionate sia comunque condotto con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o in "large blocks" (macrosezioni).

Nei casi con diagnosi preoperatoria di DCIS o con sospetto di DCIS (calcificazioni) – in cui le dimensioni radiologiche spesso "sottostimano" la reale estensione della lesione – è opportuno che il campionamento comprenda le estremità (ad es. prossimale e distale) del target radiologico ma anche il tessuto apparentemente sano circostante; per un'utile correlazione radio-istologica i siti di campionamento potranno essere riportati sulla lastra mediante pennarello o altri marker. Per quanto concerne la valutazione dei margini di exeresi, il campionamento dovrà necessariamente comprendere il punto di minor distanza tra anomalia mammografica e margine di resezione. Sono altresì indicati ulteriori campionamenti mirati delle rimanenti superfici di exeresi. In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell'esame microscopico, i blocchi paraffinati potranno essere radiografati per confermare la presenza del target radiologico e allestire nuove sezioni a livelli più profondi.

- In caso di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (in particolare, DCIS) qualora il campionamento sia effettuato con tecnica non sequenziale o senza macrosezioni, la valutazione dell'estensione tumorale potrà essere solo approssimativa, tenendo conto del numero di blocchi/inclusioni coinvolti.

- In caso di lesioni palpabili o visibili macroscopicamente, il campionamento potrà essere mirato ed effettuato mediante prelievi in blocchi radiali ("radial block") secondo i piani ortogonali dello spazio (superiore-inferiore, mediale-laterale, superficiale-profondo). In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un'unica inclusione; per interventi più ampi sarà necessario utilizzare più inclusioni, campionando separatamente i vari margini. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

- Se vengono inviati più pezzi chirurgici separati, le dimensioni reali della/e lesione/i potranno essere ricostruite solo se i pezzi sono tra loro orientati reciprocamente. In ogni caso, è buona norma misurare la/e lesione/i in ogni pezzo giunto separato.

- In caso di interventi conservativi post-agobiopsia o post-biopsia chirurgica diagnostica, qualora non si proceda all'inclusione totale, è indispensabile campionare in modo mirato (preferibilmente sempre con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o macrosezioni) la zona del pregresso sito biotico ed il tessuto circostante.

Ulteriori prelievi andranno effettuati sul parenchima a distanza e sui margini di escissione.

- Allargamenti (Ri-escissioni)

	<p style="text-align: center;">REGIONE LAZIO</p> <p style="text-align: center;">AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p style="text-align: center;">PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA</p>	<p>PDTA/110/2/2023</p> <p>Rev. 03</p> <p>Del 02/05/2023</p>

- Il pezzo chirurgico di un allargamento o ri-escissione per margini positivi, deve essere orientato per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i ed effettuare lo studio dello stato del/i nuovo/i margine/i della ri-escissione.

- Nel caso si rilevi ancora tumore nel tessuto dell'allargamento la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell'escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo sarà possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si potrà valutare se si tratta di lesione singola o multifocale.

- Mastectomia

- Ogni lesione neoplastica, quando le dimensioni lo consentono, va campionata con almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico. Eventuali rapporti del tumore con cute, capezzolo e fascia/muscolo pettorale vanno valutati mediante prelievi mirati. Devono essere inoltre prelevate tutte le lesioni macroscopicamente sospette, specificandone la topografia. Buona norma effettuare alcuni prelievi random, su ogni quadrante, anche in caso di tessuto apparentemente indenne.

- Come per gli interventi conservativi di grandi dimensioni (vedi sopra), in caso di mastectomie effettuate per lesioni non palpabili/non visibili (in genere DCIS) si raccomanda il campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche (in genere calcificazioni) rilevate ai radiogrammi delle fette da sezionamento macroscopico. Qualora ciò non sia possibile, è indispensabile avere a disposizione almeno i referti delle precedenti indagini radiologiche, sulla scorta dei quali potranno essere selezionate le zone topografiche su cui concentrare il campionamento.

- In caso di vicinanza macroscopica della lesione al margine profondo (ad es. fascia/muscolo pettorale) o superficiale (versante cutaneo nei casi di mastectomia senza asportazione della cute sovrastante la lesione è consigliabile marcare e campionare tali margini.

- Margine areolare nella mastectomia "Nipple Sparing"

Per l'esame istologico del parenchima retroareolare (intraoperatorio e/o definitivo), è necessario che il chirurgo invii separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio. Tale frammento (di spessore 0,5 – 1 cm) va marcato sul versante verso il capezzolo ("vero margine") con filo-repere o con clip metallica. L'esame del parenchima retroareolare può essere eseguito durante l'intervento chirurgico come esame intraoperatorio (biopsia intraoperatoria al congelatore) oppure successivamente all'intervento chirurgico come esame definitivo.

Il frammento discoidale retroareolare, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) ed il versante verso il capezzolo ("vero margine") deve essere chinato.

L'esame istopatologico può essere eseguito mediante:

- sezioni coronali (perpendicolari all'asse del capezzolo) ottenute sezionando il versante verso la mammella del frammento discoidale "a piatto" (con recupero del "vero margine" mediante ulteriori sezioni sino quasi ad esaurimento del frammento).

- sezioni sagittali (parallele all'asse del capezzolo) dal versante verso il capezzolo a quello mammario, l'intero frammento discoidale va sezionato in fette di 3-5 mm di spessore, interamente incluse.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 70 di 81

Si possono prevedere 3 sezioni al congelatore a livelli di 200-300 micron e una ulteriore sezione al definitivo del frammento/i precedentemente valutato/i oppure 4 sezioni ogni 200-300 micron per l'esame definitivo.

#### Esame della mammella

La mammella (senza il disco retroareolare se già inviato per l'esame intraoperatorio al congelatore o inviato a parte qualora non sia stato effettuato l'esame intraoperatorio), viene inviata al Laboratorio di Anatomia Patologica con fili di reperi per permetterne l'orientamento: 1 filo nella sede da dove è stato asportato il disco retroareolare, 2 fili verso l'ascella ed un reperi in corrispondenza della sede della lesione, nella sua proiezione sulla superficie della ghiandola per valutare i rapporti della lesione con il tessuto sottocutaneo sovrastante, con il piano profondo e con il restante parenchima retroareolare dopo asportazione del disco retroareolare. E' importante che la richiesta di esame istologico riporti esattamente la sede (quadrante) della lesione o le sedi in caso di lesioni multiple (eventualmente allegando uno schema-disegno).

\* Tratto da "Documento di Consensus sulla Nipple Sparing Mastectomy"

<http://www.senologia.it/rivista/pdf/59/59forum.pdf>

#### MARCATURA DEI MARGINI CHIRURGICI e SEZIONAMENTO DEL PEZZO MARCATURA DEI MARGINI CHIRURGICI

Per la marcatura dei margini chirurgici occorre asciugare accuratamente il pezzo con carta assorbente/carta bibula.

Successivamente, con un pennello, si distribuisce l'inchiostro di china sulla superficie e si immerge il pezzo (o lo si cosparge) in liquido di Bouin, alternativamente in acido acetico al 10% o in alcool etilico assoluto al fine di fissare definitivamente l'inchiostro. Infine si asciuga di nuovo con carta assorbente per verificare che l'inchiostro rimanga adeso alla superficie del pezzo operatorio.

Nella tecnica di marcatura dei margini con tempere acriliche si usano colori diversi per i vari margini. Utile standardizzare la marcatura affinché lo stesso colore corrisponda sempre allo stesso margine. I colori si stendono con un pennello coprendo le superfici indicate dai reperi e avendo cura di creare margini netti tra i colori adiacenti.

#### SEZIONAMENTO DEL PEZZO

Le modalità di taglio possono variare in relazione alle diverse metodologie utilizzabili nel successivo campionamento. In linea generale, per i campioni di piccole-medie dimensioni (da biopsia diagnostica o da chirurgia terapeutica conservativa), il pezzo andrà sezionato con tagli seriati a intervallo di 3-5 mm, condotti perpendicolarmente a uno degli assi spaziali (ad es. mediale-laterale) o parallelamente alla direzione capezzolo-fascia pettorale. I tagli potranno essere sub-completi (mantenendo così inalterato l'orientamento del pezzo).

Per il sezionamento dei pezzi da mastectomia, la mammella va disposta con il piano profondo rivolto verso l'alto. Si effettuano quindi sezioni parallele in senso medio-laterale a intervallo di 5 mm circa e perpendicolari alla cute, in modo che il taglio interessi il parenchima mammario a tutto spessore, lasciando integra la cute, possibilmente secondo l'asse maggiore della lesione come

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 71 di 81

indicato nei referti strumentali (ecografia, mammografia). Con questo metodo sarà possibile fissare l'intera mammella in un unico contenitore, avendo cura di inserire nei tagli tra una fetta e l'altra pochi fogli di garza che aiuteranno la formalina a penetrare, impedendo alle fette di tessuto di collabire.

#### CAMPIONAMENTO E STUDIO DEI MARGINI

Il campionamento può avvenire in blocchi ordinari perpendicolari, separati e distinti per sezione (livello) sequenziale di prelievo: ogni sezione/livello può comprendere uno o più blocchi in relazione alle dimensioni del campione. Ciò consente una precisa collocazione topografica del singolo blocco e una ricostruzione per lo meno bidimensionale del campione. Alternativamente, è possibile utilizzare la tecnica in "large blocks" (macrosezioni), che consente di esaminare ampie parti di tessuto, conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni.

Per quanto concerne i margini di exeresi, entrambe le procedure permettono una loro corretta valutazione, con possibilità di misurare con precisione la distanza microscopica tra superficie di escissione e lesione.

Ulteriori possibili metodiche per lo studio dei margini sono:

- Tecnica dei margini shaved (peeling): dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele/tangenziali al margine e si includono dal lato del margine stesso (lato marcato con inchiostro di china). Questa modalità permette di esaminare tutta la superficie dei margini con un numero di inclusioni minore rispetto alla modalità in blocchi ordinari, ma presenta lo svantaggio di non permettere una reale valutazione del margine in quanto il blocco paraffinato deve comunque essere "sgrossato" prima di ottenere una sezione valutabile e quindi parte del margine viene persa. Inoltre, e soprattutto, con questo metodo non è possibile misurare la distanza tra il margine e la lesione.

#### LESIONI B3

Sono attualmente classificate come B3 le seguenti lesioni:

- Atipia epiteliale piatta (FEA);
- Iperplasia duttale atipica / proliferazione intraduttale epiteliale atipica (AIDEP);
- Neoplasia lobulare di tipo classico (Iperplasia lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ di tipo classico);
- Lesioni papillari tipiche ed atipiche;
- Radialscar / Lesioni sclerosanti complesse;
- Lesioni fibroepiteliali cellulari;
- Lesioni simil-mucocele;
- Altro (adenosi microghiandolare, adenomioepitelioma, lesioni a cellule fusate).

La core biopsy (CB) o la biopsia vacuum assisted (VABB) sono considerate le metodiche di scelta per lo studio di lesioni della mammella sospette di cui circa un 7% sono categorizzate come B3, lesioni ad incerto potenziale maligno. Questa categoria comprende un ampio range di lesioni con differenti percentuali di rischio di associata patologia maligna comprese tra 2% e 40%.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 72 di 81

Queste procedure hanno la finalità di ridurre il tasso di biopsie chirurgiche per lo studio di tutte le lesioni B3, ad incerto potenziale di malignità, avvalendosi di un gruppo multidisciplinare che comprende il radiologo, l'anatomopatologo, il chirurgo e l'oncologo.

Management delle lesioni:

Dopo la diagnosi di lesione B3 mediante core biopsy o VABB è raccomandata una discussione nell'ambito del team multidisciplinare per definire l'ulteriore algoritmo diagnostico/terapeutico che sarà differenziato in relazione al tipo di lesione, alle dimensioni della lesione, alla concordanza tra radiologia ed anatomia patologica e ai dati anamnestici della paziente.

In caso di lesioni come LIN di tipo classico, di atipia epiteliale piatta (FEA), di radial scar senza atipie e di lesioni simil-mucocele senza atipie ci si può avvalere della tecnica VABB per completare l'escissione della lesione, previa discussione nel MDTM, ed evitare il ricorso alla escissione chirurgica.

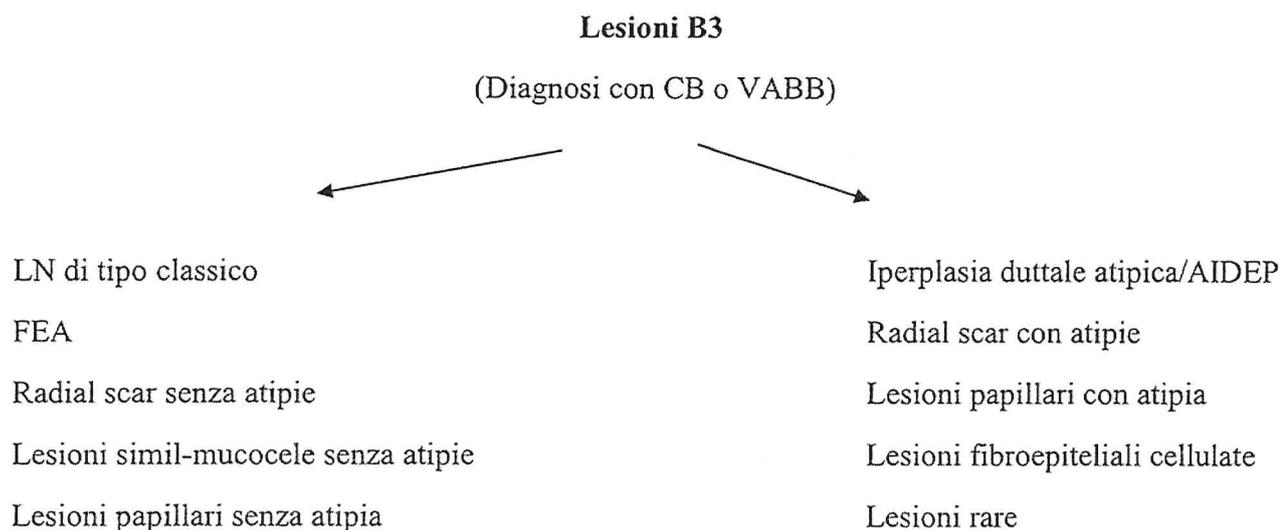
Nel caso di lesioni come iperplasia duttale atipica/AIDEP, di lesioni papillari in particolare con atipia, di lesioni fibroepiteliali cellulate e di lesioni rare vi sono maggiori indicazioni alla escissione chirurgica (open biopsy), sempre previa discussione multidisciplinare, tuttavia si possono identificare talora condizioni particolari che potrebbero consentire il ricorso alla tecnica della VABB al fine di permettere una "adeguata" escissione, dove per adeguata deve intendersi una escissione non necessariamente completa della lesione, se particolarmente ampia, ma in cui venga rimosso un campione confrontabile con quello chirurgico, pari a circa 4 grammi.

Raccomandazioni:

E' considerata corretta procedura posizionare una clip amagnetica nel caso di lesione radiologicamente sospetta dopo VABB, in particolare per lesioni non palpabili o microcalcificazioni, al fine di consentire la localizzazione dell'area nelle procedure successive.

Nel caso di asportazione chirurgica c'è indicazione ad una radiografia preoperatoria per identificare le eventuali microcalcificazioni e la clip precedentemente posizionata e di una radiografia postoperatoria, sul pezzo bioptico, per valutare l'adeguatezza dell'asportazione.

### Algoritmo gestionale



 ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023
		Pag. 73 di 81

↓  
MDMT

↓  
VABB

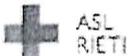
↓  
Lesione adeguatamente escissa con concordanza  
radiologica-patologica

↓  
Osservazione

↓  
MDMT

↓  
Escissione chirurgica\*\*

\*\*In casi particolari previa discussione al MDMT si può procedere alla VABB.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 74 di 81

#### CAMPIONAMENTO DEI LINFONODI ASCELLARI

Al momento dell'esame macroscopico del pezzo chirurgico, andranno ricercati tutti i linfonodi, che potranno essere isolati sia a tessuto fresco che a fissazione avvenuta (in quest'ultimo caso la ricerca è in genere facilitata). Importante cercare di eliminare il più possibile il grasso che circonda il linfonodo, al fine di facilitarne la processazione.

Ogni linfonodo macroscopicamente "negativo" deve essere incluso in toto. Il campionamento deve garantire il riconoscimento di tutte le macrometastasi (> 2 mm). Quindi, quando le dimensioni lo consentono, ciascun linfonodo va sezionato con tagli sottili (mm 2 circa) effettuati lungo l'asse maggiore. Linfonodi di piccole dimensioni possono essere inclusi in singolo blocco. L'inclusione di più linfonodi o di un linfonodo singolo in più parti deve essere descritta in modo da rendere possibile la ricostruzione del numero reale dei linfonodi all'esame microscopico.

Per i linfonodi macroscopicamente metastatici raccomandabile il prelievo di qualsiasi area sospetta per infiltrazione extralinfonodale.

#### PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER IL LINFONODO SENTINELLA PREMESSA E OBIETTIVI

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

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

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

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

#### METODO DI INVIO

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

#### RIDUZIONE MACROSCOPICA

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

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 75 di 81

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

#### MODALITÀ DI ESECUZIONE

Sono previste quattro modalità di esame dei linfonodi:

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

#### ESAME IBRIDO

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

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

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

#### TERAPIA NEOADIUVANTE

##### VALUTAZIONE MACROSCOPICA E CAMPIONAMENTO

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

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

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

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

Vanno descritte, misurate e campionate tutte le lesioni evidenti: se il residuo è inferiore a cm 3 va incluso in toto, se superiore a cm 3 viene consigliato ampio campionamento (possibilmente con inclusione in toto dell'area sospetta).

Occorre sempre registrare la distanza dai margini chirurgici di resezione.

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 76 di 81

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

In caso di posizionamento di repere va analogamente prelevata tutta l'area adiacente a esso. Utile ricordare che le microcalcificazioni associate alla neoplasia non scompaiono dopo chemioterapia, pertanto anche la radiografia del pezzo operatorio può facilitare il riconoscimento dell'area da campionare. In assenza di repere è altamente raccomandabile effettuare i prelievi con l'ausilio di radiogrammi (calcificazioni) o sulla scorta dei dati RM pre- e post-terapia. Per lesioni multifocali la procedura del campionamento deve essere eseguita su tutte le aree individuate. In ogni caso vanno prelevati i margini tra lesione residua ed il parenchima adiacente ad essa.

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

#### CHECK LIST DIAGNOSI MICROSCOPICA CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE

- Istotipo (sec. WHO 2018):
  - Grado istologico (sec. Elston et al. 1991):
  - Mitosi: score
  - Pleomorfismo nucleare: score
  - Formazione di tubuli: score
  - Invasione vascolare peritumorale (non evidente, presente):
  - Invasione vascolare peritumorale massiva (OPZIONALE):
  - Invasione perineurale
  - Focolai multipli di carcinoma invasivo (focolai distinti separati da parenchima sano):
  - Carcinoma in situ peritumorale: (% , istotipo, grado nucleare), segnalare la presenza di estesa componente intraduttale (quando DCIS > 25%)
  - Presenza o assenza di necrosi (OPZIONALE) (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale)
  - Carcinoma in situ intratumorale (OPZIONALE)
  - Dimensioni microscopiche della componente invasiva
  - Dimensioni totali (componente invasiva più componente in situ):
  - Sede:
  - Capezzolo, quadrante sottoareolare, cute e parete toracica
  - Microcalcificazioni (stromali/endoluminali)
  - Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:
- 1) MARGINE POSITIVO (presenza di china sulla lesione), specificando:
    - a) di quale margine/i si tratta,
    - b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione,
    - c) la dimensione dell' estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm
    - d) l' eventuale presenza di componente in situ sul margine

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 77 di 81

2) MARGINE/I INDENNE/I DA INVASIONE (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione dai margini campionati se a meno di 1 cm (compresa la distanza dall' eventuale componente in situ)

- Parenchima esente da neoplasia
- Staging (pT sec. TNM 2017 VIII edizione).

#### CHECK LIST DIAGNOSI MICROSCOPICA CARCINOMA MAMMARIO IN SITU

• Tipo di neoplasia:

1 • Classificazione DICS sec. WHO 2019.

2 • Sede.

3 • Istotipo prevalente.

• Calcificazioni valutate microscopicamente.

• Necrosi: (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale).

4 • Estensione massima misurabile microscopicamente: in mm

• Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:

1) MARGINE POSITIVO (presenza di china sulla lesione), specificando:

a) di quale margine/i si tratta,

b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo c) la dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm

2) MARGINE/I INDENNE/I DA INVASIONE (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione da tutti i margini campionati se a meno di 1 cm

5 • Microinvasione ( $\leq 1$  mm): assente/presente e specificare se sono multipli

6 • Grading nucleare (sec. WHO 2019)

7 • Altre lesioni.

#### REFERTAZIONE dei FATTORI PROGNOSTICO/PREDITTIVI determinati con METODICA IMMUNOISTOCHEMICA

La ricerca immunocitochimica dei recettori per gli estrogeni (clone # ditta #): è risultata # nel #% delle cellule neoplastiche

La ricerca immunocitochimica dei recettori per il progesterone (clone #, ditta #): è risultata # nel #% delle cellule neoplastiche

L' anticorpo anti-Ki67 (clone #, ditta #) è positivo nel # % delle cellule neoplastiche

La reazione immunocitochimica con anticorpo anti c-erbB2 oncoproteina (clone-kit-ditta) è risultata (sec. ASCO-CAP 2018):

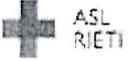
1) POSITIVA (score 3+)

Colorazione della membrana cellulare completa ed intensa nel  $> 10\%$  delle cellule di carcinoma invasivo (indicare la %)

2) EQUIVOCA (score 2+)

-colorazione della membrana cellulare completa, debole-moderata, in  $>10\%$  delle cellule di carcinoma invasivo \*

\*Tenere presente che raramente si possono osservare le seguenti positività, per le quali è prudenziale dare uno score 2+ ed inviare in ISH:

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 78 di 81

-colorazione della membrana cellulare incompleta (baso-laterale o laterale), moderata/intensa in >10% delle cellule di carcinoma invasivo (RARO)

-colorazione della membrana cellulare completa, intensa, nel 10% o meno delle cellule di carcinoma invasivo (RARO)

3) NEGATIVA (score 1+)

Colorazione della membrana cellulare incompleta, debole/appena percettibile in >10% delle cellule di carcinoma invasivo (indicare la %)

4) NEGATIVA (score 0)

Assenza di colorazione della membrana cellulare delle cellule di carcinoma invasivo, o colorazione della membrana cellulare incompleta debolissima/appena percettibile nel 10% o meno delle cellule di carcinoma invasivo.

5) INDETERMINATA

La valutazione dei recettori ormonali (ER e PgR) nel carcinoma duttale in situ è opzionale.

#### LINFONODO SENTINELLA

Linfonodo "sentinella" (esaminato sec. protocollo su sezioni criostatiche condotte ad intervalli di 250-500 micron con parziale consumo del materiale biologico e successiva introduzione in formalina.

Dal materiale residuo incluso in paraffina si ottengono ulteriori sezioni ad intervalli di 250-500 micron di cui una sezione colorata in E/E e la successiva in "bianco" per eventuale immunoistochimica con citocheratine.

Il referto microscopico dovrebbe comprendere:

- il numero totale dei SN ricevuti e quindi esaminati
- metastasi macroscopica se presente
- il numero di linfonodi con malattia metastatica
- l'entità dell'interessamento metastatico espresso in mm, soprattutto per le micrometastasi, e con le categorie

pN del TNM VIII edizione 2017.

• Se si osservano diversi foci metastatici all'interno di un linfonodo, dovrebbe essere preso in considerazione il più ampio. Usando le categorie del TNM VIII edizione 2017 deve essere usato il suffisso (sn) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).

• Esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della E&E o dell'immunoistochimica con anticorpi anti-pancitocheratina.

• le cellule isolate tumorali (ITC), se riscontrate, vanno riportate nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.

#### LINFONODI ASCELLARI

- Numero totale di linfonodi esaminati.
- Numero di linfonodi metastatici.
- Estensione extracapsulare.
- Linfonodi-Staging (pN sec. TNM VIII edizione 2017).

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 79 di 81

## REFERTAZIONE MICROSCOPICA

### POST CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE o TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA (TSP)

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

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

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

Dimensioni della neoplasia residua, se focolai multipli si considerano le dimensioni del principale e si appone il suffisso (m) per definire la neoplasia residua.

In caso di mancata risposta patologica alla terapia la dimensione della neoplasia ed il quadro istologico risultano pressochè inalterati.

In caso di risposta patologica parziale, le modificazioni istologiche possono essere di grado variabile; la maggior parte dei carcinomi mostra una ridotta cellularità, con nidi di cellule neoplastiche più o meno cellulati sparsi nel contesto del letto tumorale. Spesso gli unici residui neoplastici si possono riscontrare negli spazi linfatici. È importante segnalare quest'ultimo aspetto poiché è associato ad un maggior rischio di recidiva.

Nel caso di una risposta patologica completa il quadro morfologico è caratterizzato da tessuto connettivo edematoso, vascolarizzato, con flogosi cronica ed infiltrato macrofagico. Nei casi più difficili l'uso della colorazione immunistochemica con anticorpi anti-pancitocheratina è utile per differenziare gli istiociti da eventuali cellule epiteliali maligne residue.

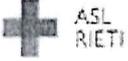
Solitamente le forme di carcinoma in situ appaiono più resistenti alla terapia e quindi focolai possono essere riscontrati anche in assenza di una componente invasiva.

Se sono presenti foci invasivi multipli residui separati da stroma lasso fibro-elastotico o mixoide con eventuale presenza di foci di necrosi, si considerano le dimensioni del focolaio di maggiori dimensioni aggiungendo il suffisso (m) al T nella stadiazione. Qualora non vi siano focolai residui di carcinoma invasivo l'area di regressione fibrosa deve essere misurata tenendo conto anche dell'eventuale posizionamento dei reperi pre-operatori. L'utilizzo di anticorpi anti-CK può essere utile per confermare

l'assenza di tumore residuo e quindi una risposta patologica completa (pCR).

La cellularità tumorale residua è espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibroso e valutata comparando il campione chirurgico post-TSP con le biopsie pre-TSP.

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

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 80 di 81

Per una descrizione dettagliata e per il calcolo della cellularità residua, fare riferimento al sito web [http://www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)

## STATO LINFONODALE

I linfonodi mostrano in genere ampie aree di fibrosi, associate o meno a focolai di necrosi, e abbondante infiltrato macrofagico. Queste modificazioni istologiche sono da interpretare come la risposta, indotta dalla terapia, da parte della malattia metastatica. Tuttavia la risposta completa della metastasi linfonodale può non lasciare un' evidenza istologica.

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

Espressione di ER e PgR, Ki67 e stato di HER-2

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR, e Ki-67 e sullo stato di HER2 dopo TSP, questi parametri debbono essere determinati nuovamente sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico dopo TSP con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR).

## STADIAZIONE

Il referto anatomopatologico deve essere completato con la stadiazione patologica secondo TNM VIII edizione 2017 aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.

## REFERTO SULLA RISPOSTA TUMORALE

Sono stati pubblicati vari sistemi di grading per valutare la risposta neoplastica alla terapia neoadiuvante o TSP e attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico.

Di seguito viene proposto il sistema elaborato da Pinder ee al. che è stato adottato dalle Linee Guida

Europee 2012.

## Risposta tumorale

1. Risposta tumorale completa suddivisa in:

- i) assenza di carcinoma residuo
- ii) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.

2. Risposta parziale alla terapia suddivisa in:

- i) minimo residuo neoplastico (< 10% della totale area neoplastica)
- ii) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10–50% della neoplasia
- iii) residuo neoplastico > 50% del tumore, e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.

3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	PDTA PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE ALLA MAMMELLA	PDTA/110/2/2023 Rev. 03 Del 02/05/2023 Pag. 81 di 81

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.
2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un downstaging legato alla chemioterapia neo-adiuvante.
3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.
4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

