

Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale del carcinoma mammario



[2012]

Commissione Oncologica Regione Emilia-Romagna

Gruppo di lavoro “Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali in Oncologia”:

Massimo Annicchiarico, Fabrizio Artioli, Filippo Bertoni, Cesare Bini, Corrado Boni, Massimo Brisigotti, Giorgio Cruciani, Michelangelo Fiorentino, Antonio Frassoldati, Giovanni Frezza, Giorgio Gardini, Francesco Ghisoni, Francesco Merli, Carlo Naldoni, Rolando Polico, Alberto Ravaoli, Davide Tassinari, Claudio Zamagni.

Coordinatori: Alba Brandes, Maurizio Leoni

A cura di: Maurizio Leoni

Assessorato Politiche per la Salute Regione Emilia-Romagna

Screening di popolazione
 Assistenza di base
 Assistenza specialistica
 Centro "hub"
 Indicatori i

**Carcinoma mammario
sospetto**

Presentazione clinica
di anomalia mammaria

Informazioni di base

Risorse informative

GLM

Anamnesi
ed esame clinico

Condizioni che richiedono
un invio a
visita senologica entro 3 gg

Condizioni che richiedono
un invio a visita
senologica prioritaria

Condizioni che richiedono
un invio a visita
senologica
senza carattere di priorità

Vai a Invio a Visita senologica
Triplo esame

Screening i



**Invio a visita
senologica Triplo** 

Informazioni di base

Risorse informative

GLM

Anamnesi
esame clinico

Diagnostica
per immagine

Biopsia e/o FNAC

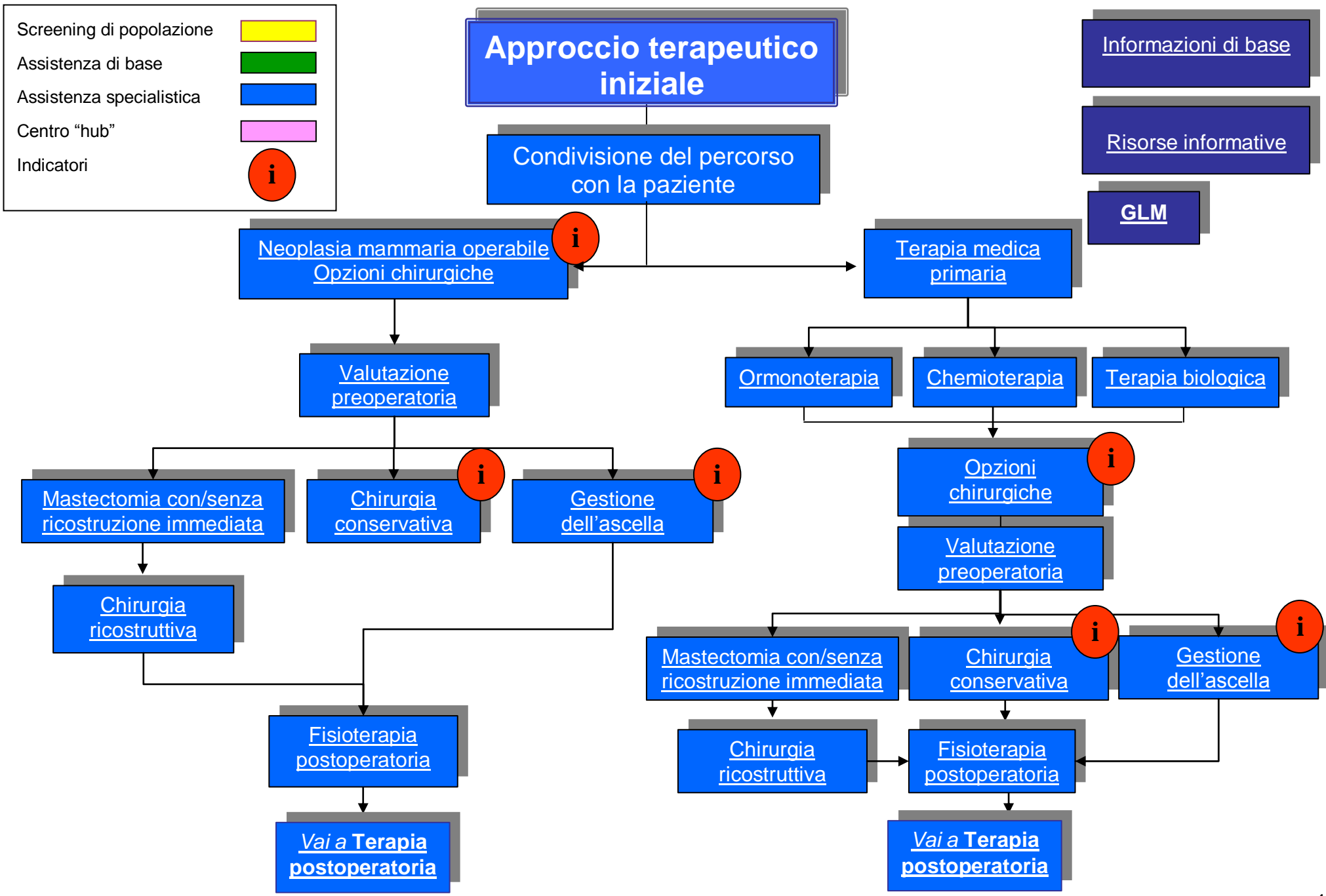
Neoplasia mammaria
esclusa

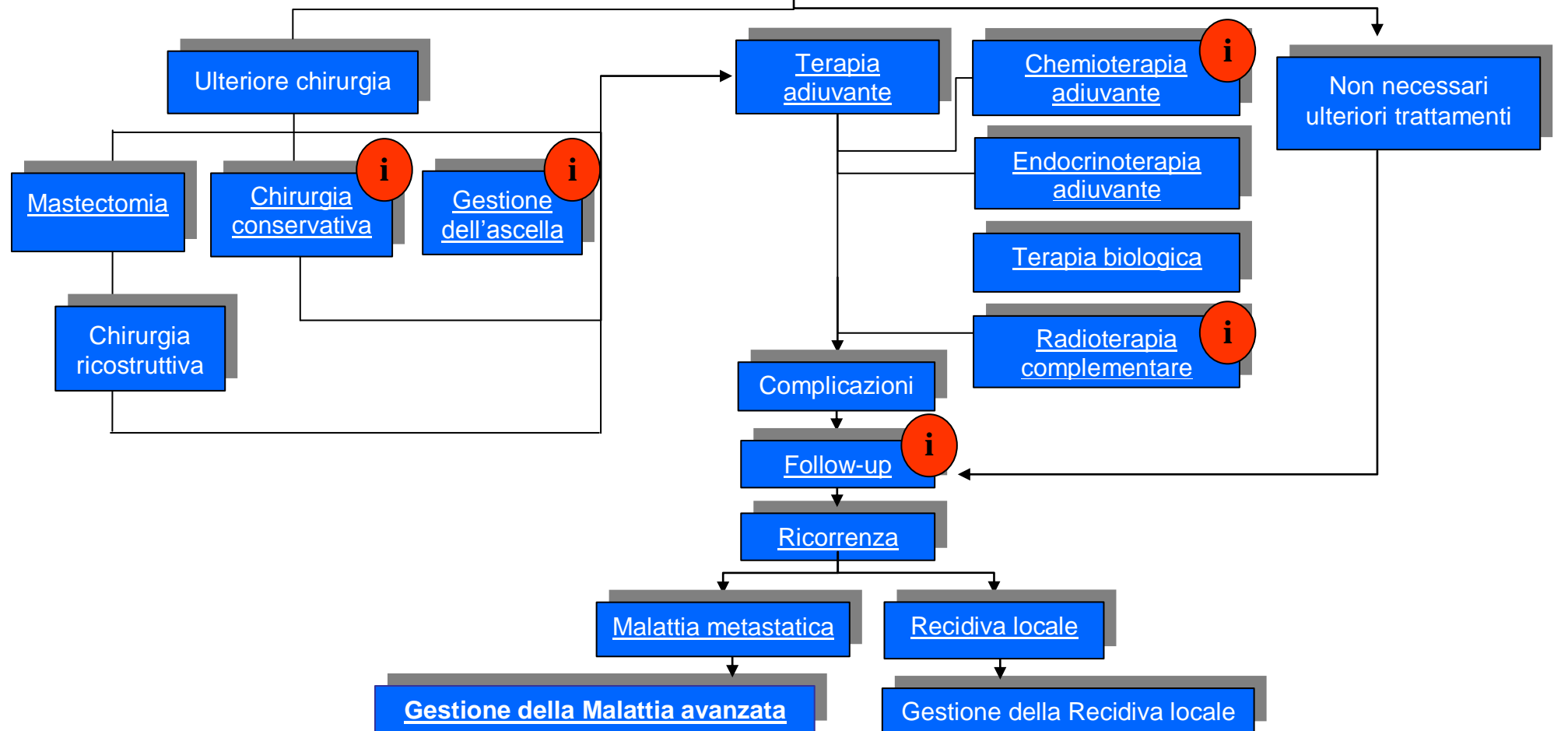
Neoplasia mammaria
sospetta o accertata

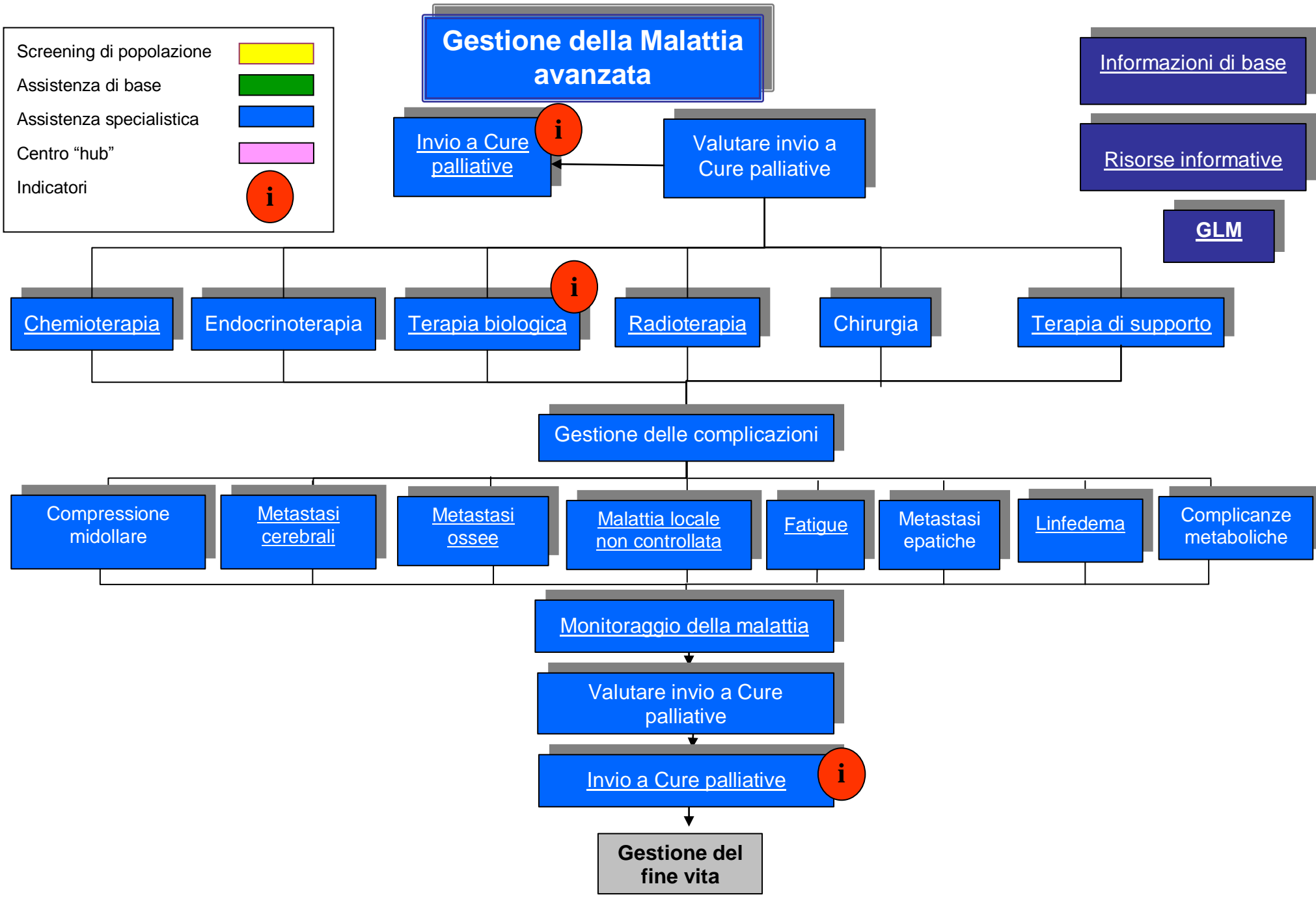
Riaffidamento
a cure primarie

Condivisione del
percorso con la paziente

Vai ad Approccio
Terapeutico iniziale







CARCINOMA MAMMARIO SOSPETTO

Informazioni di base

Definizione

- carcinoma mammario precoce (suddiviso in due categorie principali):
 - carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia (alcuni casi di carcinoma duttale in situ sono invisibili in quanto possono non presentare calcificazioni)
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammella;
 - carcinoma invasivo:
 - infiltrazione del tumore nello stroma della mammella
 - si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi
- carcinoma mammario avanzato – il tumore si è diffuso in modo significativo all'interno del seno o in altri organi del corpo
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo
 - origina nei dotti sotto il capezzolo
 - definita dal riscontro di cellule maligne nel capezzolo
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- in Emilia-Romagna il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 170/100000 donne
- Il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 28% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro
- Il rischio "life-time" di sviluppare il carcinoma mammario è pari a 10-11% della popolazione femminile
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia
- carcinoma mammario avanzato:
 - circa il 5% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi
 - 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi
 - recidiva della malattia - circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva

Fattori di rischio:

- età
- menarca precoce
- menopausa tardiva (55 anni o più)
- sovrappeso
- precedente storia personale di carcinoma al seno
- consumo di alcol
- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico
- precursori di carcinoma mammario (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ)
- aumento della densità del seno

- nulliparità
- terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- uso corrente o recente di contraccettivi orali
- età più avanzata al primo parto

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Risorse informative

Le risorse informative rese disponibili in tale percorso diagnostico terapeutico fanno capo a:

- documenti regionali;
- linee guida nazionali od internazionali utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- altri “tools” utili.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- dovrebbero essere tenute su base settimanale
- l'esito della riunione dovrebbe essere chiaramente documentato in cartella clinica e comunicato al paziente;

Il GLM dovrebbe includere:

- un chirurgo del seno dedicato:
 - i chirurghi coinvolti dovrebbero mantenere una casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi ogni anno;
- oncologo medico
- infermiere – case manager
- patologo
- radiologo
- radioterapista

Il GLM dovrebbe mantenere stretti contatti con:

- Medici di base
- team di specialisti di cure palliative
- psichiatra / psicologo clinico
- assistente sociale
- chirurgo plastico
- genetista clinico / counselor genetico
- medico ortopedico
- neurochirurgo
- personale addetto alla gestione di dati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Presentazione clinica

- **sospetto di tumore al seno localizzato o localmente avanzato:**
 - nodulo al seno o ascella
 - ulcerazione
 - noduli cutanei
 - distorsione della cute
 - eczema del capezzolo
 - retrazione o distorsione del capezzolo di recente comparsa
 - secrezione dal capezzolo unilaterale
 - Malattia di Paget:
 - area sul capezzolo di aspetto crostoso, ispessita, arrossata, trasudante
 - secrezione dal capezzolo
 - ulcerazione
 - carcinoma mammario infiammatorio:
 - tumefazione del seno
 - arrossamento
 - fastidio e dolore
 - mammella eritematosa, edematosa, indurita.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Anamnesi ed esame clinico

Chiedere informazioni su:

- tumefazioni e nodularità. Verificare come le tumefazioni sono state rilevate:
 - incidentalmente
 - a seguito di auto-esame del seno
 - nel corso di un esame clinico del seno o mammografia di screening
- altri sintomi mammari, quali:
 - dolore
 - arrossamento
 - secrezione
 - alterazioni cutanee
 - alterazioni del capezzolo
- linfonodi ascellari: dolore, tumefazione
- storia di trauma nella zona toracica
- storia familiare di carcinoma del seno:
 - se un gene difettoso è stato identificato nella famiglia
 - se un parente di primo/secondo grado ha presentato un carcinoma del seno: in caso affermativo, determinare se altri tipi di neoplasia maligna si sono verificati nella famiglia
- storia di linfonodi aumentati di volume
- storia personale di neoplasia mammaria
- anamnesi farmacologica o relativa ad interventi chirurgici:
 - terapia ormonale sostitutiva (HRT) o uso di contraccettivi orali
 - storia personale di biopsie o intervento chirurgico del seno con evidenza di:
 - iperplasia duttale atipica
 - iperplasia lobulare atipica
 - carcinoma lobulare in situ
- età (il rischio aumenta con l'età)
- ascendenza ebraica (aumento del rischio di cancro al seno ereditario negli ebrei Ashkenazi)
- età al menarca (il rischio aumenta con il menarca precoce)
- parità (la nulliparità e il primo nato vivo dopo i 30 anni di età sono fattori di rischio)
- lo stato menopausale - chiedere se il paziente è in pre, post-o peri-menopausa e l'età in cui si è manifestata la menopausa.

Esame clinico

comprende:

- ispezione del seno:
 - massa

- noduli
 - retrazione cutanea (può essere rivelata chiedendo al paziente di mettere le braccia sui fianchi, contrarre i muscoli pettorali e poi alzare le braccia)
 - pelle a buccia d'arancia
 - edema
 - secrezione dal capezzolo
 - eritema, eczema, ulcerazioni del capezzolo
 - retrazione/ distorsione del capezzolo,
- esame del nodulo:
 - consistenza
 - fissità
 - contorni
- cambiamenti nell'aspetto del seno, quali:
 - infossamenti della cute
 - irritazione del capezzolo
 - prurito
 - arrossamento
 - inversione capezzolo
 - cambiamento di forma o contorni del capezzolo
- esame di eventuale secrezione dal capezzolo (spremendo il capezzolo con delicatezza):
 - secrezione in grado di macchiare gli abiti
 - secrezione ematica/siero-ematica/sierosa/lattescente
 - secrezione spontanea o stimolata
 - secrezione da uno o più orifizi ghiandolari
 - secrezione persistente o intermittente

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Condizioni che richiedono un intervento diagnostico urgente (entro 3 giorni dalla prescrizione)

- Neoformazione di nuova comparsa o aumentata volumetricamente se già presente
- Retrazione della cute anche senza tumefazione sottostante
- Retrazione del capezzolo di recente comparsa
- Secrezione ematica persistente dal capezzolo (indicazione a mammografia e galattografia)
- Erosione/ulcerazione del capezzolo
- Ulcerazione della cute
- Linfadenopatia ascellare palpabile ritenuta clinicamente metastatica.

Documento regionale

Deliberazione n. 1035 /2009 “ Strategia regionale per il miglioramento dell’accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale in applicazione della DGR n. 1532/2006”

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Condizioni che richiedono un intervento diagnostico prioritario (entro 7 giorni dalla prescrizione)

- Infiammazione localizzata o diffusa, al di fuori del periodo dell'allattamento, che non regredisce con un ciclo di antinfiammatori/antibiotici
- Secrezione sierosa o siero ematica mono-orifiziale (indicazione a mammografia e galattografia)
- Cisti che una volta svuotata con ago aspirazione si riforma dopo 24-48 ore
- Cisti a contenuto ematico
- Neoformazione mammaria nel sesso maschile
- Pazienti con rilievo ecografico di dubbia interpretazione.

Documento regionale

Deliberazione n. 1035 /2009 “ Strategia regionale per il miglioramento dell'accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale in applicazione della DGR n. 1532/2006”

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Condizioni che non richiedono né interventi urgenti né prioritari

- Mastodinia mono e/o bilaterale non associata ad alcun altro rilievo clinico
- Secrezioni bilaterali plurirofizziali non ematiche o siero ematiche.

Per le donne tra i 40 e i 44 anni, non sintomatiche, né a rischio eredo-familiare o che presentano le condizioni di cui sopra, l'accesso alla prima mammografia dovrà essere garantito entro 90 giorni dalla richiesta.

Le donne tra i 45 e i 74 anni che non aderiscono al programma di screening che si presentano con una richiesta di esame mammografico, se non sintomatiche (comprese le condizioni di cui sopra), né a rischio eredo-familiare, saranno comunque prese in carico dai centri screening secondo modalità programmate che garantiscano il primo accesso entro un anno dalla richiesta e il successivo inserimento nel programma.

Documento regionale

Deliberazione n. 1035 /2009 “ Strategia regionale per il miglioramento dell'accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale in applicazione della DGR n. 1532/2006”

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Screening mammografico

Per le donne senza alcuna sintomatologia clinica, prive di condizioni di rischio aumentato per fattori eredo-familiari e che siano nella fascia di età 45-74 anni è fortemente raccomandato aderire al programma di screening ed eseguire la mammografia secondo gli intervalli di tempo previsti dal programma: a cadenza annuale tra i 45 e i 49 anni e a cadenza biennale tra i 50 e i 74 anni.

Raccomandazione	Si raccomanda fortemente la partecipazione delle donne nella fascia di età 45-74 anni al programma di screening in quanto è evidente che la distribuzione per stadio e gli esiti complessivi delle donne che non partecipano allo screening appare sensibilmente più sfavorevole rispetto alle donne che partecipano allo stesso
Indicatore	Tasso di adesione allo screening
Denominatore (in)	N. totale utenti in fascia di età invitati nell'anno secondo la scadenza prevista
Denominatore (out)	Donne escluse perchè hanno eseguito mammografia spontanea nel periodo in scadenza o per patologia o per follow up
Fonte dati	Centro Screening
Numeratore	N. utenti che aderiscono alla convocazione
Fonte dati	Centro Screening
Target	≥ 75% desiderabile ≥ 60% accettabile
Frequenza rilevazione	Annuale
Responsabile rilevazione	Centro Screening Aziendale
NOTE	

Raccomandazione	Le donne con sospetta neoplasia mammaria in ambito di screening dovrebbero essere sottoposte ad un processo diagnostico che dovrebbe essere contenuto e non eccedere le 4 settimane
Indicatore	Completamento iter diagnostico entro 4 settimane dalla esecuzione della mammografia di screening
Denominatore (in)	N. totale utenti con mammografia dubbia/positiva (identificata come caso in seguito sottoposto a prelievo cito-istologico)
Denominatore (out)	-----
Fonte dati	Banca dati ASA
Numeratore	N. utenti con mammografia dubbia/positiva che hanno completato iter diagnostico con la refertazione dell'esame cito-istologico entro 30 giorni dalla esecuzione della mammografia di screening
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	≥ 90% (RER)
Frequenza rilevazione	Annuale
Responsabile rilevazione	Flussi informatici
NOTE	

Documenti regionali

Contributi n. 69/2012 – “Il protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce dei tumori della mammella” – Portale Salute Regione Emilia-Romagna

Deliberazione n. 1035 /2009 “ Strategia regionale per il miglioramento dell’accesso ai servizi di specialistica ambulatoriale in applicazione della DGR n. 1532/2006”

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

INVIO A VISITA SENOLOGICA

Informazioni di base

Definizione

- carcinoma mammario precoce (suddiviso in due categorie principali):
 - carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia (alcuni casi di carcinoma duttale in situ sono invisibili in quanto possono non presentare calcificazioni)
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammella;
 - carcinoma invasivo:
 - infiltrazione del tumore nello stroma della mammella
 - si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi
- carcinoma mammari avanzato – il tumore si è diffuso in modo significativo all'interno del seno o in altri organi del corpo
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo
 - origina nei dotti sotto il capezzolo
 - definita dal riscontro di cellule maligne nel capezzolo
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- in Emilia-Romagna il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 170/100000 donne
- Il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 28% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro
- Il rischio "life-time" di sviluppare il carcinoma mammario è pari a 10-11% della popolazione femminile
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia
- carcinoma mammario avanzato:
 - circa il 5% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi
 - 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi
 - recidiva della malattia - circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva

Fattori di rischio:

- età
- menarca precoce
- menopausa tardiva (55 anni o più)
- sovrappeso
- precedente storia personale di carcinoma al seno
- consumo di alcol
- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico

- precursori di carcinoma mammario (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ)
- aumento della densità del seno
- nulliparità
- terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- uso corrente o recente di contraccettivi orali
- età più avanzata al primo parto

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Risorse informative

Le risorse informative rese disponibili in tale percorso diagnostico terapeutico fanno capo a:

- documenti regionali;
- linee guida nazionali od internazionali utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- altri “tools” utili.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- dovrebbero essere tenute su base settimanale
- l'esito della riunione dovrebbe essere chiaramente documentato in cartella clinica e comunicato al paziente;

Il GLM dovrebbe includere:

- un chirurgo del seno dedicato:
 - i chirurghi coinvolti dovrebbero mantenere una casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi ogni anno;
- oncologo medico
- infermiere – case manager
- patologo
- radiologo
- radioterapista

Il GLM dovrebbe mantenere stretti contatti con:

- Medici di base
- team di specialisti di cure palliative
- psichiatra / psicologo clinico
- assistente sociale
- chirurgo plastico
- genetista clinico / counselor genetico
- medico ortopedico
- neurochirurgo
- personale addetto alla gestione di dati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Triplo esame

La diagnosi di carcinoma mammario in fase precoce è costituito da una triplice valutazione che include:

- valutazione clinica/obiettiva
- mammografia
- biopsia e / o citologia di aspirazione con ago sottile (FNAC)
- il triplo esame dovrebbe essere effettuato in un solo accesso
- risultati del triplo esame dovrebbero essere resi disponibili entro 15 giorni.

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 carcinomi all'intervento con una diagnosi sufficientemente certa da poter pianificare nel modo migliore l'approccio terapeutico.

Raccomandazione	Le donne con sospetta neoplasia mammaria in ambito di screening dovrebbero essere sottoposte ad un processo diagnostico che dovrebbe essere contenuto e non eccedere le 4 settimane
Indicatore	Completamento iter diagnostico entro 4 settimane dalla esecuzione della mammografia di screening
Denominatore (in)	N. totale utenti con mammografia dubbia/positiva (identificata come caso in seguito sottoposto a prelievo cito-istologico)
Denominatore (out)	-----
Fonte dati	Banca dati ASA
Numeratore	N. utenti con mammografia dubbia/positiva che hanno completato iter diagnostico con la refertazione dell'esame cito-istologico entro 30 giorni dalla esecuzione della mammografia di screening
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	≥ 90%
Responsabile rilevazione	Flussi informatici
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Raccomandazione	Le donne con sospetto clinico di neoplasia mammaria dovrebbero essere sottoposte ad un processo diagnostico che dovrebbe essere contenuto e non eccedere le 2 settimane
Indicatore	Completamento iter diagnostico entro 2 settimane per le donne con sospetto clinico di neoplasia mammaria
Denominatore (in)	N. totale utenti con mammografia dubbia/positiva (identificata come caso in seguito sottoposto a prelievo cito-istologico)
Denominatore (out)	-----
Fonte dati	Banca dati ASA
Numeratore	N. utenti con mammografia dubbia/positiva che hanno completato iter diagnostico con la refertazione dell'esame cito-istologico entro 15 giorni dalla esecuzione della ultima mammografia
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	≥ 90% (RER)
Responsabile rilevazione	Flussi informatici
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Anamnesi ed esame clinico

Chiedere informazioni su:

- tumefazioni e nodularità. Verificare come le tumefazioni sono state rilevate:
 - incidentalmente
 - a seguito di auto-esame del seno
 - nel corso di un esame clinico del seno o mammografia di screening
- altri sintomi mammari, quali:
 - dolore
 - arrossamento
 - secrezione
 - alterazioni cutanee
 - alterazioni del capezzolo
- linfonodi ascellari: dolore, tumefazione
- storia di trauma nella zona toracica
- storia familiare di carcinoma del seno:
 - se un gene difettoso è stato identificato nella famiglia
 - se un parente di primo/secondo grado ha presentato un carcinoma del seno: in caso affermativo, determinare se altri tipi di neoplasia maligna si sono verificati nella famiglia
- storia di linfonodi aumentati di volume
- storia personale di neoplasia mammaria
- anamnesi farmacologica o relativa ad interventi chirurgici:
 - terapia ormonale sostitutiva (HRT) o uso di contraccettivi orali
 - storia personale di biopsie o intervento chirurgico del seno con evidenza di:
 - iperplasia duttale atipica
 - iperplasia lobulare atipica
 - carcinoma lobulare in situ
- età (il rischio aumenta con l'età)
- ascendenza ebraica (aumento del rischio di cancro al seno ereditario negli ebrei Ashkenazi)
- età al menarca (il rischio aumenta con il menarca precoce)
- parità (la nulliparità e il primo nato vivo dopo i 30 anni di età sono fattori di rischio)
- lo stato menopausale - chiedere se il paziente è in pre, post-o peri-menopausa e l'età in cui si è manifestata la menopausa.

Esame clinico

comprende:

- ispezione del seno:
 - massa

- noduli
 - retrazione cutanea (può essere rivelata chiedendo al paziente di mettere le braccia sui fianchi, contrarre i muscoli pettorali e poi alzare le braccia)
 - pelle a buccia d'arancia
 - edema
 - secrezione dal capezzolo
 - eritema, eczema, ulcerazioni del capezzolo
 - retrazione/ distorsione del capezzolo,
- esame del nodulo:
 - consistenza
 - fissità
 - contorni
- cambiamenti nell'aspetto del seno, quali:
 - infossamenti della cute
 - irritazione del capezzolo
 - prurito
 - arrossamento
 - inversione capezzolo
 - cambiamento di forma o contorni del capezzolo
- esame di eventuale secrezione dal capezzolo (spremendo il capezzolo con delicatezza):
 - secrezione in grado di macchiare gli abiti
 - secrezione ematica/siero-ematica/sierosa/lattescente
 - secrezione spontanea o stimolata
 - secrezione da uno o più orifizi ghiandolari
 - secrezione persistente o intermittente

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Biopsia e/o FNAC

Le donne con sospetta neoplasia mammaria dovrebbero giungere all'intervento con una diagnosi cito/istologica.

- La metodica di prima istanza è il prelievo con ago sottile:
 - In caso di campione citologico insufficiente (C1) può essere considerata la ripetizione del prelievo
 - In caso di negatività (C2), ma in presenza di elevato sospetto clinico-mammografico, e/o in caso di citologia dubbia (C3 o C4) è consigliata, una verifica bioptica.
- La biopsia è preferibile in quanto può fornire informazioni aggiuntive
- Nelle lesioni non palpabili il prelievo dovrebbe essere sempre guidato con ecografia o stereotassi mammografica.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Imaging

L'esame di riferimento per la diagnostica per immagini in senologia è la **mammografia** che ha valore sia di esame per la diagnosi precoce in pazienti asintomatiche, sia di studio in pazienti sintomatiche.

La valutazione preoperatoria delle dimensioni ed estensione del tumore è essenziale per determinare un appropriato trattamento chirurgico.

La risonanza magnetica (RMN) non è utilizzata di routine per la valutazione preoperatoria delle pazienti con carcinoma mammario invasivo o carcinoma duttale in situ.

La RMN può essere presa in considerazione per:

- pazienti con carcinoma mammario invasivo se vi è discordanza per quanto riguarda l'entità della malattia all' esame clinico, rispetto alla valutazione mammografica ed ecografica
- se la densità del seno preclude una accurata valutazione mammografica
- per valutare le dimensioni del tumore della mammella in merito all'idoneità della chirurgia conservativa in caso di dubbio clinico o radiologico
- in pazienti con carcinoma lobulare invasivo, in particolare se viene considerata la chirurgia conservativa
- pazienti con sospetto di multicentricità
- pazienti con alto rischio genetico
- donne con età inferiore ai 40 anni
- donne con seni densi
- pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante
- utile per le pazienti con protesi
- utile per le donne con linfonodi ascellari metastatici per escludere un tumore maligno occulto al seno all'imaging convenzionale.

Ecografia

- può fornire ulteriori informazioni rispetto alla mammografia
- può essere utile per la malattia focale del seno in donne di età inferiore ai 35 anni
- utilizzata per:
 - valutazione pre-operatoria o biopsia ecoguidata di eventuali linfonodi anomali
 - biopsia ecoguidata.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

APPROCCIO TERAPEUTICO INIZIALE

Informazioni di base

Definizione

- carcinoma mammario precoce (suddiviso in due categorie principali):
 - carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia (alcuni casi di carcinoma duttale in situ sono invisibili in quanto possono non presentare calcificazioni)
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammella;
 - carcinoma invasivo:
 - infiltrazione del tumore nello stroma della mammella
 - si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi
- carcinoma mammari avanzato – il tumore si è diffuso in modo significativo all'interno del seno o in altri organi del corpo
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo
 - origina nei dotti sotto il capezzolo
 - definita dal riscontro di cellule maligne nel capezzolo
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- in Emilia-Romagna il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 170/100000 donne
- Il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 28% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro
- Il rischio "life-time" di sviluppare il carcinoma mammario è pari a 10-11% della popolazione femminile
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia
- carcinoma mammario avanzato:
 - circa il 5% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi
 - 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi
 - recidiva della malattia - circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva

Fattori di rischio:

- età
- menarca precoce
- menopausa tardiva (55 anni o più)
- sovrappeso
- precedente storia personale di carcinoma al seno
- consumo di alcol
- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico

- precursori di carcinoma mammario (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ)
- aumento della densità del seno
- nulliparità
- terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- uso corrente o recente di contraccettivi orali
- età più avanzata al primo parto

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Risorse informative

Le risorse informative rese disponibili in tale percorso diagnostico terapeutico fanno capo a:

- documenti regionali;
- linee guida nazionali od internazionali utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- altri “tools” utili.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- dovrebbero essere tenute su base settimanale
- l'esito della riunione dovrebbe essere chiaramente documentato in cartella clinica e comunicato al paziente;

Il GLM dovrebbe includere:

- un chirurgo del seno dedicato:
 - i chirurghi coinvolti dovrebbero mantenere una casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi ogni anno;
- oncologo medico
- infermiere – case manager
- patologo
- radiologo
- radioterapista

Il GLM dovrebbe mantenere stretti contatti con:

- Medici di base
- team di specialisti di cure palliative
- psichiatra / psicologo clinico
- assistente sociale
- chirurgo plastico
- genetista clinico / counselor genetico
- medico ortopedico
- neurochirurgo
- personale addetto alla gestione di dati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Opzioni chirurgiche

Le opzioni chirurgiche comprendono:

- chirurgia conservativa del seno
- mastectomia (comprende abitualmente la ricostruzione del seno, al momento della chirurgia primaria, se possibile)
- tecnica del linfonodo sentinella (SLNB) ed eventuale chirurgia ascellare.

Altre opzioni quali mastectomia endoscopica, escissione endoscopica a livello locale deve essere utilizzato nell'ambito di programmi di ricerca da parte di chirurghi appositamente addestrati. Per ciò che concerne la laserterapia interstiziale evidenze di sicurezza ed efficacia non ne supportano l'utilizzo di routine.

I pazienti devono essere informati:

- dei rischi e benefici di ogni procedura
- che l'irradiazione è parte di un intervento chirurgico conservativo della mammella
- che può essere necessario un ulteriore intervento chirurgico se i margini di resezione sono positivi (i margini radiali sono i più importanti).

NB: Tutti i campioni devono essere contrassegnati dal chirurgo per consentire l'orientamento dal patologo .

Raccomandazione	L'intervento dovrebbe aver luogo entro 30 giorni dalla indicazione alla chirurgia
Evidenze	La tempestività così come l'elevata qualità del trattamento chirurgico rappresentano momenti essenziali per il successo terapeutico
Benefici attesi	Massimizzare le probabilità di successo terapeutico con riguardo, anche, agli esiti cosmetici
Indicatore	% interventi eseguiti entro 30° giorno
Denominatore (in)	N. totale utenti che hanno eseguito l'intervento per neoplasia della mammella
Denominatore (out)
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	N. utenti che hanno eseguito l'intervento entro 30 giorni dall' inserimento in lista di attesa ai fini del intervento sul tumore primitivo (riportato nella data di prenotazione SDO)
Fonte dati	Flussi informatici ASA
Target	>=90%
Responsabile rilevazione	Flussi informatici
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Valutazione pre-operatoria e staging

Scintigrafia ossea e l'ecografia epatica e la radiografia del torace non sono raccomandate a meno che la paziente non sia:

- sintomatica;
- inserita in una sperimentazione clinica.

Documenti nazionali

Linee guida clinico-organizzative tumore della mammella – Regione Piemonte

Linee guida Aiom – tumore della mammella

Documenti internazionali

Linee guida carcinoma mammario – Ontario Cancer Care

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Chirurgia conservativa

Intervento conservativo della mammella per carcinoma duttale in situ (DCIS)

- è raccomandato un margine radiale minimo di due millimetri dalla escissione:
 - deve essere considerata la riescissione se il margine è inferiore a 2 mm o se i margini sono ritenuti inadeguati
 - la radiografia intra-operatoria del pezzo operatorio deve essere effettuata in tutti i casi
 - dopo l'intervento conservativo della mammella, se l'ampiezza dei margini è inferiore a 2 mm, considerare quanto segue prima della riescissione:
 - età
 - istologia
 - entità del margine più prossimo al tumore
 - estensione del carcinoma prossimo al margine
- le unità di senologia dovrebbero controllare i tassi di recidiva dopo il trattamento
- alle pazienti che hanno ricevuto un intervento conservativo della mammella dovrebbe essere offerta l'irradiazione postoperatoria del seno.

Si consideri un intervento conservativo della mammella per la malattia di Paget con rimozione del complesso capezzolo-areola in caso di malattia localizzata. In tal caso si consideri la riparazione oncoplastica per migliorare la cosmesi.

Intervento conservativo della mammella per carcinoma invasivo:

- se l'intervento conservativo della mammella per carcinoma invasivo è possibile, alle pazienti deve essere offerta la scelta di:
 - intervento conservativo della mammella
 - mastectomia radicale modificata
- è controindicato se:
 - il rapporto tra dimensione del tumore e dimensione del seno non si traduce in una cosmesi accettabile
 - i seguenti segni sono presenti alla mammografia:
 - malattia multifocale
 - microcalcificazioni maligne estese
 - vi sono controindicazioni alla radioterapia locale, quali:
 - precedente radioterapia
 - malattia del tessuto connettivo
 - malattia polmonare e cardiaca grave
 - gravidanza.

Raccomandazione	I tumori della mammella con cT≤3cm e cavo ascellare clinicamente negativo dovrebbero essere sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella
Evidenze/consenso	Il programma di screening ha ottenuto una distribuzione per stadio più favorevole consentendo interventi sempre più conservativi
Indicatore	% di donne sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella (LS) nei 60 giorni precedenti ad un intervento di chirurgia conservativa per tumore infiltrante della mammella
Numeratore	Donne sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella (LS)
Denominatore	Donne con tumore infiltrante della mammella sottoposte ad intervento di chirurgia conservativa
Criteri di selezione	Ricoveri avvenuti in strutture della regione, in regime ordinario o DH, per donne residenti in RER, con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre dell'anno di riferimento, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella infiltrante (codici ICD9-CM: 174.x), sottoposte ad intervento di chirurgia conservativa (codici ICD9-CM: 85.2x in qualsiasi posizione). La procedura LS si identifica mediante i codici ICD9-CM di intervento 40.2x in associazione alla diagnosi di tumore maligno della mammella (codici ICD9-CM: 174.x in qualsiasi posizione). In presenza di ricoveri multipli per uno stesso paziente, si considera solo il primo ricovero in ordine temporale crescente per ogni anno di riferimento.
Livello di aggregazione	Stabilimento di ricovero SDO
Fonte dati	Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
Target	≥ 70%
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	La chirurgia conservativa è stata considerata un surrogato delle neoplasie con T≤3cm

Raccomandazione	E' raccomandata la rimozione della neoplasia in un solo intervento, salvo la presenza di margini non adeguati per i quali è previsto un re-intervento.
Evidenze/consenso	Vi è forte evidenza che la presenza di neoplasia a ridosso del margine di resezione condiziona un più alto tasso di ricadute locali. L'entità di tale rischio varia fra 5 e 20% a 10 anni.
Indicatore	% di donne sottoposte a re-intervento chirurgico per tumore della mammella nei 4 mesi successivi al primo intervento di chirurgia conservativa (sono esclusi i re-interventi in presenza di linfadenectomia ascellare effettuata nei 4 mesi successivi)
Numeratore	Donne sottoposte a re-intervento nei 4 mesi successivi al primo intervento
Denominatore	Donne con tumore (infiltrante o in situ) della mammella sottoposte ad un intervento di chirurgia conservativa
Criteri di selezione	Ricoveri avvenuti in strutture della regione, in regime ordinario o DH, per donne residenti in RER, con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre dell'anno di riferimento, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella infiltrante o in situ (codici ICD9-CM: 174.x, 233.0), sottoposte ad intervento chirurgico conservativo (codici ICD9-CM: 85.2x in qualsiasi posizione). Sono considerati re-interventi i codici ICD9-CM 85.2x, 85.3x, 85.4x (in qualsiasi posizione) effettuati a partire dal giorno successivo alla data di intervento indice. Sono escluse le donne decedute entro 4 mesi dalla data di intervento indice. In presenza di ricoveri multipli per uno stesso paziente, si considera solo il primo ricovero in ordine temporale crescente per ogni anno di riferimento.
Livello di aggregazione	Stabilimento di ricovero SDO
Fonte dati	Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
Target	≤10%
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Mastectomia con o senza ricostruzione

Il paziente dovrebbe essere informato della possibilità di un intervento chirurgico di ricostruzione del seno prima della mastectomia. Se la ricostruzione del seno non è disponibile, le ragioni di questo devono essere documentate e riferite alla paziente.

La mastectomia è una opzione di trattamento per le seguenti condizioni:

- Malattia di Paget
- carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - al momento di decidere se eseguire un intervento chirurgico conservativo della mammella o mastectomia, si consideri:
 - rapporto tra le dimensioni del tumore e del seno
 - posizione del tumore
 - presenza di malattia multifocale o estese microcalcificazioni maligne
 - controindicazioni alla radioterapia, come ad esempio precedente radioterapia, malattia del tessuto connettivo, grave cardiopatia, pneumopatia, gravidanza;
 - inidoneità alla chirurgia
 - scelta della paziente
 - le pazienti con malattia estesa (maggiore di 40 millimetri di diametro) o multicentrica dovrebbero essere considerati per una mastectomia:
 - in quest'ultimo caso, dovrebbero essere sottoposte a biopsia almeno due aree del seno per confermare la multifocalità
 - la scelta deve prevedere il coinvolgimento della paziente nella decisione stessa.
 - in caso di mastectomia considerare la ricostruzione immediata del seno:
 - se la ricostruzione del seno non fosse disponibile, il motivo dovrebbe essere documentato e riferito alla paziente
- carcinoma invasivo precoce:
 - considerare la mastectomia, se la conservazione non è possibile considerata anche l'opportunità della chemioterapia primaria ai fini della possibile chirurgia conservativa; in tal caso considerare ricostruzione immediata.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i La gestione del cavo ascellare

La chirurgia ascellare:

- deve essere eseguita in tutte le pazienti con carcinoma mammario invasivo
- è necessaria per la stadiazione ed il trattamento del carcinoma mammario invasivo.

Le procedure includono:

- **biopsia del linfonodo sentinella (SLNB):**
 - è utilizzata nelle donne con cavo clinicamente negativo, con tumore unifocale con diametro inferiore o uguale a 3 cm
 - deve essere eseguita da un team con esperienza nell'uso della tecnica, con un chirurgo opportunamente addestrato
 - informare la donna dei rischi connessi con SLNB, del rischio di insuccesso nella ricerca del linfonodo sentinella o di risultati falsamente negativi
 - è raccomandata una dettagliata valutazione istologica per l'individuazione di depositi metastatici
 - in presenza di macrometastasi o micrometastasi nel linfonodo sentinella è necessario un ulteriore trattamento ascellare
- **dissezione linfonodale ascellare completa.**

Raccomandazione	Le pazienti con cavo ascellare negativo e $cT \leq 3$ cm, con cavo ascellare clinicamente negativo dovrebbero essere sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella
Evidenze	Il programma di screening ha ottenuto una distribuzione per stadio più favorevole consentendo interventi sempre più conservativi
Benefici attesi	Assicurare la minimizzazione di esiti invalidanti che conseguono alla dissezione linfonodale ascellare (lesioni neurologiche, infezioni postoperatorie, riduzione della mobilità dell'arto e linfedema)
Indicatore	Tasso di applicazione della metodica del LS in pazienti riceventi chirurgia conservativa
Denominatore (in)	totale interventi conservativi
Denominatore (out)	Escluse terapia neoadiuvante
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	N° di trattamenti SLNB
Fonte dati	Banca dati SDO
Target	
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	La terapia conservativo è stato considerata surrogato delle neoplasie $ccnT \leq 3$ cm

Documento regionale:

Raccomandazioni su alcuni aspetti riguardanti le procedure di Anatomia Patologica, Chirurgiche e per la Terapia Medica adiuvante nella tecnica del Linfonodo Sentinella nel carcinoma della mammella – Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Ricostruzione del seno

- deve essere discussa con tutte le pazienti candidate ad una mastectomia
- può essere eseguita immediatamente (al momento della mastectomia) oppure può essere differita
- il chirurgo dovrebbe essere addestrato all'esecuzione di intervento ricostruttivo (chirurgo plastico o chirurgo della mammella).

La ricostruzione del seno immediata dovrebbe essere considerata a meno che non vi siano comorbidità significativa e/o necessità di terapia adiuvante.

Vantaggi della ricostruzione immediata:

- minor numero di interventi
- possibile rimozione limitata della cute

Svantaggi:

- complicanze possono ritardare la successiva terapia adiuvante

I metodi includono:

- espansione del tessuto sub-pettorale
- lembi peduncolati
- trasferimento di tessuto libero
- protesi di silicone.

Scelta del metodo dipende da:

- dimensioni del seno
- adeguatezza dei lembi cutanei
- previsione di radioterapia o precedente impiego di radioterapia.

Può richiedere un intervento chirurgico al seno controlaterale per conseguire simmetria.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Fisioterapia postoperatoria

- esercizi a carico del braccio e della spalla sono fondamentali per prevenire la “congelatio” della spalla dopo l'intervento chirurgico
- dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia medica primaria

La terapia sistemica primaria, somministrata dopo la diagnosi definitiva, ma prima del trattamento chirurgico con lo scopo di ridurre il tumore primitivo e consentire una chirurgia conservativa, comprende:

- la chemioterapia, ad esempio antracicline e / o taxani in combinazione
- la terapia biologica, ad esempio, trastuzumab in combinazione con chemioterapia a base di taxani per i tumori HER2 positivi
- endocrinoterapia, ad esempio, inibitori dell'aromatasi in pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario con recettori estrogenici positivi
- nei pazienti con carcinoma localmente avanzato o infiammatorio, la chemioterapia primaria integrata ad intervento chirurgico e/o radioterapia può conseguire un controllo a lungo termine.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Chemioterapia neoadiuvante

Deve essere considerata per le donne:

- con tumori di dimensioni > 3 cm per consentire una chirurgia conservativa
- con carcinoma infiammatorio o localmente avanzato
- i trattamenti includono regimi chemioterapici contenenti antracicline e taxani in modalità combinata o sequenziale
- alle pazienti devono essere fornite informazioni adeguate circa i potenziali rischi e benefici della chemioterapia primaria.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Ormonoterapia neoadiuvante

Endocrinoterapia:

- in donne in pre o post menopausa con recettori positivi per estrogeni e / o progesterone
- deve essere comunque somministrata, successivamente all'intervento chirurgico, per almeno 5 anni
- se si considera la chemioterapia e la terapia endocrina, la chemioterapia deve essere somministrata prima
- tamoxifen:
 - riduce la recidiva locale, il carcinoma nella mammella controlaterale e migliora la sopravvivenza
 - trattamento di scelta nel trattamento adiuvante per le donne in pre-perimenopausa;
 - nelle donne in postmenopausa considerare il passaggio agli inibitori dell'aromatasi dopo 2-3 anni di tamoxifene
 - controindicato in gravidanza
 - le donne non devono allattare se assumono il tamoxifene, in quanto non è noto se viene trasmesso nel latte materno
- inibitori dell'aromatasi (IA):
 - è raccomandato la misurazione di estrogeni e gonadotropine prima di iniziare il trattamento, se vi è possibilità che la donna sia ancora in pre-menopausa
 - anastrozolo per la terapia adiuvante - una recente meta-analisi indica che anastrozolo ha un'efficacia superiore rispetto al tamoxifene nel trattamento del tumore al seno
- exemestane per la terapia adiuvante dopo 2-3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene
- letrozolo per la terapia adiuvante e per la terapia adiuvante estesa dopo terapia adiuvante con tamoxifene
- non devono essere prescritti in donne in età premenopausale con amenorrea indotta da chemioterapia
- considerare il monitoraggio osseo nelle pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi in quanto possono causare perdita ossea.

N.B. :

Ogni paziente prima di iniziare terapia con IA con un T-score inferiore a 2,0 dovrebbero ricevere una terapia anti-riassorbimento osseo.

- la soppressione ovarica non è raccomandata di routine per le donne in pre-menopausa con carcinoma invasivo ER-positivo trattate con tamoxifene – mentre deve essere considerata per coloro che rifiutano la chemioterapia
- le opzioni per la soppressione ovarica includono l'impiego di analoghi LHRH.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia biologica

Trastuzumab:

- viene somministrato ogni 3 settimane per 1 anno in donne con HER-2 positivo (3 + in immunohistochimica o ISH positivi) dopo chirurgia e chemioterapia
- in combinazione con chemioterapia, riduce il rischio di recidiva e di morte di circa il 50%
- la funzione cardiaca deve essere valutata prima del trattamento.

Non somministrare trastuzumab nelle pazienti che presentano:

- una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) inferiore al 55%
- una storia di insufficienza cardiaca congestizia
- aritmie ad alto rischio non controllate
- angina che richiede farmaci
- malattia valvolare
- infarto transmurale
- ipertensione scarsamente controllata.
- ripetere la funzione cardiaca ogni 3 mesi in corso di trattamento - sospendere il trattamento se il valore di eiezione ventricolare sinistra scende di 10 punti percentuali rispetto ai valori basali
- misura della funzione cardiaca utilizzando:
 - Muga-scan, o
 - ecocardiografia
- controindicato in gravidanza in cui non deve essere utilizzato
- le donne non devono allattare se assumono trastuzumab.

Documenti regionali:

Raccomandazioni sull'impiego del trastuzumab nelle pazienti con neoplasia mammaria HER2 positivo - Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

TERAPIA POSTOPERATORIA

Informazioni di base

Definizione

- carcinoma mammario precoce (suddiviso in due categorie principali):
 - carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia (alcuni casi di carcinoma duttale in situ sono invisibili in quanto possono non presentare calcificazioni)
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammella;
 - carcinoma invasivo:
 - infiltrazione del tumore nello stroma della mammella
 - si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi
- carcinoma mammario avanzato – il tumore si è diffuso in modo significativo all'interno del seno o in altri organi del corpo
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo
 - origina nei dotti sotto il capezzolo
 - definita dal riscontro di cellule maligne nel capezzolo
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- in Emilia-Romagna il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 170/100000 donne
- Il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 28% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro
- Il rischio "life-time" di sviluppare il carcinoma mammario è pari a 10-11% della popolazione femminile
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia
- carcinoma mammario avanzato:
 - circa il 5% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi
 - 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi
 - recidiva della malattia - circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva

Fattori di rischio:

- età
- menarca precoce
- menopausa tardiva (55 anni o più)
- sovrappeso
- precedente storia personale di carcinoma al seno
- consumo di alcol
- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico

- precursori di carcinoma mammario (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ)
- aumento della densità del seno
- nulliparità
- terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- uso corrente o recente di contraccettivi orali
- età più avanzata al primo parto

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Risorse informative

Le risorse informative rese disponibili in tale percorso diagnostico terapeutico fanno capo a:

- documenti regionali;
- linee guida nazionali od internazionali utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- altri “tools” utili.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- dovrebbero essere tenute su base settimanale
- l'esito della riunione dovrebbe essere chiaramente documentato in cartella clinica e comunicato al paziente;

Il GLM dovrebbe includere:

- un chirurgo del seno dedicato:
 - i chirurghi coinvolti dovrebbero mantenere una casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi ogni anno;
- oncologo medico
- infermiere – case manager
- patologo
- radiologo
- radioterapista

Il GLM dovrebbe mantenere stretti contatti con:

- Medici di base
- team di specialisti di cure palliative
- psichiatra / psicologo clinico
- assistente sociale
- chirurgo plastico
- genetista clinico / counselor genetico
- medico ortopedico
- neurochirurgo
- personale addetto alla gestione di dati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Chirurgia conservativa

Intervento conservativo della mammella per carcinoma duttale in situ (DCIS):

- è raccomandato un margine radiale minimo di due millimetri dalla escissione:
 - deve essere considerata la riescissione se il margine è inferiore a 2 mm o se i margini sono ritenuti inadeguati
 - la radiografia intra-operatoria del pezzo operatorio deve essere effettuata in tutti i casi
 - dopo l'intervento conservativo della mammella, se l'ampiezza dei margini è inferiore a 2 mm, considerare quanto segue prima della riescissione:
 - età
 - istologia
 - entità del margine più prossimo al tumore
 - estensione del carcinoma prossimo al margine
- le unità di senologia dovrebbero controllare i tassi di recidiva dopo il trattamento
- alle pazienti che hanno ricevuto un intervento conservativo della mammella dovrebbe essere offerta l'irradiazione postoperatoria del seno.

Si consideri un intervento conservativo della mammella per la malattia di Paget con rimozione del complesso capezzolo-areola in caso di malattia localizzata. In tal caso si consideri la riparazione oncoplastica per migliorare la cosmesi.

Intervento conservativo della mammella per carcinoma invasivo:

- se l'intervento conservativo della mammella per carcinoma invasivo è possibile, alle pazienti deve essere offerta la scelta di:
 - intervento conservativo della mammella
 - mastectomia radicale modificata
- è controindicato se:
 - il rapporto tra dimensione del tumore e dimensione del seno non si traduce in una cosmesi accettabile
 - i seguenti segni sono presenti alla mammografia:
 - malattia multifocale
 - microcalcificazioni maligne estese
 - vi sono controindicazioni alla radioterapia locale, quali:
 - precedente radioterapia
 - malattia del tessuto connettivo
 - malattia polmonare e cardiaca grave
 - gravidanza.

Raccomandazione	I tumori della mammella con cT≤3cm e cavo ascellare clinicamente negativo dovrebbero essere sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella
Evidenze/consenso	Il programma di screening ha ottenuto una distribuzione per stadio più favorevole consentendo interventi sempre più conservativi
Indicatore	% di donne sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella (LS) nei 60 giorni precedenti ad un intervento di chirurgia conservativa per tumore infiltrante della mammella
Numeratore	Donne sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella (LS)
Denominatore	Donne con tumore infiltrante della mammella sottoposte ad intervento di chirurgia conservativa
Criteri di selezione	Ricoveri avvenuti in strutture della regione, in regime ordinario o DH, per donne residenti in RER, con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre dell'anno di riferimento, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella infiltrante (codici ICD9-CM: 174.x), sottoposte ad intervento di chirurgia conservativa (codici ICD9-CM: 85.2x in qualsiasi posizione). La procedura LS si identifica mediante i codici ICD9-CM di intervento 40.2x in associazione alla diagnosi di tumore maligno della mammella (codici ICD9-CM: 174.x in qualsiasi posizione). In presenza di ricoveri multipli per uno stesso paziente, si considera solo il primo ricovero in ordine temporale crescente per ogni anno di riferimento.
Livello di aggregazione	Stabilimento di ricovero SDO
Fonte dati	Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
Target	≥ 70%
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	La chirurgia conservativa è stata considerata un surrogato delle neoplasie con T≤3cm

Raccomandazione	E' raccomandata la rimozione della neoplasia in un solo intervento, salvo la presenza di margini non adeguati per i quali è previsto un re-intervento.
Evidenze/consenso	Vi è forte evidenza che la presenza di neoplasia a ridosso del margine di resezione condiziona un più alto tasso di ricadute locali. L'entità di tale rischio varia fra 5 e 20% a 10 anni.
Indicatore	% di donne sottoposte a re-intervento chirurgico per tumore della mammella nei 4 mesi successivi al primo intervento di chirurgia conservativa (sono esclusi i re-interventi in presenza di linfadenectomia ascellare effettuata nei 4 mesi successivi)
Numeratore	Donne sottoposte a re-intervento nei 4 mesi successivi al primo intervento
Denominatore	Donne con tumore (infiltrante o in situ) della mammella sottoposte ad un intervento di chirurgia conservativa
Criteri di selezione	Ricoveri avvenuti in strutture della regione, in regime ordinario o DH, per donne residenti in RER, con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre dell'anno di riferimento, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella infiltrante o in situ (codici ICD9-CM: 174.x, 233.0), sottoposte ad intervento chirurgico conservativo (codici ICD9-CM: 85.2x in qualsiasi posizione). Sono considerati re-interventi i codici ICD9-CM 85.2x, 85.3x, 85.4x (in qualsiasi posizione) effettuati a partire dal giorno successivo alla data di intervento indice. Sono escluse le donne decedute entro 4 mesi dalla data di intervento indice. In presenza di ricoveri multipli per uno stesso paziente, si considera solo il primo ricovero in ordine temporale crescente per ogni anno di riferimento.
Livello di aggregazione	Stabilimento di ricovero SDO
Fonte dati	Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO)
Target	≤10%
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Mastectomia con o senza ricostruzione

Il paziente dovrebbe essere informato della possibilità di un intervento chirurgico di ricostruzione del seno prima della mastectomia. Se la ricostruzione del seno non è disponibile, le ragioni di questo devono essere documentate e riferite alla paziente.

La mastectomia è una opzione di trattamento per le seguenti condizioni:

- Malattia di Paget
- carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - al momento di decidere se eseguire un intervento chirurgico conservativo della mammella o mastectomia, si consideri:
 - rapporto tra le dimensioni del tumore e del seno
 - posizione del tumore
 - presenza di malattia multifocale o estese microcalcificazioni maligne
 - controindicazioni alla radioterapia, come ad esempio precedente radioterapia, malattia del tessuto connettivo, grave cardiopatia, pneumopatia, gravidanza;
 - inidoneità alla chirurgia
 - scelta della paziente
 - le pazienti con malattia estesa (maggiore di 40 millimetri di diametro) o multicentrica dovrebbero essere considerati per una mastectomia:
 - in quest'ultimo caso, dovrebbero essere sottoposte a biopsia almeno due aree del seno per confermare la multifocalità
 - la scelta deve prevedere il coinvolgimento della paziente nella decisione stessa.
 - in caso di mastectomia considerare la ricostruzione immediata del seno:
 - se la ricostruzione del seno non fosse disponibile, il motivo dovrebbe essere documentato e riferito alla paziente
- carcinoma invasivo precoce:
 - considerare la mastectomia, se la conservazione non è possibile considerata anche l'opportunità della chemioterapia primaria ai fini della possibile chirurgia conservativa; in tal caso considerare ricostruzione immediata.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

La gestione del cavo ascellare

La chirurgia ascellare:

- deve essere eseguita in tutte le pazienti con carcinoma mammario invasivo
- è necessaria per la stadiazione ed il trattamento del carcinoma mammario invasivo.

Le procedure includono:

- **biopsia del linfonodo sentinella (SLNB):**
 - è utilizzata nelle donne con cavo clinicamente negativo, con tumore unifocale con diametro inferiore o uguale a 3 cm
 - deve essere eseguita da un team con esperienza nell'uso della tecnica, con un chirurgo opportunamente addestrato
 - informare la donna dei rischi connessi con SLNB, del rischio di insuccesso nella ricerca del linfonodo sentinella o di risultati falsamente negativi
 - è raccomandata una dettagliata valutazione istologica per l'individuazione di depositi metastatici
 - in presenza di macrometastasi o micrometastasi nel linfonodo sentinella è necessario un ulteriore trattamento ascellare
- **dissezione linfonodale ascellare completa.**



Raccomandazione	Le pazienti con cavo ascellare negativo e cT≤3cm, con cavo ascellare clinicamente negativo dovrebbero essere sottoposte alla metodica del linfonodo sentinella
Evidenze	Il programma di screening ha ottenuto una distribuzione per stadio più favorevole consentendo interventi sempre più conservativi
Benefici attesi	Assicurare la minimizzazione di esiti invalidanti che conseguono alla dissezione linfonodale ascellare (lesioni neurologiche, infezioni postoperatorie, riduzione della mobilità dell'arto e linfedema)
Indicatore	Tasso di applicazione della metodica del LS in pazienti riceventi chirurgia conservativa
Denominatore (in)	totale interventi conservativi
Denominatore (out)	Escluse terapia neoadiuvante
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	N° di trattamenti SLNB
Fonte dati	Banca dati SDO
Target	
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	La terapia conservativa è stata considerata surrogato delle neoplasie ccnT≤3cm

Documenti regionali:

Raccomandazioni su alcuni aspetti riguardanti le procedure di Anatomia Patologica, Chirurgiche e per la Terapia Medica adiuvante nella tecnica del Linfonodo Sentinella nel carcinoma della mammella – Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Condivisione con il paziente del trattamento postoperatorio

Il trattamento dopo l'intervento si basa su:

- **esame istologico** che fornisce informazioni su:
 - dimensioni del tumore
 - il grado istologico
 - stato linfonodale
 - valuta lo stato di interessamento dei margini
- **stato dei recettori ormonali:**
 - valutare mediante immunistochemica lo stato dei recettori per gli estrogeni (ER) di tutte le pazienti con carcinoma mammario invasivo
- **stato di HER2** di tutti i carcinomi mammari invasivi.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Informazioni alla paziente e sostegno psicosociale

Sostegno psicologico:

- tutti i membri del gruppo multidisciplinare senologico dovrebbero avere completato un programma di comunicazione;
- alle pazienti dovrebbe essere offerto un rapido accesso ad un servizio di supporto psicologico se necessario.

Le informazioni dovrebbe essere fornite per mezzo di:

- diretto contatto con gli operatori sanitari rendendo disponibile il tempo necessario ad una adeguata comunicazione;

Altre tecniche comunicative complementari possono essere considerate quali

- impiego di pieghevoli in cui sono trattati i problemi della paziente nella specifica situazione;
- accesso telefonico ad un professionista dedicato;
- accurata selezione e proposizione di siti Internet consigliati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Fisioterapia postoperatoria

- esercizi a carico del braccio e della spalla sono fondamentali per prevenire la “congelatio” della spalla dopo l'intervento chirurgico
- dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo precoce:

- deve essere presa in considerazione in base a:
 - età
 - rischio di recidiva
 - fattori prognostici e predittivi
 - benefici potenziali
 - effetti collaterali del trattamento
 - stato dei recettori ormonale ed HER2
- deve essere considerata dopo adeguata discussione con la paziente
- deve essere iniziata appena possibile dopo l'intervento chirurgico - la chemioterapia dovrebbe iniziare entro 45 giorni dall'effettuazione dell'intervento chirurgico

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Chemioterapia adiuvante

- prolunga la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con carcinoma mammario precoce, in particolare donne con tumori ER negativo in pre-menopausa
- aumenta la sopravvivenza globale
- deve essere considerata per:
 - donne con carcinoma mammario in fase iniziale di età inferiore ai 70 anni (l'efficacia è maggiore nei pazienti più giovani)
 - donne con un rischio intermedio o alto di recidiva, che non hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante:
 - si somministrano da quattro a otto cicli di uno schema contenente un'antraciclina;
 - la chemioterapia ad alte dosi non è raccomandata, anche se può essere considerata nel contesto di una sperimentazione clinica
 - i taxani sono raccomandati come parte di un programma di chemioterapia di combinazione per le pazienti con linfonodi positivi
- i benefici incrementali della chemioterapia devono essere attentamente valutati nelle pazienti con ER positività trattati con endocrinoterapia adiuvante, in particolare se:
 - il rischio di recidiva è basso
 - l'espressione di ER è alto
 - la paziente presenta età avanzata ed altre morbidità
- sono abitualmente utilizzati regimi contenenti antracicline:
 - è raccomandabile l'impiego di schedule contenenti taxani nelle pazienti con linfonodi positivi
 - gli effetti collaterali di regimi contenenti antracicline sono:
 - mielodisplasia
 - neutropenia febbrile
 - danno cardiaco (rischio moderato)
- è opportuno fornire chiare indicazioni per la gestione delle complicanze da chemioterapia.

Raccomandazione	La chemioterapia adiuvante dovrebbe essere iniziata entro 45 giorni dall'intervento chirurgico per tumore della mammella, qualora sussistano le indicazioni al trattamento chemioterapico
Evidenze	Vi sono evidenze che suggeriscono che un precoce inizio della chemioterapia precauzionale, particolarmente nelle donne con recettori ormonali non espressi e linfonodi positivi correlati con un una migliore DFS (Colleoni, JCO 2000)
Indicatore	% di donne sottoposte a chemioterapia adiuvante entro 45 giorni dall'intervento chirurgico conservativo per tumore infiltrante della mammella
Numeratore	Donne che effettuano chemioterapia adiuvante entro 45 giorni dall'intervento chirurgico conservativo
Denominatore	Donne con tumore infiltrante della mammella che effettuano chemioterapia adiuvante entro 6 mesi dall'intervento chirurgico conservativo
Criteri di selezione	Ricoveri avvenuti in strutture della regione, in regime ordinario o DH, per donne residenti in RER, con data di dimissione compresa tra il 1 gennaio e il 31 dicembre dell'anno di riferimento, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno infiltrante della mammella (codice ICD9-CM: 174.x), sottoposte ad un intervento chirurgico conservativo (codici ICD9-CM: 85.2x in qualsiasi posizione). La chemioterapia è identificata dal codice DRG 410 oppure dai codici di diagnosi principale V58.1x in associazione ad almeno uno dei codici di diagnosi di tumore della mammella (codici ICD9-CM: 174.x, V10.3 in qualsiasi posizione). Sono escluse le donne decedute entro 45 giorni dall'intervento chirurgico conservativo. In presenza di ricoveri multipli per uno stesso paziente, si considera solo il primo ricovero in ordine temporale crescente per ogni anno di riferimento.
Livello di aggregazione	Stabilimento di ricovero SDO
Fonte dati	Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) Registro regionale di Mortalità (REM)
Target	≥ 75%
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Documenti regionali

[Raccomandazione sull'impiego dei taxani come terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi positivi](#) - Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[Scheda di valutazione del medicinale Docetaxel \(settembre 2011\)](#) – Portale Salute Regione Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Endocrinoterapia adiuvante

Deve essere:

- presa in considerazione nelle donne in pre e post menopausa con recettori positivi
- deve essere somministrata per almeno 5 anni
- se si considera la chemioterapia e la terapia endocrina adiuvante, la chemioterapia deve essere somministrato prima

Tamoxifen:

Va preso in considerazione nelle pazienti con tumori con recettori positivi

- riduce la probabilità di recidiva, di neoplasia controlaterale e migliora la sopravvivenza
- dovrebbe essere utilizzato nelle donne in post-menopausa solo quando un inibitore dell'aromatasi è controindicato o non tollerato;
- prendere in considerazione il passaggio ad inibitori dell'aromatasi nelle donne in postmenopausa dopo:
 - 2-3 anni di terapia con tamoxifene
 - nelle donne in premenopausa con linfonodi positivi che hanno completato 5 anni di tamoxifene e sono in stato menopausale dovrebbe essere loro offerta terapia "extended" con un inibitore dell'aromatasi per ulteriori 5 anni
- controindicato in gravidanza
- se la donna stà assumendo tamoxifene, non deve allattare in quanto non è noto se metaboliti vengono secreti nel latte materno .

Inibitori dell'aromatasi (IA):

Se vi è la possibilità che la donna sia ancora in premenopausa è consigliato un dosaggio degli estrogeni e delle gonadotropine prima di iniziare il trattamento con IA.

Si consideri:

- anastrozolo come terapia adiuvante - una recente meta-analisi indica che anastrozolo è superiore al tamoxifene nel carcinoma mammario in fase iniziale
- exemestane come terapia adiuvante dopoi 2-3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene
- letrozolo come terapia adiuvante primaria e come terapia adiuvante estesa dopo terapia adiuvante con tamoxifene per 5 anni
- devono essere prescritti con cautela nelle donne sulla quarantina con amenorrea indotta da chemioterapia
- considerare monitoraggio osseo per pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi.

Opzioni per la soppressione ovarica:

La soppressione ovarica non è raccomandata di routine per le donne in pre-menopausa con tumore invasivo ER-positivo trattate con tamoxifene. Deve essere considerata nelle donne che rifiutano la chemioterapia. Può essere ottenuta con:

- analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH)
- irradiazione pelvica
- castrazione chirurgica :
 - una test mensile di LHRH analogo è raccomandato prima di procedere alla ovariectomia per valutare la tollerabilità di tale trattamento
 - associata ad alta morbilità ed effetti negativi a lungo termine.

Documenti regionali

Raccomandazioni sull'impiego degli inibitori dell'aromatasi (IA) nel trattamento adiuvante delle pazienti con tumore mammario in post-menopausa e positività dei recettori estrogenici (HR+) – Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia biologica

Trastuzumab:

- viene somministrato ogni 3 settimane per 1 anno in donne con HER-2 positivo (3+ in immunohistochimica o ISH positivi) dopo chirurgia e chemioterapia;
- in combinazione con chemioterapia, riduce il rischio di recidiva e di morte di circa il 50%
- la funzione cardiaca deve essere valutata prima del trattamento.

Non somministrare trastuzumab nelle pazienti che presentano:

- una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) del 55% o meno
- una storia di insufficienza cardiaca congestizia
- aritmie ad alto rischio non controllate
- angina che richiede farmaci
- malattia valvolare
- infarto transmurale
- ipertensione scarsamente controllata.
- ripetere la funzione cardiaca ogni 3 mesi in corso di trattamento - sospendere il trattamento se il valore di eiezione ventricolare sinistra scende di 10 punti percentuali rispetto ai valori basali;
- misura della funzione cardiaca utilizzando:
 - Muga-scan, o
 - ecocardiografia
- controindicato in gravidanza in cui non deve essere utilizzato
- le donne non devono allattare se assumono trastuzumab.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Radioterapia complementare

Raccomandazione	La radioterapia complementare nelle pazienti trattate con chirurgia conservativa non riceventi chemioterapia adiuvante dovrebbe essere iniziata entro 3 mesi dall'intervento chirurgico
Indicatore	% paz, non sottoposti a chemioterapia adiuvante, iniziati radioterapia complementare sul seno residuo entro 3 mesi
Denominatore (in)	N. Trattamenti radioterapici eseguiti in assenza di chemioterapia adiuvante
Denominatore (out)	N. Trattamenti radioterapici eseguiti a pazienti sottoposte anche a Chemioterapia N. trattamenti IORT
Fonte dati	Flussi informatici ASA eSDO
Numeratore	N. Trattamenti radioterapici eseguiti entro 90 gg dalla data dell'intervento chirurgico
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	≥ 90%
Responsabile rilevazione	Radioterapia
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Raccomandazione	La radioterapia complementare nelle pazienti trattate con chirurgia conservativa riceventi chemioterapia adiuvante dovrebbe essere iniziata entro 1 mese dal termine della chemioterapia adiuvante.
Indicatore	% paz sottoposti a chemioterapia adiuvante iniziati radioterapia complementare sul seno entro 1 mese dal termine della chemioterapia adiuvante.
Denominatore (in)	totale donne con chirurgia conservativa per neoplasia mammaria epiteliale maligna che ricevono chemioterapia adiuvante (solo carcinoma infiltrante)
Denominatore (out)	N. Trattamenti radioterapici eseguiti a pazienti non sottoposte a Chemioterapia adiuvante N. trattamenti IORT
Fonte dati	Banca dati ASA e SDO
Numeratore	N° di trattamenti radianti iniziati entro 1 mese dal termine dall'inizio della chemioterapia adiuvante.
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	≥ 90%
Responsabile rilevazione	Radioterapia
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Documenti regionali

Raccomandazioni sull'impiego del trastuzumab nelle pazienti con neoplasia mammaria HER2 positivo – Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Follow-up

Il follow-up si pone i seguenti obiettivi:

- fornire consulenza e supporto alle pazienti
- rilevare la recidiva locale curabile
- fornire adeguati interventi terapeutici alle pazienti con malattia metastatica
- rilevare effetti avversi della terapia, ad esempio linfedema
- sovrintendere i trattamenti adiuvanti in atto ed i relativi potenziali effetti collaterali.

Il follow-up:

- comprende sorveglianza radiologica e clinica per il seno trattato ed il controlaterale
- dovrebbe essere differenziato in base al rischio:
 - le pazienti ad alto rischio dovrebbero essere attentamente monitorate da oncologi secondo protocolli standardizzati
- dovrebbe essere condotto per un massimo di 10 anni
- comprende mammografia annuale:
 - la prima mammografia post-trattamento deve essere effettuata un anno dopo la prima mammografia diagnostica o 6 mesi dopo la radioterapia
 - successivamente ogni anno
- non è raccomandata di routine l'esecuzione di ecografia o risonanza magnetica per i pazienti trattati per carcinoma mammario invasivo o carcinoma duttale in situ
- non è raccomandata l'impiego routinario di test diagnostici di laboratorio o strumentali per lo screening per metastasi a distanza nelle pazienti asintomatiche
- le pazienti dovrebbero essere incoraggiate a contattare il proprio medico in caso di problemi o sintomi persistenti, ad esempio, mal di schiena persistente
- Il follow-up può essere espletato nell'ambito dell'assistenza primaria o secondaria o può essere condiviso fra i due livelli assistenziali
- le pazienti dovrebbero avere un piano scritto concordato in cui sono indicati:
 - i professionisti cui fare riferimento (oncologo, radioterapista, medico di medicina generale)
 - quali sintomi e segni vanno considerati
 - riferimenti per come contattare:
 - i servizi specialistici
 - i servizi di supporto, ad esempio servizi di fisioterapia preposti alla cura del linfedema.

Consigli su gravidanza e contraccezione:

- sono raccomandati metodi contraccettivi non ormonali
- le donne che pianificano una gravidanza dopo un trattamento per carcinoma mammario è opportuno che consultino il loro oncologo e ginecologo ostetrico
- rassicurare le donne che la sopravvivenza dopo il trattamento per carcinoma mammario non è influenzata negativamente dalla gravidanza
- il rinvio della gravidanza dopo il trattamento per carcinoma mammario deve essere individualizzato e basato sui bisogni di trattamento e la prognosi. Nella maggior parte dei casi le donne dovrebbero attendere almeno 2 anni dopo il trattamento primario.

Raccomandazione	Nelle donne con neoplasia mammaria operata è raccomandabile l'esecuzione di mammografia annuale a carico del seno residuo e controlaterale
Indicatore	% di pazienti operate che eseguono mammografia di follow up entro 18 mesi dall'intervento
Denominatore (in)	N. totale pz che hanno effettuato l'intervento chirurgico anno precedente
Denominatore (out)	Donne non residenti Donne bimaestomizzate
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	Numeratore N. pazienti che hanno eseguito una mammografia di follow entro 18 mesi dell'intervento
Target	>95%
Fonte dati	Banca dati ASA
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Raccomandazione	Non è raccomandata l'esecuzione periodica routinaria di marker tumorali (CEA e/o CA 15.3)
Indicatore	% donne con carcinoma mammario operato sottoposte a CEA e/o CA 15.3 in assenza di sintomi e segni
Denominatore (in)	N. pazienti operate per tumore maligno della mammella in situ e infiltrante
Denominatore (out)	Donne non residenti Donne incluse in trials
Fonte dati	Flussi informatici SDO
Numeratore	N. pazienti che hanno eseguito un esame CEA e/o CA 15.3 nei 12 mesi successivi all'intervento chirurgico per tumore maligno della mammella in situ e infiltrante
Fonte dati	Banca dati ASA
Target	CIS = 0 < = 25%carcinomi infiltranti
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	Stratificare per CIS e carcinoma invasivo

Raccomandazione	Non è raccomandata l'esecuzione periodica routinaria di esami strumentali quali l'ecografia epatica in assenza di segni o sintomi
Indicatore	% donne con carcinoma mammario operato sottoposte a ecografia epatica in assenza di sintomi e segni/anno
Denominatore (in)	N. pazienti operate per tumore maligno della mammella (sia CIS che infiltrante)
Denominatore (out)	Donne non residenti Donne incluse in trials
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	N. pazienti che hanno eseguito un'ecografia epatica
Target	< = 20%
Fonte dati	Flussi ASA
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Raccomandazione	Non è raccomandata l'esecuzione periodica routinaria di esami strumentali quali la scintigrafia ossea in assenza di segni o sintomi
Indicatore	% donne con carcinoma mammario operato sottoposte a scintigrafia ossea in assenza di sintomi e segni/anno
Denominatore (in)	N. pazienti operate per tumore maligno della mammella (sia CIS che infiltrante)
Denominatore (out)	Donne non residenti Donne incluse in trials
Fonte dati	Banca dati SDO
Numeratore	N. pazienti che hanno eseguito una scintigrafia ossea in assenza di segni o sintomi
Target	< = 10%
Fonte dati	Banca dati ASA
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

Documenti nazionali

Neoplasie della mammella – AIOM, 2009

Linee guida clinico-organizzative tumore della mammella – Regione Piemonte

Documenti internazionali

[American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting](#)

[Management of breast cancer in women \(Sign 2005\)](#)

[Improving Outcomes in Breast Cancer \(Nice 2002\)](#)

[Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#)

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Ricorrenza

La ricorrenza della malattia può presentarsi come :

- recidiva locale o
- metastasi a distanza.

Le pazienti che presentano sintomi di recidiva locale o a distanza devono essere inviati al team multidisciplinare con urgenza per la opportuna valutazione.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Recidiva locale

Recidiva locale vera:

- il rischio nel seno trattato è compreso tra 0,5% e 1% per anno;
- è rilevata da:
 - paziente stesso che si presenta con un nuovo sintomo (più comunemente)
 - esame clinico nell'ambito della sorveglianza routinaria. In presenza di sintomi con sospetto di recidiva, è consigliato mammografia e/o ecografia, mentre MRN non dovrebbe essere impiegata routinariamente, ma può essere utile in alcuni selezionati casi.
 - in entrambi i casi è necessaria una conferma con biopsia e / o citologia per aspirazione con ago sottile.

Carcinoma mammario controlaterale:

- I pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale sono ad aumentato rischio di sviluppare un secondo carcinoma mammario nel seno controlaterale
 - Il rischio è di circa 3 casi per 1000/anno
- Carcinoma duttale in situ (DCIS):
- I pazienti con carcinoma duttale in situ sono a rischio di:
 - recidiva locale
 - sviluppo di secondo tumore mammario primitivo in entrambi i seni.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia endocrina della malattia avanzata

L' endocrinoterapia:

- dovrebbe essere proposta come trattamento di prima linea alla maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario avanzato con recettori degli estrogeni (ER) positivi
- non è appropriata per la malattia con recettori ormonali negativi
- prima di iniziare la terapia endocrina si valuti:
 - se la paziente ha ricevuto una precedente terapia endocrina, ed in caso affermativo, quale agente è stato utilizzato
 - la durata ed il tipo di risposta alla eventuale terapia endocrina precedente
 - lo stato menopausale

Le opzioni terapeutiche sono:

- tamoxifene:
 - trattamento di prima linea per le donne in premenopausa e perimenopausa, che non sono state precedentemente trattate con tamoxifene;
- soppressione ovarica:
 - può essere utilizzata in prima linea con tamoxifene in donne in premenopausa
 - include analoghi LHRH e, meno comunemente, ovariectomia chirurgica o radioterapica
- inibitori dell'aromatasi:
 - trattamento di prima linea per le donne in postmenopausa
 - includono anastrozolo, letrozolo ed exemestane
 - mostrano un beneficio di sopravvivenza rispetto ad altre terapie endocrine in postmenopausa
- tamoxifen - trattamento di prima linea per gli uomini con carcinoma mammario avanzato ER-positivo.

Altre terapie endocrine che possono essere considerate comprendono:

- fulvestrant
- progestinici e raramente stilbestrolo.

Documenti regionali

RACCOMANDAZIONI sull'impiego del fulvestrant nel trattamento avanzato del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa (PRI-ER 2007)
– Sito Agenzia sanitaria e sociale regionale – Reg. Emilia-Romagna

Considerare inserimento in studi clinici

Gli studi clinici devono essere considerati e offerta ai pazienti a seconda dei casi per tutta per tutto il percorso di cura.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

GESTIONE DELLA MALATTIA AVANZATA

Informazioni di base

Definizione

- carcinoma mammario precoce (suddiviso in due categorie principali):
 - carcinoma duttale in situ (DCIS):
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia (alcuni casi di carcinoma duttale in situ sono invisibili in quanto possono non presentare calcificazioni)
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammella;
 - carcinoma invasivo:
 - infiltrazione del tumore nello stroma della mammella
 - si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi
- carcinoma mammario avanzato – il tumore si è diffuso in modo significativo all'interno del seno o in altri organi del corpo
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo
 - origina nei dotti sotto il capezzolo
 - definita dal riscontro di cellule maligne nel capezzolo
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- in Emilia-Romagna il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 170/100000 donne
- Il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 28% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro
- Il rischio "life-time" di sviluppare il carcinoma mammario è pari a 10-11% della popolazione femminile
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia
- carcinoma mammario avanzato:
 - circa il 5% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi
 - 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi
 - recidiva della malattia - circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva

Fattori di rischio:

- età
- menarca precoce
- menopausa tardiva (55 anni o più)
- sovrappeso
- precedente storia personale di carcinoma al seno
- consumo di alcol
- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico

- precursori di carcinoma mammario (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ)
- aumento della densità del seno
- nulliparità
- terapia ormonale sostitutiva (HRT)
- uso corrente o recente di contraccettivi orali
- età più avanzata al primo parto

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Risorse informative

Le risorse informative rese disponibili in tale percorso diagnostico terapeutico fanno capo a:

- documenti regionali;
- linee guida nazionali od internazionali utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- altri “tools” utili.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- dovrebbero essere tenute su base settimanale
- l'esito della riunione dovrebbe essere chiaramente documentato in cartella clinica e comunicato al paziente;

Il GLM dovrebbe includere:

- un chirurgo del seno dedicato:
 - i chirurghi coinvolti dovrebbero mantenere una casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi ogni anno;
- oncologo medico
- infermiere – case manager
- patologo
- radiologo
- radioterapista

Il GLM dovrebbe mantenere stretti contatti con:

- Medici di base
- team di specialisti di cure palliative
- psichiatra / psicologo clinico
- assistente sociale
- chirurgo plastico
- genetista clinico / counselor genetico
- medico ortopedico
- neurochirurgo
- personale addetto alla gestione di dati.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Chemioterapia della malattia avanzata

La chemioterapia:

- è efficace sia nella malattia ormonosensibile che non ormonosensibile
- è utile nelle pazienti con rapida progressione della malattia
- è solitamente palliativa per il carcinoma mammario avanzato
- nel raccomandare una specifica schedula di chemioterapia dovrebbero essere presi in considerazione sia i probabili benefici (ad esempio, la sopravvivenza, miglioramento dei sintomi) che la tossicità del trattamento
- considerare la chemioterapia di combinazione per le pazienti:
 - in cui è importante una maggiore probabilità di risposta
 - che comprendono e sono in grado di tollerare una tossicità aggiuntiva
- Le specifiche terapie dipenderanno dalle schedule di chemioterapia ricevute in precedenza.

Le opzioni di trattamento possono comprendere:

- antracicline (ad esempio doxorubicina, epirubicina):
 - possono essere usate da sole o in combinazione con ciclofosfamide ad esempio (EC, AC), 5-fluorouracile e ciclofosfamide (FEC)
 - dovrebbero essere prescritte di preferenza rispetto a regimi senza antracicline
 - epirubicina causa meno effetti avversi cardiaci
 - effetti collaterali di regimi contenenti antracicline sono:
 - mielodisplasia (anomalie del midollo osseo)
 - sepsi neutropenica.
 - danno cardiaco (rischio moderato)
- taxani (es. paclitaxel e docetaxel):
 - possono essere usati da soli o in combinazione (ad esempio docetaxel e capecitabina, paclitaxel e gemcitabina)
- capecitabina
- vinorelbina
- gemcitabina
- agenti alchilanti (es. ciclofosfamide)
- farmaci a base di platino (per esempio carboplatino).

Documenti regionali

Scheda di valutazione del medicinale Paclitaxel Albumina (luglio 2011) – Portale Salute Regione Emilia-Romagna

Considerare inserimento in studi clinici.

Gli studi clinici devono essere considerati e proposti alle pazienti a seconda dei casi per tutta per tutto il percorso di cura.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Terapia biologica

I farmaci attualmente autorizzati sono i seguenti:

- trastuzumab:
 - è raccomandato nelle pazienti con tumori che esprimono il recettore per il fattore di crescita epidermoidale di tipo 2 (HER2) con livello di espressione 3+(IHC)] o positivo con tecniche ISH che non hanno ricevuto chemioterapia ed in cui il trattamento con
 - è somministrato per via endovenosa;
 - può essere somministrato come monoterapia o in combinazione con paclitaxel;
 - in monoterapia è raccomandata nelle pazienti:
 - con tumori che esprimono HER2 3 + che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica; la precedente terapia deve aver incluso:
 - antracicline e taxani;
 - terapia ormonale dove appropriato;
 - la funzione cardiaca deve essere valutata prima del trattamento.
- bevacizumab:
 - è attualmente autorizzato in combinazione con paclitaxel o docetaxel per il trattamento di prima linea nel carcinoma mammario metastatico. Tuttavia il Gruppo Regionale Farmaci Oncologici della regione Emilia Romagna ha espresso una raccomandazione negativa relativamente all'impiego di bevacizumab in combinazione con un tassano per il trattamento di prima linea della malattia metastatica:

Documenti regionali

[Raccomandazioni d'uso: "Tumore mammario metastatico \(I linea di terapia\): Bevacizumab" \(2011\) – Portale Salute Regione Emilia-Romagna](#)

- lapatinib:
 - impiegato in associazione con capecitabina;
 - è somministrato per via orale;
 - usato nei pazienti che presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2;

Documenti regionali

[Scheda di valutazione del medicinale Lapatinib \(2011\) – Portale Salute Regione Emilia-Romagna](#)

Raccomandazione	Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel NON deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.
Indicatore	N. pazienti con neoplasia mammaria metastatica sottoposte a chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel. Tale indicatore deve essere integrato dal conteggio delle pazienti che ricevono in 1°linea Bevacizumab in presenza di HER2 negativa e con recettori ormonali negativi
Denominatore (in)	Pazienti con neoplasia mammaria metastatica sottoposte a chemioterapia di 1° linea
Denominatore (out)	esclusi pazienti in Trial
Fonte dati	
Numeratore	Pazienti con neoplasia mammaria metastatica sottoposte a chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel
Fonte dati	
Target	<5%
Responsabile rilevazione	
Frequenza rilevazione	
NOTE	Conteggio: pazienti con neoplasia mammaria metastatica HER2 negativa e con recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia sottoposte a chemioterapia di 1° linea in associazione a bevacizumab.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Radioterapia

La radioterapia è indicata per la palliazione dei sintomi associati al carcinoma mammario avanzato, tra cui:

- metastasi ossee
- compressione del midollo spinale
- metastasi cerebrali (tra cui la radioterapia stereotassica)
- ostruzione della vena cava superiore
- lesioni mammarie localmente avanzate vegetanti.

Dovrebbero essere scelti frazionamenti più brevi per offrire alle pazienti il massimo beneficio palliativo.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Monitoraggio dello stato della malattia

Imaging per monitorare lo stato della malattia in risposta al trattamento:

- dipende dai siti della malattia metastatica e può includere:
 - TC e la risonanza magnetica (MRI)
 - gli ultrasuoni per rilevare la progressione delle metastasi epatiche
 - scintigrafia ossea per monitorare la risposta delle metastasi ossee:
 - può non essere attendibili e deve essere interpretata con cautela;
 - tomografia ad emissione di positroni integrata con la tomografia computerizzata (PET-CT):
 - non dovrebbe essere impiegata per il monitoraggio di routine della malattia, ma può essere utilizzata in situazioni complesse specifiche
- biomarcatori tumorali serici (CA 15-3) non dovrebbero essere impiegati in assenza di sintomi per la diagnosi della malattia metastatica. Dovrebbero essere richiesti come esami integrativi a fronte del sospetto clinico di metastasi e, se elevati, possono essere utilmente impiegati nel monitoraggio della risposta al trattamento.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

La terapia di supporto

Dovrebbero essere proposti alle pazienti in tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico adeguati interventi di supporto, quali:

- analgesia
- bifosfonati, quali acido zoledronico, acido ibandronico o pamidronato, per ipercalcemia e / o la prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee
- trasfusioni di emoderivati in caso di anemia
- toracentesi, drenaggio ed eventuale pleurodesi per versamento pleurico
- paracentesi per ascite
- gestione di linfedema.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

“Fatigue”

“Fatigue” correlata al cancro:

- i fattori determinanti comprendono:
 - anemia
 - fattori nutrizionali
 - fattori psicologici
 - fattori cognitivi
 - disturbi del sonno
 - inattività
 - farmaci
- gli interventi farmacologici per la “fatigue” correlata al cancro comprendono:
 - glucocorticoidi
 - psicostimolanti
 - antidepressivi
 - eritropoietina
- gli interventi non farmacologici per la “fatigue” correlata al cancro includono:
 - comunicazione
 - terapia cognitivo-comportamentale
 - esercizi
 - terapie complementari

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Linfedema

Edema dei tessuti a causa di:

- linfadenectomia
- radioterapia
- progressione della malattia
- il linfedema di solito si presenta sul braccio dal lato del carcinoma mammario primitivo:
 - è cause di dolore, limitazione funzionale , alto rischio di infezioni ricorrenti, stress psicologico
 - può provocare problemi neurologici a causa di un aumento della pressione nel plesso brachiale
 - rappresenta una condizione cronica che richiede un regolare controllo nel tempo.
- La gestione prevede una terapia antiedemigena complessa:
 - fase iniziale della terapia antiedemigena:
 - drenaggio linfatico manuale
 - bendaggio multistrato del linfedema
 - cura della pelle
 - esercizi appropriati
 - fase secondaria della terapia antiedemigena (favorisce la cura da parte del paziente stesso o di un familiare):
 - fornitura e uso di indumenti di compressione o di contenimento
 - drenaggio linfatico semplice (da parte del paziente stesso o di un familiare)
 - autocura della pelle e programmi di esercizi
 - bendaggio notturno in alcune circostanze.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Malattia non controllata localmente

Malattia locale Incontrollata:

- la malattia locale, con ulcerazioni della cute che coinvolge la parete toracica e ascellare può essere trattata con:
 - trattamento sistemico
 - radioterapia
 - chirurgia
- tutti le pazienti devono essere valutate da un team multidisciplinare che dovrebbe discutere le opzioni terapeutiche al fine di conseguire:
 - controllo locale della malattia
 - controllo dei sintomi
- le pazienti con tumore vegetante:
 - dovrebbero essere valutate da un team competente nella cura delle ferite per pianificare un regime di medicazione e supervisionare la gestione del trattamento.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Metastasi ossee

Le metastasi ossee possono provocare:

- dolore
- fratture di ossa lunghe
- collasso vertebrale
- ipercalcemia

La gestione delle metastasi ossee mira a:

- prevenire eventi scheletrici
- controllare il dolore
- trattare complicanze, per esempio fratture, immobilità e compressione del midollo spinale.

I trattamenti includono:

- anti-infiammatori non steroidei (FANS)
- bisfosfonati:
 - da considerare per i pazienti con nuova diagnosi di metastasi ossee
 - bisfosfonati, i principi attivi che hanno dimostrato di essere efficace sono:
 - pamidronato
 - ibandronato
 - zoledronato
- terapia ormonale
- radioterapia a fasci esterni
 - brevi cicli di radioterapia (da uno a cinque frazionamenti)
- terapia con radionuclidi
- irradiazione con ampio campo (in caso di dolore osseo in siti multipli)
- chemioterapia
- fissazione chirurgica
- riabilitazione/fisioterapia.

Il gruppo multidisciplinare dovrebbe assicurare che:

- le pazienti siano tempestivamente valutati da professionisti con esperienza nel trattamento delle metastasi ossee

I professionisti del caso comprendono:

- radiologi
- radioterapisti
- chirurghi ortopedici
- neurochirurghi

N.B.: Un chirurgo ortopedico dovrebbe valutare tutte le pazienti a rischio di fratture delle ossa lunghe.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

Metastasi cerebrali

Gestione delle metastasi cerebrali:

- considerare chirurgia seguita da radioterapia su intero encefalo(WBRT) per le pazienti che presentano tutte le seguenti condizioni:
 - una o poche metastasi resecabili
 - buon performance status
 - assenza o buon controllo di altre sedi metastatiche
- radioterapia per le pazienti in cui la chirurgia non è appropriata:
 - la radioterapia riduce il dolore, riduce i sintomi neurologici
- proporre un piano di riabilitazione alle pazienti che ricevono un intervento chirurgico e / o WBRT
- considerare un riferimento alle cure palliative se il trattamento attivo non è appropriato.

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)

i Considerare invio alle cure palliative

Un team multidisciplinare di specialisti in cure palliative dovrebbe:

- fornire adeguato sollievo dal dolore e altri sintomi
- fornire un sostegno psicologico, sociale e spirituale sia alle pazienti che ai familiari
- fornire accesso a fisioterapia e ad altre consulenze per le pazienti a fronte dei bisogni e sostegno ai familiari.

Il team di cure palliative dovrebbe includere:

- consulente in cure palliative con competenze nella gestione del dolore e nelle problematiche di fine vita
- infermieri formati in cure palliative
- assistenti sociali o altri consulenti in funzione dei bisogni.

Raccomandazione	Le pazienti con neoplasia mammaria avanzata, in particolare quando non più suscettibili di trattamenti specifici, dovrebbero essere inserite in un programma di cure palliative
Indicatore	n° decessi in pazienti con carcinoma mammario avanzato/anno
Denominatore (in)	n° pazienti con carcinoma mammario avanzata decedute/anno
Denominatore (out)	-----
Fonte dati	Registro regionale mortalità
Numeratore	n° pazienti con carcinoma mammario avanzata decedute nell'anno, in cura in hospice o ADI nei 6 mesi precedenti il decesso
Fonte dati	Flusso Hospice e ADI
Target	
Responsabile rilevazione	Flussi Informativi
Frequenza rilevazione	Annuale
NOTE	

[TORNA AL DIAGRAMMA](#)