REGIONE PIEMONTE
ASSESSORATO SANITÀ

COR
Commissione Oncologica Regionale

CPO
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

TUMORE DELLA MAMMELLA

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Luglio 2002

REGIONE PIEMONTE
ASSESSORATO SANITÀ

COR
Commissione Oncologica Regionale

CPO
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

TUMORE DELLA MAMMELLA

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Luglio 2002

PRESENTAZIONE

Il gruppo di lavoro della Commissione Oncologica Regionale, insieme al Centro di Prevenzione Oncologica, ha elaborato la seconda Linea Guida diagnostico-terapeutica, relativa al tumore della mammella.
E' un'ulteriore iniziativa della programmazione regionale in ambito oncologico che si affianca ai progressi ottenuti nello sviluppo della rete piemontese dei servizi oncologici, che si propone di garantire su tutto il territorio della regione omogenee modalità diagnostiche e uguali trattamenti, con un accesso facilitato ad un percorso diagnostico terapeutico guidato per tutti i pazienti.
In particolare, nella lotta al carcinoma della mammella, la nostra regione parte da un'esperienza unica in Italia per la sua importanza: lo screening mammografico esteso a tutte le donne piemontesi dai 50 ai 70 anni.
In tale progetto erano già state elaborate indicazioni sia per la stadiazione che per il trattamento delle donne con una lesione tumorale confermata dopo l'esame di screening. Sicuramente, partendo da questa esperienza, queste linee guida potranno con maggiore rapidità essere adottate e saranno seguite con continuità da tutti gli operatori sanitari. Per poter redigere queste linee guida sul carcinoma della mammella sono state lette e valutate numerose pubblicazioni scientifiche, revisioni sistematiche della letteratura, nonché le migliori linee guida adottate in altre nazioni.
La prima stesura, contenente tutte le raccomandazioni da seguire per la fase diagnostica, la successione corretta delle terapie, i momenti riabilitativi e i controlli di follow-up, è stata poi esaminata dai clinici dei poli oncologici piemontesi che si interessano del problema, dai medici di famiglia, dagli infermieri professionali, dalle associazioni dei malati, per meglio adattare alla realtà piemontese le diverse indicazioni.
Il frutto di questo metodico lavoro è questa edizione che ho il piacere e l'onore di presentare: la Regione Piemonte è infatti prima in Italia a dotarsi di tali importanti strumenti per migliorare la qualità e le prestazioni in ambito oncologico.
Sarà compito dei poli oncologici regionali promuovere la diffusione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida, monitorare la loro applicazione con indicatori di qualità delle prestazioni e adottare i provvedimenti atti a rimuovere gli ostacoli che possano frapporsi alla loro attuazione.
Il carcinoma della mammella, che è un tumore molto frequente anche nella nostra regione, ha mostrato in questi anni un significativo miglioramento della sopravvivenza, tanto che più dell' 80% delle donne colpite ha una sopravvivenza superiore ai 5 anni dalla diagnosi e questo dato piemontese si avvicina ai migliori risultati europei. Questo è un indice di una buona qualità delle prestazioni di tutti gli operatori sanitari impegnati e di un'efficace organizzazione dei servizi: io credo che con tale nuova iniziativa si avrà un ulteriore miglioramento che si ripercuoterà anche sulla qualità di vita delle pazienti.
Ringrazio tutti quanti hanno concorso alla stesura di questo documento e mi auguro che possa essere un utile strumento di lavoro per tutti coloro che sono impegnati nel trattamento delle pazienti affette da tumori mammari.

Dr. Antonio D' Ambrosio
Assessore alla Sanità della Regione Piemonte

HANNO CURATO LA REDAZIONE DELLE LINEE GUIDA SUL TUMORE DELLA MAMMELLA:

Sismondi P. Ginecologia Oncologica, Università di Torino, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Bussolati G. Anatomia Patologica, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Frigerio A. Radiodiagnostica, Osp. S.Giovanni A.S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Ponti A. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Arisio R. Anatomia Patologica, ASO OIRM S. Anna, Torino
Bordon R. CPO Piemonte, Torino
De Luca A. Terapie del dolore, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Donadio M. Oncologia Medica, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Gribaudo S. Radioterapia - ASO OIRM S. Anna, Torino
Mano MP. Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino
Ponzone R. Ginecologia Oncologica, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Sapino A. Anatomia Patologica, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino

HANNO COORDINATO IL PROGETTO SUL TUMORE DELLA MAMMELLA E CONTRIBUITO ALL'ELABORAZIONE DI QUESTO DOCUMENTO:

Ciccone G. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Gelormino E. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Pagano E. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Ha inoltre collaborato:
Rosato R. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte

HANNO FORNITO COMMENTI ALLA VERSIONE PRELIMINARE E CONTRIBUITO ALLA STESURA DEFINITIVA:

Alesso D. FIMMG - Piemonte
Ambroggio GP. Chirurgia Plastica, ASO CTO, Torino
Ambrosi S. Infermiere Professionale, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Bellò M. Medicina Nucleare, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Biglia N. Ginecologia Oncologica, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Bottero G. Oncologia Medica, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria
Burke P. Radiodiagnostica, Osp. S. Giovanni A.S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Comandone A. Oncologia Medica, Osp. Gradenigo, Torino
Clerico M. Senologia, ASL 12 - Osp. Biella
Elia O. Medicina Nucleare, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Ferrero D. Chirurgia, ASL 2 - Osp. Martini, Torino
Gabriele P. Radioterapia, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Gatti M. Radioterapia, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Genta F. Ginecologia, ASO OIRM S. Anna, Torino
Marchese R. Ginecologia Oncologica, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Marra V. Radiodiagnostica, IRCC Candiolo
Massaioli N. Chirurgia, Università di Torino e ASO S. Giovanni Battista, Torino
Montemurro F. Oncologia Medica - IRCC Candiolo
Oberto E. Chirurgia Plastica, ASO CTO, Torino
Paduos A. Chirurgia, ASL 12 - Osp. Biella
Perfetti E. Senologia, ASL 12 - Osp. Biella
Principi E. Ginecologia, ASO S. Croce e Carle, Cuneo
Rosso S. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Segnan N. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Schieroni MP. Recupero e Rieducazione funzionale, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Surra C. Tribunale dei diritti del malato, Torino
Vacchero M. Fisioterapia FARO, Torino

QUESTA LINEA GUIDA E' STATA ELABORATA NELL'AMBITO DEL PROGETTO SPERIMENTALE "SPERIMENTAZIONE DI UN MODELLO DI RAZIONALIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA ONCOLOGICA IN REGIONE PIEMONTE" – SOTTOPROGETTO "LINEE GUIDA IN ONCOLOGIA", FINANZIATO DALLA REGIONE PIEMONTE. HANNO COORDINATO IL PROGETTO GENERALE:

Appiano S. Regione Piemonte – Ass. Sanità, Settore Programmazione/Oncologia
Bertetto O.* Oncologia Medica, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Ciccone G.** Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Ciuffreda L. Oncologia Medica, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Merletti F. Epidemiologia dei Tumori, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Mussa A. Chirurgia Oncologica, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Penna A. Ufficio Qualità – ASL12, Biella
Segnan N. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Vineis P. Epidemiologia dei Tumori, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte

GRUPPO DI LAVORO DELLA COR (1996-2000) CHE HA ELABORATO LA VERSIONE INIZIALE DEL DOCUMENTO:

Ambroggio G.P. Chirurgia Plastica, ASO CTO, Torino
Arisio R. Anatomia Patologica, ASO OIRM S. Anna, Torino
Aroasio E. Laboratorio, ASO S.Luigi, Orbassano
Bellò M. Medicina Nucleare, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Bocchiotti GD. Chirurgia, ASL 19 - Osp. Nizza Monferrato
Boidi Trotti A. Radioterapia, Osp. S. Giovanni A.S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Bottero G. Oncologia Medica, ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria
Bumma C. Oncologia Medica, Osp. S. Giovanni A. S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Burke P. Radiodiagnostica, ASO Giovanni A. S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Bussolati G. Anatomia Patologica, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Bussone R. Chirurgia, Osp. S. Giovanni A. S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Capaldi A. Oncologia Medica, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Coluccia C. Chirurgia, ASO S.Giovanni Battista, Torino
D'Arrigo A. Oncologia Medica, ASL 9 - Osp. Ivrea
Dogliotti L. Oncologia Medica, Università di Torino, ASO S. Luigi, Orbassano
Frigerio A. Radiodiagnostica, Osp. S.Giovanni A.S., ASO S.Giovanni Battista, orino
Genta F. Ginecologia, ASO OIRM S. Anna, Torino
Giai M. Ginecologia Oncologica, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Giani R. Chirurgia, Osp. S. Giovanni A. S., ASO S.Giovanni Battista, Torino
Giardina G. Ginecologia, ASO OIRM S. Anna, Torino
Mano MP. Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino
Massaioli N. Chirurgia, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Oberto E. Chirurgia Plastica, ASO CTO, Torino
Ponti A. Epidemiologia dei Tumori, ASO S.Giovanni Battista, Torino - CPO Piemonte
Sapino A. Anatomia Patologica, Università di Torino, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Schieroni MP. Recupero e Rieducazione funzionale, ASO S.Giovanni Battista, Torino
Sismondi P. Ginecologia Oncologica, Università di Torino, ASO Mauriziano - IRCC Candiolo
Urgesi A. Radioterapia, ASO OIRM S. Anna, Torino
Zanon E. Radiologia, Osp. Evangelico Valdese, Torino

* Responsabile del progetto generale ** Responsabile del sottoprogetto linee guida

LEGENDA

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

- A Raccomandazione di grado A
- B Raccomandazione di grado B
- C Raccomandazione di grado C
- indicatore
- → considerazione economico-organizzativa

ABBREVIAZIONI

BCS	Breast Conserving Surgery (chirurgia conservativa)
BP	Biopsia Percutanea
CDIS	Carcinoma Duttale in Situ
CLIS	Carcinoma Lobulare in Situ
CP	Citologia Percutanea
GIC	Gruppo Interdisciplinare di Cure
MMG	Medico di Medicina Generale
RT	Radioterapia
UOCP	Unità Operative di Cure Palliative

INDICE

PARTE PRIMA: INTRODUZIONE E METODI

1. INTRODUZIONE 9
   1 DATI EPIDEMIOLOGICI 11

2. OBIETTIVI PRINCIPALI DELLE LINEE GUIDA 15

3. METODI 17
   1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE 17
   2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI 18
   3 METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE 19
   4 STRUTTURA DELLE LINEE GUIDA 20
   5 PROCESSO DI REVISIONE E PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO 20
   6 IMPLEMENTAZIONE E VALUTAZIONE DI IMPATTO 20
   7 MONITORAGGIO 21

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI 23
   1 UNITÀ DI SENOLOGIA 23
   2 MEMBRI DEL GIC 23
   3 OBIETTIVI DEL GIC 24
   4 ATTIVITÀ DEL GIC 25
   5 ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI 25
   6 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE 26

2. COMUNICAZIONE CON LA PAZIENTE 29
   1 CONSENSO INFORMATO 30
   2 ATTIVITÀ NON PROFIT 31

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE 33
   1 ESAME OBIETTIVO 34
   2 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI 34
   3 PRELIEVO CON AGO 35
   4 BIOPSIA ESCISSIONALE O TUMORECTOMIA 37
   5 UTILIZZO DEI MARKER TUMORALI 37
   6 STADIAZIONE 37

4. TRATTAMENTO CHIRURGICO 39
   1 CHIRURGIA SULLA MAMMELLA 39
   2 CHIRURGIA PLASTICA 42
   3 CHIRURGIA SULL'ASCELLA 43

5. ANATOMIA PATOLOGICA 47
   1 DIAGNOSI PREOPERATORIA 47
   2 DIAGNOSI INTRAOPERATORIA 47

3 DIAGNOSI POSTOPERATORIA 47
4 LINFONODO SENTINELLA 48
5 REQUISITI MINIMI DI REFERTAZIONE 48

6. TERAPIA MEDICA 51
1 TERAPIA ORMONALE 51
2 CHEMIOTERAPIA 52
3 ASSOCIAZIONE DI TERAPIA ORMONALE E CHEMIOTERAPIA 54
4 ASSOCIAZIONE DI CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA 54
5 CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE 54

7. RADIOTERAPIA 57
1 RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA 57
2 ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA E TERAPIE MEDICHE 58
3 RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA 59
4 RADIOTERAPIA IN ALTRE SEDI 59
5 RADIOTERAPIA PRIMARIA 60
6 RIDUZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI E QUALITÀ DEI CENTRI 60

8. RIABILITAZIONE 63

9. FOLLOW UP 65

10. TERAPIA DEL TUMORE AVANZATO 67
1 TUMORE LOCALMENTE AVANZATO 67
2 CARCINOMA INFIAMMATORIO 67
3 RECIDIVE 67
4 MALATTIA METASTATICA 68
5 NON OPERABILITÀ 69

11. CURE PALLIATIVE 71

APPENDICI: 73
1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI 73
2. COMPARAZIONE CON ALTRE LINEE GUIDA 81
3. LISTA DEGLI INDICATORI 85
4. MODELLI DI REFERTAZIONE CITO-ISTOLOGICA 89

BIBLIOGRAFIA 95

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1. INTRODUZIONE

La definizione maggiormente citata di Linea Guida (LG), ripresa nel Programma Nazionale per le linee guida (PNLG), afferma che "...le LG sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (www.pnlg.it). Questa definizione permette di distinguere le LG da altri strumenti proposti per migliorare la pratica clinica, come i protocolli, generalmente usati in contesti di ricerca e maggiormente vincolanti, o i percorsi diagnostico-terapeutici, che dovrebbero rappresentare la traduzione operativa in una specifica struttura assistenziale delle raccomandazioni delle LG.

Oltre a rappresentare uno strumento di aiuto per migliorare l'appropriatezza delle decisioni su specifici pazienti, le LG sono sempre più spesso utilizzate come strumenti per l'aggiornamento professionale, come documenti di riferimento nell'ambito di processi di valutazione e miglioramento della qualità ("clinical audit") e come base per operare decisioni di politica sanitaria sulle priorità e nell'organizzazione dei servizi.

Il manuale metodologico elaborato nell'ambito del PNLG evidenzia vantaggi e limiti dei diversi approcci usati per l'elaborazione di LG e specifica quali siano i requisiti di una buona LG "evidence based", sottolineando in particolare l'importanza:

- delle revisioni sistematiche della letteratura come principale fondamento delle raccomandazioni;
- della trasparenza delle raccomandazioni rispetto alla qualità delle prove scientifiche disponibili (livello di evidenza) e alla loro rilevanza clinica (forza della raccomandazione);
- dell'approccio multidisciplinare, sia per bilanciare il punto di vista dei diversi specialisti, sia per favorirne la condivisione;
- della forma del documento, che dovrebbe esplicitare le diverse alternative possibili con valutazioni anche di carattere economico ed organizzativo, favorire una applicazione flessibile delle raccomandazioni per tenere conto delle specificità del soggetto, e contenere indicatori di monitoraggio per valutarne l'effettiva applicazione.

L'esigenza di elaborare una LG regionale deriva sia dalla constatazione che tra i numerosi documenti in circolazione etichettati come LG sono pochi quelli che rispondono a questi requisiti [Shaneyfelt 1999; Grilli 2000], sia dalle caratteristiche dei documenti elaborati da organismi centrali (spesso di altri paesi), che non possono essere semplicemente trasferiti in un contesto specifico, perché non affrontano problemi di tipo organizzativo e di maggior dettaglio come richiesto da un documento regionale.

Nell'impostazione della LG regionale sono state concordate all'interno del gruppo di lavoro alcune scelte di fondo quali:

- privilegiare l'utilizzo/adattamento di LG esistenti di buona qualità, rispetto all'elaborazione originale di raccomandazioni;

- assicurare la copertura della LG a tutto il percorso assistenziale, per favorire la continuità tra i vari settori dell'assistenza;
- contestualizzare la LG a livello regionale, utilizzando sia i dati locali disponibili, sia tenendo conto dell'organizzazione prevista nello sviluppo della rete oncologica;
- fornire indicazioni sull'impatto previsto dell'applicazione delle raccomandazioni con maggiori implicazioni sul piano economico ed organizzativo;
- definire una serie di indicatori utili a monitorare la qualità dell'assistenza;
- riconoscere l'importanza della condivisione della LG tra gli operatori sanitari ed il loro ruolo fondamentale nell'attività di implementazione dei cambiamenti necessari a livello locale.

A proposito di quest'ultimo punto si constata come le LG siano a volte guardate con preoccupazione da parte degli operatori, soprattutto per la possibile minaccia che esse rappresenterebbero all'autonomia professionale e per le possibili conseguenze medico-legali dovute all'inosservanza delle raccomandazioni.

Senza discutere in modo approfondito questi aspetti si può osservare che tra i diversi processi che tendono a porre limiti all'autonomia professionale, almeno in ambito pubblico, quelli che mirano al contenimento della spesa sanitaria rischiano di restare gli unici elementi di razionalizzazione, con conseguenze dubbie sulla qualità e sull'equità dell'assistenza. Attraverso un uso responsabile di LG di buona qualità, gli operatori sanitari possono contribuire ad una razionalizzazione dell'assistenza in grado di assicurare non solo efficienza, ma anche un miglioramento dell'efficacia, dell'appropriatezza e dell'equità.

Le implicazioni medico-legali delle LG sono oggetto di frequenti discussioni, spesso generate da una errata comprensione di questo strumento. Le LG non sono infatti direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente [Hurwitz 1999]. L'unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare per scritto le motivazioni, di tipo clinico o legate alle preferenze del paziente, che hanno indotto tale scelta. In questo quadro le LG si pongono come uno strumento che promuove una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti, e possono rappresentare un sostegno legale per il medico che le utilizzi correttamente nella propria pratica clinica. Infine è prevedibile che il miglioramento dell'assistenza conseguente all'implementazione di linee guida valide nella realtà locale ed il miglioramento della comunicazione tra personale sanitario ed utenti porti ad una riduzione delle occasioni di contrasto medico-legale.

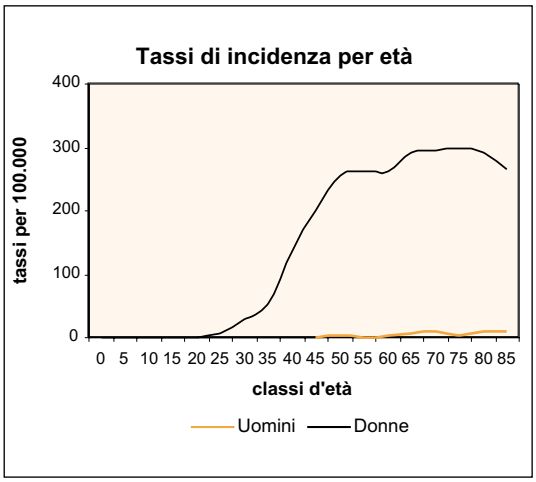
Per approfondimenti su aspetti medico - legali specificamente attinenti al tumore della mammella si veda anche FONCaM 2001 (p. 46-47).

1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI

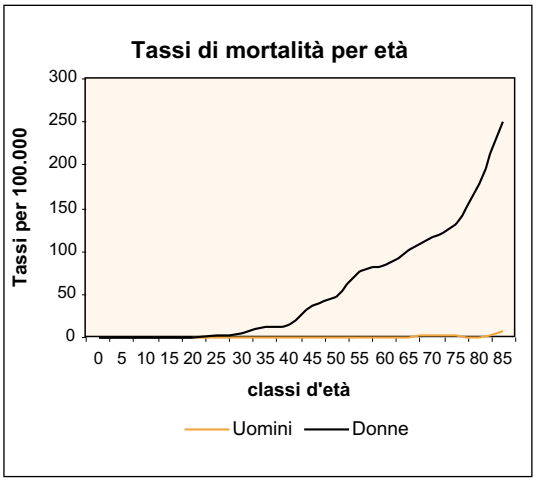
Nelle tabelle 1.1 e 1.2 si riportano, rispettivamente, dati epidemiologici descrittivi sul tumore della mammella tra i residenti a Torino e dati ricavati dall'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliere nella Regione Piemonte.
I nuovi casi di tumore della mammella (tab. 1.1) tra le donne residenti a Torino sono passati da 629 per anno nel periodo 1988-92 a 729 per anno nel periodo 1993-98 (tasso di incidenza standardizzato da 98.8 a 116.0 per 100.000 / anno), verosimilmente a causa dell'incremento degli esami di diagnosi precoce. Il tasso standardizzato di mortalità è invece diminuito da 38.5 a 37.0 per 100.000 donne per anno. In Regione Piemonte ogni anno vi sono almeno 2500 nuovi casi e poco più di 1000 decessi per tumore della mammella all'anno. Si stima che il numero di donne viventi in Piemonte che hanno avuto, nel corso della vita, una diagnosi di cancro della mammella sia superiore a 25.000 [Micheli 1992].
I dati ricavabili dall'archivio regionale delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) per l'anno 2000 rappresentano una fonte di informazioni preziosa, sia per una descrizione del volume e della tipologia di prestazioni di ricovero erogate a pazienti con tumore della mammella, sia per valutare alcuni indicatori di qualità dell'assistenza. Nella tabella 1.2 sono riportate alcune di queste informazioni.
Dalla tabella 1.2 (A) si rileva che nel corso del 2000 si sono registrati quasi 16300 ricoveri di pazienti affette da tumore della mammella, per il 79.3% codificati alla dimissione con una diagnosi principale oncologica o con un codice relativo al trattamento, mentre il restante 14.6% riportava diagnosi principali diverse e il 6.1% diagnosi di tumore benigno. Mentre i ricoveri con intervento chirurgico (26.9% del totale) sono avvenuti quasi totalmente in regime ordinario, i ricoveri classificati con DRG medici sono per il 60% avvenuti in regime di day-hospital. I ricoveri per radioterapia in pazienti con tumore della mammella sono rarissimi; quelli per chemioterapia invece sono molto numerosi (28% del totale dei ricoveri) e prevalentemente in regime di day-hospital.
Per i 3576 ricoveri in regime ordinario, sottoposti ad interventi chirurgici che rientrano nei DRG 257-258 (mastectomia totale, con o senza complicanze o malattie concomitanti) e 259-260 (mastectomia subtotale, con o senza complicazioni o malattie concomitanti) sono riportati nella tabella 1.2 (B) alcuni indicatori selezionati, per volume di interventi/anno eseguiti nella struttura. Questi ricoveri si distribuiscono in 50 strutture ospedaliere della regione, delle quali solo 13 hanno un volume di interventi eseguiti superiore a 100 (per un totale di 2414 interventi, pari al 67.5% circa del totale della regione); la quota restante di interventi è eseguita in strutture con volumi di attività modesti (il 20.7% in ospedali con 50-99 interventi anno) o molto bassa (l'11.8% in ospedali con meno di 50 interventi anno). L'età media delle pazienti tende ad aumentare al diminuire del volume di attività della struttura, ma le differenze non sono molto marcate. Alcuni indicatori di attività risultano correlati al volume di interventi eseguiti dalle strutture. Le mastectomie totali negli istituti con volume di interventi/anno <50 sono pari al 46.1%, contro il 27.2% delle strutture con volume superiore ai 200. La durata di degenza cresce al diminuire del volume di attività annua, fino ad una differenza media di + 3 giorni tra le strutture con volumi di attività minimi rispetto a quelle con più di 200 interventi/anno. La maggior parte di questa durata in eccesso avviene nel periodo post-operatorio.
Il sistema informativo costituito dall'archivio delle SDO (e da altri archivi regionali come quello delle prestazioni ambulatoriali) consente di costruire diversi indicatori tra quelli inclusi nella LG, utili per valutare la direzione e l'entità dei cambiamenti sull'assistenza indotti dall'applicazione delle LG e dalla realizzazione della rete oncologica regionale.

Tabella 1.1: Epidemiologia descrittiva del tumore della mammella nelle donne residenti a Torino (Fonte: Registro Tumori Piemonte, CPO Piemonte) [Rosso 2001, Zanetti 2002].

INCIDENZA 1993-1998 Residenti Torinesi	UOMINI	DONNE
N° Casi	40	4375
Tasso Grezzo	1.5	151.5
(Limiti di confidenza al 95%)	(1.04-1.97)	(147-155.97)
Tasso Standard 81	1.1	116.0
(Limiti di confidenza al 95%)	(0.79-1.42)	(112.69-119.36)
Tasso Cumulativo 0-74	0.10	8.60
(Limiti di confidenza al 95%)	(0.06-0.14)	(8.3-8.89)



MORTALITA' 1993-1998 Residenti Torinesi	UOMINI	DONNE
N° Casi	11	1506
Tasso Grezzo	0.4	52.1
(Limiti di confidenza al 95%)	(0.14-0.69)	(49.26-55.03)
Tasso Standard 81	0.3	37.0
(Limiti di confidenza al 95%)	(0.1-0.53)	(34.87-39.06)
Tasso Cumulativo 0-74	0.03	2.47
(Limiti di confidenza al 95%)	(0.01-0.05)	(2.29-2.64)



SOPRAVVIVENZA OSSERVATA Casi 1990-1994 - Follow-up al 31.12.99	UOMINI	DONNE
N° Casi all'inizio del Follow-up	17	3009
A 1 anno	82	94
A 3 anno	71	83
A 5 anno	65	74

SOPRAVVIVENZA RELATIVA Casi 1990-1994 - Follow-up al 31.12.99	UOMINI	DONNE
A 1 anno	85	95
(Limiti di confidenza al 95%)	64.1-97.3	93.6-95.5
A 3 anno	79	87
(Limiti di confidenza al 95%)	69.3-100	82.7-85.8
A 5 anno	79	80
(Limiti di confidenza al 95%)	51-101	79-82

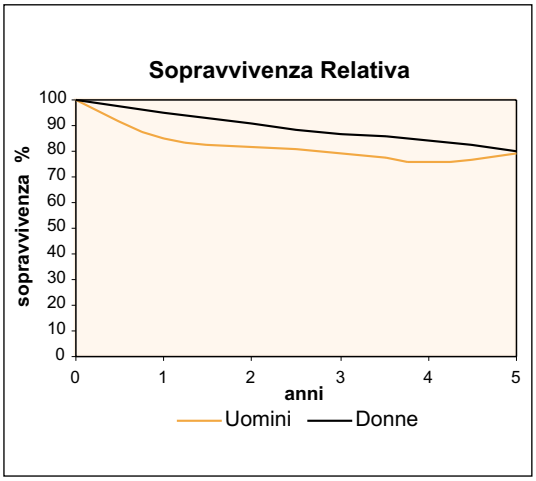


Tabella 1.2: Analisi dei ricoveri per tumore della mammella (femminile) nella rete ospedaliera regionale - Piemonte, 2000. (Fonte: Elaborazione CPO Piemonte)

A. DISTRIBUZIONE PER DIAGNOSI PRINCIPALE E REGIME DI RICOVERO.

	Regime di ricovero:					
	Ordinario		Day-hospital		Totale	
Diagnosi principale di dimissione (tipo di ricovero)	N	%	N	%	N	% colonna
T. maligni della mammella (ICD9-CM: 1740-1749, 2303, V1005):						
- T. mammella (DRG medici)	1026	41.0	1477	59.0	2503	15.4
- T. mammella (DRG chirurgici)	4065	92.7	318	7.3	4383	26.9
- Radioterapia (*)	78	64.5	43	35.5	121	0.7
- Chemioterapia (*)	557	12.2	4000	87.8	4557	28.0
- Metastasi per t. mammella (*)	640	47.2	717	52.8	1357	8.3
- Altre diagnosi principali (*)	1699	71.7	672	28.3	2371	14.6
- T. benigni della mammella (ICD9-CM: 217)	725	72.6	273	27.4	998	6.1
TOTALE	8790	54.0	7500	46.0	16290	100.0

(*) Con diagnosi secondaria di tumore della mammella

B. DISTRIBUZIONE DEI RICOVERI CHIRURGICI (DRG 257-260) IN REGIME ORDINARIO NELLA RETE OSPEDALIERA REGIONALE, E INDICATORI DI ATTIVITÀ SECONDO IL VOLUME DI CASI OPERATI NEL CORSO DELL'ANNO DALLA STRUTTURA.

	Volume di interventi/anno:				Totale
	≥200	100-199	50-99	<50	
N° istituti	4	9	9	28	50
N° interventi	1205	1209	739	423	3576
% sul totale regionale	33.7	33.8	20.7	8.1	100.0
Età (media)	59.8	61.3	63.5	64.2	61.6
Mastectomie totali (%)	27.2	34.8	42.9	46.1	35.3
Durata degenza (gg):	6.3	6.8	8.0	9.3	7.1
pre-operatoria	2.3	1.9	1.9	3.0	2.1
post-operatoria	4.0	4.9	6.1	6.3	5.0

2. OBIETTIVI PRINCIPALI DELLE LINEE GUIDA

La linea guida è stata sviluppata a partire dalle indicazioni sulle priorità di intervento contenute nel documento del Gruppo Mammella della Commissione Oncologica Regionale (COR) del 1999 e si pone come uno strumento che mira a favorirne la realizzazione. Tali indicazioni erano focalizzate essenzialmente su aspetti organizzativi: favorire un miglior accesso alle procedure diagnostiche appropriate e riorganizzare l'erogazione del trattamento favorendo una maggiore concentrazione in strutture specialistiche multidisciplinari.
Il Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC), di cui vengono indicate all'inizio, sulla base delle evidenze e delle esperienze disponibili, la composizione, le modalità di funzionamento e i compiti, non rappresenta soltanto l'indicazione di una modalità organizzativa, ma costituisce il principale referente per l'applicazione della linea guida e il monitoraggio della qualità del trattamento.
Per ciascuna fase del percorso di cura sono stati inseriti specifici indicatori, per misurare l'applicazione delle raccomandazioni contenute nella linea guida, e sono stati proposti standard di riferimento derivati dalla letteratura o, ove possibile, dall'analisi dei dati relativi alla realtà piemontese. Tali indicatori, e soprattutto gli standard di riferimento, andranno rivalutati e discussi in relazione all'analisi dei dati relativi all'attività svolta. Rappresentano comunque elementi per la revisione e il miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, che costituisce uno degli obiettivi principali della linea guida.
L'adozione di un approccio multidisciplinare trova fondamento nel riconoscimento che solo attraverso il coinvolgimento di diverse competenze specialistiche è possibile scegliere il trattamento più appropriato per il paziente tra le diverse opzioni terapeutiche possibili.
Contemporaneamente, è necessario un parallelo investimento per favorire la partecipazione più consapevole e attiva del paziente a queste scelte. La linea guida, esplicitando gli obiettivi e documentando i possibili vantaggi e i rischi delle diverse alternative, può rappresentare uno strumento per favorire il raggiungimento di questo obiettivo, fornendo anche elementi per una migliore comunicazione con la paziente.
I principali destinatari della linea guida sono i coordinatori e gli organizzatori della rete oncologica, gli operatori coinvolti nell'assistenza delle pazienti e i medici di medicina generale. Gli obiettivi principali possono essere così sintetizzati:

- fornire a livello regionale uno strumento utile alla programmazione dell'attività dei servizi assistenziali coinvolti nella diagnosi e nel trattamento della patologia;
- favorire l'accesso di tutti i pazienti per cui vi sia un'indicazione a trattamenti integrati (chirurgia, chemio e/o radioterapia), attraverso l'attivazione di una consulenza multidisciplinare nelle diverse fasi di sviluppo della patologia;
- favorire una maggiore tempestività, appropriatezza e continuità dell'iter diagnostico e terapeutico e supportare l'attività di valutazione della qualità;
- favorire una partecipazione più consapevole e attiva delle pazienti alle scelte di trattamento.

3. METODI

3.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE

La presente linea guida ha utilizzato come base di partenza il documento elaborato dal sottogruppo della precedente COR sui tumori mammari [COR 1999].
Questo documento è stato quindi integrato consultando le migliori linee guida reperite a livello internazionale, e con una ricerca mirata della letteratura, sia su aspetti dell'assistenza non coperti dai documenti disponibili, sia per verificare l'aggiornamento delle linee guida utilizzate come riferimento.
Inoltre, nell'elaborazione delle raccomandazioni, si è tenuto conto dei dati disponibili a livello regionale (epidemiologici e di risorse) e del modello organizzativo di rete oncologica in fase di definizione.

Sono state utilizzate sia linee guida generali (che coprono l'intero iter diagnostico-terapeutico), sia linee guida specifiche per argomenti. Le linee guida sono state sottoposte ad una valutazione di qualità metodologica utilizzando i criteri AGREE ("Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation in Europe" - BIOMED project PL96-3669) da parte di due epidemiologi che hanno selezionato i documenti più validi. Ciò ha consentito di selezionare i seguenti documenti:

- SIGN: Breast Cancer in Women, Scottish Therapy Network, ottobre 1998
- CMA: Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer, Canada, febbraio 1998 (con aggiornamenti 2000-2001)
- PDQ-NCI: National Cancer Institute, Breast Cancer PDQ Statement, luglio 2001
- NZ: New Zealand Guideline on the Surgical Management of Breast Cancer, settembre 1997
- COIN 1999: Evidence based guidelines and clinical core datasets related to breast cancer, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK, 1999
- National Health and Medical Research Council (NHMR) Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. Australia, in press (2001)
- ASCO: American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: ASCO Guidelines, USA, 2001

Sono state inoltre condotte ricerche bibliografiche su:

- Cochrane Library Database of Systematic Reviews
  http://www.updateusa.com/clibpw/clib.htm
- DARE Database of Abstract of Reviews of Effectiveness
  http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm
- MEDLINE versione PUBMED **http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed**
- Ministero della Salute. Clinical Evidence (Edizione italiana). Roma, 2001

Altri documenti sul tema sono stati consultati e vengono riportati in bibliografia.

All'interno del gruppo di lavoro gli argomenti sono stati suddivisi fra i componenti del gruppo redazionale sulla base delle competenze e sono stati individuati i consulenti esterni che hanno fornito contributi specifici. Il gruppo di coordinamento, oltre alla valutazione e revisione periodica del lavoro, ha curato in particolare gli aspetti metodologici e di valutazione economico-organizzativa. Una versione iniziale della Linea Guida è stata sottoposta

sia all'attuale Commissione Oncologica sia al Gruppo Mammella della COR 1996-2000. Una versione preliminare della linea guida è stata infine sottoposta a revisione esterna, da parte di esperti appartenenti a servizi diversi nell'ambito regionale, a organi collegiali di altre professioni non coinvolte nella stesura della linea guida e ad associazioni di rappresentanza dei pazienti.

Le informazioni contenute nel documento sono state verificate per l'aggiornamento: l'ultima revisione della letteratura disponibile è stata eseguita nel maggio 2002.

3.2 METODO DI CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Uno schema molto usato per classificare le informazioni disponibili in letteratura ("livelli di evidenza", secondo la validità dei metodi degli studi) e le raccomandazioni che su di esse si basano è quello originariamente proposto dalla US Agency of Health Care Policy and Research (AHCPR, ora denominata US Agency for Health Research and Quality - AHRQ). Questo schema, riassunto nella tabella che segue, distingue le informazioni in livelli di evidenza da I a IV (con i livelli I e II ulteriormente distinti in "a" e "b") a cui corrispondono tre gradi per le raccomandazioni: "A" (raccomandazioni basate su sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate), "B" (basate su studi prospettici o retrospettivi di buona qualità), "C" (basate sull'opinione di esperti). Nonostante questo schema abbia diversi limiti, è stato scelto per questa linea guida per la semplicità e perché già utilizzato da altre linee guida prese come riferimento.

LIVELLO DI EVIDENZA		Le informazioni sono...	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
I	a	.. derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di TCR	A
	b	.. derivate da almeno un TCR ben condotto	
II	a	.. derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità	B
	b	.. derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità	
III		.. derivate da studi retrospettivi di buona qualità	
IV		.. basate unicamente su opinione di esperti	C

In ogni caso è fondamentale distinguere sul piano concettuale il grado della raccomandazione (che in questo schema misura la qualità della ricerca disponibile sull'argomento) dall'importanza della raccomandazione stessa. Esistono infatti molti aspetti, sicuramente rilevanti sul piano clinico, non ancora coperti da adeguate sperimentazioni cliniche, ed altri che, per ragioni di tipo etico o di fattibilità, non possono essere affrontati con disegni sperimentali. Nella linea guida possono pertanto esserci raccomandazioni classificate con grado "C" (ad esempio su scelte che sono così chiaramente preferibili che non sarebbe etico condurre una sperimentazione) che devono essere considerate con maggior attenzione rispetto ad altre classificate con grado "A" (ad esempio quando sono disponibili robuste revisioni sistematiche o metanalisi che confrontano due trattamenti di efficacia e sicurezza molto simili).

3.3 METODO PER LE OSSERVAZIONI ECONOMICHE ED ORGANIZZATIVE

Nel dibattito sulle modalità di produzione delle linee-guida sta emergendo un consenso diffuso circa l'opportunità di tenere conto, accanto alle evidenze scientifiche dell'efficacia clinica degli interventi, anche di considerazioni circa il consumo di risorse legato alle raccomandazioni prodotte. La scelta e la valutazione degli interventi efficaci dovrebbe cioè avvenire anche sulla base di considerazioni di tipo economico ed organizzativo. Tuttavia a livello operativo, a parte alcuni sporadici tentativi, si rileva raramente l'inclusione di criteri di economicità nel consumo di risorse tra gli elementi per l'individuazione dei servizi da erogare. A livello internazionale si registrano alcuni nuovi sforzi orientati alla produzione di LG inclusive di riferimenti espliciti alla efficacia economica delle raccomandazioni cliniche.
L'elaborazione di LG regionali sembra una occasione particolarmente adatta per tentare questo tipo di approccio, proprio in considerazione dell'aderenza alla realtà organizzativa locale cui ci si rivolge.
Le osservazioni economico - organizzative sono state formulate attraverso un'analisi per fasi successive:

a) svolgimento di una rassegna della letteratura esistente in materia di valutazioni economiche al fine disporre di un quadro di riferimento esaustivo circa gli studi realizzati e le conclusioni evidenziate negli ultimi anni a livello internazionale. A tal fine sono state consultate le banche dati Medline (PubMed) e NHS CRD database (University of York), relativamente agli anni 1999 – 2001;
b) individuazione nel testo elaborato dai clinici dei punti suscettibili di osservazioni in materia economica, sulla base delle seguenti considerazioni:
   - presenza di letteratura sull'argomento
   - parità di efficacia tra due alternative
   - segnalazione da parte del clinico stesso della rilevanza degli aspetti economici ed organizzativi;
c) per specifici aspetti evidenziati al punto b) approfondimento dell'analisi bibliografica senza limitazioni temporali. Valutazione degli studi individuati e sintesi delle conclusioni. In caso di contrasto delle conclusioni, valutazione del rigore metodologico nella conduzione dello studio e della nazionalità (preferenza per gli studi a livello europeo, per sistemi sociali e sanitari più simili a quello italiano);
d) in caso di impossibilità di evidenziare conclusioni certe dalla letteratura, tentativo di valutazione dei costi regionali, tramite l'uso di dati locali in particolare includendo:
   - tariffe regionali per ricoveri e prestazioni ambulatoriali
   - costo dei farmaci
   - dati di attività ospedaliera (fonte SDO)
   - realtà organizzativa sanitaria a livello regionale;
e) elaborazione di osservazioni in coerenza con le evidenze desunte attraverso l'analisi dei punti precedenti.

Sulla base di questo percorso metodologico, per alcune raccomandazioni sono state elaborate osservazioni economiche e/o organizzative, quale strumento per la valutazione dell'impatto sul consumo di risorse delle scelte operative.

3.4 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA

Coerentemente con l'impostazione della Rete Oncologica Regionale, finalizzata a garantire l'appropriatezza del percorso di diagnosi e cura e la continuità assistenziale, questa linea guida prende in considerazione tutto il percorso assistenziale che viene abitualmente seguito dalla paziente affetta da carcinoma della mammella, nei vari momenti (diagnosi, trattamento, follow up e palliazione dei sintomi) e nei vari luoghi (servizi sul territorio, ospedale, hospice, domicilio).
Lungo tutto il percorso si è cercato di porre attenzione ai molti aspetti che caratterizzano quest'esperienza (medici, infermieristici, psicologici, economici e organizzativi).
Ogni capitolo della linea guida comprende:

- le raccomandazioni ed il loro grado
- gli indicatori utili ai fini di valutazione
- le considerazioni economico-organizzative

La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:

A Raccomandazione di grado A.

B Raccomandazione di grado B.

C Raccomandazione di grado C.

ⓘ indicatore

→ considerazione economico-organizzativa

Le raccomandazioni sono raccolte, per una più facile lettura, nell'Appendice 1 e quindi sono confrontate con le raccomandazioni previste da alcune linee guida internazionali (Appendice 2). L'Appendice 3 raggruppa tutti gli indicatori in un'unica lista.

3.5 PROCESSO DI REVISIONE E PREVISIONE DI AGGIORNAMENTO

Sono previsti un monitoraggio della letteratura scientifica pubblicata sull'argomento ed una valutazione delle variazioni di tipo organizzativo che possano verificarsi nell'ambito regionale. Verrà effettuato un aggiornamento periodico della linea guida. Il prossimo aggiornamento del presente documento è programmato per il 2004.

3.6 IMPLEMENTAZIONE E VALUTAZIONE DI IMPATTO

Queste linee guida difficilmente potranno essere compiutamente applicate al di fuori del contesto di un gruppo specialistico multidisciplinare. Pertanto l'implementazione delle linee guida è strettamente collegata all'avvio nella Regione Piemonte dei GIC, o Unità specialistiche di diagnosi e terapia del carcinoma della mammella, come già raccomandato dalla Commissione Oncologica Regionale. I GIC adotteranno queste linee guida rendendo esplicite le integrazioni che riterranno pertinenti nella loro situazione specifica.
La valutazione dell'impatto delle linee guida comprenderà un confronto prima / dopo delle caratteristiche di struttura e di processo dei servizi di diagnosi e terapia rilevate attraverso questionario e di indicatori di qualità elaborati sull'archivio delle SDO e/o su un campione di cartelle cliniche.

3.7 MONITORAGGIO

Al fine di promuovere il processo di miglioramento della qualità dell'assistenza attraverso una piena adozione della LG, il monitoraggio degli indicatori di qualità contenuti in questo documento può essere uno strumento efficace.
Gli indicatori e gli standard di riferimento andranno rivalutati in relazione all'analisi e discussione dei risultati ottenuti.

Alcuni degli indicatori si riferiscono a caratteristiche "strutturali" dell'assistenza misurabili in aggregato: per esempio, il fatto che vengano costituiti i GIC o la loro composizione. L'unità di misura della maggior parte degli indicatori, tuttavia, è la singola paziente: essi devono essere misurati a partire da dati individuali. Tra questi vi sono indicatori difficilmente ricavabili su base routinaria, ma adatti ad essere analizzati in seguito ad opportune indagini basate su intervista. Le informazioni ricavabili dalla documentazione clinica già disponibile (cartelle cliniche) bastano invece per misurare il gruppo più numeroso di indicatori. Ciò può essere fatto su base retrospettiva e campionaria, da parte dei Poli oncologici o della Regione, oppure può essere parte di un'attività di Audit o verifica e revisione della qualità, condotta di routine dai GIC sulla base dei dati clinici correnti. Come emerge dal paragrafo 1.4, il monitoraggio dell'attività è di per sé un elemento di qualità richiesto ai GIC. Perché ciò sia fattibile occorre che l'attività di audit sia inserita nella routine di gestione clinica delle pazienti [Cataliotti 1998, Piccart 2001] e, soprattutto, goda del consenso e sia supportata dalla motivazione dagli operatori.

Dal 1995 entro il Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa) e la FONCaM è in atto, con il coordinamento del CPO-Piemonte e il co-finanziamento della Commissione Europea (progetto "Europa Contro il Cancro"), un progetto di valutazione di qualità del trattamento chirurgico che si sta ora estendendo alla diagnosi e alla terapia complementare e adiuvante. E' stato prodotto un sistema informatico di monitoraggio, denominato SQTM (Scheda computerizzata sulla Qualità del Trattamento del carcinoma Mammario) [European Guidelines 2001] che verrà adattato a queste linee guida regionali e reso disponibile a tutti i GIC piemontesi. Esso è organizzato in modo tale da rendere l'utilizzo il più possibile agevole (emissione di referti clinici, inserimento in rete locale). L'utilizzo di SQTM dovrebbe favorire anche l'adozione delle codifiche raccomandate in questo documento per la refertazione di esami strumentali e per quella istopatologica.

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

1.1 UNITA' DI SENOLOGIA

La complessità che caratterizza il percorso di diagnosi e cura della paziente affetta da tumore della mammella richiede il coinvolgimento di una pluralità di figure specialistiche, con specifica formazione nella cura del carcinoma mammario, che lavorino insieme in modo coordinato.
In letteratura vi sono evidenze circa la maggiore sopravvivenza a 5 anni delle pazienti trattate presso servizi specialistici di senologia [Roohan 1998]. La specializzazione dei partecipanti ad un gruppo multidisciplinare deve essere definita sia rispetto alla qualificazione professionale, sia in termini di attività svolta (numero di casi trattati), sia rispetto al tempo dedicato alla patologia (anni di pratica) [Hebert-Croteau 2000].
L'organizzazione di unità di senologia, in relazione alla riorganizzazione della rete oncologica regionale piemontese, si configura come un Gruppo Interdisciplinare di Cura (GIC) specialistico per il carcinoma della mammella. In tal senso l'attività svolta dal GIC si avvale, quando possibile, del Patient Service e della rete di servizi ad esso afferenti. Le unità di senologia devono operare sul territorio in modo coordinato con la rete di unità operative radiologiche dedicate e con l'attività di screening da essi espletata.

B **La paziente affetta da neoplasia mammaria dovrebbe essere gestita in tutte le fasi del trattamento da un Gruppo Interdisciplinare di Cure di senologia, costituito da operatori con un adeguato livello di formazione.**

ⓘ
- Costituzione formale del GIC a livello dei Poli oncologici e individuazione dei responsabili
- Percentuale di nuovi casi diagnosticati in unità dedicate sul totale dei nuovi casi insorti nella popolazione

1.2 MEMBRI DEL GIC

Nella sede del GIC di senologia devono essere presenti almeno il Servizio di Chirurgia, il Servizio di Radiologia o di Senologia Diagnostica e quello di Anatomia Patologica. Il GIC infatti dovrebbe essere collocato presso strutture in grado di garantire la presenza della maggior parte o almeno dei principali specialisti coinvolti, al fine facilitare i contatti, minimizzare i processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti alla paziente e ad altre figure professionali non presenti in sede.

C

Costituenti ottimali del GIC sono:
- **chirurgo**
- **radiologo**
- **anatomopatologo**
- **oncologo**
- **radioterapista**
- **tecnici di radiologia**
- **psicologo**
- **personale infermieristico**
- **chirurgo plastico**
- **fisiatra e terapista della riabilitazione.**

Tra questi specialisti, alcuni (chirurgo plastico, oncologo, radioterapista, psicologo, fisiatra e terapista della riabilitazione) possono essere disponibili anche come consulenti esterni e quindi operare in diverse strutture. Inoltre, è opportuna la consulenza di un epidemiologo, a cui il GIC possa fare riferimento per l'implementazione delle linee guida, la conduzione di studi clinici e il monitoraggio dei dati.
E', inoltre, dimostrata l'importanza dell'infermiere specializzato, in tutte le fasi dell'attività del GIC, per il miglioramento della qualità della vita delle pazienti [Ritz 2000].

C

Per garantire elevati livelli di qualificazione e l'efficienza della struttura, la quota di tempo dedicata da ciascun specialista alla senologia rispetto a quella professionale globale deve essere chiaramente definita presso ogni GIC.

Per assicurare un buon funzionamento dell'attività del GIC deve essere individuato un responsabile, deve essere disponibile personale di segreteria e, per il monitoraggio dell'attività, personale addetto alla gestione dei dati.

Il GIC inoltre deve mantenere uno stretto contatto con le altre figure coinvolte nel trattamento delle pazienti:
- il medico di medicina generale (MMG), il personale infermieristico per l'assistenza sul territorio, l'assistente sociale, i servizi tipo hospice, ecc.;
- Unità Operative per le Cure Palliative (UOCP), composto da personale infermieristico, medici esperti nel trattamento antalgico e nel supporto psicologico, assistente sociale, ecc.;
- consulente genetico.

In ogni fase del trattamento, alla paziente deve essere comunicato a quale membro del GIC deve riferirsi, cioè chi l'ha attualmente in cura (es.: chirurgo, quindi oncologo, ecc.). Quando possibile è opportuno assicurare la continuità del rapporto tra la paziente e il suo medico di fiducia.

1.3 OBIETTIVI DEL GIC

Obiettivi del GIC sono:
- assicurare nella diagnosi e nella cura dei tumori della mammella un servizio efficiente e di alta qualità, in coerenza con le linee guida condivise a livello regionale;
- monitorare i livelli di qualità dell'assistenza prestata;
- assicurare la continuità ed il coordinamento del servizio erogato.

- Verifica periodica degli indicatori proposti a livello regionale

1.4 ATTIVITÀ DEL GIC

INCONTRI PER LA DISCUSSIONE DEI CASI. Per garantire una collaborazione attiva e continuativa tra i componenti del gruppo, deve essere previsto almeno un incontro settimanale per la discussione di tutti i casi clinici, in ciascuna fase della malattia (anche al termine dell'iter diagnostico, durante la fase di follow-up e in occasione di recidive o complicanze).

- Frequenza degli incontri svolti per la discussione dei casi

INCONTRI PERIODICI A CARATTERE SCIENTIFICO. Il GIC deve svolgere incontri periodici a carattere scientifico per l'aggiornamento dei protocolli diagnostico-terapeutici e per il recepimento dei documenti di consenso, elaborati a livello regionale alla luce delle nuove evidenze scientifiche. In tale ambito le linee guida regionali devono trovare piena attuazione e ricevere eventuali proposte di aggiornamento.

MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ. L'attività del GIC deve essere sottoposta a monitoraggio continuo dell'attività e periodicamente valutata attraverso l'uso di indicatori della qualità del servizio definiti a livello regionale.

- Produzione periodica da parte del GIC di un rapporto con i propri indicatori

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE. Il GIC deve impegnarsi nell'attività di formazione continua degli specialisti che lo compongono e degli operatori che intendano occuparsi di carcinoma mammario.

ATTIVITÀ DI RICERCA. Il GIC deve essere coinvolto nella pianificazione o nella partecipazione di studi clinici e verificare la corretta applicazione dei protocolli.

La struttura organizzativa del GIC, le modalità di accesso, i recapiti dei responsabili, la descrizione delle principali procedure diagnostiche e terapeutiche dovrebbero essere disponibili attraverso documenti scritti accessibili alla paziente e alle altre figure coinvolte nel processo di cura. Al momento della dimissione deve essere fornita alla paziente documentazione adeguata dell'iter diagnostico-terapeutico e delle motivazioni che l'hanno sostenuto, indirizzata alla paziente stessa, al MMG e ai servizi di supporto, nonché lo schema di follow-up.

1.5 ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI

La dimensione della casistica trattata da un centro, valutata in numerosi studi, appare un fattore influente il processo di cura, la possibilità di un intervento chirurgico conservativo ed, in alcuni casi, anche la sopravvivenza. Tuttavia un valore soglia non sembra essere identificato in modo univoco dalla letteratura.

Il Clinical Outcomes Group [NHS Executive 1996] raccomanda un numero di almeno 100 nuovi casi per anno; si tratta tuttavia di una stima dichiaratamente arbitraria, supportata da alcune considerazioni, tra cui:

- evidenze di riduzione della mortalità per pazienti trattati da chirurghi con un volume di almeno 30 interventi/anno;
- necessità di garantire al GIC un carico di lavoro superiore a 2 nuovi casi alla settimana per rendere efficace l'attività e costo efficace la sua formazione, considerato il carattere specialistico e di alta specializzazione del personale che lo compone.

Il protocollo EUSOMA prevede, sulla base dello stesso tipo di considerazioni, almeno 150 nuovi casi all'anno [EUSOMA 2000].

Un documento del Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico raccomanda almeno 100 casi ma afferma che il volume ottimale per le Unità di tipo centrale debba essere superiore a 300 casi all'anno [Mano 2001].

C **Ogni GIC di senologia dovrebbe trattare almeno 150 nuovi casi all'anno.**

- Numero di nuovi casi gestiti annualmente dal GIC

L'impatto economico derivante dalla strutturazione di GIC di senologia dovrebbe essere valutato rispetto alla attuale organizzazione del servizio, tenendo conto delle seguenti osservazioni:

- la maggior parte dei costi dovrebbe interessare la riorganizzazione dei servizi esistenti, piuttosto che la predisposizione di nuove risorse;
- si determina un aumento del tempo medico dedicato agli incontri periodici di scambio informativo e per garantire l'attività continuativa di audit;
- la strutturazione ed il mantenimento del sistema informativo per la condivisione delle informazioni relative ai pazienti e per il monitoraggio dell'attività rappresenta un costo aggiuntivo;
- la gestione del paziente secondo i percorsi previsti dalle linee guida dovrebbe essere più efficiente e garantire un più razionale consumo delle risorse sanitarie (es. riduzione duplicazione esami);
- l'attività di formazione, nel lungo periodo, dovrebbe essere produttiva di un uso più razionale delle risorse e di migliori esiti clinici;
- l'ubicazione del GIC in ambulatori plurispecialistici presso unica sede accresce l'accessibilità del servizio e riduce i tempi e i costi di spostamento del paziente.

L'attività svolta da un GIC di senologia, essendo altamente specialistica, è economicamente onerosa. Per assicurare l'efficienza produttiva è auspicabile erogare un livello di attività che, a partire dalle esigenze legate alla efficacia e alla accessibilità dell'assistenza, consenta una minimizzazione dei costi medi.

1.6 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Il MMG ha un ruolo importante nel:

1. promuovere la diagnosi precoce;
2. indirizzare allo specialista le pazienti sintomatiche;
3. offrire un punto di riferimento alla paziente in ogni momento della malattia.

Le condizioni che richiedono la consulenza specialistica, presso l'unità di senologia, sono elencate di seguito:

a. la presenza di un nodulo mammario, in particolare:
   - ogni nuovo nodulo percepibile,
   - un nodulo nuovo in una mammella con nodularità preesistente,
   - una nodularità asimmetrica che persiste dopo le mestruazioni,
   - ascesso o processo infiammatorio che persiste dopo trattamento antibiotico appropriato,
   - cisti ricorrente;

b. la comparsa di dolore, soprattutto se:
   - è associato ad un nodulo,
   - è intrattabile ed interferisce con le attività quotidiane o con il sonno,
   - è unilaterale, persistente in donne in postmenopausa;

c. secrezioni dal capezzolo, soprattutto se:
   - la donna ha 50 o più anni,
   - la donna ha meno di 50 anni ma il secreto presenta tracce di sangue, o è bilaterale e importante o è persistente da un singolo dotto;

d. retrazione, distorsione, eczema del capezzolo;

e. cambiamento del profilo cutaneo.

C **Al MMG devono essere fornite accurate informazioni circa il funzionamento, la composizione e le modalità di accesso della unità diagnostica e del GIC di senologia, per poter indirizzare opportunamente la paziente.**

C **Il MMG, fatto salvo il consenso della paziente, deve essere tenuto al corrente dell'informazione data alla paziente e ai suoi parenti.**

→ Nell'ambito della strutturazione dei servizi specialistici rivolti alle pazienti con tumore della mammella, adeguate risorse devono essere dedicate all'informazione e alla formazione rivolta ai medici di medicina generale circa l'organizzazione ed il funzionamento dei servizi.

2. COMUNICAZIONE CON LA PAZIENTE

In ogni fase descritta da queste linee guida, la paziente (e i parenti, previo consenso della paziente stessa) devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita, così da poter partecipare attivamente alle decisioni per il trattamento della malattia [O'Connor 2001].
Una buona comunicazione fra paziente e medico non solo riduce l'ansia immediata, ma garantisce un maggior benessere psicologico nei mesi successivi. La paziente deve avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitele. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura la paziente in ognuna delle singole fasi e devono essere adattate alla psicologia della paziente. In alcune fasi può essere necessario un supporto psicologico, offerto sia in ambiente ospedaliero che a domicilio, per la paziente stessa e per i suoi familiari. Esso infatti migliora le condizioni di vita della paziente, riducendo l'intensità dei sintomi [Devine 1995].
Un adeguato rapporto della paziente col personale infermieristico è altrettanto importante. Nelle neoplasie mammarie è infatti dimostrata l'importanza del ruolo dell'infermiere professionale nel supporto emotivo in ogni fase della malattia [Palsson, 1995].
Occorre assicurarsi che anche pazienti che non hanno una buona conoscenza della nostra lingua (comunitarie o extracomunitarie), o un livello di istruzione modesto, abbiano compreso appieno le informazioni e partecipino attivamente alle decisioni.

C **La paziente deve ricevere da parte del medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.**

ⓘ
- Livello di soddisfazione della paziente rispetto alle informazioni ottenute dal personale sanitario
- Percentuale di pazienti che richiedono un colloquio supplementare

A **Si raccomanda una particolare attenzione agli aspetti psicologici della cura a questo tipo di paziente, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti che ricevono appoggio psicologico

Il processo di comunicazione può essere fonte di stress per il personale medico e infermieristico, e può essere utile fornire loro una formazione adeguata.

C **In assenza di specifica formazione, sono opportuni corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.**

ⓘ
- Partecipazione del personale sanitario a corsi di formazione sul problema della comunicazione col paziente

2.1 CONSENSO INFORMATO

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato. Il medico che richiede il consenso deve conoscere a fondo il problema ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda. Devono essere fornite informazioni su: aspetti tecnici su manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze. La paziente deve essere sempre coinvolta attivamente nelle scelte. L'utilizzo di particolari mezzi (opuscoli, audiovisivi) può essere utile per alcune pazienti, ma negativo per quelle con una cattiva prognosi.
Secondo il Codice di Deontologia Medica del 1998 il corretto utilizzo del consenso informato ha una duplice funzione:

- mira a preservare il malato dal rischio di veder violato il proprio diritto all'autodeterminazione;
- può servire inoltre a tutelare il medico in caso di disputa legale successiva a eventuali danni derivanti alla paziente dalle procedure applicate.

Il momento della raccolta del consenso informato deve essere un'opportunità di reale comunicazione e confronto con la paziente.
Per essere giuridicamente valido, il consenso informato deve essere:

- personale;
- dato da persona specificamente capace di consentire;
- informato;
- attuale;
- libero e spontaneo;
- concernere un bene disponibile;
- manifesto;
- gratuitamente fornito.

C **Ad ogni paziente deve essere richiesto un consenso informato; il medico che richiede il consenso deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente la paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda.**

Principali momenti del percorso di diagnosi e cura in cui la paziente deve ricevere un'adeguata informazione:

- prima della manifestazione di eventuali sintomi, ai fini di una diagnosi precoce;
- da parte del MMG al momento dell'accesso al servizio, al momento della prescrizione di esami diagnostici, e al momento dell'invio al GIC;
- durante la fase investigativa, sia diagnostica che di stadiazione, rispetto agli esami prescritti;
- al momento della comunicazione della diagnosi;
- rispetto alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze e alla possibilità di ricostruzione mediante chirurgia plastica;
- al momento dell'impostazione del follow up e durante lo stesso;
- in fase avanzata, con particolare attenzione alla comunicazione dei problemi che possono accompagnare tale fase e sulle loro possibili soluzioni.

Il consenso informato deve essere utilizzato non solo come atto tecnico e legale, ma anche come reale strumento informativo per il paziente, con attenzione alle esigenze emotive e psicologiche della paziente e dei suoi famigliari. Tale obiettivo richiede una maggiore dedizione di tempo medico e infermieristico ed un adeguato supporto psicologico. Investimenti specifici per questo ambito sono:

- aumento tempo medico e del personale infermieristico dedicato alla comunicazione con paziente/familiari;
- produzione di materiale informativo (testi, audiovisivi, incontri, etc.);
- individuazione di spazi dedicati che facilitino la comunicazione e garantiscano la privacy;
- realizzazione di corsi di formazione al personale (infermieristico e medico) finalizzati alla comunicazione con la paziente;
- strutturazione di un servizio di supporto psicologico nelle diverse fasi evolutive della patologia, attraverso l'impiego di psicologi specificamente formati e specializzati;
- strutturazione di un sistema di monitoraggio e valutazione del raggiungimento degli obiettivi di informazione.

2.2 ATTIVITA' NON PROFIT

Nella Regione Piemonte sono attive alcune associazioni di volontariato dedicate al supporto pratico e psicologico alle pazienti affette da carcinoma mammario e alle loro famiglie. Le pazienti possono rivolgersi alle diverse associazioni per avere conoscenza approfondita dei propri diritti ed eventuale supporto. Alcune associazioni inoltre operano presso le strutture assistenziali e al domicilio dei malati, per lo più in fase avanzata di malattia, assicurando la presenza di una persona disponibile per ogni necessità pratica del malato e della sua famiglia.

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE

Una parte preponderante della diagnostica oncologica mammaria è attualmente di tipo preventivo e si basa sull'effettuazione periodica della mammografia su tutta la popolazione femminile (screening), entro determinate fasce di età, secondo protocolli internazionali, recepiti dalla Commissione Oncologica Nazionale e già realizzati da alcune regioni italiane. La Regione Piemonte ha previsto dal 1996 un progetto regionale di screening mammografico, oggi attivato in tutta la Regione ed a regime in alcune realtà, tra cui Torino.

Queste linee guida non prendono in considerazione i protocolli propri dello screening di primo livello. Tuttavia, una volta identificata con un esame preventivo una possibile o sospetta lesione neoplastica, il processo diagnostico che ne consegue si sovrappone come modalità a quello previsto per la valutazione di alterazioni sintomatiche. Pertanto, le considerazioni che seguono si applicano alla gestione di problemi diagnostici originati da sintomi o segni clinici, come pure da esami preventivi con esito positivo.

Un processo diagnostico prolungato nel tempo costituisce un rischio per la paziente e un inutile carico emotivo. La diagnosi dovrebbe, quindi, essere posta rapidamente e possibilmente presso una stessa unità dedicata in grado di effettuare tutte le procedure diagnostiche necessarie.

C **Le fasi di accertamento diagnostico dovrebbero essere completate nel minor tempo possibile (tendenzialmente entro 15 giorni) poiché generano ansia nella paziente in attesa del risultato.**

ⓘ
- Tempo intercorso tra il primo controllo ed il completamento delle fasi di accertamento diagnostico (obiettivo: ≥ 80% entro 15 gg)

→ In base alla rilevazione effettuata dalla Regione circa i tempi di attesa dell'attività ambulatoriale, nel primo semestre dell'anno 2001 i giorni di attesa per una mammografia, al di fuori dei programmi di screening, sono stati in media pari a 57, con grande variabilità tra le singole ASL (da 7 a 197 giorni). Al di fuori di eventuali canali preferenziali per le urgenze (formalizzati e non), il raggiungimento della tempistica prevista dalla raccomandazione in alcune realtà operative potrebbe pertanto essere compromesso. Si rende certamente necessario uno sforzo per incrementare le risorse disponibili o ottimizzare l'utilizzo di quelle disponibili.

In Europa è condivisa l'idea che le attività diagnostiche moderne siano costituite da attività multidisciplinari complesse [Perry 2000].

C **E' consigliabile che le varie procedure diagnostiche siano eseguite il più possibile nell'ambito di unità operative radiologiche dedicate (coordinate con un GIC), che prevedano la disponibilità di collaborazioni multidisciplinari.**

ⓘ
- Percentuale di nuovi casi di carcinoma mammario diagnosticati in unità dedicate sul totale dei nuovi casi insorti nella popolazione

Vi sono chiare prove che il "triplo esame" garantisce diagnosi più affidabili rispetto a iter meno completi. Esso comprende l'esame clinico, gli esami di diagnostica per immagini e il pre-

lievo con ago (esame citologico o istologico). Lo scopo del “triplo esame” è quello di evitare, per quanto possibile, biopsie chirurgiche su lesioni benigne e di far giungere la maggior parte dei cancri all’intervento con una diagnosi sufficientemente certa da poter pianificare nel modo migliore l’approccio terapeutico.
La presenza di un solo test negativo non è in grado di escludere la presenza di una lesione maligna, quando uno degli altri test è sospetto o positivo.

B **In presenza di segni clinici, l’iter diagnostico dovrebbe essere condotto secondo lo schema del “triplo esame”.**

- Percentuale di pazienti che effettuano l’approfondimento diagnostico preoperatorio secondo lo schema del “triplo esame”
- Percentuale di lesioni maligne operate con diagnosi citologica o istologica preoperatoria (obiettivo desiderabile: >90%; accettabile ≥70%)

3.1 ESAME OBIETTIVO

L’esame obiettivo costituisce il primo passo nella valutazione delle pazienti sintomatiche. Per la sua scarsa specificità e per la limitata sensibilità nelle forme di piccole dimensioni, l'esame clinico risulta di scarsa utilità nella diagnosi precoce dei tumori.
I risultati della palpazione manuale migliorano con l’esperienza dell’esaminatore. Un nodulo clinicamente sospetto richiede sempre ulteriori accertamenti.

3.2 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L’esame di riferimento per la diagnostica per immagini in senologia è la mammografia, che ha valore sia di esame per la diagnosi preventiva in pazienti asintomatiche, sia di studio in pazienti sintomatiche [GISMa 2001]. E' dimostrato da prove convincenti, derivanti anche da trial randomizzati, che il trattamento precoce dei casi identificati mediante screening mammografico sia efficace nel diminuire la mortalità per cancro della mammella (Working Group dell’International Agency for Research on Cancer, WHO, 5-12 Marzo 2002). La mammografia è la tecnica morfologica che permette l’esplorazione delle mammelle in tutta la loro completezza ed è l’esame più affidabile per lesioni di diametro inferiore a 2 cm; nelle lesioni palpabili la sensibilità scende all’82% soprattutto se la paziente è in premenopausa; la sua accuratezza si riduce anche quando la componente adiposa è poco rappresentata: in questi casi può risultare particolarmente utile l’integrazione con l’esame clinico e l’esecuzione di ecografia.
Per una corretta valutazione dei risultati è opportuno che le conclusioni diagnostiche della mammografia siano classificate in 5 classi secondo le indicazioni internazionali [European Guidelines 2001; BI-RADS 1998; FONCaM 2001].
La mammografia andrebbe eseguita nei casi di sospetta neoplasia anche quando gli altri test forniscono una diagnosi pressoché sicura, per la possibilità di definire meglio l’estensione della lesione e la eventuale presenza di lesioni satelliti o concomitanti in altri quadranti o controlateralmente.

B **Le pazienti con sospetta neoplasia mammaria devono essere sottoposte a mammografia bilaterale.**

ⓘ • Percentuale di pazienti con sospetta neoplasia sottoposte a mammografia bilaterale

Nella diagnosi di neoplasie mammarie l'ecografia costituisce un'indagine di seconda istanza per l'approfondimento diagnostico di lesioni mammarie che persistono dubbie.

B **L'ecografia, in particolare nelle donne sopra i 40 anni, non può essere utilizzata come unico esame, tanto meno in contesti di tipo preventivo (donna asintomatica), mentre ha un ruolo centrale in tutte le situazioni di approfondimento mirato.**

B **Nelle pazienti sotto i 40 anni di età l'ecografia può sostituire la mammografia nella maggior parte dei casi.**

Sull'utilizzo di altre metodiche di diagnosi per immagini le prove scientifiche sono scarse. Le maggiori potenzialità di utilizzo si prefigurano per la risonanza magnetica, per la quale sono in corso di definizione i possibili impieghi routinari, che potrebbero riguardare: mammelle con protesi, stadiazione preoperatoria (specie in casi di sospetta multicentricità), ricerca di lesioni mammarie occulte con evidenza di localizzazioni secondarie, monitoraggio della risposta a chemioterapia neoadiuvante. Attualmente le prove disponibili non possono essere considerate conclusive. Per quanto riguarda la stadiazione preoperatoria e la ricerca di lesioni mammarie occulte, si sottolinea che risultati molto soddisfacenti sono ottenibili con l'impiego metodico delle possibilità tecnologiche offerte dalla mammografia moderna, mediante radiogrammi panoramici realizzati con la tecnica dell'ingrandimento diretto con microfuoco.

C **Risonanza magnetica, tomografia ad emissione di positroni e scintigrafia mammaria non devono essere usate come strumenti nella valutazione diagnostica di routine della mammella.**

ⓘ • Percentuale di pazienti sottoposte a RMN / tomografia ad emissione di positroni / scintigrafia mammaria al di fuori di studi clinici controllati

→ L'utilizzo di procedure diagnostiche ad elevato costo (RMN, scintigrafia, etc.) esclusivamente in ambito sperimentale consente una riduzione dei costi della fase diagnostica, a favore di un maggior investimento per il miglioramento dell'organizzazione del servizio, con particolare riguardo alla specializzazione e al coordinamento con gli altri servizi coinvolti.

3.3 PRELIEVO CON AGO

L'esecuzione di agoaspirato con valutazione citologica della lesione costituisce l'ultimo passaggio del triplo test.
Se i risultati ottenuti dal triplice approccio sono concordanti, nelle lesioni palpabili esso garantisce un'accuratezza diagnostica superiore al 99%, vale a dire pari a quella dell'esame istologico estemporaneo in corso di intervento chirurgico [Ballo 1996, Vetto 1995].
In caso di lesioni non palpabili, oggetto di diagnosi in programmi di screening, sono defi-

niti a livello europeo gli standard cui è necessario che i servizi di diagnostica si adeguino per poter utilizzare il prelievo con ago [European Guidelines 2001]. Utilizzando le corrette metodiche di guida del prelievo è possibile ottenere un basso livello di inadeguati (<10%) e un buon valore predittivo positivo (98%).
L'agoaspirato è assai meno invasivo e meno costoso rispetto ad altre metodiche di prelievo. Esso richiede un buon livello di collaborazione fra patologo e radiologo (vedi anche cap. 5 Anatomia Patologica).

B **Ove venga posta l'indicazione al prelievo, la metodica da usare in prima istanza dovrebbe essere la citologia percutanea (CP) guidata mediante aspirazione con ago sottile.**

- Percentuale di prelievi con ago inadeguati (<10%)

Il prelievo per via percutanea di un frammento di tessuto mediante ago, agobiopsia o biopsia percutanea (BP), permette l'analisi di tipo istologico della lesione. Normalmente costituisce indagine di seconda scelta dopo l'agoaspirato, essendo più invasivo e costoso. Ciò vale anche per i sistemi di biopsia percutanea più sofisticati (procedure "vacuum assisted"), che pur consentendo prelievi nettamente più ricchi in termini di materiale diagnostico, comportano maggiore invasività e costi nettamente superiori.

C **L'agobiopsia con aghi di grosso calibro (BP o "core-biopsy") deve essere riservata ai casi rimasti senza risposta diagnostica precisa (atipie, inadeguati, discrepanza tra radiologo e patologo) ed ai casi nei quali sono indispensabili informazioni che la citologia non può dare (invasività).**

C **L'uso in prima istanza della BP potrebbe essere preso in considerazione in presenza di lesioni nodulari solide probabilmente benigne (spesso ipocellulari), in lesioni stellate di piccole dimensioni (solo quando se ne ritiene molto probabile la natura maligna), e nei gruppi di calcificazioni di piccole dimensioni.**

Se il referto è sospetto, la verifica chirurgica è indispensabile (vedi biopsie escissionali nel cap. 4 Trattamento Chirurgico).

→ Il prelievo con ago nei casi opportuni, grazie alla riduzione del numero di biopsie chirurgiche su lesioni benigne, può determinare un considerevole risparmio dei costi della fase diagnostica.

In tutti i casi di lesione non palpabile i prelievi percutanei vanno guidati o con ecografia o con stereotassi mammografica.

Anche nelle lesioni palpabili un prelievo guidato con ecografia è di regola preferibile ad un prelievo a mano libera, in quanto offre la possibilità di identificare in modo più accurato la zona più significativa per il prelievo, in genere situata alla periferia della lesione identificabile. I vantaggi dell'ecografia sono rappresentati dalla visualizzazione in diretta dell'ago durante le fasi del prelievo con conseguente miglior controllo dello stesso, dalla maggior rapidità della procedura, dalla posizione di minor disagio per la paziente rispetto alle procedure con guida mammografica, che richiedono la compressione della mammella. Per quanto riguarda i reperimenti preoperatori, si sottolinea che la posizione della paziente sul lettino eco-

grafico è pressoché sovrapponibile a quella sul lettino operatorio, per cui l'introduzione del repere può essere particolarmente accurata, con minimo tragitto cute-lesione.
La guida radiostereotassica dovrebbe essere riservata ai casi in cui la lesione non è sicuramente riconoscibile in ecografia (più frequentemente piccoli focolai di microcalcificazioni).

B **L'ecografia dovrebbe essere la metodica di prima scelta per l'effettuazione di prelievi con guida e di procedure di reperimento preoperatorio.**

ⓘ • Rapporto tra numero di prelievi ecoguidati e prelievi con guida radiostereotassica

→ La biopsia radiostereotassica richiede un ingente investimento per la strumentazione necessaria; è pertanto auspicabile un'adeguata programmazione per una centralizzazione dei servizi che permetta di ottenere economie di scala nell'utilizzo della tecnologia.

3.4 BIOPSIA ESCISSIONALE O TUMORECTOMIA

Quando la probabilità di cancro è molto elevata in base all'immagine radiologica, l'agoaspirazione con ago sottile e l'agobiopsia possono essere omesse, procedendo direttamente alla biopsia chirurgica o escissionale. La scelta dipende anche dall'esperienza del singolo centro in procedure meno invasive e dalla necessità di ottenere una diagnosi certa con il minor numero di manovre possibile (vedi cap. 4 Trattamento chirugico).

3.5 UTILIZZO DEI MARKER TUMORALI

Per quanto riguarda i marker tumorali sierologici (CEA, CA 15.3, MCA, etc.), nessuno di quelli attualmente disponibili si è dimostrato sufficientemente accurato, essendo basse sia la sensibilità, sia la specificità.

B **La valutazione dei marker sierologici tumorali non deve essere eseguita.**

ⓘ • Numero medio di marker tumorali eseguiti durante la fase diagnostica

3.6 STADIAZIONE

L'impiego degli esami per la stadiazione della malattia è indicato in presenza di sintomi o segni clinici che pongano il fondato sospetto di metastasi. L'impiego degli stessi nella ricerca preoperatoria di metastasi precliniche e asintomatiche non appare strettamente necessario per i ridotti benefici e gli elevati costi sia economici, sia in termini di falsa positività non sempre rimediabili in fase diagnostica.

C **Le pazienti operabili, prive di sintomatologia metastatica, non devono essere sottoposte ad esami di stadiazione.**

C **Le pazienti con neoplasia più avanzata devono essere sottoposte a esami di stadiazione solo quando questo possa influire sulle scelte di trattamento.**

- Percentuale di esami di stadiazione con esito negativo

Se il protocollo standard per la stadiazione delle pazienti asintomatiche esclude la radiografia toracica, la scintigrafia ossea e l'ecografia epatica, è possibile realizzare un risparmio di circa 170 € per paziente, oltre ad un più appropriato utilizzo dei servizi che erogano queste prestazioni.

4. TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il cancro della mammella rappresenta un insieme di malattie diverse per modalità di presentazione, comportamento clinico ed esito. Le modalità di diagnosi e di terapia devono tenere conto di questa eterogeneità. Le lesioni invasive e in situ verranno trattate nel medesimo capitolo.
Il trattamento del tumore della mammella può quindi richiedere la chirurgia, la radioterapia, la terapia adiuvante sistemica o una combinazione di queste (vedi cap. 1 Organizzazione dei Servizi).

4.1 CHIRURGIA SULLA MAMMELLA

4.1.1 TUMORECTOMIA. Nei casi in cui non sia stato possibile ottenere una diagnosi preoperatoria la tumorectomia deve essere eseguita, poiché essa costituisce un atto diagnostico ed al tempo stesso terapeutico, proponendosi la rimozione completa della lesione.

Le biopsie escissionali dovrebbero essere infatti condotte come se la diagnosi di carcinoma fosse certa, pur ponendo attenzione agli esiti estetici, evitando, se possibile, un secondo intervento. Ove, invece, si rendesse necessario un secondo intervento, la corretta localizzazione sarebbe complicata dalla reazione stromale e dall'ematoma, rendendo più difficile l'esame istopatologico e il raggiungimento di una completa escissione.

C **La tumorectomia eseguita in pazienti prive di diagnosi preoperatoria deve essere condotta proponendosi di rimuovere interamente la lesione e di ottenere margini liberi e buoni risultati estetici.**

- Percentuale di biopsie escissionali su lesioni non palpabili eseguite correttamente (non fallite) (obiettivo: ≥ 95%)

4.1.2 PRINCIPI GENERALI. Nei casi in cui la diagnosi citoistologica sia stata posta mediante prelievo con ago, la decisione finale sul trattamento dovrebbe essere presa solo dopo l'esame del referto istopatologico completo (vedi Appendice 4) e l'intervento eseguito con la minore attesa possibile da parte della paziente.

C **L'intervento dovrebbe aver luogo entro quattro settimane dalla prescrizione chirurgica.**

- Percentuale di interventi effettuati entro quattro settimane dalla prescrizione chirurgica (obiettivo: ≥ 80%)

Per ottenere la rimozione della lesioni in toto è necessario un buon livello di collaborazione fra chirurgo, radiologo e anatomopatologo.

Il radiologo deve assicurare un'appropriata localizzazione preoperatoria della lesione, con carbone o ago o radionuclidi (ecoguidata o su guida mammografica). Inoltre deve effettuare la radiografia in due proiezioni del pezzo operatorio, comunicando il risultato al chirurgo pri-

ma che la breccia operatoria venga chiusa e fornendo successivamente un referto scritto. La radiografia del pezzo operatorio potrebbe essere consigliata anche nel caso di interventi conservativi su lesioni palpabili, per una più accurata definizione dei limiti della lesione principale e di eventuali lesioni associate. Può risultare utile l'impiego del sistema Faxitron che garantisce ottime immagini radiografiche (anche con ingrandimento) dei campioni chirurgici. La refertazione della procedura dovrebbe includere informazioni sulla presenza della lesione (o delle lesioni) nel pezzo asportato, la sua posizione relativamente ai margini e rispetto ai punti di repere applicati dal chirurgo.
L'intervento chirurgico per i CDIS, nel caso che la radiografia del pezzo non abbia chiaramente dimostrato di contenere tutte le calcificazioni, dovrebbe essere seguito da mammografia della mammella interessata non appena le condizioni di guarigione della ferita lo consentano (in genere 2-4 mesi).
Per gli aspetti di collaborazione con l'anatomopatologo si veda il cap. 5 Anatomia Patologica.

4.1.3 TECNICHE CHIRURGICHE. Alcuni studi randomizzati e controllati hanno analizzato i risultati di approcci chirurgici diversi, confrontando gli esiti di mastectomia con quelli di chirurgia conservativa, con o senza radioterapia, in pazienti con carcinoma mammario di I o II stadio [Van Dongen 2000, Veronesi 1995].
Lo studio dotato di maggiore potenza statistica ha evidenziato, dopo un follow up di 12 anni, che la mastectomia e la chirurgia conservativa associata a radioterapia comportano un rischio di recidiva e una sopravvivenza libera da malattia analoghi, mentre è evidente un maggior rischio di recidiva locale quando non venga associata la radioterapia all'intervento conservativo (10% nelle pazienti sottoposte a BCS+RT verso il 39% nelle pazienti sottoposte a sola BCS, dopo un follow up di otto anni).
Tutti gli studi disponibili concordano sui risultati del confronto fra mastectomia vs chirurgia conservativa + radioterapia, segnalando per entrambi gli approcci recidive o seconde neoplasie omolaterali nel 3-11% dei casi con periodi di follow up compresi fra i 6 e i 15 anni (le considerazioni sul trattamento radioterapico in associazione alla chirurgia conservativa vengono affrontati nel cap. 7 Radioterapia).
La scelta tra la chirurgia conservativa e non conservativa dipende, comunque, dalle dimensioni della neoplasia, dall'istotipo, dall'età del soggetto e dalle sue condizioni generali e dovrebbe essere effettuata con la paziente dopo avere reso noti i vantaggi e gli svantaggi di entrambe le procedure [Irvig 1997].
I principali vantaggi della chirurgia conservativa sono i migliori esiti estetici e la migliore conservazione dell'immagine corporea [Moyer 1997].
Le controindicazioni sono: la presenza di lesioni estese e multicentriche, quali quelle documentate da microcalcificazioni maligne visibili alla mammografia ed estese a più quadranti della mammella; il non poter assicurare margini liberi; controindicazioni alla radioterapia come difetti fisici, gravidanza o precedenti irradiazioni della mammella; dimensioni molto piccole della mammella; CDIS molto estesi o diffusamente multifocali o con persistente interessamento dei margini, specie se di alto grado. Non sono controindicazioni alla chirurgia conservativa la posizione del tumore, la positività linfonodale, la presenza di protesi mammarie, una storia familiare di cancro mammario, un alto rischio di progressione a distanza della malattia.
La chirurgia conservativa è possibile anche quando le dimensioni della neoplasia siano cospicue.
Nei casi in cui l'unico criterio indicativo per la mastectomia sia rappresentato dalle dimen-

sioni della mammella, infatti, il medico dovrebbe informare la paziente della possibilità di eseguire un trattamento di chemioterapia primaria (o neoadiuvante) (vedi cap. 6 Terapia Medica).

A **Per le pazienti con neoplasia di diametro compreso nei 3 cm. (o fino a 5 cm se le dimensioni della mammella lo consentono), la chirurgia conservativa seguita da radioterapia è da raccomandarsi, salvo diversa ed esplicita preferenza della paziente o la presenza di controindicazioni a questo tipo di strategia terapeutica.**

ⓘ
- Livello di informazione della paziente rispetto alle alternative chirurgiche
- Percentuale di casi con neoplasia di diametro inferiore ai 3 cm operati con intervento conservativo
- Percentuale di recidive locali mammarie a 5 anni dopo interventi conservativi (obiettivo: desiderabile ≤4%; accettabile ≤8%)

L'obiettivo della chirurgia conservativa è il raggiungimento di margini liberi da tumore. I margini estesamente positivi dopo intervento chirurgico sono correlati ad un aumento del rischio di recidiva locale: in questi casi l'allargamento o la mastectomia sono indicati. Se i margini sono interessati solo focalmente a livello microscopico e alla chirurgia segue la radioterapia non è dimostrato un aumento del rischio di recidiva. La decisione sull'allargamento deve dunque essere presa di caso in caso.
La necessità di ampi margini liberi è ancora più necessaria in caso di CDIS o di componente duttale in situ, specie se di alto grado, entro un carcinoma invasivo. Per questi casi alcuni autori hanno suggerito che una distanza di 10 mm dai margini possa essere un buon compromesso tra l'esigenza di minimizzare il rischio di recidive e di ottenere un buon esito cosmetico [Silverstein 1999, Schwartz 2000].

B **In presenza di margini francamente interessati dalla neoplasia se la diagnosi è di carcinoma invasivo o di CDIS la resezione dovrebbe essere allargata, indipendentemente dalla dimensione del tumore.**

C **In caso di margini focalmente interessati da carcinoma invasivo o CDIS o con focolai di carcinoma a ridosso (< 2 mm) la riescissione o l'aumento del dosaggio radioterapico possono essere discussi in ambito multidisciplinare.**

ⓘ
- Percentuale di interventi conservativi che abbiano assicurato l'indennità dei margini definita come distanza del tumore >1 mm (obiettivo: ≥95%)

In caso di carcinoma lobulare in situ (CLIS), così impropriamente denominato trattandosi di un indicatore di rischio piuttosto che di una lesione cancerosa, si raccomanda invece di non procedere a riescissione anche se i margini non fossero indenni ma di limitarsi ad un attento follow up.

Per i casi per cui non ci sono indicazioni alla chirurgia conservativa, la mastectomia totale, con completa escissione del tessuto mammario e la conservazione dei muscoli pettorali, è caratterizzata, se accompagnata da dissezione ascellare, da tassi di sopravvivenza analoghi alla mastectomia secondo Halsted.

La mastectomia "skin sparing", con asportazione del complesso areola-capezzolo ed eventualmente della cute sovrastante la lesione e ricostruzione immediata, rappresenta una tecnica promettente in quanto dati preliminari depongono per il fatto che non vi sia maggior rischio di recidiva locale a confronto della mastectomia totale. Vi sono invece dati che scoraggiano l'uso della mastectomia sottocutanea per la maggior frequenza delle recidive locali.

A **La mastectomia secondo Halsted non deve essere eseguita, salvo che in caso di coinvolgimento dei muscoli pettorali.**

- Percentuale di interventi di Halsted eseguiti (obiettivo 0% esclusi i casi con coinvolgimento dei muscoli pettorali)

L'anestesia locale può essere utilizzata non solo per la biopsia chirurgica ma, ogni volta che ciò sia possibile, anche per l'escissione locale definitiva e per l'individuazione del linfonodo sentinella.

C **L'utilizzo dell'anestesia locale per l'intervento chirurgico, ove possibile, è da incoraggiarsi.**

- Percentuale di interventi chirurgici eseguiti in anestesia locale

→ Il ricorso all'anestesia locale, quando permette l'esecuzione dell'intervento in day surgery, rappresenta un'alternativa preferibile rispetto all'anestesia generale anche sotto il profilo economico.

4.2 CHIRURGIA PLASTICA

La possibilità di ricostruzione deve essere sempre offerta e discussa con la paziente, programmandola fin dal primo intervento demolitore, anche se fatta, poi, in differita. I benefici psicologici e relativi alla qualità della vita che seguono alla ricostruzione sono infatti notevoli.
La ricostruzione non è associata ad un aumento di recidive locali nè ad una maggiore difficoltà a diagnosticarle qualora si sviluppassero.
La ricostruzione immediata potrebbe assicurare migliori esiti estetici e psicologici, purché effettuata da un chirurgo esperto in questa tecnica.
Essa deve essere fatta, se possibile, con protesi e non con lembi miocutanei, che aggiungono cicatrici e lasciano gravi esiti funzionali nella zona donatrice, apportando sul torace cute con caratteristiche troppo differenti.
La ricostruzione in pazienti che devono essere sottoposte a radioterapia è possibile se la paziente lo richiede anche se le complicanze in termini di retrazione capsulare aumentano.
La paziente deve essere informata delle eventuali complicazioni, soprattutto nei casi in cui le considerazioni oncologiche prevalgano su quelle estetiche (vedi cap. 7 Radioterapia).
La chemioterapia potrebbe aumentare il rischio delle complicanze infettive; per evitare questo tipo di problemi la ricostruzione può essere programmata ritardando l'espansione non oltre un mese.

C **In caso di mastectomia dovrebbe essere offerta alla paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione mammaria in tempi compatibili con la effettuazione di eventuali terapie adiuvanti.**

- Percentuale di pazienti mastectomizzate per le quali è stata eseguita una ricostruzione immediata

→ A livello organizzativo la ricostruzione immediata richiede la presenza di un chirurgo specificatamente formato a questa tecnica al momento dell'intervento effettuato ai fini terapeutici. Tale strategia può necessitare quindi una risorsa aggiuntiva e conseguentemente una specifica organizzazione dei tempi chirurgici. Tuttavia, evitare con tale opzione un secondo intervento rappresenta un notevole risparmio di risorse sanitarie (occupazione della sala operatoria; ottimizzazione tempi operatori, etc.) e un vantaggio per la paziente.

4.3 CHIRURGIA SULL'ASCELLA

In assenza di dissezione ascellare sono frequenti le recidive neoplastiche nei linfonodi ascellari (in media il 28% delle pazienti che hanno subito una nodulectomia senza dissezione ascellare in un follow up di 10 anni).
Anche nelle pazienti sottoposte a mastectomia si osserva lo stesso fenomeno: le recidive ascellari sono presenti nel 17,8% delle pazienti clinicamente negative per invasione ascellare non sottoposte a dissezione, mentre l'incidenza si riduce a 3,1% nelle pazienti che pur mostrando clinicamente un coinvolgimento dei linfonodi ascellari sono state sottoposte a dissezione [Fisher 1981].
Esiste una chiara relazione tra il numero di linfonodi ascellari metastatici e la sopravvivenza ed è dimostrato che la dissezione ascellare aumenta la sopravvivenza nelle donne con carcinoma mammario operabile: i risultati di una metanalisi di sei studi randomizzati e controllati (con follow up di 10 anni per 5 degli studi e 5 anni per uno studio) dimostrano un beneficio medio di sopravvivenza del 5.4% [Orr (a) 1999].
La presenza di linfonodi ascellari metastatici, inoltre, rappresenta uno dei determinanti più importanti rispetto all'effettuazione della terapia adiuvante sistemica (si veda al proposito il cap. 6 Terapia Medica).
Nelle pazienti in età avanzata in cui esistano malattie concomitanti tali da impedire terapie adiuvanti o qualunque vantaggio per la sopravvivenza, la dissezione ascellare può essere omessa quando la paziente sia clinicamente negativa per le metastasi linfonodali, in considerazione degli effetti collaterali della dissezione.
La dissezione ascellare rappresenta la tecnica standard per la stadiazione chirurgica dei tumori invasivi della mammella operati.

A **I tumori invasivi della mammella devono essere sottoposti a dissezione ascellare come procedura standard.**

- Percentuale di pazienti con tumore invasivo sottoposte a dissezione ascellare
- Percentuale di pazienti con recidive ascellari insorte entro 5 anni (obiettivo: desiderabile 0%, accettabile ≤3%)

Quando una neoplasia si sviluppa in una delle mammelle, i linfonodi ascellari vengono solitamente coinvolti in modo sequenziale, venendo interessati dapprima i linfonodi del I livello (58%), poi quelli del secondo (22%), infine quelli del terzo (16%). Pur essendo possibile il convolgimento "skip", è evidenziato un interessamento del solo III livello in meno del 3-4% delle pazienti.
La dissezione ascellare dovrebbe essere completa, soprattutto nei tumori con elevato rischio di invasione ascellare.
Il rischio di recidiva ascellare è inversamente correlato al numero di linfonodi asportati. E' accettabile una metodica che fornisca l'informazione su almeno 10 linfonodi mentre la dissezione del solo I livello o il sampling non sono accettabili poiché non permettono una corretta stadiazione ed espongono ugualmente a complicanze.
L'asportazione non occasionale di un numero inferiore a 10 linfonodi dovrebbe portare ad una revisione delle tecniche chirurgiche ed anatomopatologiche.

C **In seguito a dissezione ascellare devono essere asportati e inviati al patologo almeno 10 linfonodi.**

- Percentuale di pazienti operate per carcinoma invasivo e linfoadenectomizzate in cui siano stati asportati almeno 10 linfonodi (obiettivo: ≥ 95%)

Nel corso della dissezione è fondamentale preservare il nervo toracico lungo per evitare i danni neurologici conseguenti (scapola alata). E' consigliata la conservazione del nervo intercostobrachiale per evitare le parestesie che conseguono alla sua dissezione: le altre possibili complicanze della dissezione ascellare (linfedema) e la loro frequenza dovrebbero essere rese note alla paziente prima dell'intervento, così come le possibilità di riabilitazione. Una riduzione dei danni alla funzione dell'arto può essere ottenuta mediante il corretto posizionamento della paziente sul letto operatorio: il decubito supino con emitorace omolaterale sollevato, l'arto abdotto non oltre 90° con avambraccio flesso al gomito a circa 90° e supinato, il rachide cervicale in asse, associati all'intervento fisioterapico pre e postoperatorio costituiscono il metodo migliore per la riduzione delle complicanze operatorie da dissezione ascellare.

C **Si raccomanda l'applicazione di tecniche fisioterapiche nelle pazienti sottoposte a dissezione ascellare in tutte le fasi del trattamento chirurgico (prima, durante e dopo l'intervento).**

- Percentuale di lesioni neurologiche in pazienti sottoposte a dissezione linfonodale (obiettivo: ≤3%)

C **Nei carcinomi in situ non deve essere effettuata la dissezione ascellare.**

- Percentuale di dissezioni del cavo ascellare in pazienti con diagnosi di carcinoma in situ (obiettivo: ≤ 5%)

4.3.1 TECNICA DEL LINFONODO SENTINELLA. La dissezione ascellare è gravata da un elevato tasso di esiti invalidanti: il numero medio di problemi al braccio è pari a 2,5 nelle donne sottoposte a dissezione ascellare rispetto a 0,9 problemi per paziente sottoposta a sola mastectomia [Maunsell 1993].

Le infezioni postoperatorie sono riportate nel 5-14% dei casi, le lesioni del nervo costobrachiale sono frequenti (dolore significativo e persistente riportato nel 4-6% dei casi, torpore e parestesie fino all'80%). La riduzione della mobilità dell'arto è segnalata nel 17% dei casi. Il linfedema, complicanza fra le più temibili, viene riportato nelle diverse casistiche fino al 27% dei casi (includendo, però, anche le forme più lievi).
Il diffondersi dei programmi di prevenzione ha abbassato lo stadio di malattia negli ultimi anni in modo considerevole (in Regione Piemonte, ormai circa 1/3 dei casi viene diagnosticato attraverso i programmi di screening), rendendo non necessaria una quantità elevata di dissezioni ascellari.
La tecnica del linfonodo sentinella è una metodica per la diagnosi di invasione metastatica del cavo ascellare gravata da invasività minima. Il linfonodo può essere identificato con le metodiche più avanzate nel 97% dei casi. Esso riflette lo stato linfonodale dell'ascella nel 97% dei casi con un valore predittivo negativo pari al 95% [Miltenburg 1999].
La biopsia del linfonodo sentinella, specie se attuata con cura, non pare essere gravata da linfedema, a meno che il linfonodo sentinella non si reperisca ad un più alto livello nell'ascella, nelle vicinanze della vena ascellare o di tronchi linfatici.
Alcuni documenti di consenso recenti [Schwartz 2002, FONCaM 2001] ritengono che questi risultati consentano di inserire la tecnica del linfonodo sentinella come metodica nel trattamento standard del carcinoma mammario nei centri clinici di elevata specializzazione che possano documentare di aver usufruito di una formazione specifica e che mantengano un costante monitoraggio della loro attività.
La letteratura internazionale non riporta attualmente studi di sperimentali che comparino la sopravvivenza fra pazienti sottoposte direttamente a dissezione ascellare e pazienti sottoposte a stadiazione mediante la tecnica del linfonodo sentinella seguito da dissezione solo in caso di positività.
Sono da considerarsi criteri d'esclusione per l'adozione della tecnica del linfonodo sentinella alla valutazione clinico strumentale:

- la multifocalità o la multicentricità,
- la presenza di linfonodi ascellari clinicamente sospetti,
- la dimensione del tumore >3 cm,
- la non disponibilità di diagnosi preoperatoria citologica o microistologica.

C **La tecnica del linfonodo sentinella rappresenta un'alternativa alla dissezione ascellare che deve essere eseguita solo in Unità di senologia qualificate che abbiano acquisito sufficiente esperienza specifica, che operino, preferibilmente nell'ambito di studi clinici, un elevato volume di casi e che mantengano un costante monitoraggio della propria attività, previa chiara informazione fornita alla paziente sui benefici, i rischi e le incertezze.**

ⓘ

- Percentuale di linfonodi sentinella identificati dal chirurgo sul totale dei casi inoculati con il tracciante e identificati alla linfoscintigrafia (obiettivo: ≥ 90%)

Per l'identificazione del linfonodo l'utilizzo dei due metodi disponibili (tracciante radioattivo e colorante vitale) attualmente consente il maggior numero di identificazioni e favorisce il miglior apprendimento della tecnica.

C **La metodica combinata con il tracciante radioattivo e il colorante vitale, consente di identificare il linfonodo sentinella nel maggior numero di casi.**

→ Un non sufficiente livello di apprendimento della tecnica da parte del chirurgo rappresenta anche un aggravio dei costi del trattamento. La tecnica del linfonodo sentinella infatti diviene costo efficace solo quando eseguita da chirurghi esperti [Orr (b) 1999]. È pertanto necessario un programma di formazione alla tecnica del linfonodo sentinella in ambito regionale, anche in relazione alla costituzione dei GIC. Tale programma dovrebbe svilupparsi attraverso corsi teorici, formazione pratica (stage in centri qualificati, site-visits e tutoraggio da parte di esperti) e il monitoraggio dei dati. I GIC dovrebbero inoltre stabilire le necessarie relazioni operative con i Servizi di medicina nucleare. Si segnala che occorre verificare l'opportunità dell'introduzione, a livello regionale, di una tariffa specifica che tenga conto della complessità delle procedure necessarie per la localizzazione e l'asportazione del linfonodo sentinella.

5. ANATOMIA PATOLOGICA

La diagnosi di carcinoma mammario richiede il coinvolgimento dei servizi di anatomia patologica sia durante l'esecuzione del triplo test sia nella valutazione del pezzo operatorio.

5.1 DIAGNOSI PREOPERATORIA

Nella fase di diagnosi preoperatoria il ruolo dell'anatomopatologo è previsto anche per l'esecuzione del prelievo e non solo per la lettura del campione. Nelle lesioni palpabili è possibile, infatti, che il prelievo sia eseguito dallo stesso patologo; quando, invece, il prelievo viene condotto con l'ausilio di tecniche di diagnostica per immagini è fondamentale la collaborazione fra anatomopatologo e radiologo. E' in ogni caso opportuno che il patologo sia presente al momento del prelievo, con lo scopo di seguire personalmente l'allestimento del preparato, di valutarne l'idoneità e per annotare i dati clinico-anamnestici di maggior utilità ai fini diagnostici.

5.2 DIAGNOSI INTRAOPERATORIA

Come già discusso nel cap. Chirurgia, è indispensabile la collaborazione fra chirurgo, anatomopatologo e radiologo durante l'atto operatorio. L'esame intraoperatorio al congelatore ha un ruolo importante nella definizione dell'intervento ma può rivelarsi dannoso ai fini di una corretta diagnosi in alcuni casi. Lesioni come l'iperplasia duttale atipica, le radial scar e le proliferazioni papillari possono essere difficili da interpretare nei preparati ricavati da esami estemporanei. Lesioni non palpabili quali i foci di carcinoma duttale in situ o carcinoma microinvasivo possono andare perduti o subire artefatti, impedendo così la corretta definizione della diagnosi.

C **L'esame intraoperatorio su sezioni criostatiche non deve essere effettuato per le lesioni clinicamente di dimensioni inferiori o uguali a 1 cm.**

ⓘ
- Proporzione di interventi su lesioni di diametro ≤ 1 cm per i quali non sia stato eseguito l'esame estemporaneo su sezioni criostatiche (obiettivo ≥95%)

5.3 DIAGNOSI POSTOPERATORIA

L'invio del pezzo operatorio al servizio di anatomia patologica deve seguire definiti principi, quali la non sezione del pezzo in sala operatoria il posizionamento di opportuni reperi:
- un repere che indichi il lato del capezzolo
- un repere che indichi il livello di cute e fascia muscolare quando queste non vengano asportate

Almeno uno dei reperi deve essere radiopaco.
La chinatura del pezzo prima delle successive manipolazioni ha lo scopo di marcare il tessuto sano circostante ed è di grande utilità per la valutazione dei margini di resezione chirurgica.
Nel caso che il radiologo o il patologo individuino un coinvolgimento dei margini, la riescis-

sione eventualmente decisa dovrebbe essere a sua volta in un unico pezzo, dal lato indicato dal radiologo o dal patologo e nuovamente orientata.
Nel caso in cui il pezzo venga incidentalmente o necessariamente inciso si raccomanda di ricostruirlo con un punto di sutura e segnalarlo al patologo.

C **Il pezzo operatorio deve essere orientato prima dell'invio al patologo e non deve essere sezionato.**

5.4 LINFONODO SENTINELLA

A seconda delle modalità organizzative del servizio di chirurgia, il linfonodo sentinella può essere valutato sia in fase intraoperatoria che postoperatoria. L'esame istologico deve essere eseguito concordemente con quanto stabilito dai protocolli internazionali [Turner 2001].

5.5 REQUISITI MINIMI DI REFERTAZIONE

Un'accurata descrizione anatomopatologica è essenziale per pianificare i trattamenti, formulare la prognosi e valutare l'effetto di programmi di screening. La diagnosi istopatologica deve essere, quindi, oltre che corretta, completa.

La refertazione, sia in fase di diagnosi preoperatoria che di descrizione del pezzo operatorio, deve attenersi a modelli derivati dal consenso internazionale [Sloane 2001, Perry 2000, FONCaM 2001]. L'appendice 4 raccoglie i modelli di refertazione cito-istologica a cui fare riferimento.

C **La refertazione cito-istologica deve contenere tutti i principali parametri di interesse diagnostico e prognostico e deve essere effettuata utilizzando codifiche derivate dai documenti di consenso internazionali e nazionali.**

ⓘ • Percentuale di referti cito-istologici che riportano i principali parametri richiesti

Quando le condizioni del pezzo operatorio lo consentano, le seguenti informazioni devono sempre essere contenute nei referti istopatologici relativi a cancro della mammella:
- diametro massimo della componente invasiva in mm (e diametro totale della lesione se presente componente in situ) (pT);
- giudizio su unicità o multicentricità della lesione;
- giudizio sulla completezza dell'escissione e distanza della neoplasia dai margini in mm;
- tipo istologico del tumore invasivo o in situ;
- grado del tumore invasivo (secondo la classificazione di Elston-Ellis) o in situ (grado nucleare);
- numero di linfonodi asportati e numero di linfonodi metastatici; (pN)
- stato dei recettori per gli estrogeni [Leake 2000].

C **Lo stato dei recettori per il progesterone dovrebbe essere valutato esclusivamente nei casi negativi ai recettori estrogenici.**

Non esistono attualmente indicazioni univoche per la determinazione dei recettori sui carcinomi in situ.

Può essere effettuata la determinazione di un indice di proliferazione (Ki 67).
Sui casi G2-G3 può essere effettuato lo studio di c-erb-B2. Lo studio deve essere limitato all'espressione proteica con metodi di immunoistochimica con anticorpi del commercio. L'utilizzo dell'hercept-test e delle metodiche di biologia molecolare (FISH e CISH) per lo studio dell'amplificazione genica è da limitare strettamente ai casi che rientrano nei protocolli di trattamento con Herceptin.
L'utilizzo di altri marcatori o indicatori prognostici è da scoraggiarsi al di fuori di ambiti di ricerca che dispongano di finanziamenti specifici.

Nel caso di escissione di linfonodo sentinella è indispensabile specificare, fra i requisiti minimi di refertazione:

- numero di linfonodi sentinella inviati;
- numero di linfonodi metastatici;
- diametro delle metastasi;
- specificare se le MTS sono visibili solo dopo immunocolorazione con anticorpi anti citocheratine.

6. TERAPIA MEDICA

La terapia medica adiuvante è indicata in tutti i casi di carcinoma infiltrante della mammella e si avvale di terapie ormonali e della chemioterapia. Suo scopo è l'aumento della sopravvivenza della paziente, pur tenendo in considerazione gli effetti collaterali e mirando dunque ad un livello di qualità di vita accettabile.
La terapia adiuvante deve essere decisa in modo multidisciplinare e discussa insieme alla paziente.
Ogni paziente, infatti, può porre valori diversi nel delicato rapporto rischi-benefici che caratterizza queste scelte terapeutiche.
Le pazienti dovrebbero essere invitate a partecipare a studi clinici controllati quando possibile.

A **La terapia medica adiuvante è indicata in tutti i casi di carcinoma infiltrante della mammella e deve essere decisa dopo una valutazione del rischio di ripresa di malattia calcolato in base ai fattori prognostici e predittivi presenti nel singolo caso.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti eleggibili che ricevono terapia medica adiuvante
- Percentuale di pazienti che ricevono terapia medica adiuvante nell'ambito di studi clinici controllati

I fattori prognostici di valore consolidato sono l'età, il diametro tumorale, lo stato dei linfonodi ascellari, il tipo istologico, il grado patologico, e lo stato dei recettori ormonali. L'iperespressione di HER-2/neu, lo stato della proteina p53, i marker proliferativi, la presenza di invasione vascolare e i parametri quantitativi dell'angiogenesi non hanno per ora un ruolo definito nella terapia del carcinoma della mammella.

C **La terapia adiuvante dovrebbe preferibilmente essere iniziata entro un mese dall'intervento chirurgico definitivo.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti eleggibili che ricevono terapia medica adiuvante entro 30 giorni dall'intervento definitivo (obiettivo: ≥ 90%)

6.1 TERAPIA ORMONALE

La terapia ormonale trova indicazione nelle neoplasie con recettori ormonali positivi. Essa prevede l'utilizzo di antagonisti dei recettori estrogenici (il cui capostipite è il Tamoxifene) o la soppressione della funzione ovarica di produzione degli estrogeni mediante ablazione ovarica (ottenuta mediante trattamento chirurgico, radioterapico, farmacologico).

TAMOXIFENE. In un follow up di 10 anni il trattamento con tamoxifene ha dimostrato: una riduzione delle recidive del 21% con assunzione del farmaco per un anno, del 29% con trattamento protratto per 2 anni e del 47% quando il trattamento fosse stato seguito per 5 anni. La mortalità è proporzionalmente ridotta del 12%, 17%, 26% [EBCTCG 2002 (a), EBCTCG 1998 (a)].

Esso, inoltre, riduce l'incidenza di tumori controlaterali, rispettivamente del 13%, 26% e 47%. Questi benefici sono però limitati alle pazienti con tumori a recettori estrogenici (ER) e/o per il progesterone (PgR) positivi o sconosciuti [NIH 2000, Goldhirsch 2001].
La durata ottimale della terapia con tamoxifene è di 5 anni.

A **Il tamoxifene, alla dose di 20mg/die, è raccomandato per le donne con neoplasie con recettori estrogenici positivi o sconosciuti, indipendentemente dall'età.**

C **La somministrazione di tamoxifene non è raccomandata per le donne affette da neoplasia non endocrino responsiva.**

Il tamoxifene presenta effetti collaterali (vampate di calore, turbe della coagulazione, sanguinamenti vaginali, carcinoma dell'endometrio) che richiedono una corretta valutazione dei fattori di rischio presenti nel caso specifico, tenendo presente che per la maggior parte delle pazienti i benefici superano di gran lunga i possibili effetti collaterali. [Fisher 1998]. In particolare, il rischio di neoplasia endometriale raddoppia nelle pazienti che assumono il tamoxifene per 1 o 2 anni e quadruplica per quelle trattate per 5 anni, anche se i numeri di casi è molto basso. La riduzione del rischio di neoplasia mammaria controlaterale è comunque doppia rispetto l'aumento di rischio di neoplasia endometriale.

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

TERAPIA ANTIESTROGENICA ED ABLAZIONE OVARICA. Un follow up di 15 anni dimostra che l'ablazione ovarica determina un miglioramento della sopravvivenza (52.4% vs 46.1%) e dell'intervallo libero da malattia (45% vs 39%). Tale beneficio si evidenzia sia nei casi con linfonodi positivi che in quelli con linfonodi negativi, sebbene il miglioramento della sopravvivenza in termini assoluti sia superiore in queste ultime.

Le analisi condotte riguardano donne d'età inferiore a 50 anni e quindi, nella maggior parte dei casi, in premenopausa [EBCTCG 2002 (b)].
La combinazione tamoxifene+analoghi GnRH costituisce una valida opzione di trattamento per le donne in premenopausa con malattia ormono-responsiva: con un follow up medio di 6,8 anni è stata dimostrata una riduzione del rischio di morte del 22% ed una riduzione del rischio di recidiva del 30% nel gruppo sottoposto a trattamento combinato rispetto alle donne trattate con solo GnRH analogo [Klijn 2001].

6.2 CHEMIOTERAPIA

Per quanto riguarda le recidive, la polichemioterapia produce una riduzione del rischio pari al 35% nelle donne d'età inferiore a 50 anni e del 20% in quelle d'età compresa fra 50 e 69 anni.
Anche la mortalità viene ridotta in entrambe le fasce d'età, rispettivamente del 27% e dell'11%.
La riduzione del rischio è presente sia nei casi linfonodo positivi che nei linfonodo negativi, con un beneficio assoluto rispettivamente dell'11% e del 7% nelle pazienti d'età inferiore a 50 anni e 3% e 2% nelle pazienti più anziane.

Si evidenzia anche la riduzione di circa un quinto delle neoplasie mammarie controlaterali [EBCTCG 2002 (c), EBCTCG 1998 (b)].

La chemioterapia alle donne con carcinoma mammario deve essere somministrata secondo le indicazioni espresse dal consensus panel di St. Gallen 2001 (vedi tabelle 6.1 e 6.2) [Goldhirisch 2001].

C **La chemioterapia deve essere iniziata entro un mese dall'intervento, mantenendo le dosi entro i regimi raccomandati, evitando variazioni arbitrarie delle stesse.**

- Percentuale di pazienti che iniziano la chemioterapia entro 1 mese dall'intervento

In alcuni casi la chemioterapia deve essere omessa. Nelle pazienti con neoplasie ≤2 cm con linfonodi negativi con grado favorevole, età ≥35anni, recettori ormonali positivi, la prognosi a distanza è ottima anche in assenza di terapia adiuvante.
I dati disponibili, inoltre, sono insufficienti a definire il beneficio della chemioterapia adiuvante nelle donne oltre i 70 anni di età.

6.2.1 CICLI E POSOLOGIA CONSIGLIATI: Quattro - sei cicli di polichemioterapia sembrano offrire il massimo del beneficio.
Per le pazienti a linfonodi positivi e negativi ad alto rischio sono attualmente considerati standard i seguenti schemi:

- ciclofosfamide – metotrexate - fluorouracile (CMF 1:8:28) x 6 cicli;
- adriamicina - ciclofosfamide (AC 1:21) x 4 cicli;
- adriamicina (A 1:21) x 4 cicli seguita da CMF (1:8:28) per 4 cicli;
- epirubicina (E 1:21) x 4 cicli seguita da CMF (1:8:28) per 4 cicli;
- adriamicina – ciclofosfamide (AC 1:21) x 4 cicli seguita da CMF (classico) per 3 cicli;
- fluorouracile - adriamicina - ciclofosfamide per 6 cicli (FAC 1:21);
- fluorouracile - epirubicina - ciclofosfamide per 6 cicli (FEC 1:21).

Non è stato dimostrato alcun aumento del beneficio per somministrazioni superiori a 6 mesi dello schema CMF.

ANTRACICLINE. La metanalisi degli studi di confronto fra regimi chemioterapici contenenti versus non contenenti antracicline dimostra un lieve vantaggio dei primi sia in pre che in postmenopausa [EBCTCG 2002 (c)]; è indispensabile, però, valutare tale limitato vantaggio addizionale alla luce della tossicità specifica delle antracicline stesse.
La somministrazione di 4 cicli di adriamicina - ciclofosfamide (AC) conferisce un beneficio simile a quello di 6 cicli di CMF. La somministrazione sequenziale di antracicline-CMF sembra superiore alla somministrazione alternata [Buzzoni 1991].
L'incremento delle dosi ciclofosfamide ed adriamicina al di sopra di quelle standard non migliora la prognosi [Fisher 1999].

TAXANI. Non esistono dati definitivi circa l'utilità dell'impiego dei taxani in aggiunta a schemi contenenti antracicline e non vi è indicazione al loro impiego al di fuori di studi clinici controllati.

C **L'impiego dei taxani non è raccomandato nella terapia adiuvante al di fuori di studi clinici controllati.**

CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI. Dati preliminari non riportano un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e globale in pazienti ad alto rischio sottoposte a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di midollo osseo o con supporto di cellule staminali; tali trattamenti non devono essere offerti al di fuori di studi clinici controllati [Goldhirsch 2001].

6.3 ASSOCIAZIONE DI TERAPIA ORMONALE E CHEMIOTERAPIA

E' dimostrato che l'effetto del tamoxifene e della chemioterapia sono additivi. In donne con linfonodi negativi e recettori per gli estrogeni positivi, la somministrazione di chemioterapia (metotrexate e fluorouracile -MF- o ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile -CMF- in aggiunta al solo tamoxifene -T-) migliora la sopravvivenza a 5 anni (90% MFT e 89% con CMFT rispetto a 85% con solo tamoxifene) [Fisher 1997 (a)].
L'aggiunta della chemioterapia al tamoxifene nelle donne in postmenopausa a linfonodi negativi determina un piccolo, ma significativo miglioramento della sopravvivenza [Fisher 2001].

A **Le donne con tumori ER positivi devono ricevere il trattamento chemioterapico associato al tamoxifene.**

Anche dopo chemioterapia la combinazione di LHRH analogo e tamoxifene si è dimostrata più efficace del solo tamoxifene in termini di intervallo libero da malattia ma non di sopravvivenza.

6.4 ASSOCIAZIONE DI CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA

E' dimostrata la necessità di posticipare la radioterapia dopo il termine della terapia sistemica, nel caso in cui questa preveda l'uso di antracicline. La programmazione del trattamento chemioradioterapico richiede un buon livello di collaborazione fra i due specialisti coinvolti (si veda cap. 7 Radioterapia).

6.5 CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

La somministrazione preoperatoria della chemioterapia in pazienti con tumori di diametro >3 cm (chemioterapia neoadiuvante) è associata con un maggior numero di interventi di chirurgia conservativa sulla mammella [Fisher 1997 (b)].
Il suo impiego sembra indicato nelle pazienti in cui la riduzione del tumore primitivo consente una preservazione della mammella.
Non vi è differenza di sopravvivenza libera da malattia e globale in pazienti sottoposte allo stesso regime di chemioterapia preoperatoria e postoperatoria [Fisher 1998].
La chemioterapia preoperatoria dovrebbe essere seguita dalla chirurgia anche in presenza di risposta clinica completa. L'utilizzo della chemioterapia preoperatoria in tumori di diametro < 3 cm è sperimentale e deve essere eseguita nel contesto di studi clinici.

Tabella 6.1: Definizione delle categorie di rischio per pazienti con carcinoma mammario a linfonodi negativi [Goldhirsch 2001].

Categorie di rischio	Endocrino responsivi	Non endocrino responsivi
Rischio minimo o basso	• ER e /o PgR positivi e tutte le seguenti caratteristiche: • diametro ≤ 2 cm • grado istologico 1 • età ≥ 35 anni	Non applicabile
Rischio medio o alto	• ER e/o PgR positivi, ed almeno una delle seguenti caratteristiche: • Diametro >2 cm • Grado 2-3 • Età < 35 anni	ER e PgR negativi

Tabella 6.2: Trattamento sistemico adiuvante per pazienti con carcinoma mammario operabile [Goldhirsch 2001].

Categorie di rischio	Endocrino responsivi		Non endocrino responsivi	
	premenopausale	postmenopausale	premenopausale	postmenopausale
Linfonodo negativi a minimo o basso rischio	Tamoxifene o nulla	Tamoxifene o nulla	Non applicabile	Non applicabile
Linfonodo negativi a rischio medio alto	Ablazione ovariva (o GnRH analoghi) + tamoxifene (+/- chemioterapia) Chemioterapia + tamoxifene (+/- ablazione ovariva) Tamoxifene Ablazione ovarica (o GnRH analoghi)	Tamoxifene Chemioterapia + tamoxifene	Chemioterapia	Chemioterapia
Linfonodo positivi	Chemioterapia + tamoxifene (+/- ablazione ovariva o GnRH analoghi) Ablazione ovariva (o GnRH analoghi) + tamoxifene (+/- chemioterapia)	Chemioterapia + tamoxifene Tamoxifene	Chemioterapia	Chemioterapia

7. RADIOTERAPIA

Nel trattamento del tumore della mammella la radioterapia viene utilizzata dopo la chirurgia conservativa e, talora, dopo quella demolitiva, allo scopo di ottenere un maggiore controllo locale della malattia.
E' dimostrata infatti l'utilità del trattamento radioterapico adiuvante per la riduzione di circa 2/3 delle recidive locali, mentre è meno evidente l'aumento della sopravvivenza [Whelan 2000, EBCTCG 2000].

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

ⓘ
- Percentuale di pazienti che ricevono una valutazione da parte del radioterapista

7.1 RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che la radioterapia post-operatoria riduce significativamente il rischio di ripresa locale della malattia rendendolo sovrapponibile a quello post-mastectomia: allo stato attuale dell'arte non esistono studi conclusivi che permettano di escludere, anche in gruppi selezionati, la RT adiuvante. Le pazienti di qualsiasi età, sottoposte ad un intervento conservativo devono, perciò, essere informate della necessità di sottoporsi a radioterapia post-operatoria [Van de Steene 2000].

A **Le donne con tumori infiltranti sottoposte a chirurgia conservativa devono essere sottoposte ad un trattamento radiante sul tessuto mammario residuo.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti che ricevono radioterapia a seguito di chirurgia conservativa (obiettivo ≥95%)

Nei casi con malattia più limitata è stato proposto in più studi l'astensione dal trattamento radioterapico. Si tratta di carcinomi duttali in situ di dimensioni inferiori a 15 mm a basso grado di malignità, asportati con margini francamente puliti (>1cm). I diversi studi che hanno affrontato l'argomento hanno tentato di definire meglio le pazienti a basso rischio di recidiva locale dopo chirurgia conservativa, la misura di margine indenne necessaria, l'uso di sola terapia sistemica adiuvante, ma i dati attualmente disponibili sono contraddittori e non permettono raccomandazioni definite di comportamento clinico.

C **Il trattamento standard prevede che l'intera mammella venga irradiata con dosi variabili tra i 45 e i 50 Gy, in 25 frazioni di 1.8 - 2 Gy in 5 settimane.**

E' stato dimostrato che la recidiva locale non è solo un segnale di metastasi occulte circolanti, ma fonte di nuove metastasi a distanza; essa infatti è correlata ad una maggiore mortalità (la sopravvivenza a 10 anni è ridotta nelle pazienti con recidiva locale rispetto a quelle con buon controllo locale – 55% vs 75% -) [Fortin 1999].
Le recidive locali a cinque anni dall'intervento sono più frequenti nelle pazienti non sotto-

poste a sovradosaggio (7,3%) rispetto a quelle sottoposte a questo tipo di trattamento (4,3%) [Bartelink 2001]. Nella stessa direzione sono anche le evidenze prodotte dal Lyon Trial [Romestaing 1997]. Entrambi gli studi riportano, però, un follow up breve rispetto a considerazioni sulla mortalità per altre cause riportate recentemente in letteratura. Alla luce di tali analisi sulla sopravvivenza a 20 anni di pazienti sottoposte a radioterapia mammaria, si auspica l'inserimento delle pazienti in studi che valutino l'entità degli effetti collaterali a lungo termine anche per queste metodiche di irradiazione.
Ogni precauzione deve comunque essere messa in atto al fine di ridurre al minimo l'esposizione delle strutture cardiovascolari.
Il sovradosaggio del letto chirurgico prevede l'irradiazione mediante fotoni, elettroni o brachiterapia interstiziale, a seconda della sede, della profondità, dello stato dei margini e delle caratteristiche istologiche del tumore.

A **Il sovradosaggio del sito chirurgico è raccomandato.**

C **In presenza di margini in stretta prossimità o focalmente interessati (<5%) il sovradosaggio deve essere modulato con una dose compresa fra 16 e 20 Gy o somministrato mediante brachiterapia interstiziale.**

C **La radioterapia, qualora non sia associata a chemioterapia adiuvante, dovrebbe essere iniziata entro le 12 settimane dall'intervento chirurgico conservativo.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti che non effettuano chemioterapia che ricevono radioterapia entro 12 settimane dall'intervento conservativo (obiettivo ≥90%)
- Tempi di attesa per il trattamento radioterapico dopo trattamento chirurgico e/o chemioterapico

7.2 ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA E TERAPIE MEDICHE

Un aspetto particolare del trattamento radioterapico riguarda i trattamenti combinati che prevedono la chirurgia conservativa, la radioterapia e la chemioterapia.
La radioterapia può essere associata alla chemioterapia (con regimi che non contengano antracicline); nel caso in cui siano previsti regimi chemioterapici contenenti antracicline, il trattamento radioterapico deve essere posticipato al termine dei cicli di terapia sistemica.
La sequenza chirurgia-radioterapia-chemioterapia risulta gravata da un maggior numero di ricadute a distanza (36% vs 25%) con un minimo numero di recidive locali (5% vs 14%); i dati suggeriscono che la chemioterapia seguita da radioterapia costituisca la sequenza ottimale [Recht 1996].
Le evidenze suggeriscono che la radioterapia andrebbe comunque effettuata senza ritardi dopo la chemioterapia: dopo un follow up di 4 anni le pazienti sottoposte a radioterapie prima della 16° settimana dopo il trattamento chirurgico mostrano recidive locali nel 4% mentre le pazienti sottoposte alla terapia radiante dopo la 16° settimana hanno un rischio di ricaduta pari al 12% [Recht 1991].
Alcuni dei cicli chemioterapici oggi utilizzati (si veda cap. 6 Terapia Medica) rendono indispensabile un ritardo del trattamento radioterapico, per evitare sovrapposizioni terapeutiche potenzialmente dannose.

A **Nel caso di associazione con terapie sistemiche, è preferibile iniziare la radioterapia entro quattro mesi dall'intervento chirurgico, compatibilmente con i tempi previsti per la somministrazione di chemioterapia, quando questa comprenda le antracicline.**

- Percentuale di pazienti (non incluse in cicli di terapie sistemiche di durata maggiore) che hanno effettuato chemioterapia adiuvante e che ricevono la radioterapia entro 4 mesi dall'intervento conservativo (obiettivo ≥90%)

Non ci sono in letteratura sufficienti evidenze per raccomandare una sequenza ottimale di integrazione fra radioterapia, chemioterapia ed ormonoterapia.

Le medesime conclusioni possono valere per la sequenza ottimale di integrazione fra radioterapia e chirurgia ricostruttiva, pur essendoci alcune evidenze che nello stadio III B (T4 o N2) e nei T3>5 cm il tempo della ricostruzione debba essere secondario al trattamento oncologico [Ringberg 1999].

L'effettuazione coordinata di terapia adiuvante e complementare richiede uno sforzo organizzativo da parte del GIC e del Patient Service volto a garantire la realizzazione dei cicli terapeutici in modo corretto ed integrato. Questo può rendere necessario un potenziamento delle risorse amministrative dedicate alla gestione dell'attività dei servizi.

7.3 RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA

La radioterapia dopo mastectomia in alcuni sottogruppi selezionati di pazienti, ha evidenziato inoltre una riduzione della mortalità per tumore mammario (riducendo in tal modo il rischio di circa 2/3).
I fattori di rischio principali di recidiva locale includono: interessamento di 4 o più linfonodi oppure di almeno 1 linfonodo se il numero totale di linfonodi asportati alla dissezione è inferiore a 10, T3 o stadio III (N2-N3, T4), in pazienti con stadio clinico N+ e/o T3 >5cm e/o T4 e/o mastite carcinomatosa [Recht 2001].

A **Dopo mastectomia la radioterapia sulla parete toracica deve essere programmata nelle pazienti ad alto rischio di recidiva locale.**

7.4 RADIOTERAPIA IN ALTRE SEDI

Le evidenze disponibili circa il trattamento delle sedi linfonodali regionali sulla base del numero di linfonodi ascellari asportati e sul numero di metastatici fra essi sono contraddittorie.
Gli studi disponibili che depongono a favore di un trattamento radioterapico adiuvante sull'ascella e sulla catena mammaria interna, quando siano risultati positivi almeno 4 linfonodi ascellari, sembrano riflettere realtà in cui la dissezione ascellare coinvolge solo il I e II livello linfonodale.
In considerazione della maggiore radicalità che caratterizza l'attività chirurgica nella realtà piemontese, supportati dalle indicazioni ASCO ed in considerazione degli effetti collatera-

li a breve e lungo termine, si limita l'utilizzo della radioterapia adiuvante sul cavo ascellare. Il trattamento radioterapico dell'ascella dopo dissezione è peraltro gravato da complicanze importanti che ne limitano l'applicazione; è dimostrato l'aumento del rischio di linfedema [Liljegren 1997].

C **Dopo svuotamento del cavo ascellare (≥ 10 linfonodi), la radioterapia del cavo ascellare non deve essere eseguita.**

L'incidenza di recidive sovra e sottoclaveari, a 10 anni, in pazienti trattate con chemioterapia +/- tamoxifene, dopo mastectomia radicale modificata, non sottoposte a radioterapia è del 19,3% [Recht 1999].
Le recidive in questa sede sono più frequenti nelle pazienti con dimostrata invasione dei linfonodi ascellari.

C **Dopo mastectomia, l'irradiazione dei linfonodi sovra e sottoclaveari ipsilaterali è raccomandata nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi alla dissezione ascellare.**

C **La radioterapia sulla catena mammaria interna non viene raccomandata.**

7.5 RADIOTERAPIA PRIMARIA

C **La radioterapia primaria non deve essere eseguita, se non in casi selezionati.**

7.6 RIDUZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI E QUALITA' DEI CENTRI

Sono ad oggi noti gli effetti a breve e soprattutto a lungo termine di trattamenti radioterapici sulla mammella, soprattutto quando vengano comprese nel campo di irradiazione strutture cardiovascolari importanti. Mentre il beneficio del trattamento radioterapico a 10 anni di follow up è evidente, con una riduzione delle recidive indipendentemente dalle caratteristiche del paziente o dalle modalità di somministrazione del trattamento (8,8% vs 27,2%) sul lungo termine (20 anni) il beneficio offerto dalla riduzione di mortalità per cancro viene ad essere annullato dall'incremento di mortalità per altre cause (soprattutto cardiovascolari) [EBCTCG 2002 (d)].
La metanalisi condotta dall'EBCTCG, ha si evidenziato un aumento di mortalità non cancro-correlata (cardiovascolare), ma tali studi abbracciavano un arco di tempo compreso tra il 1945 e il 1985; negli studi più recenti [Gyenes 1996, Hojris 1998, Cowen 1998], in cui sono state utilizzate tecniche radioterapiche moderne, questi dati non sono stati confermati. Scopo della moderna terapia conservativa rimane quello di ottimizzare il controllo locale e minimizzare la tossicità cardiaca tardiva. In assenza di studi clinici prospettici e con sufficiente follow-up, non è ancora chiaro quale livello di dose al cuore sia accettabile. E' comunque verosimile che l'introduzione dei sistemi di piani di trattamento in 3D possano portare, nei prossimi anni, ad una più accurata e omogenea irradiazione della mammella con una riduzione della dose al ventricolo sinistro.
E' indispensabile, dunque, che i centri di riferimento regionali si attengano correttamente

a protocolli concordati a livello nazionale o internazionale ed utilizzino tecniche idonee a ridurre nel massimo grado possibile l'esposizione delle strutture cardiovascolari, al fine di ridurre sia gli effetti collaterali a breve termine che quelli a lungo termine.
Ogni centro, pertanto, deve essere in grado di documentare il raggiungimento degli standard qualitativi di riferimento quali quelli proposti dall'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) e dall'International Commission on Radiation Units and Measurement [ICRU 1999]. Si raccomanda inoltre di monitorare su ogni caso trattato la Central Lung Distance e la Maximum Heart Distance [EUSOMA 2002].

C **I centri di radioterapia devono soddisfare standard qualitativi di trattamento al fine di minimizzare gli effetti collaterali acuti e le complicanze tardive della radioterapia.**

- Percentuale di interruzione del trattamento per effetti tossici

8. RIABILITAZIONE

La chirurgia per le neoplasie mammarie è gravata da molteplici complicanze locali e generali, precoci e tardive, iatrogene ed evolutive, che possono giovarsi dell'intervento riabilitativo. Le principali sono: il dolore, la riduzione della mobilità dell'arto superiore e del cingolo scapolo-omerale (per lesioni dell'apparato osteo-artro-muscolare e neurologiche periferiche), le linfangiti e il linfedema, le aderenze e le lesioni cicatriziali, le complicanze della chirurgia ricostruttiva, della radioterapia e della chemioterapia, le metastasi (in particolare quelle ossee e cerebrali).
L'intervento riabilitativo riveste anche una particolare valenza psicologica oltre che di recupero funzionale, in quanto consente alla donna di affrontare meglio il trauma subito. Esso si avvale di un momento preoperatorio (attraverso la valutazione fisiatrica, il trattamento delle eventuali rigidità articolari e il miglioramento delle capacità ventilatorie) e di uno nell'immediato postoperetorio al fine di favorire la mobilizzazione precoce, la prevenzione e il trattamento delle varie complicanze e in particolare del linfedema [Harris 2000].
La presa in carico da parte dell'equipe riabilitativa consente di monitorare la paziente nel tempo e di impostare e modulare il trattamento in funzione delle complicanze che possono insorgere legate all'intervento e alla malattia evolutiva.
Tra gli esiti post-chirurgici a distanza il linfedema resta una delle complicanze più temute dello svuotamento ascellare ed è correlato soprattutto all'estensione della dissezione chirurgica. Nell'ambito della prevenzione dell'insorgenza e dell'aggravamento nel tempo del linfedema, è indispensabile la valutazione e la terapia delle complicanze infettive locali, in particolare delle linfangiti.
Le posture drenanti e la mobilizzazione attiva sono fondamentali per la prevenzione; quando ciò non avvenisse il trattamento si avvale fondamentalmente di drenaggio linfatico manuale e meccanico e di bendaggi e guaine elasto-compressive [Megens1998].

C **Tutte le pazienti sottoposte a trattamento chirurgico o radiante sull'ascella devono essere adeguatamente informate circa il rischio di complicanze locali e le possibilità di trattamento.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti con linfedema post-chirurgico, definito come ≥ 20% di differenza tra i due arti (obiettivo desiderabile: 0% a 5 anni; accettabile ≤ 20%)

C **Le pazienti devono ricevere un adeguato programma di esercizi.**

C **In caso di complicanze loco-regionali o generali e in particolare di linfedema la paziente va prontamente indirizzata alla valutazione del fisiatra e al successivo trattamento riabilitativo specifico.**

ⓘ
- Percentuale di pazienti con linfedema inviate ad un trattamento riabilitativo (obiettivo ≥ 90%)

→ Ogni GIC di senologia presso cui la paziente è in carico per il follow up deve poter erogare assistenza riabilitativa. Gli eventuali investimenti necessari per garantire questo servizio devono essere valutati anche in considerazione delle spese che la paziente deve sostenere personalmente (per supplire all'eventuale mancanza del servizio o per gli spostamenti necessari al raggiungimento del luogo di cura).

9. FOLLOW UP

Primo obiettivo del follow up è quello di dare un riferimento e un supporto alla paziente trattata per cancro della mammella anche dal punto di vista della rassicurazione psicologica.

C **Tutte le pazienti trattate per cancro mammario devono essere sottoposte a controllo periodico clinico e mammografico.**

- Percentuale di pazienti inserite in un programma di follow-up

In accordo con quanto suggerito dall'ASCO, si consiglia il seguente periodismo :

- visita medica e colloquio con la paziente
  - ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni
  - ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni
  - annualmente in seguito
- autoesame del seno a cadenza mensile
- mammografia a cadenza annuale.

Un follow-up intensivo con l'esecuzione periodica di test diagnostici per le metastasi a distanza in soggetti asintomatici e clinicamente negativi non è utile poiché l'anticipazione diagnostica non dà alcun vantaggio né in termini di sopravvivenza né di qualità di vita [Rojas 2002, Temple 1999].

A **Non è raccomandata l'esecuzione periodica routinaria di esami ematochimici, compresi marker tumorali, né di esami radiologici quali la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica e transvaginale, la TAC, la radiografia del torace.**

- Percentuale di pazienti sottoposte ad esami diagnostici di non documentata utilità (esami ematochimici, compresi marker tumorali, esami radiologici eccetto mammografia, ecografia epatica e transvaginale, TAC, rx torace)

→ L'esecuzione di alcuni marker (CEA e CEA in combinazione con CA 15.3) è stata valutata una pratica inefficace ed economicamente costosa, soprattutto per il carico di attività derivante dai controlli periodici continuativi.

Il controllo delle pazienti positive per mutazioni ai geni BRCA1 e BRCA2 non differisce da quello delle altre pazienti; a tutt'oggi non è conosciuto se i controlli per un'eventuale insorgenza di carcinoma ovarico possano essere di un qualche beneficio in queste pazienti.
Nelle pazienti sottoposte a terapia con antiestrogeni è necessario monitorare la presenza di effetti collaterali della terapia (vedi cap. 6 Terapia Medica) evidenziando per tempo ogni problema ginecologico, coagulativo (trombosi venosa profonda o embolia polmonare) o oculistico.
In caso di sintomi menopausali, alle pazienti devono venire illustrate le eventuali alternative non estrogeniche per alleviarli.
Alle pazienti in menopausa, inoltre, deve essere controllata la densità ossea periodicamente.
Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia è necessario controllare eventuali sintomi legati ad una tossicità tardiva.

Nelle pazienti sottoposte ad intervento chirurgico o radiante sul cavo ascellare sono possibili disturbi dell'arto superiore omolaterale anche a distanza di molti mesi (linfedema); questo richiede una particolare attenzione da parte del medico responsabile del follow up ed una buona collaborazione con i servizi di riabilitazione funzionale (si veda il cap. 8 Riabilitazione).
Per poter diminuire l'ansia indotta nella paziente ed il numero di visite, il follow up deve essere seguito da un unico medico di riferimento, in collaborazione con un GIC di senologia.

C **Durante il follow up la paziente deve essere presa in carico da un medico di riferimento possibilmente membro di un GIC.**

Nella realtà organizzativa anglosassone è dimostrata la possibilità che gli schemi di follow up vengano seguiti dai medici di famiglia senza detrimento per la qualità di vita e la sopravvivenza delle pazienti [Grunfeld 1999]. La situazione organizzativa e culturale del nostro paese rende poco trasferibile un simile modello. E' comunque auspicabile, sia sotto il profilo clinico sia sotto quello economico, il coinvolgimento del medico di base nel follow up e la sua interazione con gli specialisti del GIC.

- Percentuale di pazienti perse durante il follow up

La riduzione del numero di controlli ed esami effettuati durante il follow up rappresenta una alternativa costo efficace rispetto a protocolli intensivi, sia per il Servizio Sanitario Nazionale sia per le pazienti. Inoltre, la gestione di questi schemi di follow up in modo coordinato tra i vari specialisti, attraverso il supporto del GIC di senologia, permette una razionalizzazione delle prescrizioni e quindi un ulteriore risparmio di risorse sanitarie.

10. TERAPIA DEL TUMORE AVANZATO

10.1 TUMORE LOCALMENTE AVANZATO

Si definisce neoplasia localmente avanzata un tumore al III stadio e comprende normalmente pazienti con tumore T3-4, N0-2, M0.

C **Pazienti con tumore localmente avanzato dovrebbero essere trattati con terapia sistemica. Dopo la terapia medica deve essere praticata la chirurgia e/o la radioterapia.**

B **La radioterapia non è indicata come unico trattamento per il controllo locale dei tumori avanzati.**

10.2 CARCINOMA INFIAMMATORIO

E' considerato una forma di neoplasia localmente avanzata con tendenza alla disseminazione metastatica precoce; rappresenta circa l'1-4% delle neoplasie mammarie maligne. Trattamenti integrati chemio+ radio+/- chirurgia possono migliorare il controllo locale e a distanza della neoplasia con un beneficio clinico di oltre il 50% ed un tasso di sopravvivenza a cinque anni pari al 40%. Poiché nella maggior parte dei casi questi tumori non esprimono recettori ormonali, la terapia ormonale non è solitamente utilizzabile.

C **Il carcinoma infiammatorio è un tumore aggressivo che deve essere affrontato con trattamento multimodale.**

10.3 RECIDIVE

Dopo trattamento chirurgico conservativo associato a radioterapia, durante un follow up di 9 anni, il 10-20% della pazienti mostra la comparsa di recidive locali.
Fra queste pazienti, quelle con ripresa di malattia locale pura, accertata mediante ristadiazione, possono, se trattate appropriatamente, sopravvivere ancora a lungo.
Il 9-25% delle pazienti con recidiva locale presenta, però, anche metastasi a distanza o malattia localmente invasiva.
Le pazienti con recidive sulla parete toracica di diametro <3 cm, coinvolgimento dei linfonodi ascellari e della catena mammaria interna, ma non sovraclavicolari (correlati ad una prognosi peggiore) e con un intervallo libero da malattia < 2 anni hanno le maggiori probabilità di sopravvivenza (il 57% delle pazienti libere da malattia a 5 anni dopo trattamento).
La terapia deve mirare ad un controllo sia locale che sistemico della neoplasia.

C **In caso di recidiva locale dopo chirurgia conservativa e radioterapia, il trattamento di elezione è la mastectomia.**

C **In caso di recidiva locoregionale dopo mastectomia la lesione deve essere asportata con criteri di radicalità (dopo verifica dell'assenza di metastasi a distanza).**

C **E' indicata una radioterapia sui campi sede di recidiva non trattati in precedenza e sulle recidive isolate a livello dei linfonodi sovraclaveari.**

Considerato l'elevato rischio di disseminazione sistemica della malattia che caratterizza le donne con recidiva locale, è necessario prendere in considerazione la terapia medica, valutando con attenzione ogni singolo caso, discutendo delle varie opportunità terapeutiche con la paziente e tenendo in considerazione i cambiamenti indotti dalla terapia sulla qualità della vita della persona.
Non ci sono studi randomizzati e controllati per facilitare le scelte in questa situazione.

C **Il ricorso a terapia medica (ormonale o chemioterapica) può essere valutato in rapporto a fattori biologici ed intervallo libero da malattia dal momento della prima diagnosi.**

10.4 MALATTIA METASTATICA

Il carcinoma mammario metastatizzato deve essere considerato una malattia inguaribile e la strategia terapeutica proponibile deve essere orientata verso obiettivi di palliazione nel rispetto della qualità della vita della paziente. La sopravvivenza media si aggira attorno ai 18-24 mesi. Fra le pazienti trattate con chemioterapia il 16,6% presentò una risposta completa ma solo il 3,1% del gruppo di pazienti iniziale rimase in remissione completa a 5 anni, l'1,5% in remissione completa a 16 anni [Greenberg 1996].
Il trattamento di I linea in malattia avanzata viene stabilito in rapporto ai seguenti parametri: performance status, intervallo libero dalla diagnosi o da precedenti trattamenti, sedi di malattia dominanti, caratteristiche biologiche della neoplasia, spettanza di vita, aspettative della paziente. Anche in questo tipo di trattamento sono previste trattamenti ormonali e chemioterapici, mentre limitata utilità hanno le procedure locali (chirurgia e radioterapia), se non per il controllo del dolore e di fenomeni compressivi.
Diversi studi hanno dimostrato l'utilità della terapia ormonale in pazienti considerate affette da neoplasie a bassa aggressività, considerando sia il solo tamoxifene che, soprattutto, l'associazione fra questo e gli analoghi LHRH [Klijn 2001].
Il gene HER2, che aumenta l'aggressività del tumore, è sovraespresso nel 25-30% delle neoplasie mammarie.
Recenti studi dimostrano l'utilità dell'anticorpo monoclonale contro HER2, noto come trastuzumab [Slamon 2001], per quanto si consideri necessario avere ulteriori conferme dalla ricerca per l'adozione standard del trattamento.

A **Per tumori a bassa aggressività R+, il trattamento di scelta è quello ormonale (tamoxifene, nuovi inibitori dell'aromatasi, progestinici).**

L'utilità di cicli di chemioterapia contenenti antracicline in pazienti con malattia metastatica quando la terapia ormonale non sia indicata o abbia fallito è dimostrata [A'Hern 1993].

A **Per tumori ad elevata aggressività il trattamento di scelta è chemioterapico. La chemioterapia di I linea dovrebbe essere eseguita con schemi contenenti antracicline.**

I taxani trovano applicazione nelle pazienti con neoplasia antraciclinoresistenti o nelle quali la terapia con antracicline non sia indicata [Sjostrom 1999].

A **Per le pazienti con malattia metastatica e ad elevata aggressività in cui non è indicato l'impiego di antracicline deve essere considerato un trattamento con taxani.**

Nel caso di fallimento delle terapie di prima linea per malattia avanzata è necessario che si discuta con la paziente, eventualmente supportati dall'équipe psiconcologica e dall'infermiere specializzato, l'alternativa fra trattamenti aggressivi di II linea e il riferimento ai centri per le cure palliative.

A **L'esecuzione di chemioterapia di II linea deve essere comunque attentamente valutata in rapporto all'impatto su qualità di vita, tossicità e possibilità di riduzione della massa tumorale.**

Nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato ed evidenza clinica di metastasi ossee, l'uso dei bifosfonati (per via orale o endovenosa) in aggiunta alla ormono o alla chemioterapia ha mostrato dare beneficio, rispetto al placebo o alla non somministrazione di bifosfonati, riducendo l'entità del dolore osseo, i danni scheletrici e i problemi legati all'ipercalcemia [Pavlakis 2002]. Per il controllo del dolore in queste pazienti vedi anche il cap. 11 Cure Palliative.

A **Si raccomanda l'uso dei bifosfonati nelle pazienti con metastasi ossee.**

Anche la radioterapia a scopo palliativo trova indicazione per la riduzione dei sintomi e i fenomeni compressivi. L'intervento va modulato da caso a caso.

10.5 NON OPERABILITÀ

Le pazienti non operabili per età molto avanzata, performance status scadente e comorbidità tali da controindicare l'intervento, traggono vantaggio dall'assunzione di antiestrogeni.

B **Le pazienti non operabili per altre cause dovrebbero essere inizialmente trattate con tamoxifene.**

→ Il medico che ha in carico la paziente con tumore avanzato deve operare anche in collegamento con la rete regionale di cure palliative (UOCP) al fine di garantire la continuità assistenziale e la tempestiva erogazione dei servizi più appropriati.

11. CURE PALLIATIVE

Il quadro clinico delle neoplasie mammarie in fase avanzata è determinato da sintomi comuni a tutti i malati neoplastici, dai sintomi caratteristici per la patologia in evoluzione e dalle sequele e complicazioni dei provvedimenti terapeutici in precedenza intrapresi a scopo curativo o palliativo. Il presente capitolo deve essere considerato in stretta integrazione con il cap. 10 Tumore Avanzato, di cui costituisce il proseguimento anche dal punto di vista clinico.

Soprattutto nella fase terminale vengono preferiti approcci di tipo medico per la palliazione dei sintomi piuttosto che trattamenti più aggressivi volti alla rimozione delle cause. A tal fine si rimanda alle specifiche linee guida per le Cure Palliative in Piemonte.
Lungo tutto il percorso assistenziale e soprattutto nella fase avanzata della malattia, é comunque necessaria una particolare attenzione al trattamento dei sintomi e alla qualità della vita del paziente.
La Regione Piemonte ha previsto l'attivazione di Unità Operative di Cure Palliative (UOCP) quale integrazione e supporto specialistico alla assistenza domiciliare.

C **La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.**

Questi aspetti vengono trattati in maniera ottimale dai Team per le Cure Palliative (TCP), soprattutto quando venga garantita la continuità assistenziale nel passaggio dalle cure del GIC a quelle del TCP e da questo ai servizi territoriali e di Medicina Generale [Hearn 1998].

A **Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un Team per le Cure Palliative.**

Il TCP deve essere composto da:
- medico specialista formato in cure palliative,
- medico di medicina generale,
- esperti di riabilitazione funzionale,
- psicologo,
- assistente sociale,
- infermiere.

A **Deve essere garantita la continuità assistenziale fra Gruppo Interdisciplinare Cure, Team per le Cure Palliative e servizio di Medicina Generale.**

ⓘ
- Presenza di UOCP e numero specialisti partecipanti
- Percentuale di pazienti con attivazione di UOCP
- Percentuale di pazienti in carico presso un UOCP deceduti a domicilio

→ Ogni polo oncologico dovrebbe assicurare sul proprio territorio l'erogazione di cure palliative per mezzo di UOCP e hospice.

→ La rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, in collaborazione con il MMG, al fine di evitare il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio gli accessi al Pronto Soccorso.

→ L'assistenza domiciliare e l'eventuale ricorso all'hospice rappresentano un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.

Il sintomo più comune nelle fasi avanzate di malattia, che riguarda oltre il 50% delle pazienti è il dolore, spesso associato a sintomi quali l'insonnia, l'astenia e l'anoressia, le crisi d'ansia, la depressione. Questa situazione è comune a tutti i malati di cancro, ma alcune sindromi dolorose sono peculiari del carcinoma mammario in fase avanzata:

- sindrome postmastectomia, che compare nel 10-30% delle pazienti sottoposte a mastectomia totale o svuotamento del cavo ascellare,
- plessopatia brachiale, più spesso correlata alla invasione metastatica che a lesione chirugica, oltre che ad esiti postattinici,
- dolore da metastasi ossee,
- carcinomatosi meningea.

Nelle pazienti con sintomatologia dolorosa è necessario identificarne la natura e la gravità, prendendo in considerazione anche i fattori emotivi e psicosociali, e ridurne l'intensità rapidamente e completamente. Si raccomanda inoltre di impedirne la ricomparsa, mediante somministrazioni regolari di analgesici, preferibilmente per via orale [CMA 2001, SIGN 2000]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha da tempo elaborato una proposta di trattamento del dolore condivisa dagli specialisti del settore [WHO 1990].

C **Nelle pazienti in cui sia necessaria la terapia analgesica si raccomanda l'approccio a 3 gradini proposto dall'OMS.**

Per il trattamento del dolore da metastasi ossee è comunque indispensabile la valutazione interdisciplinare, volta a garantire il più possibile l'autonomia funzionale, prevedendo trattamenti mirati al singolo caso, quali radioterapia, rieducazione funzionale, uso dei bifosfonati (si veda il cap. 10 Tumore Avanzato), stabilizzazioni chirurgiche.

APPENDICI

1. RACCOLTA DELLE RACCOMANDAZIONI

1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

1.1 UNITA' DI SENOLOGIA

B La paziente affetta da neoplasia mammaria dovrebbe essere gestita in tutte le fasi del trattamento da un Gruppo Interdisciplinare di Cure di senologia, costituito da operatori con un adeguato livello di formazione.

1.2 MEMBRI DEL GIC

C Costituenti ottimali del GIC sono:

- chirurgo
- radiologo
- anatomopatologo
- oncologo
- radioterapista
- tecnici di radiologia
- psicologo
- personale infermieristico
- chirurgo plastico
- fisiatra e terapista della riabilitazione.

C Per garantire elevati livelli di qualificazione e l'efficienza della struttura, la quota di tempo dedicata da ciascun specialista alla senologia rispetto a quella professionale globale deve essere chiaramente definita presso ogni GIC.

1.5 ORGANIZZAZIONE DEL GIC E NUMERO DI PAZIENTI

C Ogni GIC di senologia dovrebbe trattare almeno 150 nuovi casi all'anno.

1.6 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

C Al MMG devono essere fornite accurate informazioni circa il funzionamento, la composizione e le modalità di accesso della unità diagnostica e del GIC di senologia, per poter indirizzare opportunamente la paziente.

C Il MMG, fatto salvo il consenso della paziente, deve essere tenuto al corrente dell'informazione data alla paziente e ai suoi parenti.

2. COMUNICAZIONE CON LA PAZIENTE

C La paziente deve ricevere da parte del medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

A Si raccomanda una particolare attenzione agli aspetti psicologici della cura a questo tipo di paziente, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico.

C In assenza di specifica formazione, sono opportuni corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.

2.1 CONSENSO INFORMATO

C Ad ogni paziente deve essere richiesto un consenso informato; il medico che richiede il consenso deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente la paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda.

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE

C Le fasi di accertamento diagnostico dovrebbero essere completate nel minor tempo possibile (tendenzialmente entro 15 giorni) poiché generano ansia nella paziente in attesa del risultato.

C E' consigliabile che le varie procedure diagnostiche siano eseguite il più possibile nell'ambito di unità operative radiologiche dedicate (coordinate con un GIC), che prevedano la disponibilità di collaborazioni multidisciplinari.

B In presenza di segni clinici, l'iter diagnostico dovrebbe essere condotto secondo lo schema del "triplo esame".

3.2 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

B Le pazienti con sospetta neoplasia mammaria devono essere sottoposte a mammografia bilaterale.

B L'ecografia, in particolare nelle donne sopra i 40 anni, non può essere utilizzata come unico esame, tanto meno in contesti di tipo preventivo (donna asintomatica), mentre ha un ruolo centrale in tutte le situazioni di approfondimento mirato.

B Nelle pazienti sotto i 40 anni di età l'ecografia può sostituire la mammografia nella maggior parte dei casi.

C Risonanza magnetica, tomografia ad emissione di positroni e scintigrafia mammaria non devono essere usate come strumenti nella valutazione diagnostica di routine della mammella.

3.3 PRELIEVO CON AGO

B Ove venga posta l'indicazione al prelievo, la metodica da usare in prima istanza dovrebbe essere la citologia percutanea (CP) guidata mediante aspirazione con ago sottile.

C L'agobiopsia con aghi di grosso calibro (BP o "core-biopsy") deve essere riservata ai casi rimasti senza risposta diagnostica precisa (atipie, inadeguati, discrepanza tra radiologo e patologo) ed ai casi nei quali sono indispensabili informazioni che la citologia non può dare (invasività).

C L'uso in prima istanza della BP potrebbe essere preso in considerazione in presenza di lesioni nodulari solide probabilmente benigne (spesso ipocellulari), in lesioni stellate di piccole dimensioni (solo quando se ne ritiene molto probabile la natura maligna), e nei gruppi di calcificazioni di piccole dimensioni.

B L'ecografia dovrebbe essere la metodica di prima scelta per l'effettuazione di prelievi con guida e di procedure di reperimento preoperatorio.

3.5 UTILIZZO DEI MARKER TUMORALI

B La valutazione dei marker sierologici tumorali non deve essere eseguita.

3.6 STADIAZIONE

C Le pazienti operabili, prive di sintomatologia metastatica, non devono essere sottoposte ad esami di stadiazione.

C Le pazienti con neoplasia più avanzata devono essere sottoposte a esami di stadiazione solo quando questo possa influire sulle scelte di trattamento.

4. TRATTAMENTO CHIRURGICO

4.1 CHIRURGIA SULLA MAMMELLA

C La tumorectomia eseguita in pazienti prive di diagnosi preoperatoria deve essere condotta proponendosi di rimuovere interamente la lesione e di ottenere margini liberi e buoni risultati estetici.

C L'intervento dovrebbe aver luogo entro quattro settimane dalla prescrizione chirurgica.

A Per le pazienti con neoplasia di diametro compreso nei 3 cm. (o fino a 5 cm se le dimensioni della mammella lo consentono), la chirurgia conservativa seguita da radioterapia è da raccomandarsi, salvo diversa ed esplicita preferenza della paziente o la presenza di controindicazioni a questo tipo di strategia terapeutica.

B In presenza di margini francamente interessati dalla neoplasia se la diagnosi è di carcinoma invasivo o di CDIS la resezione dovrebbe essere allargata, indipendentemente dalla dimensione del tumore.

C In caso di margini focalmente interessati da carcinoma invasivo o CDIS o con focolai di carcinoma a ridosso (<2 mm) la riescissione o l'aumento del dosaggio radioterapico possono essere discussi in ambito multidisciplinare.

A La mastectomia secondo Halsted non deve essere eseguita, salvo che in caso di coinvolgimento dei muscoli pettorali.

C L'utilizzo dell'anestesia locale per l'intervento chirurgico, ove possibile, è da incoraggiarsi.

4.2 CHIRURGIA PLASTICA

C In caso di mastectomia dovrebbe essere offerta alla paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione mammaria in tempi compatibili con la effettuazione di eventuali terapie adiuvanti.

4.3 CHIRURGIA SULL'ASCELLA

A I tumori invasivi della mammella devono essere sottoposti a dissezione ascellare come procedura standard.

C In seguito a dissezione ascellare devono essere asportati e inviati al patologo almeno 10 linfonodi.

C Si raccomanda l'applicazione di tecniche fisioterapiche nelle pazienti sottoposte a dissezione ascellare in tutte le fasi del trattamento chirurgico (prima, durante e dopo l'intervento).

C Nei carcinomi in situ non deve essere effettuata la dissezione ascellare.

C La tecnica del linfonodo sentinella rappresenta un'alternativa alla dissezione ascellare che deve essere eseguita solo in Unità di senologia che abbiano acquisito sufficiente esperienza specifica, che operino, preferibilmente nell'ambito di studi clinici, un elevato volume di casi e che mantengano un costante monitoraggio della propria attività, previa chiara informazione fornita alla paziente sui benefici, i rischi e le incertezze.

C La metodica combinata con il tracciante radioattivo e il colorante vitale consente di identificare il linfonodo sentinella nel maggior numero di casi.

5. ANATOMIA PATOLOGICA

5.2 DIAGNOSI INTRAOPERATORIA

C L'esame intraoperatorio su sezioni criostatiche non deve essere effettuato per le lesioni clinicamente di dimensioni inferiori o uguali a 1cm.

5.3 DIAGNOSI POSTOPERATORIA

C Il pezzo operatorio deve essere orientato prima dell'invio al patologo e non deve essere sezionato.

5.5 REQUISITI MINIMI DI REFERTAZIONE

C La refertazione cito-istologica deve contenere tutti i principali parametri di interesse diagnostico e prognostico e deve essere effettuata utilizzando codifiche derivate dai documenti di consenso internazionali e nazionali.

C Lo stato dei recettori per il progesterone dovrebbe essere valutato esclusivamente nei casi negativi ai recettori estrogenici.

6. TERAPIA MEDICA

A La terapia medica adiuvante è indicata in tutti i casi di carcinoma infiltrante della mammella e deve essere decisa dopo una valutazione del rischio di ripresa di malattia calcolato in base ai fattori prognostici e predittivi presenti nel singolo caso.

C La terapia adiuvante dovrebbe preferibilmente essere iniziata entro un mese dall'intervento chirurgico definitivo.

6.1 TERAPIA ORMONALE

A Il tamoxifene, alla dose di 20 mg/die, è raccomandato per le donne con neoplasie con recettori estrogenici positivi o sconosciuti, indipendentemente dall'età.

C La somministrazione di tamoxifene non è raccomandata per le donne affette da neoplasia non endocrino responsiva.

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

6.2 CHEMIOTERAPIA

C La chemioterapia deve essere iniziata entro un mese dall'intervento, mantenendo le dosi entro i regimi raccomandati, evitando variazioni arbitrarie delle stesse.

C L'impiego dei taxani non è raccomandato nella terapia adiuvante al di fuori di studi clinici controllati.

6.3 ASSOCIAZIONE DI TERAPIA ORMONALE E CHEMIOTERAPIA

A Le donne con tumori ER positivi devono ricevere il trattamento chemioterapico associato al tamoxifene.

7. RADIOTERAPIA

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

7.1 RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

A Le donne con tumori infiltranti sottoposte a chirurgia conservativa devono essere sottoposte ad un trattamento radiante sul tessuto mammario residuo.

C Il trattamento standard prevede che l'intera mammella venga irradiata con dosi variabili tra i 45 e i 50 Gy, in 25 di 1.8 - 2 Gy frazioni in 5 settimane.

A Il sovradosaggio del sito chirurgico è raccomandato.

C In presenza di margini in stretta prossimità o focalmente interessati (<5%) il sovradosaggio deve essere modulato con una dose compresa fra 16 e 20 Gy o somministrato mediante brachiterapia interstiziale.

C La radioterapia, qualora non sia associata a chemioterapia adiuvante, dovrebbe essere iniziata entro le 12 settimane dall'intervento chirurgico conservativo.

7.2 ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA E TERAPIE MEDICHE

A Nel caso di associazione con terapie sistemiche, è preferibile iniziare la radioterapia entro quattro mesi dall'intervento chirurgico, compatibilmente con i tempi previsti per la somministrazione di chemioterapia, quando questa comprenda le antracicline.

7.3 RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA

A Dopo mastectomia la radioterapia sulla parete toracica deve essere programmata nelle pazienti ad alto rischio di recidiva locale.

7.4 RADIOTERAPIA IN ALTRE SEDI

C Dopo svuotamento del cavo ascellare (≥ 10 linfonodi), la radioterapia del cavo ascellare non deve essere eseguita.

C Dopo mastectomia, l'irradiazione dei linfonodi sovra e sottoclaveari ipsilaterali è raccomandata nelle pazienti con 4 o linfonodi positivi alla dissezione ascellare.

C La radioterapia sulla catena mammaria interna non viene raccomandata.

7.5 RADIOTERAPIA PRIMARIA

C La radioterapia primaria non deve essere eseguita, se non in casi selezionati.

7.6 RIDUZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI E QUALITÀ DEI CENTRI

C I centri di radioterapia devono soddisfare standard qualitativi di trattamento al fine di minimizzare gli effetti collaterali acuti e le complicanze tardive della radioterapia.

8. RIABILITAZIONE

C Tutte le pazienti sottoposte a trattamento chirurgico o radiante sull'ascella devono essere adeguatamente informate circa il rischio di complicanze locali e le possibilità di trattamento.

C Le pazienti devono ricevere un adeguato programma di esercizi.

C In caso di complicanze loco-regionali o generali e in particolare di linfedema la paziente va prontamente indirizzata alla valutazione del fisiatra e al successivo trattamento riabilitativo specifico.

9. FOLLOW UP

C Tutte le pazienti trattate per cancro mammario devono essere sottoposte a controllo periodico clinico e mammografico.

A Non è raccomandata l'esecuzione periodica routinaria di esami ematochimici, compresi marker tumorali, né di esami radiologici quali la scintigrafia ossea, l'ecografia epatica e transvaginale, la TAC, la radiografia del torace.

C Durante il follow up la paziente deve essere presa in carico da un medico di riferimento possibilmente membro di un GIC.

10. TERAPIA DEL TUMORE AVANZATO

10.1 TUMORE LOCALMENTE AVANZATO

C Pazienti con tumore localmente avanzato dovrebbero essere trattati con terapia sistemica. Dopo la terapia medica deve essere praticata la chirurgia e/o la radioterapia.

B La radioterapia non è indicata come unico trattamento per il controllo locale dei tumori avanzati.

10.2 CARCINOMA INFIAMMATORIO

C Il carcinoma infiammatorio è un tumore aggressivo che deve essere affrontato con trattamento multimodale.

10.3 RECIDIVE

C In caso di recidiva locale dopo quadrantectomia e radioterapia, il trattamento di elezione è la mastectomia.

C In caso di recidiva locoregionale dopo mastectomia la lesione deve essere asportata con criteri di radicalità (dopo verifica dell'assenza di metastasi a distanza).

C E' indicata una radioterapia sui campi sede di recidiva non trattati in precedenza e sulle recidive isolate a livello dei linfonodi sovraclaveari.

C Il ricorso a terapia medica (ormonale o chemioterapica) può essere valutato in rapporto a fattori biologici ed intervallo libero da malattia dal momento della prima diagnosi.

10.4 MALATTIA METASTATICA

A Per tumori a bassa aggressività R+, il trattamento di scelta è quello ormonale (tamoxifene, nuovi inibitori dell'aromatasi, progestinici).

A Per tumori ad elevata aggressività il trattamento di scelta è chemioterapico. La chemioterapia di I linea dovrebbe essere eseguita con schemi contenenti antracicline.

A Per le pazienti con malattia metastatica e ad elevata aggressività in cui non è indicato l'impiego di antracicline deve essere considerato un trattamento con taxani.

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

A Si raccomanda l'uso dei bifosfonati nelle pazienti con metastasi ossee.

10.5 NON OPERABILITÀ

B Le pazienti non operabili per altre cause dovrebbero essere inizialmente trattate con tamoxifene.

11. CURE PALLIATIVE

C La scelta del trattamento in fase avanzata deve essere fatta con il paziente e la sua famiglia in considerazione della prognosi e della qualità di vita prevedibile.

A Il paziente deve essere seguito, per il trattamento dei sintomi e soprattutto nella fase terminale, da un Team per le Cure Palliative.

A Deve essere garantita la continuità assistenziale fra Gruppo Interdisciplinare Cure, Team per le Cure Palliative e servizio di Medicina Generale.

C Nelle pazienti in cui sia necessaria la terapia analgesica si raccomanda l'approccio a 3 gradini proposto dall'OMS.

2. COMPARAZIONE CON ALTRE LINEE GUIDA

RACCOMANDAZIONI	SIGN 1998	NHMRC 2000	CMA 2001	GLICO 2000
1. cure in GIC	●	●		
2. costituenti GIC				
3. tempo dedicato senologia				
4. carico di lavoro	100			
5. informazione MMG I	●			
6. informazione MMG II	●			
7. informazione alla paziente	●	●	●	●
8. aspetti psicologici	●			
9. formazione psicologica	●			
10. consenso informato				
11. tempi diagnosi			rapidamente	10 gg
12. diagnosi in GIC				
13. triplo esame	●		●	●
14. mammografia bilaterale			●	
15. ecografia in >40aa			●	
16. ecografia in <40aa	●			
17. altre metodiche	●		●	●
18. citologia percutanea ago sottile			●	●
19. agobiopsia in II istanza			●	●
20. agobiopsia in I istanza				●
21. guida ecografica				●
22. marker sierologici				
23. stadiazione in asintomatiche	●		●	
24. stadiazione in m. avanzata	●		●	
25. biopsia escissionale				
26. tempi intervento				15 gg
27. indicazioni BCS+RT	●	●	●	3 cm
28. margini interessati	●		●	●
29. margini foc. interessati				
30. Halsted				●
31. anestesia locale				

(continua)

RACCOMANDAZIONI	SIGN 1998	NHMRC 2000	CMA 2001	GLICO 2000
32. ricostruzione mammaria	●			
33. dissezione ascellare	●	●	●	●
34. numero linfonodi			I e II livello	●
35. tecniche fisioterapiche				
36. ascella in CDIS	●			●
37. linfonodo sentinella			●	●
38. tecniche per LS				
39. esame intraoperatorio				
40. orientamento del pezzo				
41. refertazione citoistologica				
42. valutazione dei recettori				
43. terapia medica adiuvante	●		●	●
44. tempi adiuvante			●	
45. tamoxifene indicazioni I	●	●	●	●
46. tamoxifene indicazioni II			●	
47. effetti collaterali tamoxifene				●
48. indicazioni chemio	●	●	●	
49. tempi CT			●	
50. taxani				●
51. CT + tamoxifene			●	●
52. valutazione RT				●
53. RT dopo BCS	●	●	●	●
54. dosi			●	
55. sovradosaggio				
56. tempi RT			●	
57. CT+RT				●
58. RT su parete toracica	●	●		●
59. RT su ascella	●			no*
60. linf. sovra e sottoclaveari				●
61. su catena mammaria interna				no*
62. primaria	●			
63. qualità dei centri				

(continua)

RACCOMANDAZIONI	SIGN 1998	NHMRC 2000	CMA 2001	GLICO 2000
64. informazione riabilit.	●			
65. esercizi	●			
66. linfedema	●			
67. controllo periodico	●	●	●	●
68. follow up minimale	●		●	●
69. responsabile di follow up			●	
70. CT in avanzato	●			●
71. RT primaria in avanzato	●			
72. carcinoma infiammatorio	●			●
73. recidiva dopo BCS	●			●
74. recidiva dopo mastectomia	●			●
75. RT in avanzato	●			●
76. terapia medica	●			●
77. t. ormonale	●			●
78. antracicline	●			●
79. taxani				●
80. chemioterapia II				●
81. bifosfonati	●	●	●	
82. pazienti non operabili	●			
83. trattamento in fase avanzata				
84. team CP				
85. continuità assistenziale				
86. dolore			●	

● Raccomandazione presente nella LG di confronto

Raccomandazione non presente nella LG di confronto; nel caso di divergenze nel contenuto si riporta sinteticamente il principale parametro previsto dalla raccomandazione proposta nella linea guida.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998
NHMRC: National Health and Medical Research Council (Australia), 2001
CMA: Canadian Medical Association, 2001
GLICO: Gruppo di Lavoro Interaziendale Oncologico (Provincia di Modena), 2000

* Le raccomandazioni fatte proprie dalla Regione Piemonte si riferiscono al documento ASCO [Recht 2001] più che alle conclusioni tratte sull'argomento dal NCI. La minore aggressività radioterapica che ne risulta si pone in correlazione alla maggiore radicalità degli interventi sull'ascella che caratterizza la realtà piemontese (I, II e III livello) rispetto a quella statunitense (I e II livello). Per l'analisi del tema sono state consultate le seguenti fonti: Recht 2001; National Cancer Institute, Breast cancer (PDQ): treatment 04/2002; Clinical Evidence: edizione italiana, 2001.

3. LISTA DEGLI INDICATORI

INDICATORI	NHS[1]	SQTM[2]	TIPOL.	OBIETTIVO
1. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI				
Costituzione formale del GIC a livello dei Poli oncologici e individuazione dei responsabili	X		S	
Percentuale di nuovi casi diagnosticati in unità dedicate sul totale dei nuovi casi insorti nella popolazione			P	
Verifica periodica degli indicatori proposti a livello regionale			P	
Frequenza degli incontri svolti per la discussione dei casi	X		P	≥ 1/settimana
Produzione periodica da parte del GIC di un rapporto con i propri indicatori		X	S	
Numero di nuovi casi gestiti annualmente dal GIC	X		P	≥ 150
2. COMUNICAZIONE CON LA PAZIENTE				
Livello di soddisfazione della paziente rispetto alle informazioni ottenute dal personale sanitario			R	
Percentuale di pazienti che richiedono un colloquio supplementare			R	
Percentuale di pazienti che ricevono appoggio psicologico	X		P	
Partecipazione del personale sanitario a corsi di formazione sul problema della comunicazione col paziente	X		S	
3. DIAGNOSI E STADIAZIONE				
Tempo intercorso tra il primo controllo ed il completamento delle fasi di accertamento diagnostico		X	P	≥80% entro 15 gg
Percentuale di nuovi casi di carcinoma mammario diagnosticati in unità dedicate sul totale dei nuovi casi insorti nella popolazione			P	
Percentuale di pazienti che effettuano l'approfondimento diagnostico preoperatorio secondo lo schema del triplo esame	X	X	P	≥ 95%
Percentuale di lesioni maligne operate con diagnosi citologica o istologica preoperatoria		X	P	>90%; accettabile ≥70%
Percentuale di pazienti con sospetta neoplasia sottoposte a mammografia bilaterale			P	
Percentuale di pazienti sottoposte a RMN / tomografia ad emissione di positroni / scintigrafia mammaria al di fuori di studi clinici controllati			P	
Percentuale di prelievi con ago inadeguati			P	<10%
Rapporto tra prelievi ecoguidati e prelievi con guida stereotassica			P	
Numero medio di marker tumorali eseguiti durante la fase diagnostica			P	0
Percentuale di esami di stadiazione con esito negativo			R	

(continua)

INDICATORI	NHS[1]	SQTM[2]	TIPOL.	OBIETTIVO
4. TRATTAMENTO CHIRURGICO				
Percentuale di biopsie escissionali su lesioni non palpabili eseguite correttamente (non fallite)	X	X	R	≥ 95%
Percentuale di interventi effettuati entro 4 settimane dalla prescrizione chirurgica		X	P	≥ 80%
Livello di informazione della paziente rispetto alle alternative chirurgiche			R	
Percentuale di casi con neoplasia di diametro inferiore ai 3 cm operati con intervento conservativo				P
Percentuale di recidive locali mammarie a 5 anni dopo interventi conservativi		X	R	≤ 4%; accettabile ≤8%
Percentuale di interventi conservativi che abbiano assicurato l'indennità dei margini definita come distanza del tumore > 1 mm		X	R	≥ 95%
Percentuale di interventi di Halsted eseguiti		X	P	0%[3]
Percentuale di interventi chirurgici eseguiti in anestesia locale			P	
Percentuale di pazienti mastectomizzate per le quali è stata eseguita ricostruzione immediata		X	P	
Percentuale di pazienti con tumore invasivo sottoposte a dissezione ascellare			P	
Percentuale di pazienti con recidive ascellari insorte entro 5 anni		X	R	0%; accettabile <3%
Percentuale di pazienti operate per carcinoma invasivo e linfoadenectomizzate in cui siano stati asportati almeno 10 linfonodi		X	P	≥ 95%
Percentuale di lesioni neurologiche in pazienti sottoposte a dissezione linfonodale		X	R	≤3%
Percentuale di dissezioni del cavo ascellare in pazienti con diagnosi di carcinoma in situ		X	P	≤5%
Percentuale di linfonodi sentinella identificati dal chirurgo sul totale dei casi inoculati con il tracciante e identificati alla linfoscintigrafia		X	R	≥ 90%
5. ANATOMIA PATOLOGICA				
Proporzione di interventi su lesioni di diametro ≤ 1 cm per i quali non sia stato eseguito l'esame estemporaneo su sezioni criostatiche		X	P	≥ 95%
Percentuale di referti cito-istologici che riportano i principali parametri richiesti	X	X	S	≥ 95%
6. TERAPIA MEDICA ADIUVANTE				
Percentuale di pazienti eleggibili che ricevono terapia medica adiuvante		X	P	
Percentuale di pazienti che ricevono terapia medica adiuvante nell'ambito di studi clinici controllati		X	P	
Percentuale di pazienti eleggibili che ricevono terapia medica adiuvante entro 30 giorni dall'intervento definitivo		X	P	≥ 90%
Percentuale di pazienti che iniziano la chemioterapia entro 1 mese dall'intervento		X	P	

(continua)

INDICATORI	NHS[1]	SQTM[2]	TIPOL.	OBIETTIVO
7. RADIOTERAPIA				
Percentuale di pazienti che ricevono una valutazione da parte del radioterapista			P	
Percentuale di pazienti che ricevono radioterapia a seguito di chirurgia conservativa	X	X	P	≥ 95%
Percentuale di pazienti che non effettuano chemioterapia che ricevono radioterapia entro 12 settimane dall'intervento conservativo			P	≥ 90%
Tempi di attesa per il trattamento radioterapico dopo trattamento chirurgico e/o chemioterapico			S	
Percentuale di pazienti (non incluse in terapie sistemiche adiuvanti di durata maggiore) che hanno effettuato chemioterapia adiuvante e che ricevono la radioterapia entro 4 mesi dall'intervento conservativo		X	P	≥ 90%
Percentuale di interruzione del trattamento per effetti tossici			R	
8. RIABILITAZIONE				
Percentuale di pazienti con linfedema post-chirurgico, definito come ≥ 20% di differenza tra i due arti		X	R	0% a 5 anni; acc. ≤20%
Percentuale di pazienti con linfedema inviate ad un trattamento riabilitativo		X	P	≥90%
9. FOLLOW UP				
Percentuale di pazienti inserite in un programma di follow-up			P	≥ 95%
Percentuale di pazienti sottoposte ad esami diagnostici di non documentata utilità (esami ematochimici, compresi marker tumorali, esami radiologici eccetto mammografia, ecografia epatica e transvaginale, TAC, rx torace)	X		P	
Percentuale di pazienti perse durante il follow up		X	P	
11. CURE PALLIATIVE				
Presenza di UOCP e numero specialisti partecipanti	X		S	
Percentuale di pazienti con attivazione di UOCP	X		P	
Percentuale di pazienti in carico presso un UOCP deceduti a domicilio			R	

LEGENDA

NHS : utilizzo dell'indicatore nei documenti NHS Executive

SQTM: utilizzo dell'indicatore nel sistema SQTM

TIPOLOGIA: di Processo (P), di Struttura (S), di Risultato (R)

Note: [1] Rif. Bib. NHS Execuitve, 1996; [2] Rif. Bib. Mano 2001; [3] esclusi i casi con coinvolgimento dei muscoli pettorali.

4. MODELLI DI REFERTAZIONE CITO- ISTOPATOLOGICA

Servizio di Anatomia ed Istologia Patologica e Citodiagnostica n°

ESAME PATOLOGICO SU PRELIEVO MAMMARIO

☐ AGOASPIRATO ☐ CORE BIOPSY ☐ VACUUM ASSISTED ☐ SECRETO ☐ SCRAPING

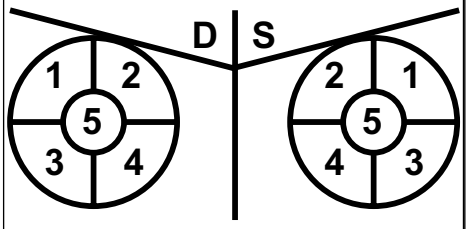
DATI ANAGRAFICI (o etichetta nosografica)
Cognome.....
Nome.....
Data Nascita.....
Residenza.....
.....
Tel.....
C.F. ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

DATA PRELIEVO
☐ SCREENING MAMMOGRAFICO
☐ SENOLOGIA CLINICA
☐ ANATOMIA PATOLOGICA
☐ REPARTO RICHIEDENTE .....
.....
Medico Prelevatore
Tel:.....

Precedenti interventi chirurgici: ☐ No ☐ Si benigni ☐ Si maligni, in data: lato: Q:

Familiarità ☐ No ☐ Si

SEDE DELLA LESIONE



METODO DI LOCALIZZAZIONE:
☐ PALPAZIONE ☐ ECOGRAFIA ☐ STEREOTASSI
Ago fine ☐20G ☐21G ☐22G ☐25/27G Core biopsy ☐14G ☐11G
Lasciato repere: ☐ SI ☐ NO

FORMA LESIONE	MOBILITA'	CONSISTENZA ALL'AGO
☐ tondo-ovale	☐ mobile	☐ elastica
☐ polilobata	☐ ipomobile	☐ fibrosa
☐ stellata	☐ fissa	☐ pera acerba

ESAME CLINICO / ECOGRAFICO:
☐ Nodo mm:.....
☐ Addensamento mm:.....
☐ Cisti volume ml.....

SOSPETTO CLINICO-ECOGRAFICO:
☐ basso
☐ intermedio
☐ alto

ESAME MAMMOGRAFICO:
☐ Opacità raggiata ☐ Addensamento asimmetrico
☐ Opacità tondeggiante ☐ Microcalcificazioni
☐ Distorsione

RX CORE BIOPSY:
☐ Microcalcificazioni presenti
☐ Microcalcificazioni assenti

SOSPETTO RADIOLOGICO CONCLUSIVO:
R1: Negativo o quadro normale
R2: Lesione benigna
R3: Anormalità di significato indeterminato
R4: Sospetto di malignità
R5: Lesione maligna
Commento.....

ESAME ISTO-CITOPATOLOGICO:
Qualità del preparato: ☐ Adeguato ☐ Inadeguato
DESCRIZIONE MICROSCOPICA: .....

GIUDIZIO CONCLUSIVO CITOLOGICO (European Guidelines 2001)
☐ Inadeguato C1
☐ Negativo: compatibile con les. benigna C2
☐ Atipico, probabilmente benigno C3
☐ Sospetto per malignità C4
☐ Positivo per malignità C5

GIUDIZIO CONCLUSIVO ISTOLOGICO SU CORE BIOPSY (European Guidelines 2001)
☐ Tessuto normale/solo stroma B1
☐ Lesione benigna B2
☐ Lesione benigna a comportamento biologico incerto B3
☐ Sospetto: Iperplasia atipica/ca in situ, atipie borderline B4
☐ Ca in situ B5a
☐ Carcinoma invasivo B5b
☐ Ca invasivo dubbio B5c
Commento:.....

DATA FIRMA VISTO

RICHIESTA ESAME ISTOLOGICO SU MAMMELLA

N° REGISTRO ANATOMIA PATOLOGICA.....

NOME COGNOME..... LUOGO DATA DI NASCITA.....

RESIDENZA.....

REPARTO INVIANTE..... N° C.C.....

PRECEDENTI BIOPSIE MAMMARIE E/O CITOLOGICI: CFR.N°..... OSPEDALE.....

DIAGNOSI:.....

STATO ORMONALE:
☐ premenopausa ☐ menopausa ☐ in gravidanza ☐ terapia sostitutiva transdermica ☐ terapia sostitutiva orale

☐ **CONGELATORE SULLA LESIONE**
☐ **CONGELATORE SUI MARGINI**
☐ **RICHIESTA RECETTORI ORMONALI E FATTORI PROGNOSTICI**
☐ **RADIOGRAFIA DEL PEZZO ALLEGATA**
☐ **RICHIESTA FAXITRON**

SEDE DELLA LESIONE:
Dx Q.....
Sn Q.....

TNM CLINICO:

CUTE:	☐ INDENNE	☐ RETRATTA	☐ INFILTRATA	☐ ULCERATA
CAPEZZOLO:	☐ INDENNE	☐ RETRATTO		
FASCIA:	☐ LIBERA	☐ FISSA		

T MAMMOGRAFICO mm :.....

MAMMOGRAFIA:
☐ OPACITA' ☐ MICROCALCIFICAZIONI ☐ BASSO SOSPETTO ☐ ALTO SOSPETTO ☐ NON ESEGUITA

ESAME FISICO:
☐ LESIONE PALPABILE ☐ NON PALPABILE ☐ BASSO SOSPETTO ☐ ALTO SOSPETTO

ECOGRAFIA:
☐ NODO SOLIDO ☐ DISTORSIONE ☐ BASSO SOSPETTO ☐ ALTO SOSPETTO ☐ NON ESEGUITA

CITOLOGIA:
N°citologico:..... ☐ NON ESEGUITA ☐ C1 ☐ C2 ☐ C3 ☐ C4 ☐C5

MICROISTOLOGIA:
N. istologico:..... ☐ NON ESEGUITA ☐ B1 ☐ B2 ☐ B3 ☐ B4 ☐B5

INTERVENTO CHIRURGICO:
☐ BIOPSIA ESCISSIONALE
☐ QUADRANTECTOMIA
☐ MASTECTOMIA SEMPLICE
☐ BIOPSIA INCISIONALE
☐ MASTECTOMIA sec. Patey
☐ ADENOMAMMECTOMIA
☐ ESCISSIONE AMPIA
☐ MASTECTOMIA sec. Madden
☐ LINFADENECTOMIA ASCELLARE (I-II-III livello)
☐ BIOPSIA LINFONODI ASCELLARI I LIVELLO
☐ LINFONODO SENTINELLA

ORIENTAMENTO DEL PEZZO:
MARGINE MEDIALE :..... MARGINE SUPERIORE: .....
MARGINE LATERALE: ..... MARGINE INFERIORE: .....
MARGINE CUTANEO: .....

OPERATORE.....
DATA..... FIRMA DEL MEDICO INVIANTE

DIAGNOSI ANALITICA STANDARDIZZATA SU INTERVENTI PER CARCINOMA INVASIVO DELLA MAMMELLA

N° istologico
Data intervento ___ / ___ / _____
Operatore:
Divisione:

Cognome e Nome: ..... nato/a il:___ / ___ / _____

Tipo di intervento:..... Dx/Sx ..... Q:.....

TIPO DI NEOPLASIA:
☐ carcinoma duttale infiltrante N.A.S.
☐ carcinoma infiltrante tipo tubulare
☐ carcinoma infiltrante tipo cribriforme
☐ carcinoma infiltrante tipo muciparo puro
☐ carcinoma infiltrante tipo midollare
☐ carcinoma infiltrante con differenziazione apocrina
☐ carcinoma infiltrante con differenziazione endocrina
☐ carcinoma lobulare infiltrante
☐ carcinoma lobulare infiltrante tipo pleomorfo/istiocitoide/apocrino
☐ carcinoma infiltrante tubulo-lobulare
☐ carcinoma metaplastico
☐ carcinoma infiltrante misto
☐ carcinoma duttale prevalentemente in situ (componente infiltrante < 25 %)

GRADO ISTOLOGICO: [Elston, Ellis 1991]
☐ ben differenziato, grado I
☐ moderatamente differenziato, grado II
☐ scarsamente differenziato, grado III

SEDE:
☐ quadrante sottoareolare
☐ quadrante supero esterno
☐ quadrante supero interno
☐ quadrante infero esterno
☐ quadrante infero interno

INVASIONE VASCOLARE PERINEOPLASTICA:
☐ non evidente sulle sezioni esaminate
☐ presente

FOCOLAI MULTIPLI DI CARCINOMA INVASIVO (focolai distanti almeno 4 cm o presenti in quadranti o segmenti diversi):
☐ presenti n°:.....

(continua)

CARCINOMA IN SITU ASSOCIATO ALLA NEOPLASIA :
☐ assente ☐ presente: tipo..... grado.....::... %:.....

DIMENSIONI:
☐ il diametro maggiore della neoplasia non é valutabile
☐ il diametro maggiore del carcinoma invasivo misurato microscopicamente è di mm:
☐ il diametro totale del carcinoma comprensivo della componente in situ associata misurato microscopicamente è di mm:.....

CAPEZZOLO E QUADRANTE SOTTOAREOLARE:
☐ assente invasione di carcinoma
☐ presenti emboli neoplastici nel derma
☐ presente invasione diretta del derma
☐ presente carcinoma in situ nei dotti galattofori
☐ M. di Paget nel capezzolo

CUTE:
☐ assente invasione di carcinoma
☐ presente invasione diretta di carcinoma
☐ presenti emboli neoplastici nei vasi del derma

MARGINI DI RESEZIONE:
☐ non valutabili
☐ indenni distanza mm:.....
☐ il carcinoma invasivo giunge in prossimità dei margini: ..... distanza mm:.....
☐ il carcinoma invasivo interessa focalmente (< 1 campo 10x) i margini: .....
☐ il carcinoma invasivo interessa estesamente i margini:.....
☐ il carcinoma in situ giunge in prossimità dei margini: ..... distanza mm:.....
☐ il carcinoma in situ interessa focalmente (< 1 campo 10x) i margini: .....
☐ il carcinoma in situ interessa estesamente i margini:.....

PARENCHIMA CIRCOSTANTE LA NEOPLASIA O IN ALTRI QUADRANTI:
☐ iperplasia duttale atipica
☐ iperplasia lobulare atipica
☐ carcinoma duttale in situ grado.....%.....
☐ carcinoma lobulare in situ %.....
☐ altro

STAGING (pT) (1997):*
☐ microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm (**pT1 mic**)
☐ tumore di 2 cm o meno nella dimensione massima (**pT1**)
☐ tumore di 0,5 cm o meno nella dimensione massima (**pT1a**)
☐ tumore superiore a 0,5 cm ma non piu' di 1 cm nella dimensione massima (**pT1b**)
☐ tumore superiore a 1 cm ma non piu' di 2 cm nella dimensione massima (**pT1c**)
☐ tumore superiore a 2 cm ma non piu' di 5 cm nella dimensione massima (**pT2**)
☐ tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima (**pT3**)
tumore di qualsiasi dimensione con le seguenti caratteristiche:
- ☐ estensione diretta alla parete toracica (**pT4a**)
- ☐ edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia), o ulcerazione della cute della mammella o noduli
- ☐ satelliti della cute situati nella medesima mammella (**pT4b**)
- ☐ presenza contemporanea di: estensione alla parete toracica e edema o ulcerazione della cute o
- ☐ noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella (**pT4c**)
- ☐ carcinoma infiammatorio (**pT4d**)

(continua)

* È in corso di elaborazione un aggiornamento della classificazione TNM

NUMERO DI LINFONODI ESAMINATI: .....

NUMERO DI LINFONODI METASTATICI SUL NR. TOTALE DI LINFONODI ESAMINATI, PER LIVELLO:
livello I e II: … / …
livello III: … / …
linfonodo sentinella: … / …
tipo di metastasi: ☐ massiva ☐ parziale ☐ embolia sinusale ☐ con estensione extracapsulare
il diametro maggiore della metastasi misurato microscopicamente è di mm.....

LINFONODI - STAGING:
☐ i linfonodi regionali non possono venire definiti (**pNx**)
☐ assenti metastasi nei linfonodi regionali (**pN0**)
☐ assenti metastasi nei linfonodi regionali (linfonodo sentinella) (**pN0Is**)
☐ metastasi in linfonodi ascellari omolaterali (**pN1**)
☐ solo micrometastasi (non superiori a 0,2 cm) (**pN1a**)
☐ metastasi in linfonodi (qualcuna superiore a 0,2cm) (**pN1b**)
☐ metastasi in 1-3 linfonodi fra 0,2 e 2 cm nella dimensione massima (**pN1bi**)
☐ metastasi in 4 o piu' linfonodi tra 0,2 e 2 cm nella dimensione massima (**pN1bii**)
☐ estensione oltre la capsula di una metastasi linfonodale inferiore a 2 cm nella dimensione massima (**pN1biii**)
☐ metastasi in un linfonodo di 2 cm o piu' nella dimensione masssima (**pN1biv**)
☐ metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra loro o ad altre strutture (**pN2**)
☐ metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali (**pN3**)

DIAGNOSI ANALITICA STANDARDIZZATA SU INTERVENTI PER CARCINOMA IN SITU DELLA MAMMELLA

N° istologico
Data intervento ___ / ___ / _____
Operatore:
Divisione:

Cognome e Nome: ..... nato/a il:___ / ___ / _____

Tipo di intervento:..... Dx/Sx ..... Q:.....

PESO: gr

DISTANZA DEL REPERE DALLA NEOPLASIA:

ESEGUITO ESAME RADIOGRAFICO O FAXITRON:
☐ microcalcificazioni assenti
☐ microcalcificazioni presenti nei prelievi..... estensione mm

ISTOTIPO PREVALENTE:

ESTENSIONE MASSIMA MISURABILE MICROSCOPICAMENTE:.....mm

CALCIFICAZIONI VALUTATE MICROSCOPICAMENTE :
☐ assenti
☐ calcificazioni laminari o psammomatose
☐ calcificazioni di tipo comedonico
☐ calcificazioni stromali distrofiche

MARGINI DI RESEZIONE:
☐ non valutabili
☐ indenni distanza mm:.....
☐ il carcinoma in situ giunge in prossimità dei margini: ..... distanza mm:.....
☐ il carcinoma in situ interessa focalmente (< 1 campo 10x) i margini: .....
☐ il carcinoma in situ interessa estesamente i margini: .....

FOCOLAI DI MICROINVASIONE (≤ 1 mm):
☐ assente
☐ presente

ALTRE LESIONI :
☐ assenza di alterazioni
☐ cancerizzazione dei lobuli e/o dotti
☐ morbo di Paget del capezzolo
☐ diffusione pagetoide del CLIS nei dotti

GRADING NUCLEARE [European Guidelines 2001]:
☐ basso
☐ intermedio
☐ alto

BIBLIOGRAFIA

- A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. Br J Cancer 1993 Apr; 67(4): 801-5.
- Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. Cancer 1996; 78: 773-7.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001 Nov 8; 345(19): 1378-87
- Breast Imaging - Reporting Data System (BI-RADIS). Third edition. American College of Radiology, 1998.
- Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. J Clin Oncol 1991; 9(12): 2134-40.
- Canadian Medical Association. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. The management of chronic pain in patient with breast cancer. CMA Journal 158; 3: 2001.
- Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence statement on breast cancer, 1998 forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. Eur J Cancer 1999 Jan; 35(1): 14-5.
- COR, Regione Piemonte - Gruppo sul Tumore della Mammella della Commissione Oncologica Regionale - Documento conclusivo - luglio 1999.
- Cowen D. Thallium-201 perfusion scintigraphy in the evaluation of late myocardial damage in left-sided brest cancer treated with adjuvant radiotherapy. IJROBP 1998; 41: 809-15.
- Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum 1995; 22(9): 1369-81.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355: 1757-70.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (a). Tamoxifen for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (b). Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (c). Multi-agent chemotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (d). Radiotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2, 2002. Oxford: Update Software.

- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991 Nov; 19(5): 403-10.
- European Guidelines for quality assurance in mammography screening (third edition). Perry N., Broeders M., de Wolf C., Tornberg S. (eds.) Europe Against Cancer Programme, European Commission, 2001.
- EUSOMA consensus group: The curative role of radiotherapy in the treatment of operative breast cancer. European Journal of Cancer 2002, in press.
- EUSOMA consensus group: The requirements of a specialist Breast Unit. European Journal of Cancer 2000; 36: 2288-2293.
- Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic and nodal status in carcinoma of the breast. Surg Ginecol Obstet 1981; 152: 765-72.
- Fisher B (a), Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89(22): 1673-82.
- Fisher B (b), Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997; 15(7): 2483-93.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16(8): 2672-85.
- Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19(4): 931-42.
- Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. J Clin Oncol. 1999; 17(11): 3374-88.
- FONCaM. I tumori della mammella: linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, 2001.
- Fortin A, Larochelle M, Lavardiere J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 1999 Jan; 17(1): 101-9.
- GISMa/SIAPEC/FONCaM/SIRM. Linee guida relative a procedure diagnostiche preoperatorie in Senologia. 2001.
- GLICO. Gruppo di Lavoro Internazionale Coordinamento Oncologico. Linee guida clinico-organizzative per la diagnosi ed il trattamento del carcinoma mammario per la Provincia di Modena. Dicembre 2000.
- Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(18): 3817-27.

- Grilli R, Magrini N, Penna A,et al. A practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. Lancet 2000; 355: 103-6.
- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow up of patient with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(8): 2197-2205.
- Grunfeld E, Gray A, Mant D, et al. Follow up of breast cancer in primary care vs specialist care: results of an economic evaluation. Br J Cancer 1999; 79: 1227-33.
- Gyenes G et al : Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A prospective study. IJROBP 1996; 36: 899-905.
- Harris S, Hugi MR, Olivotto IA, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. CMAJ 2001; 164(2): 191-199.
- Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. Palliat Med 1998; 12(5): 317-32.
- Hebert-Croteau N, Brisson J, Pineault R. Review of organisational factors related to care offered to women with breast cancer. Epidemiol Rev 2000; 2: 228.
- Hojris . Morbidity and mortalità of ischemic heart disease in high risk brest-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomized trials. Lancet 1998; 354: 145-1430.
- Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. BMJ 1999; 318:661-4.
- International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU). Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU News december 1999.
- Irvig L, Bennetts A. Quality of life after breast conservation or mastectomy: a systematic review. Australian and New Zealans Journal of Surgery 1997; 67: 750-54.
- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19(2): 343-53.
- Leake R, Barnes D, Pinder S. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. UK Receptor Group, UK NEQAS, The Scottish Breast Cancer Pathology Group, and The Receptor and Biomarker Study Group of the EORTC. J Clin Pathol 2000; 53(8): 634-5.
- Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Eur J Cancer 1997; 33(2): 193-9.
- Mano MP, Distante V, Ponti A.e il Gruppo Trattamento del GISMa. Monitoraggio e promozione della qualità del trattamento del carcinoma mammario nei programmi di screening e nelle Unità di senologia in Italia. Attualità in Senologia, Supplemento 1, 2001.

- Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg 1993; 36: 315-20.
- Megens A, Harris SR. Physical therapist management of lymphedema following treatment for breast cancer : a criical review of its effectiveness. Physical therapy 1998 ; 78(12) : 1302-1311.
- Micheli A., Verdecchia A., Capocaccia A. et al. Estimated incidence and prevalence of female breast cancer in italian regions. Tumori 1992; 78: 13-21.
- Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. J Surg Res 1999; 84(2): 138-42.
- Moyer A. Psychosocial outcomes of breast conserving surgery versus mastectomy: a meta-analytic review. Health Psychology 1997; 16: 284-98.
- NHS CRD (Centre for Reviews and dissemination). The management of primary breast cancer. Effective Health Care 1996; 2: 6.
- NHS Executive. Cancer Guidance sub-group of the Clinical Outcomes Groups. Improving outcomes in breast cancer. The evidence. London, 1996.
- NIH: National Institutes of Health, Consensus Development Conference Statement, Adjuvant Therapy for Breast Cancer, USA, Novembre 2000.
- O'Connor AM, Stacey D, Rovner D, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 3.
- Orr RK (a). The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival. A Bayesian meta-analysis. Ann Surg Oncol. 1999; 6(1): 109-16.
- Orr RK (b), Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. Arch Surg 1999; 134: 764-7.
- Palsson MB, Norberg A. Breast cancer patients' experiences of nursing care with the focus on emotional support: the implementation of a nursing intervention. J Adv Nurs 1995; 21(2): 277-85.
- Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates in breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Perry N. and EUSOMA Working Party. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. European Journal of Cancer 2000; 37: 159-172.
- Piccart M, Cataliotti L, Buchananet M, et al. Brussels Statement document. European Journal of Cancer 2001; 37: 1335-1337.
- Recht A, Come SE, Gelman RS, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of the early stage, node positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. J Clin Oncol 1991; 9: 1662-67.
- Recht A, Come SE, Henderson C, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after

conservative surgery for early stage breast cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1356-61.

- Recht A, Gray R, Davidson N et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1689:1700.
- Recht A, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(5): 1539-1569.
- Ringberg A, Tengrup I, Aspegren K, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. Eur J Surg Oncol 1999; 25(5): 470-6.
- Ritz LJ, Nissen MJ, Swenson KK, et al. Effects of advanced nursing care on quality of life and cost outcomes of women diagnosed with breast cancer. Oncol Nurs Forum 2000; 27(6): 923-32.
- Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow up strategies for women treated for early breast cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon , France. J Clin Oncol 1997; 15(3): 963-8.
- Roohan PJ, Bickell NA, Baptiste MS, Therriault GD, Ferrara EP, Siu AL. Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. Am J Public Health 1998; 3: 454-7.
- Rosso S, Casella C, Crocetti E, Ferretti S, Guzzinati S (eds). Survival of cancer patients in Italy in the nineties: figures from the cancer registries. Epidemiol Prev 2001; 25 (3 suppl): 1-275.
- Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. Cancer 2000; 88(4): 946-54.
- Schwartz GF, Giuliano EG, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of the sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, april 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. American Cancer Society 2002; 2542-2551.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-review medical literature. JAMA 1999; 281(20): 1900-5.
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in patient with cancer. 2000.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999; 340(19): 1455-61.
- Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999; 35(8): 1194-201.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344(11): 783-92.

- Sloane J. and the E.C. Working Group on breast screening pathology. Quality Assurance Guidelines for Pathology in Mammography Screening, in Perry N, Broeders M, deWolf C, Tornberg S (eds.): European Guidelines for quality assurance in mammography screening (third edition), Europe Against Cancer Programme, European Commission, 2001.
- Temple LK, Wang EE, Mc Leod RS. Follow-up after breast cancer CMAJ 1999; 161(8): 1001-8.
- Turner RR. Histopathologic assessment of the sentinel lymph node in breast cancer. Ann Surg Oncol 2001 Oct; 8(9 Suppl): 56S-59S.
- Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiother Oncol 2000; 55(3): 263-72.
- Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organisation for research and Treatment of Cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 19; 92(14) : 1143-50.
- Veronesi U, Salvadori B. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995; 31A(10): 1574-9.
- Vetto J, Pommier R, Schmidt W, et al. Use of triple test for palpable breast lesions yield high diagnostic accuracy and cost saving. Am J Surg 1995; 169: 519-22.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18(6): 1220-9.
- World Health Organisation. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee. Vol. 804 of the WHO Technical Report series. Geneva: The Organisation; 1990. P.1-75.
- Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (eds). Il Cancro in Italia. I dati dei registri tumori. Volume terzo: 1993-1998. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.

NOTE

NOTE

NOTE

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.
L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Piemonte all'indirizzo: **http://www.regione.piemonte.it/sanita** e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: **http://www.cpo.it**

Progetto grafico: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)
Stampa: Visual Data s.a.s. - Torino
Finito di stampare: luglio 2002
Questo volume è stampato su carta riclicata