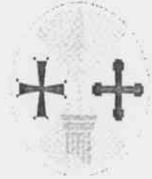


SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

PDTA CARCINOMA DELLA MAMMELLA
BREAST TEAM

Ed. 00 Rev.		
Data	28/05/2015	
Redazione	Direttore UOC ONCOLOGIA Dott. P. Correale	
	Direttore UOC Radioterapia Dott. Said Al Sayad	
	Direttore UOC Radiologia Dott. N. Arcadi	
	Direttore UOC Anatomia Patologica Dott. G. Africa	
	Direttore UOC Chirurgia Generale Dott. S.M. Costarella	
	Risk manager dott D. Marino	
	Direzione Sanitaria Presidio	
Approvazione	DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE	



PDTA
Neoplasie della Mammella
“BREAST TEAM”

Preso in carico attiva e totale

IL PDTA mammella rappresenta la contestualizzazione di Linee Guida nazionali ed internazionali, nella specifica realtà organizzativa della nostra sanità, tenute presenti le risorse ivi disponibili.

L'approccio per processi insito nel PDTA permetterà di valutare la congruità delle attività svolte in relazione, alle linee guida di riferimento ed alle risorse disponibili; permettere il confronto (benchmarking), la misura e gli esiti delle attività svolte con indicatori specifici, allo scopo di migliorarne l'efficacia e l'efficienza di ogni intervento.

La condivisione del PDTA oltre a mantenere autonomia e flessibilità delle singole U.O. consente lo svolgimento dei compiti ed è di aiuto in caso di contenzioso, con un costante adattamento alla realtà specifica ed una costante verifica degli aggiornamenti e dei miglioramenti; definisce gli obiettivi, i ruoli e gli ambiti di intervento, garantisce chiarezza delle informazioni all'utente e chiarezza dei compiti agli operatori, aiuta a migliorare la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate.

Nel progetto è prevista una massiccia divulgazione dello stesso al fine di una estesa fruizione sia a livello Aziendale che Territoriale.

Difatti, partendo dall'interno dell'ospedale con la presentazione del PDTA a tutte le Unità Operative si estenderà in tutte le istituzioni territoriali quale l'Ordine dei Medici, MG, UOCP, ADI ed infine gli Spoke della provincia di RC.

A tal fine, snodo cruciale per il funzionamento del PDTA è la figura del *Casemanager* che provvederà a raccogliere ed a smistare tutte le richieste di accesso al PDTA nonché a *programmare nei tempi prestabiliti* le richieste di diagnostiche seguendo il paziente nelle varie fasi del PDTA; sarà istituito **c/o l'Oncologia Medica un Ambulatorio specifico sui tumori della mammella** con il compito di valutare inizialmente e preliminarmente il paziente da avviare al PDTA.

Gli obiettivi che tale PDTA si propone sono:

- ✓ **Costruzioni di linee-guida** specifiche adottabili ed adattabili alla nostra realtà in coerenza con le linee guida Nazionali ed internazionali e con la buona pratica clinica;
- ✓ **Raggiungimento di standard elevati** di *efficacia* ed *efficienza* sulla problematica sanitaria specifica con l'abbattimento delle barriere di accesso ai servizi sanitari specialistici
- ✓ **Facilitazione** e semplificazione di accesso clinica/assistenziale per i pazienti;
- ✓ **Eliminazione delle ridondanze diagnostiche** che spesso conducono ad un paradossale ritardo e talvolta incompletezza della diagnosi (problema attuale nella nostra realtà regionale).
- ✓ **Riduzione della spesa** attraverso la diminuzione/abbattimento della migrazione sanitaria quale conseguenza di una maggiore attrattiva funzionale, l'azzeramento delle ridondanze diagnostiche ed attraverso la riduzione della spesa farmacologica l'abbattimento l'eliminazione di cure non impattanti l'*outcome* dei pazienti, soprattutto l'inutile ed assai dispendiosa applicazione di terapie innovative
- ✓ **Impatto positivo** sulla salute del cittadino e della comunità (prevalenza, incidenza e mortalità della patologia), nonché sulla rete familiare
- ✓ **Abbattimento della variabilità** e disomogeneità delle prestazioni attualmente in essere;

REPORTES MORTALITÀ BRASILENA

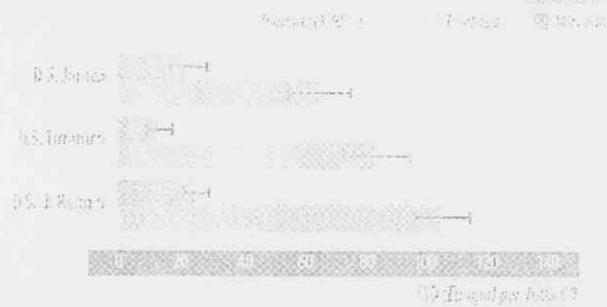
ANNI 2010-2012



TUMORI DELLA MAMMELLA

INDICAZIONE DI UN'AMBITA STANDARDIZZAZIONE INTERNAZIONALE

ANNI 2010-2012



TUMORI DELLA MAMMELLA

INDICAZIONE DI UN'AMBITA STANDARDIZZAZIONE INTERNAZIONALE

ANNI 2010-2012 (FONTE: ICAVS - ARTIGO 2010-2012)



TUMORI DELLA MAMMELLA

INDICAZIONE DI UN'AMBITA STANDARDIZZAZIONE INTERNAZIONALE

ANNI 2010-2012 (FONTE: GLOBOCAN 2012)



Algoritmo 1

Gruppo Multidisciplinare

Coordinatore: Direttore UOC Chirurgia Generale dott. Salvatore Costarella

Dr. Vincenzo Cedro	Dott.ssa Polifrone Maria Angela (Psiconcologa)	Sig.ra Sapone Antonella (Coordinatrice Inferm.) data manager
Dr. Giuseppe Laganà	Dott.ssa Iuliano Eleonora	Sig.ra Grazia Sontani (Coordinatrice Inferm.) data manager
Dr. Said Alsayyad	Dott.ssa Grillone Nadine (Medico specializzando)	Dott.ssa M. Concetta Borgese (Coordinatrice Infer.) case manager
Dr. Anna Maria Marchionne	Dott.re Arciello Pietro	
Dr. N. Arcadi	Dott.ssa Morano Soccorsa	
Dr.ssa G. Calabrese	Dott.ssa Mannino Rita	
Dr.ssa C. Tebala	Dott.ssa Tripodi Caterina	
Dr. G. Restifo	Dott.ssa Turano Lorena	
Dr. G. Africa	Dott.re Ielo Giuseppe	
Dr. G. Albonico	Dott.ssa Priolo Emanuela	
Dr. C Mammi	Dott.re Maisano Maurizio	
Dr.ssa I. Bova		
Dr.ssa R. Agostino		
Dr.ssa M Polifone		
Dr. R. Giannicola		
Dr. P Correale		

Il personale completo afferente al Brest Team è elencato nell'allegato

Revisori: Dr. R. Giannicola ; Dr. P. Correale

Revisione annuale.

Aggiornamento continuo durante l'anno in relazione alle nuove acquisizioni ed ai periodici aggiornamenti delle linee guida NCNN (aggiornate ogni tre quattro mesi)

FATTORI DI RISCHIO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

Le donne sopra i 50 anni d'età hanno un maggior rischio di sviluppare un tumore mammario. Sono stati identificati altri fattori di rischio legati a fattori riproduttivi (menarca precoce e unamenopausa tardiva; nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno), fattori ormonali (terapia ormonale sostitutiva assunta durante l'amenopausa), fattori dietetici e metabolici (elevato consumo di alcool e di grassi animali e basso consumo di fibre vegetali), pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie. Inoltre, il 5%-7% dei tumori mammari risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2.

Diagnostica Radiologica

Gli esami radiologici che vengono comunemente effettuati dalla Radiologia nella diagnosi e nella stadiazione delle neoplasie della mammella sono:

- mammografia
- ecografia mammaria ed ascellare
- RMN mammaria
- TAC di stadiazione
- Rx torace standard
- ecografia addome
- citologia mammaria con ago sottile
- microistologia: core biopsy, VABB sotto guida ecografica e stereotassica

Queste valutazioni forniscono ognuna informazioni importanti per una migliore definizione della estensione della patologia e risultano di fondamentale importanza per il chirurgo e l'oncologo ai fini della programmazione terapeutica di exeresi e di terapia adiuvante o neoadiuvante.

Le tecniche d'imaging offrono prezioso aiuto al radioterapista nella definizione del volume target. Inoltre sono utili come corredo all'esame clinico per valutare la risposta della malattia ai trattamenti effettuati. Le metodiche prima menzionate sono spesso complementari e ognuna di esse fornisce dati di supporto alle altre.

Diagnostica medico-nucleare

Le indagini medico-nucleari che vengono possono essere effettuate nella diagnosi e nella stadiazione delle neoplasie della mammella sono:

- Ricerca del linfonodo sentinella;
- Radiolocalizzazione di lesioni mammarie non palpabili (R.O.L.L.);
- Sc. Ossea nello stadio I-II del K mammella in caso di dolori ossei o di fosfatasi alcalina elevata e indagine da considerare nello stadio > III;
- PET con 18 F-FDG nello stadio > III (NCCN evidenze di grado 2B);
- PET con 18F-Fluoruro nello stadio > III (NCCN evidenze di grado 2 B);

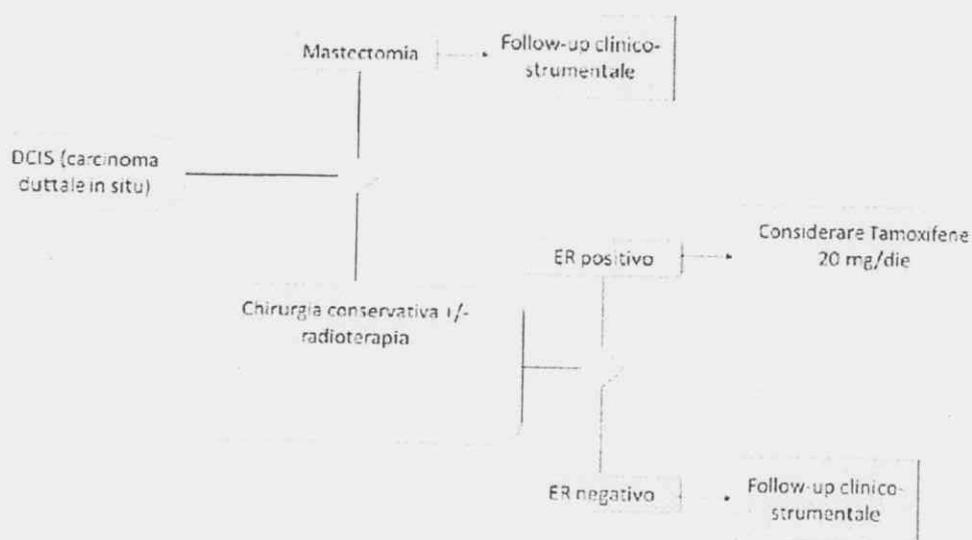
Diagnostica anatomo-patologica

L'Anatomia Patologica riveste un ruolo fondamentale nel PDTA per il trattamento delle neoplasie della mammella, effettuando prestazioni che vanno dalla semplice diagnosi citologica alla diagnostica molecolare. La struttura di Anatomia Patologica è in grado di eseguire al meglio tutte le prestazioni necessarie al corretto inquadramento delle neoplasie.

In particolare esegue:

- o diagnosi citologiche con tecnica FNAC per lo più sotto guida ecografica;
- o diagnosi istologiche su core-biopsy o su sistemi di prelievo biptico Vacuumassisted (Mammotome);
- o diagnosi istologiche su pezzi operatori (nodulectomie, quadrantectomie, mastectomie) con o senza escissione dei linfonodi ascellari (valutando istotipo, natura della neoplasia (infiltrante o in situ), grado istologico, distanza della neoplasia dai margini chirurgici, presenza di angioinvasione ed invasione perineurale, numero dei linfonodi esaminati, numero dei linfonodi metastatici e dimensioni delle metastasi, stadio patologico TNM);
- o valutazione del linfonodo sentinella;
- o valutazioni immunoistochimiche di tipo diagnostico;
- o valutazioni immunoistochimiche prognostico/predittive sull'assetto recettoriale, l'indice di proliferazione e la valutazione dell' iperespressione del gene HER2;

Figura 1 - CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS): trattamento



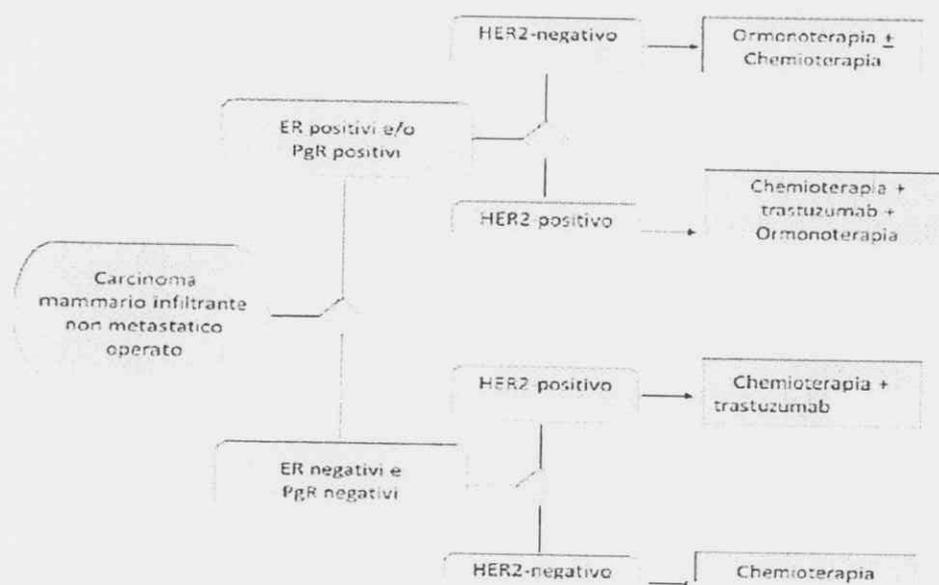
Carcinoma mammario infiltrante operabile: trattamento loco-regionale e terapiasistemica adiuvante

Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma infiltrante stadio I-II è costituito dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla mastectomia. La scelta del tipo di intervento dipende dalla localizzazione del tumore e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Nelle donne sottoposte a mastectomia, sono inoltre oggi disponibili varie tecniche ricostruttive, tra le quali il posizionamento (immediato o differito nel tempo) di protesi mammarie. La metodica della biopsia del linfonodo sentinella è il trattamento standard nei tumori mammari con linfonodi ascellari clinicamente negativi. Tale metodica determina, rispetto alla dissezione ascellare, un minor tasso di morbidità (edema, parestesie, dolore cronico e limitazioni funzionali dell'arto superiore), senza differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e recidive loco-regionali. In presenza di metastasi al linfonodo sentinella, è solitamente indicata la dissezione ascellare, anche se studi recenti indicano che in pazienti adeguatamente selezionate potrebbe essere omessa.

chemioterapia dose dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici.

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all' immunohistochimica o FISH amplificato), la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali. Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all' eventuale terapia ormonale, la terapia con l' anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno, in considerazione dell' aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale. È preferibile che il trastuzumab sia iniziato in contemporanea all' inizio del taxano. Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HER2-positivo in fase iniziale ad alto rischio di ripresa.

Figura 3 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO OPERATO: Trattamento in base ai fattori predittivi



Farmaci utilizzati nell'ormoterapia adiuvante del carcinoma mammario

- Tamoxifene
- Inibitori dell'aromatasi
- LHRH-analogo (OFS)

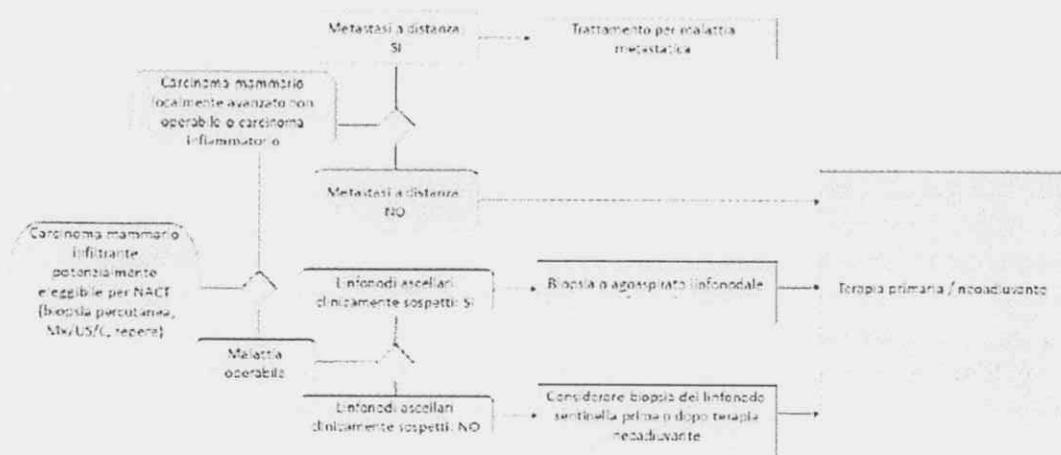
Schemi di chemioterapia adiuvante

- CMF classico (Ciclofosfamide 100 mg/die per os gg 1-14 q 28gg, Metotrexate 40 mg/mq ev, gg 1-8 q 28 gg, 5-FU 600 mg/mq ev qd 1,8 q 28 gg), per 6 cicli
- CMF endovena (Ciclofosfamide 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg, Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg, 5-FU 600 mg/mq gg 1,8 q 28gg) per 6 cicli
- AC (Adriamicina 60 mg/mq gl q 21gg, Ciclofosfamide 600 mg/mq gg 1,8 q 28gg) per 4 cicli
- A/E → CMF (Adriamicina 75 mg/mq gl q 21gg, oppure Epirubicina 90 mg/mq gl q 21gg, seguito da CMF come CMF endovenosa) per 4 cicli + 4 cicli
- CAF (Ciclofosfamide 100 mg/die per os gg 1-14 q 21gg, Adriamicina 30 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg, 5-FU 500 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli
- CEF canadese (Ciclofosfamide 75 mg/die per os gg 1-14 q 28 gg, Epirubicina 60 mg/mq ev gg 1-8 q 28 gg, 5-fu 600 mg/mq ev gg 1-8 q 28gg) per 6 cili

- nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (cui seguirà, ove possibile, la chirurgia e/o la radioterapia);
- nei tumori operabili (stadio I-II-III A), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi.

In generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante e anche utilizzabile come chemioterapia primaria. Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab e complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale). Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HER2-positivo localmente avanzato, infiammatorio, o in fase iniziale ad alto rischio. L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota e che bisogna prevedere almeno 6 mesi di terapia.

Figura 9 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO: Terapia neoadiuvante



letrozolo), il trattamento va continuato sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore.

Nelle pazienti metastatiche, la **combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab) associata a docetaxel** e somministrata come prima linea di terapia permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel (come evidenziato nello studio CLEOPATRA, nel quale tuttavia il 90% delle pazienti arruolate non aveva ricevuto trastuzumab in adiuvante, mentre il 10% che lo aveva ricevuto come terapia adiuvante doveva avere avuto una ripresa di malattia dopo 12 o più mesi dal termine del trastuzumab). Nei casi di controindicazione alla somministrazione di docetaxel come chemioterapico, può essere utilizzato il paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.

Nelle pazienti con malattia HER2-positiva in ripresa durante trastuzumab adiuvante entro 6 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante, è indicato un trattamento con **T-DM1**, che ha evidenziato nello studio EMILIA un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto a lapatinib e capecitabina.

Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o denosumab; nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.

In fase metastatica, **la radioterapia e la chirurgia** trovano indicazioni in situazioni particolari, quali la sindrome da compressione midollare, con finalità palliative, e in casi selezionati, quali localizzazioni singole o malattia oligometastatica (con finalità curative).

Oromonoterapia in pre-menopausa

- Tamoxifene + LHRH analogo
- Inibitori dell'aromatasi + LHRH analogo
- Inibitori dell'aromatasi + LHRH analogo + Palbociclib
- Fulvestrant + LHRH analogo
- Fulvestrant + LHRH analogo + Palbociclib/Ribociclib

Opzioni terapeutiche nella post-menopausa

- Inibitori dell'aromatasi
- Inibitori dell'aromatasi + inibitori di m-TOR (everolimus)
- Fulvestrant
- Inibitori delle cicline (Palbociclib/Ribociclib)

Regimi polichemioterapici

- CAF/FAC
- FEC
- AC/EC
- CMF
- Doxorubicina/Docetaxel
- Epirubicina/Docetaxel
- Doxorubicina/paclitaxel
- Epirubicina/paclitaxel
- Docetaxel/capecitabina
- Paclitaxel/gemcitabina
- Carboplatino/gemcitabina

Monochemioterapia

- Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicina liposomiali

Figura 11 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche

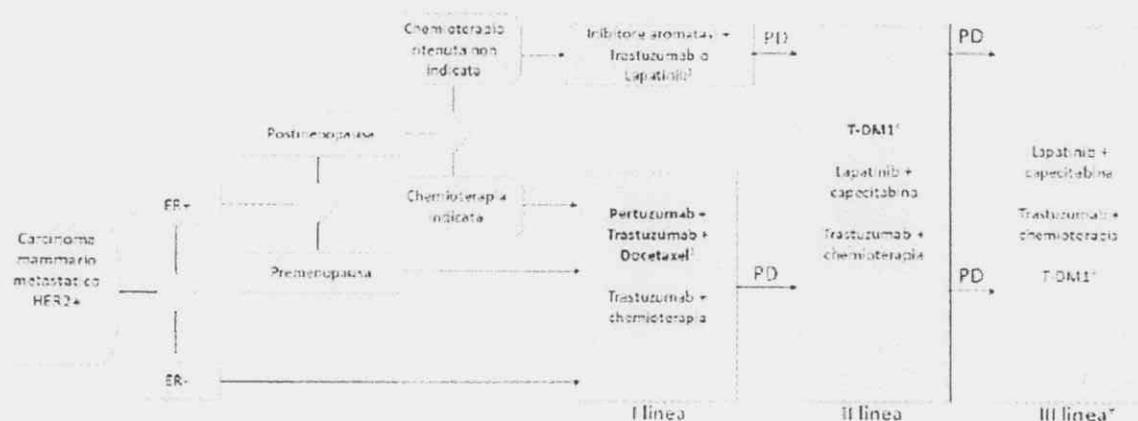
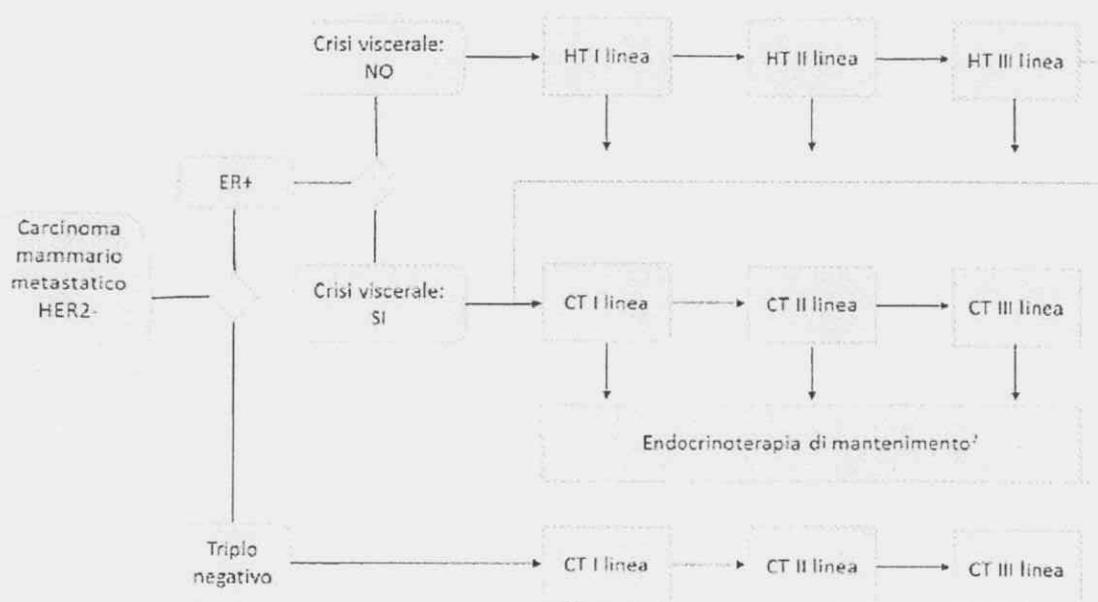


Figura 12 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-NEGATIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche



- Malattia avanzata, non terminale;
 - Terapie antitumorali in corso; Necessità di ricevere cure continuative anche domiciliari;-
- Presenza di segni e sintomi, come ad esempio:

- dispnea
- dolore
- sanguinamento
- problemi nutrizionali
- distress psicologico

In presenza di sintomi non controllati ed evidenza di problemi assistenziali, le cure palliative simultanee sono raccomandate in tutti i malati che presentano malattia avanzata e non guaribile. In questi malati, l'introduzione precoce delle cure simultanee, accanto ad una migliore gestione dei sintomi con miglioramento della qualità di vita, permette di facilitare il successivo accesso alle cure palliative esclusive per la gestione della terminalità.

Le cure simultanee vengono attivate con:

- contatto diretto dell'UO cure palliative;
- attivazione del percorso assistenziale tramite la Centrale Operativa Territoriale (COT) dell'ULSS ove il malato è domiciliato.

Queste modalità di attivazione, si applicano anche quando emerge l'indicazione all'attivazione delle cure palliative esclusive per i malati giudicati con malattia terminale dai medici specialisti responsabili del programma di cura, in presenza di:

- esaurimento, assenza o evidenza clinico-strumentale della inutilità delle terapie attive oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato ad eseguire cure;
- presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia con Indice di Karnofsky < 50;
- condizione clinica e/o diffusione di malattia compatibile con sopravvivenza < a 3 mesi.

accordo con l'obiettivo di ottenere il miglior risultato (efficacia), di utilizzare la miglior pratica clinica (appropriatezza) e di ottimizzare risorse e tempi (efficienza).

- Fase pilota.

La fase pilota ha l'obiettivo principale di valutare la solidità in ambito assistenziale e organizzativo dell'applicazione del percorso di riferimento aziendale, così come definito, ed eventualmente correggere le azioni che non risultino congruenti con il raggiungimento

- I criteri di eleggibilità dell'oggetto del PDTA/PIC

I criteri di eleggibilità corrispondono alle motivazioni che sostengono la scelta della patologia o della problematica clinica su cui costruire il PDTA o PIC. La definizione dei criteri di eleggibilità è un momento fondamentale, è soprattutto una scelta di priorità

- Il gruppo di lavoro

E' un gruppo costituito ad hoc per sviluppare il PDTA o PIC identificato. È un gruppo i cui membri sono competenti, ciascuno per la propria parte, rispetto al processo di diagnosi, cura e assistenza della patologia prescelta, motivati e in grado di motivare gli altri operatori (il coinvolgimento di tutte le competenze professionali è indispensabile per assicurare il consenso locale su un PDTA, rendendone possibile l'applicazione). Caratteristiche essenziali del gruppo di lavoro per la costruzione di un buon PDTA o PIC sono la multidisciplinarietà e la multi professionalità.

BREST TEAM PDTA Mammella – Personale afferente

U.O. Chirurgia Generale		
Dott.re Costarella Salvatore Maria	3296508211	smcostarella@yahoo.it
Dott.re Cedro Vincenzo		
Dott.re Laganà Giuseppe		
Sig.ra Sapone Antonella (Coordinatrice Inferm.)		
U.O. Oncologia		
Dott.re Correale Pierpaolo	3476979649 – 333617998	correalep@yahoo.it
Dott.re Maisano Roberto		robertomaisano@alice.it
Dott.ssa Iuliano Eleonora	3288457063	eleonoraiuliano@hotmail.it
Sig.ra Grazia Sontani (Coordinatrice Inferm.)		
Dott.ssa Polifrone Maria Angela (Psiconcologa)	3339259842	mariaangela.polifrone@gmail.com
U.O. Radioterapia		
Dott.re Alsayyad Said	3882432226	saidalsayyad@hotmail.com
Dott.ssa Marchione Anna Maria	3515450150	annamariamarchione43@gmail.com
Dott.ssa Grillone Nadine (Medico specializzando)	3200115265	nadinegiorgia@gmail.com
Dott.ssa M. Concetta Borgese (Coordinatrice Infer.)		
U.O. Fisica Sanitaria		
Dott.re Sceni Giuseppe		giuseppe.sceni@ospedalcerc.it
Dott.re Pittera Salvatore		
Dott.re Candiano Giacomo		
U.O. Medicina Nucleare		
Dott.re Restifo Pecorella Giorgio	3803030509	giorgio.restifo@virgilio.it
Dott.ssa Morano Soccorsa		
Dott.ssa Mannino Rita		
Sig.ra Sardella Giovanna (Coordinatrice Inferm.)		
U.O. Radiologia		
Dott.re Arcadi Nicola		nicola.arcadi53@gmail.com
Dott.re Arciello Pietro		
Dott.ssa Calabrese Grazia		
Dott.ssa Tebala Carmen		
Dott.ssa Tripodi Caterina		
Dott.ssa Turano Lorena		
Dott.re Ielo Giuseppe		
Sig. Latella Gianfranco (Coordinatore Inferm.)		

Dott.ssa Carmela Falcone		
U.O. Anatomia Patologica		
Dott.re Albonico Giuseppe		
Dott.re Maisano Maurizio		
U.O. Genetica Medica		
Dott.ssa Priolo Emanuela		