



# **Fondazione Policlinico Tor Vergata**

***Responsabile Aziendale Centro Senologia:***

***Prof. Giuseppe Petrella***

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

Pag. 1 di 39

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale**

**Cancro della mammella**

***Coordinatore Clinico***

***Prof. Oreste Claudio Buonomo***

tel. 06/20903442 – [centrosenologiaptv@uniroma2.it](mailto:centrosenologiaptv@uniroma2.it)

Viale Oxford, 81 -00133- Roma

(torre 6 linea arancio, piano ottavo modulo est )

## SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 Epidemiologia.....	5
1.2 Fattori di Rischio.....	6
2.PREVENZIONE E SCREENING .....	6
2.1 Genetica e genetista Medicina Predittiva .....	6
2.1.1 Sospettare l'ereditarietà della malattia .....	7
2.1.2 Epidemiologia .....	7
2.2 Percorso clinico genetico.....	8
2.2.1 Videat di consulenza genetica (1) .....	8
2.2.2 Il Laboratorio (2).....	8
2.2.3 Videat di consulenza genetica post test (3).....	8
2.2.4 Ingresso al Percorso di valutazione genetica .....	9
2.2.5 Ambulatorio di Genetica.....	9
3 TEAM MULTIDISCIPLINARE E MEETING MULTIDISCIPLINARE.....	9
4. DIAGNOSI, ESAMI STRUMENTALI ED ISTOLOGIA.....	11
4.1 Diagnostica per immagini.....	11
4.1.1 BI-RADS e radiologo .....	11
4.1.9 Casi Particolari.....	13
4.2 Istologia e anatomopatologo .....	13
5 FATTORI PROGNOSTICI E STADIAZIONE PREOPERATORIA .....	16
6.1 Fattori prognostici.....	16
6.2 Stadiazione .....	16
6.3 Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) e dissezione ascellare (ALND).....	18
Tumore primitivo (T) .....	19
Linfonodi regionali (N).....	19
CLASSIFICAZIONE AJCC 2009-PATOLOGICA.....	20
CLASSIFICAZIONE STADI AJCC 2009.....	21
6. TERAPIA CHIRURGICA.....	21

6.1 Tecniche chirurgiche .....	22
Tumorectomia:.....	22
Quadrantectomia:.....	22
NAC-sparing mastectomy:.....	22
Skin-sparing mastectomy: .....	23
Mastectomia radicale modificata secondo Madden: .....	23
Mastectomia radicale secondo Patey: .....	23
Mastectomia radicale secondo Halsted:.....	23
<b>ONCOPLASTICA</b> .....	23
6.2 Complicanze post-chirurgiche .....	24
<b>7 RICOSTRUZIONE</b> .....	24
Protesi mammarie .....	24
Lembi miocutanei .....	25
Lipofilling: la lipostrutturazione .....	27
La ricostruzione del complesso areola capezzolo .....	28
<b>8 Radioterapia (RT)</b> .....	28
Indicazioni alla Radioterapia nel Carcinoma Invasivo della Mammella .....	29
<b>9.Terapia Medica</b> .....	31
Trattamento neoadiuvante .....	31
Terapia adiuvante .....	31
Follow- up.....	32
Terapia della malattia metastatica.....	32
Casi particolari.....	33
<b>10. MONITORAGGIO, RIABILITAZIONE E CONTROLLO-TERAPIA DEL DOLORE</b> .....	33
Monitoraggio.....	33
Centro d’ascolto e Supporto psicologico per le donne affette da Carcinoma mammario .....	34
Riabilitazione e fisioterapista .....	34
Dolore.....	34
Nutrizione e nutrizionista.....	35



# Fondazione Policlinico Tor Vergata

**Responsabile Aziendale Centro Senologia:**

**Prof. Giuseppe Petrella**

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

Pag. 4 di 39

11 FOLLOW-UP.....	36
12. ASSISTENZA TERRITORIALE.....	36
13 INDICATORI.....	36
GENERALI.....	36
PERFORMANCE CLINICA.....	37
ESITO.....	37
INFERMIERISTICI.....	38
SODDISFAZIONE DEI PAZIENTI.....	38
14 PROGETTI DI RICERCA.....	38

## 1. INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PTDA) è l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla diagnosi in poi, lungo tutto il percorso della cura, con lo scopo di fornire tutta quella sequenza operativa di attività che consentano la migliore presa in carico possibile del paziente, nel rispetto dei vincoli di conoscenza, risorse e organizzazione secondo logiche e standard condivisi.<sup>1</sup> Relativamente alla gestione del paziente oncologico e delle pazienti con neoplasie mammarie questo percorso virtuoso si propone anche di aiutare allo sviluppo di una concreta integrazione tra le varie discipline e figure professionali coinvolte nel percorso di diagnosi e cura "Breast Unit" ed il territorio coinvolgendo strutture, figure professionali ed associazioni a supporto delle pazienti nelle varie fasi della malattia ove fosse necessario.

La stesura del PDTA ha utilizzato le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità, e di attualità.

Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali e a quanto già esiste in letteratura in merito ai modelli di organizzazione a rete dei servizi oncologici.

Le fonti a cui si fa riferimento sono le seguenti

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sulla "Mammella" 2014,
- Linee guida EUSOMA, 2013,
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014,
- Linee guida Breast Cancer National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014-Versione 1,
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013,
- Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica - AIRO, 2014.
- *Banca Dati "I Tumori in Italia", Rapporto 2009* [www.tumori.net](http://www.tumori.net)
- *I nuovi dati di incidenza e mortalità 2003-2005; Epidemiologia e prevenzione Rivista dell'Associazione Italiana di Epidemiologia, Gennaio-Aprile 2009 Banca Dati "I Tumori in Italia", Rapporto 2009.*
- *Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, [www.asplazio.it](http://www.asplazio.it)*
- *Harper PS Practical Genetic Counselling Oxford Haybittle J BMJ 1999*
- *Carlo Signorelli Igiene e Sanità Pubblica Società Editrice Universo*

### 1.1 Epidemiologia

Secondo le linee guida AIOM 2014, in Italia, il tasso di incidenza standardizzato di tumore della mammella nelle donne è 114/100.000/anno e il tasso di mortalità standardizzato è 24/100.000/anno. Si è stimato che nel 2013 siano stati diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi di carcinoma della mammella, di cui solo il 2% nei maschi. Non considerando quelli cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, infatti circa un tumore maligno ogni tre (29%) è mammario. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza all'aumento dell'incidenza, controbilanciata dalla diminuzione della mortalità (-1,6%/anno), attribuibile sia all'efficacia dello screening che ai progressi in termini di conoscenza degli aspetti biomolecolari nonché all'utilizzo sempre più diffuso di farmaci biologici e di protocolli terapeutici sempre più in linea con le conoscenze raggiunte dalla comunità scientifica. Nella Regione Lazio si contano circa 4.200 nuovi casi di cancro al seno l'anno e 750 decessi. Attualmente, sono 51.000 le donne laziali che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario nel corso della loro vita. Il numero di nuovi

<sup>1</sup> V.D. Tozzi, F.Longo, G. Pacileo, D. Salvatore, N. Pinelli, V. Morando "PDTA Standard per patologie croniche" CER GAS (Centro Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale dell'Università Bocconi).

casi, dopo la crescita degli ultimi decenni, tende a stabilizzarsi sia a livello nazionale sia regionale, mentre la mortalità è in lieve diminuzione. Il dato di incidenza nel Lazio è superiore a quello nazionale, mentre i tassi di mortalità sono quasi sovrapponibili. Per quanto riguarda la ASL RM2 non ha garantito il diritto di un LEA alla popolazione bersaglio, invitando solo il 36,8% delle donne aventi diritto. L'adesione risulta in linea con lo standard regionale (>50%) anche se calcolata su pochi test effettuati a causa della bassa estensione invito. Performance molto scarsa considerato anche il basso numero dei test effettuati rispetto all'atteso. Il tasso di invio all'approfondimento diagnostico è nettamente superiore allo standard accettabile, compatibile ad un approccio clinico e non ad uno screening di popolazione. Alti tassi di richiamo che generano approfondimenti con esito di normalità e/o benignità determinano un effetto negativo sulla estensione degli inviti sono causa di disagio psicologico per la donna ed un costo aggiuntivo per il programma di screening. Il programma registra una buona performance per la Detection Rate (tasso di identificazione diagnostica). La buona percentuale di Tumori in stadio II+ e dei tumori in situ denota una buona capacità di anticipazione diagnostica in linea con lo standard raccomandato. Ottima l'attendibilità della diagnosi cito istologica preoperatoria dei casi positivi.

## 1.2 Fattori di Rischio

I fattori di rischio sono: l'età (il rischio aumenta con l'aumentare dell'età); precedente radioterapia del torace (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni); storia personale di tumore della mammella; precedenti patologie mammarie (iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ); anomalie mammografiche (microcalcificazioni); storia familiare di tumore della mammella (madre e/o sorella); menarca precoce; nulliparità; mancato allattamento al seno; prima gravidanza a termine in età più avanzata (> 30 anni); menopausa tardiva; stile di vita (obesità, scarsa attività fisica, uso di alcool, elevato consumo di carboidrati e grassi saturi); terapia ormonale sostitutiva; fattori genetici (l'5-7% dei tumori mammari è legato a fattori ereditari: mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2, presenti nei 2/3 dei casi, mutazioni del gene ATM (AtaxiaTelangiectasiaMutated) o del gene CHEK2, sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53), sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN), altre sindromi: atassia-teleangiectasia, sindrome di Peutz-Jeghers).

## 2. PREVENZIONE E SCREENING

Lo screening per la diagnosi precoce del cancro della mammella si realizza attraverso le ASL che invitano le donne, con un'età compresa tra 50 e i 69 anni, a controlli biennali mammografici con doppia proiezione e doppia lettura cui faranno seguito ulteriori approfondimenti se necessari.

Un ampio studio pubblicato nel settembre 2012 sul Journal of Medical Screening e che ha passato in rassegna le ricerche pubblicate sui programmi di screening per il cancro al seno attivi in Europa ha mostrato che la mortalità si riduce del 25% per le donne che si sottopongono allo screening. Per ogni 1.000 donne di età tra i 50 e i 69 anni sottoposte regolarmente ai programmi di screening e seguite fino a 79 anni di età, lo screening permette di salvare tra 7 e 9 vite.

Controversa l'indicazione per donne di 40-49 aa per studi discordanti condotti a tal proposito, di conseguenza da valutare in base alla paziente e alla sua storia familiare. Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione di BRCA1 e/o BRCA-2, i controlli di diagnostica strumentale mammografica dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le donne con mutazione di BRCA1 e/o BRCA-2 e in pazienti che hanno subito irradiazione toracica prima dei 30 aa iniziando dai 40 aa o dopo 8-10 aa dall'esposizione.

### 2.1 Genetica e genetista Medicina Predittiva

Il cancro è una patologia comune frequente nella popolazione generale. Il rischio di sviluppare un tumore durante l'intero arco della vita è stimato essere di 1 su 3.

Il k mammario è il più frequente tumore nella donna e copre 1/3 di tutti i tumori femminili

Il rischio medio durante l'arco della vita di sviluppare un k mammario nelle donne è valutato essere del 8-10% circa e rappresenta il più comune tumore maligno nelle donne dell'occidente europeo.

Oltre il 15% delle donne sane hanno almeno un parente di primo grado con diagnosi di Breast Cancer ed il loro rischio stimato di avere un cancro mammario è circa il doppio del rischio di popolazione ovvero il 16-20%. Per diversi tipi di tumore è nota la correlazione tra fattori ambientali ed aumentato rischio di sviluppare tumore, come per esempio il tumore al polmone associato al fumo di sigaretta, il carcinoma della cervice associato a infezioni da papilloma virus, tumori vescicali associati all'uso di vernici, ecc; mentre per altri tumori molto frequenti, possono contribuire oltre fattori ambientali anche fattori genetici.

### 2.1.1 Sospettare l'ereditarietà della malattia

Nel caso del carcinoma della mammella e dell'ovaio, per quanto possano contribuire fattori ambientali, la **storia familiare** intesa nell'ambito di una ricorrenza non giustificata dai dati epidemiologici noti, rappresenta un importante e determinante fattore che indirizza verso una condizione di predisposizione eredo-costituzionale e dunque di maggior rischio (susceptibilità) rispetto al rischio stimato per la popolazione generale di ammalare di tumore.

La storia Familiare è da considerarsi unitamente alla dettagliata anamnesi personale del paziente. Al fine di formulare un corretto sospetto diagnostico che giustifichi argomentando l'approfondimento clinico è stata elaborata e resa fruibile la scheda informativa (allegato 1) da compilarsi a cura dei colleghi che vedono in primo accesso il paziente .

La scheda è stata studiata considerando i fattori che indirizzano verso un inquadramento di aumentata susceptibilità oncologica su base genetica; in particolare la tipologia di trasmissione, l'espressione correlata all'età, la penetranza legata al sesso e la possibile presenza di fattori ambientali e genetici che modulino l'espressione clinica.

Una storia familiare può riflettere, infatti, sia la presenza nella famiglia di una mutazione genica ad alto rischio di sviluppare tumore, sia un complesso di informazioni geniche che possono interagire

tra loro e in combinazione con fattori ambientali nel determinare lo sviluppo della patologia tumorale, in accordo con il significato predittivo di rischio dei test genetici proposti per definire l'aumentata susceptibilità oncologica, dipendente propriamente dal complesso background genetico individuale.

Si assume che il tratto monogenico sia pari a circa il 7% di tutti Breast Cancer, mentre nell'ambito dei breast cluster, BRCA 1 e BRCA2 rispondono nel 20-40% dei casi con riarrangiamenti nel 4-28% di essi.

Il riconoscimento di un pattern ereditario autosomico dominante è cruciale. Evidenze scientifiche hanno nel tempo dimostrato che non tutti i k mammari ereditari di tipo "dominante" riconoscono mutazioni in BRCA1 e BRCA 2; sono note specifiche condizioni sindromiche che giustificano la ricorrenza familiare del k mammario e che riconoscono altri geni responsabili, se mutati, della ricorrenza oncologica.

### 2.1.2 Epidemiologia

In Europa il cancro mammario rappresenta la prima causa di morte tra i tumori femminili.

Esso è la neoplasia maligna più frequente nelle donne, seconda solo ai tumori della pelle ed è raro prima dei 20 anni di età.

In Italia vengono diagnosticati circa 200.000 nuovi casi/anno con un progressivo aumento di prevalenza rilevato a partire dagli anni '90, presumibilmente correlato alla miglior capacità diagnostica; esso è la seconda causa di morte dopo gli accidenti cardiovascolari nella popolazione femminile.

Circa 1/3 delle donne affette da neoplasia hanno storia familiare e di queste lo 0,09% riconosce una condizione predisponente su base eredo costituzionale.

## 2.2 Percorso clinico genetico

### 2.2.1 Videat di consulenza genetica (1)

Il primo step nella determinazione del rischio di sviluppare un tumore si basa sulla valutazione in sede di consulenza genetica della storia familiare e personale.

#### Anamnesi familiare:

Tale indagine prevede la dettagliata raccolta di tutte le informazioni familiari attraverso la definizione dell'albero genealogico nelle diverse generazioni esteso sia al ramo paterno che materno. Tale disamina procede anch'essa per step attraverso una prima compilazione cartacea e successivamente l'utilizzo di appositi programmi (Cyrillic) finalizzati all'univoca identificazione del collaterale al probando mediante codice di generazione identificato.

Tale successivo step consente di definire i rapporti di parentela tramite coefficiente di consanguineità offrendo un dato di fondamentale importanza nell'inquadramento genetico della patologia studiata.

Dal probando si procede alla raccolta anamnestica di tutte le diagnosi di tumore presenti nei familiari valutando l'eventuale possibile correlazione sulla base delle conoscenze scientifiche in ambito di condizioni genetiche note

Tale riferito anamnestico prevede una verifica documentale, vale a dire la valutazione diretta di tutta la documentazione clinica ritenuta necessaria e disponibile.

(Tale esigenza può prevedere la necessita di più videat di consulenza genetica pre-test atti ad indirizzare l'inquadramento diagnostico e la eventuale successiva indagine di laboratorio di genetica molecolare).

#### Anamnesi personale

Tale indagine prevede la valutazione della storia personale, (età di insorgenza, specifico profilo immunoistochimico, mono e/o bilateralità della lesione, altre patologie tumorali diagnosticate nel tempo ecc...). Particolare attenzione va posta nell'identificazione del probando utile per avviare l'approfondimento molecolare. Dalla valutazione di primo videat di consulenza genetica si ricava l'indicazione all'indagine di laboratorio che potrà essere eseguita direttamente presso il laboratorio di Genetica Molecolare del PTV, previo ottenimento del consenso informato illustrato al momento della consulenza (allegato2).

### 2.2.2 Il Laboratorio (2)

Il campione biologico del probando, per il quale si è posta in sede di consulenza genetica indicazione all'analisi molecolare mediante esecuzione dei test predittivi di rischio presumibilmente responsabili dell'aumentata suscettibilità oncologica, viene inviato al laboratorio corredato di scheda con apposito codice alfanumerico identificativo del soggetto in esame e in accordo con le procedure standardizzate che consentano la tracciabilità del campione biologico dal prelievo all'esecuzione del test.

Il confronto con il laboratorio è diretto con il solo ambulatorio di consulenza genetica, attraverso il responsabile del servizio di analisi nel laboratorio e il medico referente per il campione inviato, limitando pertanto le possibilità di accesso a dati sensibili nel rispetto delle norme che tutelano il paziente.

La UOC di Genetica Medica partecipa al Controllo Esterno di Qualità TEST GENETICI - Genetica Molecolare Oncologica dell'Istituto Superiore di Sanità

### 2.2.3 Videat di consulenza genetica post test (3)

Comunicazione della diagnosi: Il referto dell'analisi corredato di tutte le sue specifiche tecniche è rilasciato, sempre accompagnato da apposita relazione clinica paziente-privata che sarà consegnata all'interessato in un secondo appuntamento di visita genetica prenotabile attraverso agenda esclusiva dedicata.

**Il Follow-up:** La valutazione genetica permette un più mirato inquadramento del follow-up del paziente e dei familiari in considerazione delle specifiche indicazioni previste nell'ambito della cosiddetta "medicina preventiva" vale a dire una medicina personalizzata rispetto al rischio di precocità di insorgenza delle neoplasie associate a mutazioni genetiche predisponenti.

In particolare individuando percorsi di monitoraggio selettivi (paziente-specifici) e identificando quali tra i familiari a rischio indirizzare verso programmi di monitorizzazioni più mirati, con conseguente massimo vantaggio sia per i pazienti e le famiglie che per gli operatori sanitari in termini di non dispersione delle risorse ma ottimizzazione delle stesse.

#### 2.2.4 Ingresso al Percorso di valutazione genetica

In virtù della tipologia di malattia e degli organi potenzialmente coinvolti, l'accesso alla consulenza genetica è filtrata dalla prima valutazione eseguita nell'ambito dell'ambulatorio di ginecologia di chirurgia senologica e di oncologia (ambulatori di primo reale accesso clinico per la Breast Unit).

La scheda elaborata dalla UOC di genetica e compilata dai colleghi al primo accesso del paziente (ginecologi, chirurghi, oncologici) viene valutata e discussa nella riunione multidisciplinare prevista settimanalmente ove partecipa il consulente genetista, identificando quali casi indirizzare alla consulenza genetica utilizzando il PDTA attivo per la Breast Unit rispetto alla prenotazione di visita genetica da normale agenda RECUP.

#### 2.2.5 Ambulatorio di Genetica

I pazienti selezionati potranno accedere al *videaf* genetico contattando la segreteria dedicata al numero telefonico 06 2090064/7 (martedì 14-16) e/o inviando una mail ai seguenti indirizzi di posta elettronica: [magdalena.picardi@ptvonline.it](mailto:magdalena.picardi@ptvonline.it); [geneticamedica@ptvonline.it](mailto:geneticamedica@ptvonline.it).

### **3 TEAM MULTIDISCIPLINARE E MEETING MULTIDISCIPLINARE**

Organo del PDTA è il Team Multidisciplinare in ottemperanza alle linee guida nazionali ed internazionali ed alle esigenze complesse ed articolate di cui la paziente con neoplasia mammaria può avere bisogno.

Le figure professionali coinvolte nel team multidisciplinare del PDTA della mammella al Policlinico Tor Vergata sono:

- Chirurgo (Prof. G Petrella, Prof. O. Buonomo)
- Radiologo (Prof R. Floris)
- Patologo (Prof. Orlandi)
- Genetista (Prof.ssa F. Sangiuolo)
- Radioterapista (Prof. Santoni)
- Oncologo (Prof. Roselli)
- Medico Nucleare (Prof. O. Schillaci)
- Nutrizionista (Prof. N. Di Lorenzo)

- Direzione Sanitaria (Prof. A. Magrini, Dott.ssa S. Ferri)
- Accoglienza e Relazioni Associazioni (dr.ssa M. Loria)
- Personale infermieristico (Dr. Sili)
- Chirurgo plastico (consulente) (Prof. V.Cervelli)
- Ginecologo (Prof. Piccione)
- Psichiatra-Psicoterapeuta (Prof. A. Siracusano)
- Fisiatra (Prof. Foti)
- Dermatologo (Prof L. Bianchi)
- Associazioni di volontariato

Questo team è regolato da una fitta rete di scambio di informazioni e decisioni in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale . Cuore funzionale del Team multidisciplinare è il **Meeting Multidisciplinare** cui vengono invitate tutte e figure professionali che si riuniscono una volta alla settimana per:

- riepilogare i casi già discussi in corso di trattamento o rivalutazione anche dei pazienti in Follow-up
- presentare i nuovi casi
- definire , collegialmente, il programma terapeutico

### Accesso al Percorso

1) **Ambulatorio di Chirurgia Senologica:** Prof. O.C. Buonomo, Dott.ssa Granai, Infermiera Sig.ra S. Lamonaca . Torre 8 piano zero percorso rosa, modulo Sud stanza 69, agenda CUP il Lunedì/Martedì e Mercoledì dalle ore 9.00-13.00.

2) **Ambulatorio di Oncologia:** Prof. M.Roselli, Dott.ssa I. Portarena, Dott.ssa A. Laudisi. Quarto piano percorso arancio modulo Est Torre 6, agenda CUP Lunedì e Venerdì dalle ore 10.00 alle ore 13.00;

3) **Servizio di Radiologia Senologica:** Prof. A. Orlicchio, Prof.ssa E. Cossu, Prof.ssa C. Pistolese. Linea 5, entrata A, piano -1, Lunedì-Venerdì ore 8.30-13.00. 06-20902312

3) **PAC 39** : Lunedì e Giovedì ore 9-12 esami strumentali (ecografia, mammografia) prelievi citologici o microistologici, ore 14 consegna referti . Sede del percorso PAC: Giovedì Ambulatorio di Chirurgia Senologica torre 8 piano zero percorso rosa, modulo Sud stanza 69, Lunedì Radiologia Senologica Torre 6 piano -1.

5) **Ambulatorio di Radioterapia:** Prof. Santoni, Dott.ssa Barbarino, situati al piano -2 piastra Settore G, agenda CUP Lunedì e Venerdì dalle ore 9.00 alle ore 13.00;

Si accede al percorso prenotando una prima visita tramite Recup allo 803333 o CUP interno telefonando al numero 06/20903333 , se il paziente è già preso in carico dal nostro ospedale per altre patologie attraverso la richiesta di una consulenza interna con il sistema ADTweb che deve essere avanzata dal medico specialista.

Se la paziente ha già una diagnosi viene discussa al MMD . Successivamente se la paziente deve essere operata viene inserita in una lista d'attesa, effettuerà la preospedalizzazione e poi il ricovero per l'intervento chirurgico in regime di

Day Surgery (Piano 1), Week Surgery (Piano 6 torre 6 percorso arancio) o Ricovero Ordinario (piano 8 torre 6 percorso arancio).

Se la paziente ha una lesione palpabile il percorso prevede l'esame clinico, l'ecografia e/o la mammografia, eventuale agoaspirato o ago biopsia; mentre per una lesione non palpabile l'agoaspirato o agobiopsia avverrà sotto guida ecografica o mammografica e solo in casi selezionati sotto guida RM. Una volta definita la diagnosi, la paziente sarà avviata all'intervento chirurgico, o si porta in discussione al meeting multidisciplinare se l'opzione chirurgica potrebbe non rappresentare il primo trattamento.

## 4. DIAGNOSI, ESAMI STRUMENTALI ED ISTOLOGIA

### 4.1 Diagnostica per immagini

Nella valutazione diagnostica di una lesione mammaria si devono stabilire la natura, la dimensione, la sede nel modo più preciso possibile, determinando il sospetto di malignità. Nel momento preoperatorio bisogna considerare l'estensione locale con valutazione dell'ascella e di eventuali metastasi a distanza. Nella diagnosi è contemplato l'ausilio di metodiche strumentali quali la mammografia e l'ecografia come esame di primo livello, ed agoaspirato con esame citologico (che insieme costituiscono il triplo test) o la microbiopsia con esame istologico e determinazione dei fattori di prognosi ( espressione ER PR Ki67 Cerb2), la RM rappresenta un'esame di secondo livello o comunque viene riservata ad alcuni casi particolari ( tra cui giovani donne con mutazione BRCA1-2, lesioni multifocali, pazienti candidate o in corso di terapia neoadiuvante, cupsyndrome, recidiva, rottura protesi ... ).

#### 4.1.1 BI-RADS e radiologo

Il referto radiologico dovrebbe essere correlato alla sintomatologia e ove siano state eseguite varie metodiche di imaging bisogna concludere un resoconto complessivo e integrato considerando quello con il sospetto di malignità superiore. L'American College of Radiology ha stabilito un metodo standardizzato di specificare le lesioni radiologiche riscontrate, chiamato BI-RADS (breast imaging-reporting and data system) che prevede 6 tipologie di immagine. La categoria 0 sottolinea la necessità di avere ulteriori chiarimenti diagnostici o un confronto con l'esame precedente, la 1 descrive l'assenza di lesioni, la 2 prevede la descrizione di lesioni benigne, la categoria 3 riporta la probabile malignità (2%) delle lesioni da valutare comunque entro 6 mesi in caso di fibroadenoma o microcalcificazioni o con agoaspirato o RMN, la categoria 4 rappresenta la raccomandazione all'esecuzione di un agoaspirato o di una biopsia per il sospetto che la lesione sia a basso (a), intermedio (b), moderato (c) sospetto di essere un cancro, la categoria 5 rappresenta l'alta probabilità che la sospetta lesione sia cancro e richiede dei provvedimenti a partire da una biopsia e la categoria 6 evidenzia un cancro già caratterizzato e valuta la risposta al trattamento. BI-RADS classifica anche la densità della mammella in 4 categorie: la mammella è composta quasi totalmente da tessuto adiposo, ci sono alcune aree di tessuto fibroso e ghiandolare, le mammelle hanno una densità eterogenea con molte aree fibrose e ghiandolari che compromettono la visione di piccole masse, la mammella è estremamente densa abbassando così la sensibilità della metodica.

#### 4.1.2 Mammografia

Le indicazioni alla mammografia sono previste dal programma nazionale di screening in tutte le donne dai 50 anni, ogni due anni. Inoltre è prevista in relazione al rischio aumentato, se esiste una sintomatologia, se sono presenti metastasi con segni clinici e patologici senza l'individuazione di un tumore primario. Presso il PTV e' possibile ricorrere anche alla mammografia con contrasto che viene attualmente impiegata in casi selezionati. La mammografia deve segnalare con chiarezza numero, sede e dimensioni delle lesioni soprattutto non palpabili e le microcalcificazioni e riportare la conclusione diagnostica eventualmente indicando R1 negativo, R2 benigno, R3 dubbio-probabilmente benigno, R4 sospetto, R5 positivo.

#### 4.1.3 Ecografia

Nelle donne giovani, la cui architettura mammaria possiede in proporzione più ghiandola rispetto al tessuto adiposo, l'esame di prima scelta risulta essere l'ecografia, come per donne in gravidanza o allattamento che presentino una sintomatologia. Risulta essere di prima scelta anche in donne sintomatiche under 50 che si recano in un ambulatorio senologico clinico. Inoltre l'ecografia è riservata come compendio nella determinazione di una massa visualizzata alla mammografia che necessiti di ulteriore caratterizzazione, di una massa palpabile non rilevata alla mammografia o mal visualizzabile, di una massa non palpabile evidenziata alla mammografia, di una lesione incidentalmente refertata da una risonanza magnetica, a scopo di eseguire un citologico o un istologico sotto guida strumentale. Gli ultrasuoni ed eventualmente l'agoaspirato, sono la metodica di scelta nella valutazione di lesioni cistiche anecogene, anche complicate o numerose indipendentemente dalla dimensione e dal possibile rilievo palpatorio. Le cisti complicate hanno poca probabilità di essere maligne, ma il sospetto si fonda su un aumento di densità o componente solida della lesione stessa. In caso sia necessaria la mammografia nelle pazienti in gravidanza e allattamento che siano state sottoposte ad ecografia, sarà eseguita in un tempo successivo. Anche l'ecografia, come la mammografia deve descrivere le caratteristiche della lesione e riportare la conclusione diagnostica.

#### 4.1.4 RMN mammaria

La RMN non è raccomandata nella routine preoperatoria. Se viene indicato l'esame citologico o istologico sulla base di mammografia ed ecografia, tale esame non è sostituibile dalla RMN e va eseguito comunque. In caso di donna giovane con carcinoma invasivo se è candidabile per BCT e c'è una discrepanza di dimensione tra esame clinico, mammografia e ultrasuoni o nel carcinoma invasivo lobulare tranne se è una massa unifocale in una mammella prevalentemente adiposa, si raccomanda la RMN. Nelle donne < di 70 aa candidabili alla BCS la RMN preoperatoria si esegue in caso di DCIS di alto grado se non è stato possibile evincere le dimensioni con altri esami. Viene indicata anche in caso di sospetta anomalia nel postoperatorio o in linfonodi ascellari positivi o in tumore primitivo occulto o per determinare la lesione dopo neoadiuvante o per differenziare una cicatrice da una recidiva. RMN nel PA-confermato: In caso di lesioni trovate incidentalmente, bisogna classificarle a parte e confrontate con mammografia e ultrasuoni. Se le lesioni multicentriche o multifocali non vengono rilevate da mammografia e ultrasuoni il team dovrà decidere l'approccio pratico. In caso di una lesione BI-RADS 3 visualizzata solo con la RMN, bisogna ripetere la RMN in una fase diversa del ciclo mestruale o dopo 6 mesi. In caso di lesioni BI-RADS 4-5 visualizzate e in caso di lesione non-mass-like con enhancement, viene cambiato il piano chirurgico e viene eseguita una biopsia sottoguida RMN.

#### 4.1.5 Citologia-agoaspirato con FNA

L'agoaspirato e l'esame citologico con ago sottile FNA, si eseguono in caso di lesioni palpabili di dubbio sospetto clinico (EC3) e lesioni non palpabili riscontrate incidentalmente alla mammografia o con caratteristiche dubbie (R3) alla mammografia e all'ecografia (in questo caso il prelievo va eseguito sottoguida ecografica tranne se in presenza di calcificazioni). La diagnosi citologica viene valutata progressivamente secondo linee guida europee da C1 che indica l'inadeguatezza del campione, C2 lesione benigna, C3 lesione dubbia-probabilmente benigna, C4 lesione sospetta per malignità, C5 lesione maligna. In base a questi risultati si indica anche il passo successivo che consiste in: ripetizione dell'esame in C1, follow-up per C2, stretto follow-up in caso di C3 con ripetizione dell'esame a breve termine, biopsia eventualmente intraoperatoria in caso di C4, neoplasia che richiede intervento chirurgico in C5. Questo esame ha un valore predittivo del 90%. In caso di secrezione dal capezzolo si effettua l'esame citologico senza ricorrere alla valutazione sopramenzionata, per stabilire la presenza o meno di lesione papillare intraduttale e non consente una diagnosi differenziale se sia infiltrante o meno. La risposta viene refertata entro 5-7 gg.

#### 4.1.6 Istologia-core biopsy

L'esame microistologico con ago tranciante o core biopsy, più invasivo dell'agoaspirato, viene eseguito preferibilmente in lesioni solide con microcalcificazioni. Il vantaggio è la documentazione dell'eventuale infiltrazione stromale della neoplasia, che consente di fornire una diagnosi differenziale tra carcinoma in situ e invasivo, la possibilità di valutare

l'assetto recettoriale (estrogeni-progesterone), fattore di proliferazione Ki-67 e oncogene HER2 e se è necessaria una terapia neoadiuvante preoperatoria. L'analisi istologica viene valutata progressivamente da B1 a B5 analogamente alla citologia e in base al risultato, ottenuto in 7-10 gg, si imposta il passo successivo che sarà la chirurgia o terapia neoadiuvante secondo quanto sarà deciso al meeting multidisciplinare.

#### 4.1.7 Galattografia

La galattografia si effettua in caso di secrezione ematica dal capezzolo, soprattutto se monoorifziale e monolaterale.

#### 4.1.8 Biopsia chirurgica

La biopsia chirurgica consiste in una nodulectomia percutanea o con esame estemporaneo intraoperatorio al congelatore e viene effettuata nel caso in cui l'agoaspirato o l'agobiopsia non siano stati diagnostici, o comunque il dato clinico e strumentale non corrispondono al referto patologico.

#### 4.1.9 Casi Particolari:

Il fibroadenoma visualizzato all'ecografia come una massa solida, omogenea, ovalare, con margini ben definiti, forma ovalare e orientamento parallelo. Nel caso di diagnosi ultrasonografica in linea con aspetto di fibroadenoma e BI-RADS3, si può decidere se seguire la paziente con un follow-up di 6 mesi o eseguire un esame citologico o istologico. Nel caso di fibroadenomi multipli, la puntura del più grande e un follow-up a 6 mesi dei rimanenti è sufficiente. Se il fibroadenoma è > 3cm e ha componenti cistiche al suo interno o è cresciuto più di 1 cm a 6 mesi prevede l'esecuzione di esame citologico o istologico. Ogni lesione con caratteristiche ecografiche differenti dal fibroadenoma è assegnato alla categoria BI-RADS 4 e necessita pertanto di esame citologico o istologico.

Non c'è una procedura standard in caso di presenza di protesi al silicone e il radiologo deve essere in grado di interpretare consistenza, misura e sede della protesi ed eventualmente eseguire solo in casi dubbi alla diagnostica strumentale di primo livello una RM.

## 4.2 Istologia e anatomopatologo

L'esame microscopico per il cancro comprende: tipo istologico (WHO) se invasivo o in situ, grado nucleare da G1 a G3 (Bloom e Richardson), eventuale presenza di necrosi comedonica e classificazione di DIN per il tipo duttale o LIN per il lobulare, di grado basso, intermedio o alto.

### 4.2.1 Cancro infiltrante

Per il cancro infiltrante, secondo la Consensus Conference di St. Gallen del 2005, si prendono in considerazione: diametro del tumore, tipo istologico, grado da G1 a G3 sec. il metodo semiquantitativo di ElstonEllis del 1991, basato sulla formazione di tubuli e ghiandole, sul pleomorfismo nucleare e sulla conta delle mitosi, invasione vascolare linfatica o venosa, assetto recettoriale (ER e PR positivi se >10% di cellule tumorali), margini liberi da malattia, stato dei margini espansivi o infiltrativi, il lato ove eventualmente il margine è positivo o più vicino al tumore, fattore di proliferazione Ki-67, oncogene HER2 con positività da 1 a 3. Inoltre si deve fornire notizia sulla componente in situ se presente e sua quantizzazione, necrosi e microcalcificazioni nel tumore, eventuale reazione linfocitaria peritumorale, altre localizzazioni neoplastiche e altre patologie.

### 4.2.2 Campionamento linfonodale

In caso di campionamento linfonodale, sia per il linfonodo sentinella (SN) sia in caso di svuotamento ascellare (ALND), si deve specificare il numero dei linfonodi, il numero di quelli positivi, numero con micro e macrometastasi o cellule isolate tumorali, se c'è una crescita extralinfonodale.

I tipi più frequenti di cancro all'esame istologico sono: il carcinoma duttale e il carcinoma lobulare, che possono anche essere associati nella stessa neoplasia e in caso di differenziazione scarsa possono essere identificati tramite la positività nel duttale e negatività nel lobulare al marker e-caderina. Esistono tuttavia altri tipi di tumore classificabili come puri in caso rappresentino il 90% della massa: tubulare a basso grado e prognosi favorevole, cribriforme invasivo e a basso grado con prognosi favorevole, midollare scarsamente differenziato con ricca componente linfoide ben circoscritto e con prognosi favorevole, mucinoso o colloide con muco extracellulare a basso grado e prognosi favorevole, papillare infiltrante a basso grado e prognosi favorevole, neuroendocrino a prognosi variabile in base alla differenziazione, micropapillare infiltrante con infiltrazione dei linfatici e dei vasi a prognosi sfavorevole, metaplastico (squamoso, a cellule fusate, adenosquamoso, carcinosarcoma) a prognosi sfavorevole, infiammatorio a prognosi sfavorevole, rari carcinomi di derivazione dalle ghiandole salivari o sebacee o elementi apocrini o oncocitari o ricchi di glicogeno o lipidi, carcinoma duttale pleomorfo con cellule bizzarre giganti e pleomorfe e pattern solido, carcinoma lobulare pleomorfo con cellule ad anello con castone spesso con pattern solido. Il carcinoma invasivo o infiltrante di tipo non specifico (NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non specifico, comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella (70%-80%) e rappresenta una entità non facilmente definibile poiché comprende un gruppo eterogeneo di tumori che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici specifici così come avviene invece per il carcinoma lobulare o il tubulare).

#### **4.2.3 Lesioni proliferative intraduttali**

Sono un gruppo di proliferazioni, differenti da un punto di vista citologico e architetturale, che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare e sono associate ad un aumentato rischio, sebbene di diversa entità, per lo sviluppo di un successivo carcinoma infiltrante. Tradizionalmente si riconoscono le seguenti categorie: iperplasia duttale usuale (UDH), atipia epiteliale piatta, iperplasia duttale atipica (ADH) e carcinoma duttale in situ (DCIS), la cui distinzione istopatologica può risultare difficoltosa. Studi clinici hanno indicato che queste lesioni proliferative intraduttali sono associate con diversi livelli di rischio per lo sviluppo successivo di carcinoma mammario infiltrante, che vanno da 1,5 volte rispetto a quello della popolazione di riferimento per l'iperplasia duttale usuale (UDH), a 3-5 volte per l'iperplasia duttale atipica (ADH), a 8-10 volte per il carcinoma duttale in situ (DCIS). Studi immunofenotipici e molecolari hanno fornito inoltre nuove informazioni indicando che la nozione di progressione lineare da epitelio normale a iperplasia, iperplasia atipica, carcinoma in situ e carcinoma infiltrante è troppo semplicistica e che ci sono interconnessioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante. Questi dati hanno suggerito che: l'iperplasia duttale usuale (UDH) presenta scarse similitudini con la maggior parte di iperplasia duttale atipica (ADH), DCIS o carcinoma infiltrante; l'iperplasia duttale atipica (ADH) presenta molte similitudini con il DCIS a basso grado; il DCIS a basso grado ed il DCIS ad alto grado sembrano rappresentare disordini geneticamente distinti che portano a forme distinte di carcinomi infiltranti; l'atipia epiteliale piatta rappresenta una lesione clonale neoplastica con caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari dell'ADH e del DCIS a basso grado. Questi dati supportano la nozione che l'atipia epiteliale piatta, l'ADH e tutte le forme di DCIS rappresentino delle "neoplasie intraepiteliali".

#### **4.2.4 Neoplasia lobulare**

Comprende le lesioni epiteliali atipiche che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare caratterizzate da una proliferazione di piccole cellule non coese, con o senza coinvolgimento pagetoide dei dotti terminali. La distinzione tra iperplasia lobulare atipica (ALH) e carcinoma lobulare in situ (LCIS) si basa sull'estensione della lesione proliferativa: il carcinoma lobulare in situ classico è diagnosticato quando più della metà degli acini di una unità lobulare sono distesi e distorti dalla proliferazione di cellule non coese con nuclei piccoli ed uniformi. Più recentemente è stata individuata una variante di LCIS pleomorfo, caratterizzato da pleomorfismo nucleare marcato con o senza caratteristiche apocrine e comedonecrosi. La neoplasia lobulare costituisce un fattore di rischio e non un precursore obbligatorio per lo sviluppo successivo di carcinoma infiltrante della mammella (sia duttale che lobulare), ma solo in una minoranza di donne e dopo lungo follow up.

#### 4.2.5 Classificazione biomolecolare

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso. In seguito alle indagini di biologia molecolare sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi: luminali A: neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole; luminali B: neoplasie che, pur possedendo l'espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell'elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione. Presentano espressione di HER1-2, ciclina E1 e mutazioni di p53; basallike: neoplasie caratterizzate dalla debole presenza o assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine (mioepiteliali) basali (CK5/6 e CK 17), hanno un indice proliferativo elevato e sono chemiosensibili. All'interno di questi sottotipi esiste un'elevata eterogeneità; Infine abbiamo i triplo negativi: Her2, ER e PR, spesso osservati in donne giovani e a prognosi peggiore.

#### 4.2.6 Istologico benigno su biopsia

amartoma, fibroadenoma, adenoma tubulare, iperplasia duttale benigna, iperplasia lobulare sclerosante, varianti fibrocistiche, ectasia duttale, metaplasia apocrina, adenosi, iperplasia stromale pseudo angiomatosa, tessuto fibroso o normale. Quando il riscontro istologico concorda con quello diagnostico-strumentale e clinico non è necessaria ulteriore procedura si invia al follow-up in caso contrario il caso sarà discusso al MMD.

#### 4.2.7 Istologico non benigno su biopsia

atipia epiteliale piana o cellule cilindriche, iperplasia duttale atipica, iperplasia lobulare atipica e carcinoma lobulare in situ, lesioni papillari, radialscar o lesioni sclerosanti complesse, tumore filloide. In questo caso bisogna stabilire il numero di biopsie e quanto siano rappresentativi i risultati, immagini diagnostiche con estensione e livello di sospetto di microcalcificazioni, fattori individuali quali età, familiarità, preferenza di trattamento e comorbidità. In base alla decisione del team multidisciplinare si può eseguire ulteriore biopsia, escissione chirurgica o follow-up mammografico.



# Fondazione Policlinico Tor Vergata

**Responsabile Aziendale Centro Senologia:**

**Prof. Giuseppe Petrella**

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

Pag. 16 di 39

## 5 FATTORI PROGNOSTICI E STADIAZIONE PREOPERATORIA

### 6.1 Fattori prognostici

I fattori prognostici sono un indice dell'andamento dell'evoluzione del tumore e comprendono: dimensioni del tumore, stato dei linfonodi ascellari, grado istologico, attività proliferativa (Ki67), tipo istologico, invasione vascolare, stato di HER-2, stato dei recettori ormonali (ER, PR).

### 6.2 Stadiazione

La stadiazione prevede: esami di laboratorio, markers tumorali Ca 15.3 e CEA, radiografia del torace, ecografia del fegato, scintigrafia ossea. Gli esami TC TB, PET TC o RMN vengono riservati a pazienti ad alto rischio (T>3; N+)

Il TNM è un sistema di stadiazione della neoplasia basato sull'estensione del tumore, stato dei linfonodi ed eventuale presenza di metastasi. Pertanto avremo Tis: carcinoma in situ con DCIS carcinoma duttale in situ, LCIS carcinoma lobulare in situ, malattia di Paget; T1: tumore con diametro massimo di 2 cm con microinvasione fino a 0.1 cm, da 0.1 a 0.5 cm (a), da 0.5 a 1 cm (b), da 1 a 2 cm (c); T2: neoplasia da 2 a 5 cm; T3: neoplasia di dimensione >5cm; T4: comprende ogni dimensione con estensione alla parete toracica (a), ulcerazione cutanea, edema, noduli cutanei satelliti (b), a+b (c), carcinoma infiammatorio (d). Riguardo i linfonodi N1: micrometastasi tra 0.2 e 2 mm, metastasi in 1-3 linfonodi con almeno uno >2 mm (a), linfonodi mammari interni associati a positività del sentinella (b), a+b (c); N2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari almeno uno >2 mm (a), metastasi in linfonodi mammari interni senza metastasi ascellari (b); N3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari o intraclavari (a), metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e in linfonodi mammari interni (b), metastasi in linfonodi sovraclavari omolaterali (c). Le sedi prevalenti per le metastasi a distanza M sono: polmone, fegato, ossa, cervello nel carcinoma duttale e ossa tratto gastroenterico, utero, annessi, meningi, sierose. Altre sedi metastatiche sono: linfonodi a distanza, cute, midollo osseo. Il tumore primitivo T, inoltre, può avere il suffisso "m" ad indicare tumori multipli o "r" la recidiva. I linfonodi regionali N il suffisso "sn" per il linfonodo sentinella, ITC per cellule tumorali isolate. L identifica l'invasione linfatica, V l'invasione venosa, Pn quella perineurale.

Per le pazienti ad alto rischio di malattia sistemica la stadiazione deve avvenire prima dell'intervento, per le altre pazienti può essere eseguita anche dopo l'intervento chirurgico. In caso di terapia neoadiuvante la stadiazione va eseguita prima dell'inizio del trattamento. Al momento della visita oncologica, oltre alla revisione degli esiti degli esami di stadiazione, verrà ridiscussa la proposta terapeutica emersa in sede di valutazione multidisciplinare.

Al momento della stadiazione, viene inoltre valutata la necessità di counselling oncogenetico (vedi sopra) e di preservazione della fertilità. Tutte le pazienti pre-menopausali con diagnosi di neoplasia della mammella candidate a terapie potenzialmente gonadotossiche devono essere informate sul rischio di infertilità legato ai trattamenti. Le pazienti desiderose di attuare possibili interventi di preservazione della fertilità devono essere inviate per counselling presso un centro specializzato per la fertilità (ambulatorio di ginecologia percorso rosa torre 8 piano terra stanza 111 martedì 17-19 tel. 06-20903343)

Il ruolo del Ginecologo, nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale della paziente affetta da cancro della mammella, si esplica in due livelli assistenziali differenti. Si propone una gestione ambulatoriale delle problematiche correlate con: il trattamento ormonale e medico a cui le pazienti vengono sottoposte; la fertilità della donna e la sua preservazione; il controllo della patologia endometriale direttamente connessa con il trattamento ormonale; le terapie valutabili nell'alleviare i sintomi correlati alla menopausa precoce; il counselling per un eventuale trattamento chirurgico profilattico nelle pazienti con mutazione del BRCA 1-2. Secondariamente si propone la possibilità di eseguire, nell'ambito di uno spazio chirurgico, interventi di preservazione della fertilità e di ovariectomia profilattica. (ambulatorio di ginecologia percorso rosa torre 8 piano terra stanza 111 martedì 17-19 tel. 06-20903343)

Assistenza ambulatoriale: Ecografia trans vaginale. Le pazienti in terapia con Tamoxifene sono considerate donne ad alto rischio di tumore endometriale ed è quindi consigliato un controllo ecografico una volta l'anno. L'obiettivo

dell'ambulatorio è quello di identificare precocemente pazienti che presentano un ispessimento endometriale sospetto ed indirizzarle all'ambulatorio di Isteroscopia diagnostica dove sarà possibile confermare o smentire il sospetto diagnostico. Isteroscopia diagnostica: In questa sede viene visualizzata la cavità endometriale e nel caso in cui fosse confermata la presenza di un ispessimento endometriale sospetto, frequente in donne trattate con Tamoxifene, può essere eseguita una biopsia mirata. Counselling per il trattamento della menopausa farmaco-indotta: I più comuni effetti collaterali della terapia eseguita in questo gruppo di pazienti sono rappresentati dai sintomi menopausali. Vampate di calore, sudorazioni notturne, perdite vaginali, secchezza e prurito vaginale, riduzione del desiderio sessuale e dispareunia sono comuni durante il trattamento. I sintomi tendono ad essere più accentuati nelle pazienti in premenopausa e nelle donne in postmenopausa precedentemente trattate con terapia ormonale sostitutiva. Durante i trattamenti con farmaci che inibiscono l'attività ovarica (analoghi del GnRH...) la funzione mestruale può essere alterata. Tale alterazione del ciclo è reversibile a seguito della sospensione del trattamento farmacologico se non coesiste un'amenorrea permanente indotta da chemioterapici. Per questa categoria di pazienti che presentano la sintomatologia tipica della menopausa ma che non possono essere trattate con somministrazione di estro-progestinici, a causa della loro patologia di base, si possono consigliare terapie alternative nel tentativo di alleviare tali manifestazioni. Il servizio ambulatoriale dedicato ha, quindi, lo scopo di proporre, oltre alle terapie ormonali a cui non si può fare ricorso, altri metodi della medicina ufficiale e di quella complementare che possano ridurre i disturbi del climaterio. (ambulatorio di ginecologia percorso rosa torre 8 piano terra stanza 111 martedì 17-19 tel. 06-20903343)

Counselling riproduttivo con crioconservazione del tessuto ovarico: Gli effetti collaterali della chemioterapia sono spesso la maggior causa di preoccupazione per le pazienti. Di interesse ginecologico sono in particolare le conseguenze sulla fertilità. Una grossa preoccupazione per la paziente giovane che si deve sottoporre alla chemioterapia è la possibilità che le cure compromettano la fertilità futura. È importante affrontare questo aspetto prima dell'inizio delle cure perché nelle scelte terapeutiche si tenga conto anche del desiderio di avere in futuro delle gravidanze. Un ambulatorio dedicato alla gestione di queste specifiche problematiche aiuta la donna ad essere aggiornata sulle opzioni e tecniche mirate alla conservazione della fertilità futura. Nell'ambito della preservazione della fertilità diverse sono le strategie disponibili e la scelta dipende da più fattori: caratteristiche biologiche e stadiazione del tumore, tipologia delle terapie anti-tumorali sistemiche prospettate, tempo di attesa disponibile prima di avviare le cure, età della paziente, presenza di un partner. Le alternative attualmente disponibili nell'ambito della preservazione della fertilità sono: La crioconservazione di embrioni, che è la tecnica storicamente più utilizzata e più efficace per la preservazione della fertilità, è consentita nel nostro Paese secondo la normativa vigente solo in limitati specifici casi; La crioconservazione degli ovociti è una tecnica che prevede la conservazione dell'ovocita prima che sia stato fecondato. Successivamente quando la donna decide di avere una gravidanza, l'ovocita viene scongelato e fecondato in vitro con successivo trasferimento dell'embrione in utero. È importante sottolineare che queste tecniche (1-2), prevedendo la necessità di effettuare la stimolazione ovarica, possono ritardare l'inizio delle terapie anti-tumorali aumentando le possibilità di crescita e di metastatizzazione del cancro. Inoltre è da sottolineare che la stimolazione ovarica con gonadotropine aumenta la concentrazione ematica di estrogeno che può aggravare tumori estrogeno sensibili come il cancro della mammella.

La crioconservazione del tessuto ovarico è una tecnica avanzata, ancora in fase sperimentale, in grado di permettere una gravidanza futura a donne affette da patologie oncologiche in cui le terapie messe in atto compromettano in modo grave il patrimonio ovocitario. Inoltre permette la ripresa di un ciclo mestruale a quelle pazienti andate in menopausa a causa delle terapie antitumorali effettuate. Nel caso in cui la paziente fosse propensa per un percorso di crioconservazione del tessuto ovarico potrebbe essere inserita in lista operatoria per eseguire l'intervento di prelievo del tessuto ovarico in regime di Week Surgery. Counselling chirurgico ovarico: I tumori ereditari della mammella possono essere associati a mutazioni germinali in geni di suscettibilità noti che conferiscono un alto rischio (BRCA1, BRCA2, TP53) e un rischio moderato (CHECK2, PTEN, ATM) di sviluppare la malattia nell'arco della vita. Le mutazioni del gene BRCA1 conferiscono nelle donne portatrici un rischio compreso tra il 50-85% di sviluppare un carcinoma della mammella nell'arco della vita, un rischio del 40-60% di sviluppare anche un carcinoma della mammella controlaterale e un rischio compreso tra il 15% e il 45% di sviluppare un carcinoma ovarico. Anche le mutazioni nel gene BRCA2



# Fondazione Policlinico Tor Vergata

**Responsabile Aziendale Centro Senologia:**

**Prof. Giuseppe Petrella**

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

Pag. 18 di 39

conferiscono nelle donne portatrici un rischio compreso tra il 50-85% di sviluppare un carcinoma della mammella e un rischio minore 20-30% di sviluppare un carcinoma dell'ovaio. L'ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica dovrebbe essere proposta a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1/BRCA2. L'intervento avrebbe il duplice obiettivo, in pazienti con il carcinoma mammario, di ridurre il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico e di diminuire lo stimolo estrogenico che ha un effetto favorente sulla patologia mammaria. Pazienti con mutazione di BRCA1/BRCA2 confermata dai test genetici possono trovare nell'ambulatorio dedicato un supporto decisionale ed eventualmente un canale diretto per l'inserimento in lista operatoria in previsione dell'intervento di ovarosalpingectomia bilaterale. (ambulatorio di ginecologia percorso rosa torre 8 piano terra stanza 111 martedì 17-19 tel. 06-20903343)

## Chirurgia ginecologica

Il tessuto ovarico destinato alla crioconservazione viene prelevato nel corso di un intervento laparoscopico. Il tessuto prelevato è suddiviso in frammenti di corticale ovarica che vengono immediatamente congelati, e crioconservati fino al momento dell'impiego. La conservazione del tessuto può avvenire in alcuni centri di riferimento che hanno a disposizione una specifica banca del tessuto ovarico. Questo tipo di intervento chirurgico richiede una breve degenza e potrebbe, quindi, essere eseguito in regime di Week Surgery. Il tessuto ovarico prelevato può essere successivamente trasferito presso una bio-banca che si occuperà di conservarlo. Ovariosalpingectomia bilaterale profilattica: Pazienti con mutazione del BRCA1/BRCA2 che desiderano sottoporsi, dopo attento counselling, ad intervento di ovarosalpingectomia profilattica laparoscopica possono essere operate dall'equipe ginecologica in regime di Week Surgery.

L'ambulatorio di ginecologia, i cui referenti sono il Prof. E. Piccione e il Prof. L. Patrizi, è sito al piano 0 percorso rosa torre 8 stanza 111 martedì 17-19 tel. 06-20903343).

### 6.3 Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) e dissezione ascellare (ALND)

La biopsia selettiva del Linfonodo sentinella viene eseguita iniettando il radiotracciante (nanocoll radiomarcato con tecnezio 99), entro le 24 ore precedenti l'intervento chirurgico, in sede subdermica periareolare in corrispondenza del quadrante sede della neoplasia. Quindi si procede a una linfoscintigrafia dinamica si identifica il o i linfonodi sentinella, la cui zona di proiezione cutanea viene individuata sotto controllo scintigrafico e marcata. In sala operatoria il chirurgo, confermata la sede del linfonodo sentinella tramite una valutazione preoperatoria con la gamma camera portatile: gamma probe, procede all'incisione cutanea in corrispondenza di tale sede ed alla biopsia escissionale del Linfonodo Sentinella o dei linfonodi sentinella in caso di radioattività residua significativa. Nel preoperatorio è indicato in pazienti T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>. Le controindicazioni relative alla procedura sono: T<sub>3</sub> e multicentricità, recente chirurgia ascellare. Le controindicazioni assolute: quando sono indicate la dissezione del I e II livello, presenza di metastasi linfonodali determinate con ultrasuoni o agoaspirato.

La biopsia del linfonodo Sentinella non è indicata in presenza di cellule tumorali isolate (sulla base di bassa percentuale di recidiva locale); in caso di micrometastasi la dissezione ascellare può essere omessa dopo discussione multidisciplinare e valutazione multidisciplinare.

La dissezione ascellare è indicata nel caso di presenza di linfonodo sentinella positivo all'istologia, presenza di linfonodi ascellari clinicamente sospetti per metastasi, nel mancato reperimento del linfonodo sentinella e nei tumori T<sub>4</sub> o carcinomi infiammatori. L'intervento di dissezione ascellare deve prevedere l'asportazione del I e II livello (almeno 10 linfonodi) mentre l'estensione al III livello deve avvenire in caso di malattia macroscopica al secondo livello.

In caso di pazienti candidate al trattamento chemioterapico neoadiuvante la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere considerata, in caso di NO clinico prima del trattamento farmacologico.

## CLASSIFICAZIONE AJCC 2009 - CLINICA

### Tumore primitivo (T)

**Tx:** tumore primitivo non definibile

**T0:** non evidenza del tumore primitivo

**Tis:** carcinoma in situ:

**Tis (DCIS)** Carcinoma duttale in situ

**Tis (LCIS)** Carcinoma lobulare in situ

**Tis (Paget)** Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante

**T1:** tumore della dimensione massima fino a 2 cm

**T1mi:** microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm

**T1a:** tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm

**T1b:** tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm

**T1c:** tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm

**T2:** tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

**T3:** tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

**T4:** tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)

**T4a:** estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

**T4b:** Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

**T4c:** presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

**T4d :** carcinoma infiammatorio

### Linfonodi regionali (N)

**Nx:** linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

**N0:** linfonodi regionali liberi da metastasi

**N1:** metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

**N2:** metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

**N2a:** metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

**N2b:** metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (livello I-II)

**N3:** metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

**N3a:** metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

**N3b:** metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

**N3c:** metastasi nei linfonodi sovraclaveari

**Metastasi a distanza (M):**

**Mx:** metastasi a distanza non accertabili

**M0:** non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

**cM0(i+):** non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi  
**M1:** metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm.

## CLASSIFICAZIONE AJCC 2009-PATOLOGICA

### **pT: Tumore primitivo**

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

### **pN: Linfonodi regionali**

**pNx:** i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

**pN0:** non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente (aggiungere (sn) se la classificazione e' basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)

**Nota:** si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunohistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorali isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

**pN0 (i-):** non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunohistochimico

**pN0 (i+):** presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina – eosina o con l'immunohistochimica)

**pN0 (mol-):** non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time-polymerase chain reaction) negativa

**pN0 (mol+):** RT-PCR positiva(6) ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunohistochimica

**pN1:** micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

**pN1mi:** micrometastasi (di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

**pN1a:** metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN1b:** metastasi nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

**pN1c:** metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

**pN2:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

**pN2a:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN2b:** metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

**pN3:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o

metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

pN3b: metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi; o metastasi in più di tre linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate attraverso biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili;  
pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

## CLASSIFICAZIONE STADI AJCC 2009

Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
Stadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

## 6. TERAPIA CHIRURGICA

L'atto chirurgico, per la maggior parte delle donne, rappresenta il primo trattamento con finalità di controllo locale della malattia e stadi azione dei linfonodi ascellari.

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (Radicale o Conservativo) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensione della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia.

**L'approccio conservativo** è da preferire anche in caso di resezioni estese o di localizzazioni particolari (quadrante centrale, interno ..), dove, per garantire un buon risultato estetico, si procederà al rimodellamento mammario con tecniche di chirurgia oncoplastica. L'ampiezza della resezione deve avere come obiettivo il raggiungimento di un margine di resezione sano, in quanto le ri-escissioni possono esitare in gravi inestetismi.

I margini vengono considerati negativi o liberi dal tumore quando il tumore non raggiunge nessuno dei margini, mentre viene considerato positivo se il tumore raggiunge il margine inchiostro. In caso di margini "closed", molto vicini al tumore (<2mm) la linea terapeutica risulta ancora controversa pertanto sarà presa di caso in caso, dal team multidisciplinare.

Alla Chirurgia Conservativa farà seguito la Radioterapia, ed in caso di chirurgia conservativa, saranno posizionate clips metalliche amagnetiche sui margini di resezione.

In caso di **approccio demolitivo** (mastectomie: totali, a risparmio di cute o del complesso Areola e Capezzolo) si procederà alla ricostruzione mammaria immediata in tutti i casi in cui non sussistono controindicazioni.

La **stadiazione dei linfonodi** ascellari sarà effettuata attraverso la Biopsia del Linfonodo Sentinella o la dissezione Ascellare a seconda delle indicazioni.

La **dissezione ascellare** (con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella) è prevista se non sia identificato il SN in fase intraoperatoria, in presenza di linfonodi ascellari clinicamente sospetti per metastasi, in presenza di linfonodo sentinella positivo per macrometastasi all'esame istologico, nei T<sub>4</sub> e nel carcinoma infiammatorio.

La **Biopsia del linfonodo sentinella (LS)** è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo.

Pur essendo la dissezione ascellare completa (I-II-III livello) considerata uno standard, l'estensione al III livello deve avvenire solo in caso di presenza di malattia macroscopica del II livello.

## 6.1 Tecniche chirurgiche

### Tumorectomia:

asportazione del nodulo e di minima quantità di parenchima sano, a fine procedura saranno posizionate delle clips metalliche amagnetiche sui margini di resezione ed il "pezzo operatorio" sarà orientato con dei fili di sutura.

### Quadrantectomia:

Consiste nella resezione del quadrante di mammella interessato dalla neoplasia, viene attuata, in sostituzione della mastectomia al fine di limitarne il conseguente danno estetico e psichico. Spesso, dopo la fase demolitiva, e dopo il posizionamento di clips metalliche amagnetiche sui margini di resezione, si procede al rimodellamento del parenchima residuo con tecniche di chirurgia oncoplastica.

Sul "pezzo operatorio" saranno messi dei punti di sutura di foggia differente (almeno quattro), per consentire al patologo di orientare correttamente il pezzo operatorio e dare una valutazione precisa dello stato dei margini di resezione.

In caso di lesioni infiltranti l'intervento chirurgico prevede la biopsia del linfonodo sentinella o la dissezione ascellare.

### NAC-sparing mastectomy:

Asportazione della ghiandola mammaria con conservazione del complesso areola-capezzolo, garantendo comunque la massima radicalità e il miglior risultato estetico. Togliere il complesso areola-capezzolo aggrava sensibilmente la sensazione di mutilazione che la mastectomia classica comporta nonostante le tecniche di ricostruzione permettano di ricreare la salienza del capezzolo ed il colore dell'areola. Spesso le donne dopo una mastectomia con ricostruzione rimangono comunque insoddisfatte dell'esito estetico. La sicurezza oncologica non può non tenere conto del risultato estetico e della soddisfazione della paziente. Questi rappresentano due obiettivi raggiungibili e non mutuamente esclusivi. Intento primario della chirurgia è il controllo locale della malattia ma tale risultato non può prescindere dalle aspirazioni, dal desiderio e dalla soddisfazione della paziente. Per tale ragione la mastectomia "nipple-sparing" con conservazione del complesso areola-capezzolo rappresenta una tecnica che viene proposta sempre più frequentemente. L'analisi della letteratura, nonostante non si disponga di follow-up mediani molto lunghi, dimostra che le percentuali di vere recidive locali intendendo quelli centrali o nel complesso areola-capezzolo sono estremamente basse essendo comprese tra lo 0 ed il 2% dei principali studi. La mastectomia nipplesparing rappresenta quindi un notevole salto di qualità in termini di immagine corporea e risponde a numerose esigenze funzionali ed estetiche. Ovviamente in fase intraoperatoria si procederà all'invio per valutazione istologica estemporanea del disco di tessuto mammario sottostante il CAC. Tale disco sarà orientato con dei fili di sutura in modo da consentire al patologo la definizione corretta del margine di resezione. In caso di presenza di neoplasia infiltrante sul margine di resezione si procederà all'asportazione del CAC.

A questo tipo di chirurgia fa seguito nel nostro centro l'impianto di protesi mammaria immediata con o senza l'utilizzo di "mesh" in base al volume mammario ed alle caratteristiche delle pazienti.

Skin-sparing mastectomy:

asportazione della ghiandola mammaria e del complesso areola-capezzolo con conservazione della cute e del solco sottomammario. Questa tecnica chirurgica prevede però l'asportazione del capezzolo in considerazione dell'opinione comune che il capezzolo e i dotti retroareolari possano contenere cellule tumorali pervenute attraverso i dotti stessi. Studi successivi hanno dimostrato essere tale rischio sovrastimato essendo il complesso areola-capezzolo coinvolto da malattia in realtà solamente nel 5-6% dei casi. Tale percentuale scende inoltre al 3% se si escludono le neoplasie con localizzazione retroareolare, positività linfonodale e multicentricità.

Mastectomia radicale modificata secondo Madden:

asportazione della ghiandola mammaria e della cute sovrastante con dissezione ascellare linfonodale di I-II livello.

Mastectomia radicale secondo Patey:

asportazione della ghiandola mammaria e del muscolo piccolo pettorale con dissezione ascellare linfonodale di I-II-III livello.

Mastectomia radicale secondo Halsted:

asportazione della ghiandola mammaria, muscoli piccolo e grande pettorale e dei linfonodi ascellari lungo la vena ascellare.

## ONCOPLASTICA

Nel 1998 a Firenze, in occasione del Congresso di Senologia, l'EU.SO.MA. (European Society of Mastology) riunì gli esperti nazionali per discutere l'opportunità e le modalità della ricostruzione dopo intervento per tumore della mammella. Ne derivò un importante documento conclusivo di consenso: "la chirurgia ricostruttiva della mammella è da ritenersi parte integrante del trattamento chirurgico delle neoplasie mammarie". La chirurgia oncoplastica prevede un'escissione più ampia rispetto alla conservativa per ottenere massima radicalità oncologica, migliore risultato estetico anche dopo terapia neoadiuvante, minore impatto psicologico, superiore qualità di vita e minore dispendio economico. Questa è la tecnica più recente e innovativa e sicuramente quella che dovrebbe essere presa in considerazione in ogni caso chirurgico. L'approccio onco-plastico garantisce la possibilità di ampie resezioni chirurgiche e quindi, di margini di sicurezza, a fronte di un risultato cosmetico eccellente, riducendo la necessità di mastectomie e senza inficiare, in alcun modo, il rischio di ripresa di malattia o la sopravvivenza. Concepita come collaborazione multidisciplinare tra chirurgo oncologo e plastico per la gestione di pazienti con carcinoma mammario e seni voluminosi, la chirurgia oncoplastica applica i principi di "conservazione sicura" anche alle donne che, per volume della neoplasia o della mammella, non possono beneficiare di una chirurgia conservativa, ma necessitavano di una mastectomia. La mastectomia con risparmio di cute, capezzolo e areola, ove l'istologia e l'estensione della malattia neoplastica lo permetta, consente di ottimizzare i risultati cosmetici della chirurgia demolitiva. Il successivo utilizzo di lembi mobili e, in tempi più recenti, le tecniche di lipofilling con tessuto adiposo autologo, hanno offerto la possibilità di risultati significativamente vantaggiosi in termini estetici, motivando la paziente ad un più rapido recupero psicologico dal trauma della malattia. La Consensus Conference del 2005 e, la successiva del 2009 su "Image Detected Breast Cancer", hanno individuato nella chirurgia oncoplastica l'approccio di elezione nella gestione chirurgica della neoplasia mammaria. Controverso, invece, rimane l'utilizzo di un approccio pre-operatorio (neoadiuvante) sistemico, finalizzato alla riduzione del volume tumorale e, conseguentemente, al risparmio di una maggiore quantità di tessuto libero da malattia per una migliore ricostruzione. La radioterapia, infatti, è un trattamento che non facilita il lavoro del chirurgo, al momento della demolizione e ricostruzione. La chirurgia oncoplastica è una opportunità da offrire sia a pazienti con carcinomi invasivi che in situ (DCIS) candidate a trattamento demolitivo (mastectomia) o conservativo (BCS). Durante l'intervento, diversamente per quanto accade nell'approccio classico, il chirurgo oncoplastico deve operare secondo criteri ben definiti: escidere la lesione

possibilmente praticando una unica incisione; ricostruire la simmetria della mammella operata; simmetrizzare la mammella controlaterale (con riduzione o eventuale addizione di protesi mammaria).

I tipi di incisione applicabili alla chirurgia della mammella sono multipli e dipendono dalla localizzazione della lesione (polo superiore, inferiore, periareolare etc.). Se la lesione è compresa nel polo superiore le tecniche oncoplastiche sono: crescente, ad ala di pipistrello ad emiala; in caso di lesione compresa nel polo inferiore: triangolare, trapezoidale, inframammaria; Se si tratta di altri segmenti: circumareolare con lembo avanzato, ellisse-radiale, a ciambella o mastopessi round block.

## 6.2 Complicanze post-chirurgiche

Dolore locale post-chirurgico dominato con analgesici, disestesie dell'ascella e dell'arto superiore omolaterali che scompare al massimo dopo alcune settimane con la precoce mobilizzazione; linfangite dell'arto superiore omolaterale curato con antibiotici e antinfiammatori; ematoma che si assorbe spontaneamente; sieroma che viene prevenuto con il posizionamento di un drenaggio; dermatosi purpurica che si risolve nel tempo. Inoltre esistono delle complicanze croniche come la sindrome della mammella fantasma, trattata con sostegno psicologico, farmaci e fisioterapia; deficit motorio della spalla e dell'arto omolaterale per lesione dei nervi toracici, toracico lungo e toraco-dorsale, che devono essere trattati con un precoce intervento riabilitativo; scapola alata; linfedema dovuto all'interruzione delle vie linfatiche e si tratta con linfodrenaggio manuale o meccanico e farmaci.

## 7 RICOSTRUZIONE

Al giorno d'oggi la ricostruzione mammaria dovrebbe sempre essere contestuale all'intervento demolitivo per evitare o ridurre al minimo il grave impatto psicologico alla paziente. La paziente va comunque sempre informata di tale possibilità. Le metodiche per la ricostruzione mammaria sono fondamentalmente suddivisibili in tecniche che prevedono l'impiego di protesi mammarie e tecniche che prevedono l'impiego di tessuti propri, mobilizzati da altre regioni corporee, per il ripristino tridimensionale di un adeguato cono mammario. A queste tecniche va segnalato il recente impiego del lipofilling (lipostrutturazione mammaria) come metodica integrativa di altre procedure ma con enormi ambizioni future.

### Protesi mammarie

Le tecniche che prevedono l'impiego di protesi mammarie sono tendenzialmente tecniche non molto invasive per le pazienti. Le protesi possono essere inserite al posto di una mammella asportata immediatamente al termine dell'intervento demolitivo oppure lo spazio per il loro inserimento deve essere ottenuto mediante una preventiva espansione cutanea e muscolare della regione mammaria. La necessità di un' espansione preventiva dipende da diversi fattori, quali il volume della mammella asportata e di quella controlaterale sana, l'aspetto e la forma di quest'ultima, oltre che ovviamente i desideri specifici delle pazienti anche a riguardo di un eventuale trattamento chirurgico plastico correttivo della mammella controlaterale. L'espansione cutanea mammaria prevede un periodo di circa 3-4 mesi durante i quali le pazienti si sottopongono a periodici riempimenti transcutanei dell'espansore che, una volta giunto al volume programmato, viene lasciato indisturbato per almeno altri 2 mesi prima di essere sostituito con una protesi definitiva. La necessità di eseguire una radioterapia postoperatoria della regione mammaria rappresenta purtroppo una controindicazione relativa all'impiego delle protesi mammarie ed alla esecuzione di una espansione cutanei. Il rischio in questi caso è rappresentato dalla possibilità di indurimenti delle protesi impiantate o di complicanze locali dei tessuti mammari nel corso di una espansione cutanea. Quest'ultima, nel caso sia necessaria una radioterapia locale, dovrebbe essere completata prima di quest'ultima sfruttando gli intervalli che la chemioterapia, che di solito viene eseguita in una fase precedente, offre al chirurgo plastico per i riempimenti periodici.

## Lembi miocutanei

in presenza di ricostruzioni mammarie da eseguire successivamente ad una radioterapia locale le tecniche più indicate prevedono l'impiego di lembi locali miocutanei (lembiomiocutanei di muscolo grande dorsale e lembi miocutanei sollevati dai quadranti inferiori dell'addome come il lembo TRAM, sfruttando ) poiché questi ultimi, apportando tessuti non danneggiati dalla radioterapia, possono fornire una adeguata protezione ad una protesi mammaria od essere sufficienti per loro stessi al reintegro non solo cutaneo ma anche volumetrico necessario per la ricostruzione mammaria. Le cicatrici che residuano a questi interventi ricostruttivi con tessuti propri sono ovviamente molto più estese rispetto all'impiego di espansori cutanei e gli interventi sono un po' più invasivi per i pazienti stessi. Le metodiche che prevedono l'uso di tessuti autologhi, cioè della stessa paziente, hanno il vantaggio di offrire la ricostruzione di una neo-mammella molto naturale, in quanto costituita da tessuto adiposo, e pertanto con caratteristiche fisiche molto simili a quella controlaterale. Consentono inoltre il conseguimento di un valido solco **sottomammario** e di un volume mammario spesso del tutto simile al controlaterale, evitando quindi l'adeguamento dell'altra mammella. Un altro vantaggio inoltre è dato dall'evitare l'uso di presidi protesici, che consente eventualmente la possibilità di eseguire la radioterapia post-operatoria, ben consapevoli che potrebbe comunque determinare una perdita relativa della simmetria conseguita.

### *Il lembo di tessuto autologo D.I.E.P*

usato per la ricostruzione in questo caso prende il nome dai vasi perforanti dell'arteria epigastrica inferiore profonda (deepinferiorepigastricperporator). L'intervento consiste nel trasferimento in sede toracica di una losanga di tessuto cutaneo-adiposo o solo adiposo, prelevato dalla porzione sotto-ombelicale dell'addome mediante l'isolamento delle perforanti sotto-ombelicali dell'arteria e vena Epigastrica Inferiore Profonda. A differenza del lembo T.R.A.M, il lembo D.I.E.P. non prevede il sacrificio di muscolo retto dell'addome, ma solo una limitata incisione dello stesso per accedere al peduncolo vascolare, pertanto il suo prelievo non causa alcun difetto funzionale all'area donatrice. Quindi i vasi donatori epigastrici vengono anastomizzati, con metodica microchirurgica, ai vasi riceventi precedentemente preparati, solitamente arteria e vena Circonflessa della Scapola, o anche Toracodorsale, o Mammaria interna. In seguito al prelievo resta nell'area addominale una cicatrice del tutto simile a quella dell'addominoplastica estetica, nascondibile sotto gli slip, mentre in regione mammaria solitamente resta una cicatrice la cui estensione e forma dipende dalle dimensioni della cute rimossa con la mastectomia e quindi reintegrata con il lembo. Il ricorso alla ricostruzione con lembo D.I.E.P. è indicato: Quando sia disponibile un'adeguata area di donazione di tessuto autologo (addome); quando si richiede la ricostruzione di una mammella voluminosa e si vuole evitare un adeguamento della mammella controlaterale; quando è stata praticata o si prevede radioterapia postoperatoria; dopo fallimento di precedenti ricostruzioni mammarie con protesi; dopo mastectomie allargate con ampia rimozione di tessuti molli. È controindicato se: gli esiti cicatriziali di precedenti interventi non consentono il prelievo del lembo; la paziente ha un indice di rischio anestesilogico elevato o rifiuta un intervento lungo (4-5 ore); la paziente ha anomalie della coagulazione.

### *Lembo di tessuto autologo T.R.A.M. tipo microchirurgico:*

consiste nel trasferimento in sede toracica di una losanga di tessuto muscolo-cutaneo-adiposo o solo muscolo-adiposo, prelevato dalla porzione sotto-ombelicale dell'addome e comprendente la parte distale del muscolo retto addominale, vascolarizzato tramite le perforanti sotto-ombelicali dall'arteria e vena Epigastrica Inferiore Profonda. I vasi donatori epigastrici vengono anastomizzati con metodica microchirurgica ai vasi riceventi in area toracica, precedentemente preparati, solitamente l'arteria e vena Circonflessa della Scapola, oppure Toracodorsale, o ancora Mammaria interna. Nell'area addominale, così come in regione mammaria, restano cicatrici del tutto simili a quelle del lembo D.I.E.P. Rispetto alla tecnica con D.I.E.P, che ne rappresenta un'evoluzione, la tecnica con T.R.A.M. comporta un rischio maggiore di laparocèle, per questo è oggi meno utilizzata. Tipo pedunculato: Consiste nel trasferimento in sede toracica di una losanga di tessuto muscolo-cutaneo-adiposo o solo muscolo-adiposo, prelevato dalla porzione sotto-ombelicale

dell'addome. A differenza del precedente esso comprende la parte prossimale del muscolo retto addominale attraverso il quale riceve la vascolarizzazione dalle perforanti sotto-ombelicali dei vasi Epigastrici inferiori che si anastomizzano con l'arteria e vena Epigastrica Superiore. In questo caso non è necessaria alcuna anastomosi microchirurgica dei vasi donatori Epigastrici Superiori, né tantomeno l'isolamento di vasi riceventi. Nell'area addominale così come in regione mammaria esitano cicatrici del tutto simili a quella del lembo D.I.E.P. o del T.R.A.M. microchirurgico. La ricostruzione con lembo T.R.A.M., sia esso microchirurgico o peduncolato, ha le medesime indicazioni e controindicazioni del lembo D.I.E.P; in aggiunta però, il T.R.A.M. microchirurgico ha lo svantaggio di creare un difetto muscolare nella parete addominale determinando un certo rischio di laparocoele ed un prolungamento dei tempi di degenza.

#### *Ricostruzione con lembo L.I.C.A.P. (LateralIntercostalArteryPerforator)*

l'intervento consiste nell'allestimento di un lembo che viene prelevato dalla regione toracica laterale o latero-posteriore e trasferito in sede del difetto mammario. Il lembo L.I.C.A.P. è costituito da tessuto cutaneo e sottocutaneo della regione toracica prelevato in continuità con il sistema di sottili arterie e vene, dette perforanti, che lo irrorano. Si giunge ad isolare questi vasi fino alla loro origine dall'arteria e vena intercostale, passando attraverso il muscolo serrato anteriore, preservando quest'ultimo e dissecandone solo una ristrettissima parte, senza che ciò comporti conseguenze funzionali per la paziente. Alla fine, l'area di prelievo del lembo viene chiusa linearmente, risultando una lunga cicatrice orizzontale o obliqua. Nell'area di prelievo si lascia un drenaggio in aspirazione che verrà rimosso quando si saranno sensibilmente ridotte le perdite sierose-ematiche. Il lembo viene trasferito in sede mammaria e suturato in posizione in modo da colmare il difetto mammario. Nell'area donatrice resta una cicatrice orizzontale o obliqua, mentre in regione mammaria l'estensione e la forma della cicatrice dipendono dal tipo di mastectomia parziale o totale effettuata. Solitamente richiede un ricovero di 2-3 giorni, è eseguito in anestesia generale, e dura circa 2/2,5 ore. Questa ricostruzione è indicata quando: è prevista una ricostruzione dopo mastectomia parziale, è stata praticata o si prevede radioterapia postoperatoria. È invece controindicata quando: gli esiti cicatriziali di precedenti interventi non consentono il prelievo del lembo; la paziente ha anomalie della coagulazione.

#### *Ricostruzione con lembo T.D.A.P. (Thoraco-DorsalArteryPerforator)*

l'intervento consiste nell'allestimento di un lembo che viene prelevato dalla regione toracica posteriore e trasferito in sede del difetto mammario. Il lembo T.D.A.P. è costituito da tessuto cutaneo e sottocutaneo della regione fascio-cutaneo che viene prelevato dalla superficie posteriore del torace, la cui perfusione ematica è garantita dai vasi perforanti del peduncolo toraco-dorsale, seguiti nel loro decorso intramuscolare del muscolo Grande Dorsale, preservandone la sua funzione. Si giunge ad isolare questi vasi fino alla loro origine dall'arteria e vena toracodorsale, passando attraverso il muscolo grande dorsale, preservando quest'ultimo e dissecandone solo una ristrettissima parte, senza che ciò comporti conseguenze funzionali per la paziente. Alla fine, l'area di prelievo del lembo viene chiusa linearmente, risultando una lunga cicatrice orizzontale o obliqua. Nell'area di prelievo si lascia un drenaggio in aspirazione che verrà rimosso quando si saranno sensibilmente ridotte le perdite sierose-ematiche. Il lembo viene trasferito in sede mammaria e suturato in posizione in modo da colmare il difetto mammario. Solitamente richiede un ricovero di 2-3 giorni, è eseguito in anestesia generale, e dura circa 2/2,5 ore. Il lembo T.D.A.P. è indicato quando: è prevista una ricostruzione dopo mastectomia parziale o segmentaria; dopo mastectomia totale in caso di mammelle di volume medio-piccolo; è stata praticata o si prevede radioterapia postoperatoria. È controindicato quando: quando gli esiti cicatriziali di precedenti interventi non consentono il prelievo del lembo; la paziente ha anomalie della coagulazione.

### *Ricostruzione con Lembo S.G.A.P. (SuperiorGlutealArteryPerforator)*

l'intervento consiste nell'allestimento di un lembo che viene prelevato dalla regione glutea e trasferito in sede del difetto mammario. Il lembo SGAP prende il suo nome dai vasi perforanti della arteria glutea superiore e consiste in una losanga di tessuto cutaneo-adiposo prelevato dalla regione glutea mediante l'isolamento delle perforanti dell'arteria e vena glutea superiore. Tale lembo non prevede il sacrificio di muscolo gluteo, ma solo una limitata incisione dello stesso per accedere al peduncolo vascolare, pertanto il suo prelievo non causa alcun difetto funzionale all'area donatrice. Nell'area di prelievo si lascia un drenaggio in aspirazione che verrà rimosso quando si saranno sensibilmente ridotte le perdite siero-ematiche e il lembo viene trasferito in sede mammaria e suturato in posizione in modo da colmare il difetto. In seguito al prelievo, nell'area donatrice esita una cicatrice orizzontale/obliqua del tutto simile a quella di una procedura estetica di lifting di gluteo, che rimane celata dallo slip, mentre in regione mammaria esita una cicatrice la cui estensione e forma dipendono dalle dimensioni della cute rimossa con la mastectomia e quindi reintegrata con il lembo. L'allestimento del lembo SGAP è indicato: quando non sia disponibile un'adeguata area di donazione di tessuto autologo addominale; quando pregressi interventi chirurgici, o la presenza di estese cicatrici, in sede addominale possono interferire con il prelievo del lembo DIEP; dopo fallimento di precedenti ricostruzioni mammarie con protesi. È controindicato se: gli esiti cicatriziali di precedenti interventi non consentono il prelievo del lembo; la paziente ha anomalie della coagulazione.

### *Ricostruzione con Lembo T.M.G. (Transverse Muscolo-cutaneousGracilis)*

l'intervento consiste nel prelievo di tessuti quali cute, adipe e muscolo gracile dalla porzione prossimale della coscia per la ricostruzione della mammella. Il prelevamento del muscolo Gracile (al contrario di altri muscoli come il retto dell'addome), non produce evidenti deficit funzionali e la cicatrice, posizionata lungo la piega inguinale, ovvero alla radice della coscia nella sua aderenza alla parte inguinale, rimane facilmente celata sotto gli slip. Il peduncolo vascolare di questo lembo è costituito dal ramo ascendente dell'arteria femorale profonda e dalla vena corrispondente. Il lembo viene prelevato dalla porzione mediale del terzo superiore della coscia (interno coscia) assieme al suo peduncolo vascolare e sacrificando il muscolo gracile, e viene trasferito in sede mammaria per la ricostruzione della neo-mammella, anche in questo caso ristabilendo la vascolarizzazione mediante ad anastomosi microchirurgiche con i vasi ascellari o mammari interni. In seguito al prelievo del lembo TMG l'area, nella quale viene posizionato un drenaggio in aspirazione, viene quindi chiusa con una sutura lineare, risultando una cicatrice orizzontale lungo la piega inguinale, completamente celata dagli indumenti intimi e del tutto simile alla cicatrice da lifting crurale. Questa procedura è indicata se: la paziente ha mammelle di piccole/medie dimensioni; quando non sia disponibile un'adeguata area di donazione di tessuto autologo addominale; quando pregressi interventi chirurgici, o la presenza di estese cicatrici, in sede addominale possono interferire con il prelievo del lembo DIEP. È controindicata se: gli esiti cicatriziali di precedenti interventi non consentono il prelievo del lembo; la paziente ha anomalie della coagulazione.

### Lipofilling: la lipostrutturazione

sta consentendo, anche e soprattutto a livello della regione mammaria, di ottenere risultati sorprendenti per quanto riguarda le capacità sia di rivitalizzazione dei tessuti danneggiati dalla radioterapia che per quanto concerne la possibilità di correggere difetti volumetrici conseguenti ad altri tipi di ricostruzioni, la possibilità di migliorare il profilo delle mammelle ricostruite con protesi mammarie oppure addirittura per ripristinare il volume mammario unicamente con il proprio tessuto adiposo prelevato e reintrodotta in più sedute successive di lipostrutturazione separate da un intervallo di tempo di circa 3-4 mesi.

## La ricostruzione del complesso areola capezzolo

rappresenta l'evento finale di una ricostruzione mammaria. Se si escludono infatti le tecniche chirurgiche che prevedono il risparmio dell'areola e del capezzolo durante l'intervento demolitivo, al termine di una ricostruzione mammaria sia che venga eseguita con espansori che con tessuti propri sarà necessario ricostruire anche il complesso areola capezzolo. Questa procedura viene eseguita solitamente dopo circa sei mesi dal completamento della ricostruzione del cono mammario al fini di lavorare su di una situazione locale stabilizzata che consente un più corretto posizionamento del complesso areola capezzolo. Le tecniche per la ricostruzione del capezzolo sono molteplici e trovano le proprie indicazioni nei pazienti in base alle singole problematiche cliniche. Tra le tecniche più comuni ricordiamo il prelievo dal capezzolo controlaterale, la ricostruzione con lembi locali, l'innesto di una porzione del lobo auricolare. Per quanto riguarda la ricostruzione della areola esistono fondamentalmente due metodiche. Una prevede il prelievo di una losanga cutanea dalla regione inguinale, che per il suo particolare colore scuro si presta bene per ricostruire una areola, ed il suo trapianto all'apice del cono mammario. In cinque giorni si verifica l'attecchimento nella nuova sede della cute che in breve tempo assume il colore di una nuova areola. L'alternativa non chirurgica per la ricostruzione della areola è l'impiego di un tatuaggio che viene eseguito ambulatorialmente del colore più simile alla areola controlaterale.

## **8 Radioterapia (RT)**

Il trattamento radioterapico della ghiandola mammaria residua o della parete toracica dopo chirurgia, con le stazioni linfonodali di interesse ( se indicato ), riveste un ruolo fondamentale nel diminuire il rischio di recidiva loco-regionale apportando un beneficio in termini di sopravvivenza.

Le linee guida internazionali per il trattamento radioterapico del carcinoma mammario post-operatorio prevedono la somministrazione di una dose totale di 50 Gy su tutta la ghiandola mammaria o la parete toracica, con frazionamento giornaliero della dose di 1,8-2 Gy per 5 frazioni settimanali, seguita o meno da un sovradosaggio (boost) sulla sede del pregresso tumore , per una durata complessiva del trattamento di 5-7 settimane. Al fine di migliorare la qualità di vita delle pazienti e di ridurre i costi, mantenendo accettabile il guadagno terapeutico, sono stati condotti numerosi studi randomizzati sulla RT ipofrazionata in donne con tumore della mammella. L' ipofrazionamento consiste nella somministrazione di dosi maggiori di 2 Gy con riduzione della dose totale e, quindi, della durata complessiva del trattamento. L'importanza dei risultati di tali studi, in termini di equivalenza del controllo locale di malattia e di cosmesi tra la Radioterapia Standard e la Radioterapia ipofrazionata, ha portato ad indicare il trattamento radioterapico ipofrazionato della ghiandola mammaria residua ( 15-16 frazioni totali con dose per frazione > di 2 Gy ) eventualmente seguito dal boost, come la scelta terapeutica preferibile (NCCN Guidelines Version 2.2016 ). L'irradiazione della parete toracica dopo mastectomia e/o delle stazioni linfonodali ( linfonodi sovra-infraclavicolari ed apice ascella) prevede la somministrazione di una dose totale di 50 Gy con frazionamento convenzionale della dose, senza o con un sovradosaggio di 10 Gy della cicatrice chirurgica a livello della parete toracica.

### Pianificazione, Elaborazione ed Esecuzione del Trattamento Radioterapico

Le pazienti affette da carcinoma della mammella vengono sottoposte a RT a fasci esterni. Il livello standard ottimale per la pianificazione e l' esecuzione del trattamento prevede l'utilizzo di una tecnica conformazionale (RT-3D). Per ogni paziente deve essere acquisita una TC durante la procedura del centraggio; l'utilizzo di tatuaggi cutanei e di specifici sistemi di immobilizzazione per il posizionamento delle pazienti ha il fine di garantirne la riproducibilità durante il trattamento. Il volume bersaglio ( Planning Target Volume e Clinical Target Volume) e gli organi a rischio (OARs) devono essere individuati e definiti sulle scansioni TC; i dati relativi devono essere trasferiti al Treatment Planning System (TPS) per l'elaborazione del piano di trattamento. La distribuzione della dose al CTV-PTV ed agli OARS deve essere ottimizzata in base all'anatomia della paziente e la prescrizione della dose deve essere conforme ai criteri dell' International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Per ogni paziente deve essere ottenuto

l'istogramma Dose-Volume (DVH) per valutare la dose al target ed agli OARs. Tecniche di trattamento più complesse, come l'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), che non costituiscono lo standard, sono impiegate solo in particolari condizioni.

Il trattamento radioterapico deve essere preceduto da verifiche che si avvalgono dell'utilizzo di laser, tatuaggi e proiezioni luminose dei campi per determinare il corretto set-up della paziente. Immagini portal vengono acquisite periodicamente per verificare la corrispondenza tra gli isocentri in fase di pianificazione ed in fase di esecuzione con il fine di mettere in atto procedure di correzione in caso di necessità.

### Valutazione della Tossicità Acuta

Le reazioni cutanee rappresentano l'effetto collaterale più frequente del trattamento radioterapico post-operatorio della mammella e si manifestano in circa 1/3 delle pazienti trattate, sia durante il trattamento (generalmente nell'ultima settimana) che entro tre mesi dal termine di questo. Gli effetti collaterali acuti possono variare da un lieve eritema ad una desquamazione umida importante con comparsa di dolore. Talora potrebbe rendersi necessaria la sospensione temporanea o, raramente, l'interruzione del trattamento radiante. Le pazienti vengono quindi sottoposte a visite di tolleranza settimanali durante tutta la durata della radioterapia ed a una visita di controllo al termine del trattamento. Gli effetti collaterali acuti sono registrati e classificati secondo i criteri di tossicità di scale internazionali (Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC-RTOG).

### Indicazioni alla Radioterapia nel Carcinoma Invasivo della Mammella

Il trattamento radioterapico è parte integrante dell'iter terapeutico delle donne affette da carcinoma mammario:

- dopo chirurgia conservativa negli stadi iniziali di malattia
- nella malattia localmente avanzata
- dopo mastectomia
- dopo chemioterapia neoadiuvante
- malattia localmente avanzata inoperabile
- nel carcinoma infiammatorio
- nel carcinoma occulto
- recidiva locale

### Radioterapia nelle Donne Anziane

Non sono disponibili al momento dati inerenti uno specifico sottogruppo di donne con età maggiore di 70 anni nel quale il trattamento radioterapico possa essere omesso dopo la chirurgia senza compromettere il controllo locale e sistemico di malattia. In questa categoria di pazienti però l'esecuzione della radioterapia, che continua a svolgere un ruolo chiave nell'ambito del percorso terapeutico, può essere gravata da difficoltà logistiche e dalla presenza di co-morbidità talora severe. L'utilizzo di schemi ipofrazionati e di tecniche particolari come l'Irradiazione Parziale della Mammella (PBI), risulta essere, in queste condizioni, particolarmente vantaggiosa in termini di guadagno terapeutico. Nei tumori

localmente avanzati e ad alto rischio di recidiva dopo la mastectomia, il trattamento radioterapico deve essere indicato, pianificato ed eseguito secondo le modalità utilizzate per le donne giovani.

### Follow-up

Il Follow up è finalizzato alla diagnosi di ripresa della malattia, locale e/o a distanza, ed alla valutazione degli effetti collaterali dei trattamenti.

### DIAGNOSI DI RIPRESA DI MALATTIA:

- **visita medica**
  - ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni
  - ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni
  - annuale in seguito
  
- **mammografia a cadenza annuale associata ad ecografia mammaria ( la prima mammografia deve essere richiesta ad almeno sei mesi dal termine del trattamento RT )**
  
- **RM in casi selezionati**
  
- **Esami strumentali e di laboratorio finalizzati alla diagnosi di malattia a distanza da richiedere in presenza di sintomatologia specifica.**

### VALUTAZIONE DEGLI ESITI E DEGLI EFFETTI COLLATERALI:

La visita medica sarà focalizzata alla ricerca di segni e/o sintomi da correlare agli eventuali effetti collaterali del trattamento radioterapico.

Nelle pazienti sottoposte a trattamento conservativo particolare attenzione sarà rivolta alla valutazione cosmetica, registrando e classificando la comparsa e l'entità degli esiti della radioterapia a livello della mammella trattata.

### Radioterapia nel Carcinoma Mammario Metastatico

La Radioterapia svolge un ruolo fondamentale nel trattamento sintomatico delle localizzazioni metastatiche scheletriche, linfonodali e viscerali. Le indicazioni principali al trattamento sono costituite dal:

- Dolore
- Rischio di fratture patologiche
- Compressioni midollari
- Compressioni della vena cava superiore
- Presenza di metastasi cerebrali ( Whole Brain Radiotherapy o trattamenti stereotassici )

L'inizio del trattamento avviene il prima possibile dal momento della visita (entro 7-10 giorni ) ed entro un massimo di 2 giorni nelle situazioni di emergenza.

## 9. Terapia Medica

### Trattamento neoadiuvante

Il trattamento chemioterapico preoperatorio viene preso in considerazione nei casi di tumore localmente avanzato o biologicamente aggressivo (tumori triple negative o HER-2 positivi). Così come nei tumori non è operabili. In sede di valutazione multidisciplinare viene decisa la necessità di ulteriori indagini (e.g. indicazione a RM se sospetto di malattia multicentrica). Sempre in questa sede viene deciso se eseguire la ricerca del linfonodo sentinella o lo svuotamento ascellare.

Per i pazienti candidabili a terapia neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella può essere eseguita in caso di negatività clinica e strumentale (ecografica) del cavo ascellare. La biopsia del linfonodo sentinella può essere eseguita prima della terapia neoadiuvante o al momento della chirurgia definitiva. Ogni centro deve però esplicitare la strategia relativa al momento di esecuzione del linfonodo sentinella. In caso di sospetto clinico e/o strumentale si deve procedere ad accertamento citologico/istologico del linfonodo. In caso di positività va sempre eseguita la dissezione ascellare al termine del programma neoadiuvante. Sia per i pazienti sottoposti a chirurgia in prima battuta sia per i pazienti che hanno intrapreso terapia neoadiuvante seguita da chirurgia il caso deve essere nuovamente discusso al meeting interdisciplinare dopo l'intervento.

In caso di terapia neoadiuvante, è consigliabile effettuare tutta la chemioterapia prima dell'intervento. Per le neoplasie HER2 positive si raccomanda l'uso di chemioterapia in combinazione a farmaci anti-HER-2. Nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante, prima dell'inizio del trattamento, deve essere valutata la possibilità di posizionare un repere che consenta di localizzare la sede della malattia. Tale procedura risulta di fondamentale importanza nei casi in cui ci sia una risposta completa al trattamento; la presenza del repere infatti consente di stabilire con precisione la sede della lesione durante le procedure di localizzazione pre-chirurgica.

Il monitoraggio della risposta a terapia neoadiuvante si effettua con l'esame obiettivo, effettuato ad ogni ciclo. Le pazienti, inoltre, effettuano una RMN mammaria ogni due cicli per la corretta monitorizzazione della risposta al trattamento.

Al completamento del programma di terapia neoadiuvante in sede multidisciplinare viene valutata la risposta clinico-strumentale e si discute l'approccio chirurgico più adeguato e le eventuali procedure ricostruttive. Nelle pazienti in cui è stata posta l'indicazione a eseguire test genetico per mutazione BRCA, l'esito del test deve essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.

Prima dell'intervento viene effettuata una rivalutazione dello stato di malattia mediante TC TB. Inoltre, vengono effettuati: ECG, routine ematochimica, visita anestesologica e visita chirurgica ed eventuale consulenza oncoplastica nei casi di interventi demolitivi. Una chirurgia di tipo conservativo deve essere preferita ogniqualvolta ve ne sia l'indicazione clinica. La ricerca del linfonodo sentinella viene fatta prescindendo dal tipo di intervento. Viene generalmente eseguita contestualmente all'intervento (unico tempo chirurgico). Le procedure associate sono: linfoscintigrafia, biopsia del linfonodo sentinella, esame istologico secondo protocolli condivisi. In caso di più di una micrometastasi, la decisione se procedere alla dissezione ascellare va discussa caso per caso tenendo conto anche delle caratteristiche biologiche della neoplasia. In caso di lesione in situ la ricerca del linfonodo è raccomandato solo in casi ad alto rischio o quando la paziente è candidata a mastectomia. Alle pazienti deve essere garantito un approccio integrato fra Chirurgo Oncologo e Chirurgo Plastico in modo da offrire il trattamento chirurgico più adeguato.

### Terapia adiuvante

I criteri di massima di indicazione al trattamento sono di tipo clinico, biologico e patologico: età, stadio TNM, presenza di recettori ormonali, HER2, grading, KI67, istotipo e, qualora disponibili, i profili di espressione genica.

Per terapie adiuvanti si intendono chemioterapia, ormonoterapia, terapia a bersaglio molecolare o la combinazione di queste terapie. Si rivalutano gli aspetti legati alla preservazione della fertilità e alle eventuali implicazioni della valutazione oncogenetica, se eseguita. Per quanto riguarda la scelta della chemioterapia, sono numerose le opzioni terapeutiche di dimostrata efficacia nell'ambito degli studi clinici e condivisi dalle società scientifiche ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) Se indicazione chemioterapia + ormonoterapia, quest'ultima viene generalmente iniziata al completamento della chemioterapia. In donne in pre-menopausa le possibili raccomandazioni includono: tamoxifene +/- LH-RH analogo per 5 anni, o LH-RH analogo + inibitore dell'aromatasi per 5 anni (in base al rischio e al profilo di tossicità). La sospensione dell'LHRH analogo e il mantenimento del tamoxifene/IA deve essere valutato in base ai fattori rischio fino al decimo anno di terapia. In post-menopausa le opzioni includono: inibitore dell'aromatasi per 5 anni oppure tamoxifene per 2 o 3 anni seguito da inibitore dell'aromatasi. In pazienti a basso rischio o con controindicazioni di ordine clinico (es osteoporosi), tamoxifene per 5 anni rappresenta comunque una valida alternativa. Nelle donne ad elevato rischio si può considerare tamoxifene per 10 anni (se ancora in premenopausa dopo 5 anni di tamoxifene) oppure 5 anni di tamoxifene seguiti da 5 anni di inibitore dell'aromatasi (se post-menopausa dopo i 5 anni di tamoxifene).

#### **Follow- up**

Il follow-up è finalizzato alla diagnosi di ripresa della malattia, alla valutazione degli esiti e degli effetti collaterali dei farmaci e all'educazione a corretti stili di vita. Consiste nella valutazione clinica (ogni 3-4 mesi al primo anno, poi ogni 6-12 mesi) e nella mammografia con ecografia bilaterale e eco ascellare (annuale). L'utilizzo dei marcatori e di altri esami stadiativi va riservato esclusivamente nei casi ad elevato rischio di ricaduta. La paziente viene seguita dallo specialista fino al termine dell'ormonoterapia. Durante questo periodo sarà a cura dello specialista programmare gli esami più idonei al monitoraggio di possibili eventi avversi (ecocardiografia, densitometria ossea, visita ginecologica con eventuale ecografia TV). Dopo cinque anni, o comunque a completamento del programma di terapia ormonale adiuvante, il follow-up sarà proseguito dal MMG. Per le pazienti con diagnosi di DCIS, il follow-up consiste generalmente in esame clinico-strumentale delle mammelle a cadenza annuale.

#### **Terapia della malattia metastatica**

In pazienti con recidiva di malattia si discute in sede multidisciplinare il percorso terapeutico più opportuno e la necessità di approcci specifici a seconda della sede di metastasi. In caso di presenza di metastasi scheletriche si procede ad una valutazione multidisciplinare che coinvolge oncologo, ortopedico, radiologo, fisiatra e radioterapista, e si valuta l'indicazione a terapia farmacologica specifica (bisfosfonati, denosumab) oltre che trattamenti radioterapici, di chirurgia ortopedica e riabilitativi. In pazienti con ripresa di malattia a livello del SNC è opportuna valutazione congiunta con neurochirurgo/radioterapista per decidere il programma di trattamento locale (radioterapia, radioterapia stereotassica, chirurgia). Se recidiva loco-regionale è opportuno coinvolgere il chirurgo senologo, il chirurgo plastico e il radioterapista. In caso di malattia oligometastatica viscerale, si valuterà l'indicazione ad approccio volto alla radicalizzazione di malattia, in associazione al trattamento sistemico coinvolgendo i chirurghi di riferimento (chirurghi toracici, chirurghi generali). La scelta della terapia medica tiene conto di:

- Caratteristiche biologiche,
- PS delle pazienti,
- Sede ed estensione delle metastasi (in particolare presenza di metastasi viscerali o metastasi ossee sintomatiche),
- Intervallo libero da malattia,
- Pregressa terapia adiuvante.

Per la scelta del trattamento medico e per le linee di sequenza dei trattamenti si fa riferimento alla Linea Guida AIOM.

I pazienti che accedono all'ambulatorio di oncologia che hanno necessità di effettuare stadiazione di malattia per terapia neoadiuvante/adiuvante o che durante il follow up hanno riscontro di ripresa di malattia possono accedere presso l'ambulatorio di Oncologia Medica ( PAC n. 174) il giovedì 9.30-13.00, piano 4, torre 6, percorso arancio prenotabile mediante Recup con modalità esclusiva.

### **Allegato 3: elenco degli schemi di polichemioterapia adottati presso l'UOSD di Oncologia Medica.**

#### **Casi particolari**

**Cancro della mammella nell'uomo:** non è previsto screening e in caso di malattia bisogna eseguire test genetico. La procedura diagnostico-terapeutica è rappresentata dall'ecografia. Accrescono le probabilità di ammalarsi anche alcune sindromi congenite, per fortuna rare, come quella di Klinefelter. Uomini con una elevata familiarità per cancro del seno (con nonne, madre e sorelle colpite) dovrebbero considerarsi a rischio e chiedere a un medico esperto se è il caso di fare un'analisi genetica. In caso di positività per BRCA2 si può decidere di stabilire un programma di controlli non dissimile da quello femminile. La mammografia viene effettuata (così come l'ecografia) in tutti i casi in cui si sospetta che qualcosa non vada, come quando la mammella si ingrandisce (nella cosiddetta ginecomastia) oppure quando si formano delle eruzioni cutanee, simili a eczemi, che interessano la zona del capezzolo e dell'areola. Quest'ultima manifestazione può essere il segnale di un morbo di Paget, un tumore duttale (cioè della componente dei dotti che, insieme allo stroma, o tessuto pieno, costituisce la struttura della ghiandola) come nelle donne. Variazioni di volume, specie se asimmetriche, o di struttura della zona mammaria o della pelle sovrastante meritano una visita di controllo, così come ulcerazioni o perdite di liquido o siero dal capezzolo. Il percorso da seguire non è dissimile da quello femminile.

**Gravidanza:** in questo caso nel team multidisciplinare sono coinvolti un neonatologo e un perinatologo. In base al principio ALARA AsLowAsReasonablyAchievable" (il più basso ragionevolmente raggiungibile), si può eseguire la mammografia e gli ultrasuoni per la diagnosi locoregionale, in caso di metastasi sospette o malattia localmente avanzata, lastra del torace, ecografia epatica e scintigrafia ossea. RMN e FDG-PET CT non sono raccomandate. La citologia e l'istologia sono contemplabili come il trattamento considerando lo stadio e la gravidanza. Si possono eseguire BCT e mastectomia, procedura per il SN, radioterapia calcolando la dose fetale e i rischi e applicando misure di sicurezza per l'utero, chemioterapia al terzo mese evitando il metotrexate ed evitandola al 35° mese di gravidanza per neutropenia e tossicità. La terapia di supporto si esegue con metilprednisolone e idrocortisone. Nella terapia ormonale il tamoxifene e LHRH sono controindicati. Il trastuzumab è controindicato. La gravidanza può avvenire anche dopo il trattamento ma non durante uso di tamoxifene.

## **10. MONITORAGGIO, RIABILITAZIONE E CONTROLLO-TERAPIA DEL DOLORE**

### **Monitoraggio**

L'assistenza postoperatoria viene impostata su misura per ogni paziente, coinvolgendo anche il medico di famiglia del paziente stesso, tenendo sempre presente chi è il punto di riferimento che coordina tutte le fasi dell'assistenza, deciso dal team multidisciplinare. Rientra in questa fase anche la pratica amministrativa relativa all'assenzione dal ticket, comunicazione dell'esame istologico ed eventuale terapia adiuvante (chemioterapia a 6 settimane da quella chirurgica e radioterapia <90 gg) e/o chirurgia ricostruttiva-plastica. Nello specifico, pazienti trattate con la sola chirurgia sono monitorate dal chirurgo stesso o dall'infermiere professionale (medicazione/visita di controllo), pazienti trattate con chirurgia e radioterapia sono monitorate dal chirurgo o dal radioterapista-oncologo, pazienti trattate con chemioterapia o terapia ormonale dall'oncologo o da un infermiere professionale, pazienti trattate con HER-2 sono monitorate preferibilmente dall'oncologo, pazienti trattate con mutazione del gene BRCA 1-2 infine, sono monitorate da professionisti nel campo dei tumori ereditari. In caso di lesioni cutanee relative a tossicità o complicanze da terapie mediche/radioterapiche/chirurgiche, le pazienti vengono valutate presso l'ambulatorio di dermatologia, referente Prof.

L. Bianchi, situato presso piano secondo linea 3, stanza 8, percorso Mercoledì ore 11-13 previa prenotazione su ADT-web per i pazienti ricoverati o prenotazione da Agenda Recup interna.

### **Centro d'ascolto e Supporto psicologico per le donne affette da Carcinoma mammario**

**Il Servizio offre un percorso di ascolto e percorsi di cura centrati sulle diverse situazioni cliniche delle singole pazienti affette da neoplasia della mammella:**

- Supporto psicologico alla diagnosi
- Supporto psicologico di preparazione e successivo all'intervento chirurgico
- Screening per il rischio psicopatologico
- Profilassi delle situazioni a rischio psicopatologico
- Trattamento dei disturbi psichiatrici in comorbidità con la malattia neoplastica: affettivi (ansia e depressione) e dello spettro post-traumatico (Disturbo Post-Traumatico da Stress, Disturbi Dissociativi):
  1. Trattamento farmacologico
  2. Colloqui di sostegno
  3. EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing)
  4. Interventi riabilitativi in Stanza Multisensoriale

La prestazione verranno effettuate dalla Prof.ssa Cinzia Niolu, presso la stanza 69, torre 8 piano 0 percorso rosa, modulo Sud, il mercoledì dalle ore 1400-16.00.

### **Riabilitazione e fisioterapista**

Il trattamento riabilitativo consiste nel recupero funzionale dell'arto in caso di dissezione ascellare e linfedema e controllo del dolore tramite valutazione fisiatrica, previa prenotazione su ADT-web per le pazineti sottoposte a chirurgia maggiore mammaria ed ascellare.

### **Dolore**

Il servizio di terapia del dolore si rivolge ai pazienti con dolore acuto e cronico causato da differenti patologie del sistema nervoso, vascolare, muscolo-scheletrico e viscerale nonché da lesioni neoplastiche. L'attività ambulatoriale e in regime di day hospital è pertanto sia diagnostica (individuazione dei meccanismi del dolore), che terapeutica, medica e chirurgica, e di ricerca scientifica.

L'utilizzo di tecnologie e strumentazioni all'avanguardia permette la valutazione ed il trattamento del dolore cronico oncologico e non e del dolore post operatorio delle seguenti tipologie di dolore:

- oncologico;
- neuropatico (post-erpetico, trigeminale, radicolopatie da compressione, FBSS, diabetico, etc);
- cronico-benigno intrattabile;
- facciale atipico;
- acuto post-operatorio Acute Pain Service (APS).

**Apparecchiature/Tecnologie utilizzate presso il Servizio di Terapia del dolore**

Scrambler Therapy (ST 5) nasce da un'idea e dalla ricerca del Prof. Giuseppe Marineo (depositata con brevetto internazionale) ed è stata sperimentata dal Prof. Alessandro Sabato e di suoi collaboratori presso l'Università degli studi di Roma Tor Vergata, negli anni '90. E' un dispositivo elettromedicale sviluppato per il controllo del dolore neuropatico annullandone la percezione in tempo reale, non "bloccando" l'informazione algica, ma sostituendola con un'altra compatibile di non dolore. La ST sovverte completamente il concetto della stimolazione elettrica nervosa: essa infatti non crea un'interferenza nella trasmissione dell'impulso nervoso dalla periferia al SNC, ma usa le fibre nervose come mezzo passivo per inviare un messaggio di normalità al SNC

- Terapia Segnali Pulsanti (PST): per trattamento artrosi e osteoporosi
- Neuromodulazione per cutanea
- Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of radiation) Terapia Antalgica
- TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator)
- Quantitative Sensory Testing per lo studio delle fibre nervose Adelta e C
- LEP (Potenziali Evocati Laser)
- Terapia del Dolore e Cure Palliative
- PICC (Peripheral Intravenous Central Catheter) TEAM: che consiste nel collegare l'infermiere professionale e l'anestesista/terapista del dolore in un percorso assistenziale al fine di creare un servizio efficace ed efficiente per le cure e la gestione del dolore cronico non oncologico severo e del dolore oncologico in ospedale e sul territorio.
- Lawrence PhyBach Terapy : un sistema di modulazione transcutanea che si propone, con un valido ed innovativo approccio, nella cura di patologie e complicanze a carico del sistema del sistema nervoso periferico, vascolare e dell'apparato locomotore e tegumentario.

La richiesta di terapia del dolore postoperatorio o palliativa va sempre attentamente valutata e adeguatamente risolta tramite farmaci e specialisti nel campo qualora fosse necessaria previa prenotazione su ADT-web per i pazienti ricoverati o prenotazione da Agenda Recup interna.

Le prestazioni possono essere effettuati presso l'ambulatorio di terapia del dolore, piano secondo linea 3, dal lunedì al venerdì dalle 08.30 alle 19.30. Contatti: Prof. M. Dauri, 06.2090.0638; ospedalesenzadolore@ptvonline.it.

### **Nutrizione e nutrizionista**

Molti di questi studi hanno inoltre evidenziato un rischio associato ad alti livelli serici di insulina e di fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I), che coopera con gli estrogeni nello stimolare la proliferazione delle cellule epiteliali mammarie. L'obesità addominale, elevati livelli di glucosio nel sangue, elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di HDL, l'ipertensione e la sindrome metabolica nel suo complesso sono associati a un maggior rischio di tumore della mammella nelle donne in post-menopausa. È stato dimostrato, infatti, che i livelli di ormoni sessuali sono influenzati dalla massa di tessuto adiposo soprattutto addominale (dove sono sintetizzati sia androgeni sia estrogeni), dall'attività fisica (che migliora la sensibilità insulinica) e dalla dieta. previa prenotazione su ADT-web per i pazienti ricoverati o prenotazione da Agenda Recup interna.

Le prestazioni possono essere effettuati presso l'ambulatorio di Nutrizione clinica, piano secondo linea 3 azzurra, settore C, stanza 4 dal lunedì al venerdì dalle 08.30 alle 13. Contatti: 06.2090.0254. I medici referenti son la Dott.ssa Carvelli e il Dott. Romano.



# Fondazione Policlinico Tor Vergata

**Responsabile Aziendale Centro Senologia:**

**Prof. Giuseppe Petrella**

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

Pag. 36 di 39

## 11 FOLLOW-UP

Il follow-up è il programma di sorveglianza di eventuali recidive omo e controlaterali, eseguito essenzialmente dall'oncologo con controlli a 3-6 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi fino al termine della terapia ormonale adiuvante. con mammografia ed ecografia mammaria annuale, esami ematochimici e marker tumorali. Qualora necessario, si eseguono anche scintigrafia ossea, lastra del torace ed ecografia epatica. Qualora gli esami di I livello risultano dubbi si ricorre ad esami diagnostici di II livello (TC TB, RMN, PET-TC). Per pazienti in trattamento con tamoxifene, si esegue una visita ginecologica con ecografia transvaginale a cadenza annuale. In pazienti in menopausa in trattamento con inibitore dell'aromatasi è consigliabile una valutazione della densità ossea annuale ed eventuale terapia con vitamina D.

Il paziente può accedere al Follow-up attraverso le **visite di controllo presso Ambulatorio di Oncologia:** situato al 4 piano modulo Est Torre 6, Lunedì dalle ore 15 alla 18, martedì dalle 10.00 alle 13.00 e dalle 15.00 alle 18.00; giovedì dalle 15.00 alle 18.00.

Il Follow up viene effettuato anche dalla Radioterapia (vedi sopra) per valutare le tossicità a lungo termine del trattamento radiante.

Le pazienti, inoltre, con cadenza annuale effettuano visita chirurgica senologica e di chirurgia plastica per una rivalutazione anche del risultato estetico-ricostruttivo.

## 12. ASSISTENZA TERRITORIALE

Il medico che effettua la diagnosi deve rilasciare, alla paziente, un certificato con l'esame istologico ai fini dell'esenzione per patologia con codice 048. La paziente andrà presso il distretto territorialmente competente della propria ASL di residenza per avere il tesserino d'esenzione che dovrà poi essere mostrato al medico di famiglia, al fine di inserire codice esenzione sulle impegnative.

Se la paziente è in una condizione clinica avanzata si devono attivare le Cure Palliative sia domiciliari che in Hospice. Per fare ciò è necessario rivolgersi al proprio medico di famiglia oppure attraverso l'ospedale al termine del ricovero.

## 13 INDICATORI

Hanno lo scopo di valutare ed implementare il PDTA e andranno verificati periodicamente.

### GENERALI

- frequenza degli incontri del team multidisciplinare 1 a settimana,
- nuove pazienti/aa >150,
- tempo per accertamento diagnostico tra primo accesso e comunicazione della diagnosi <15 gg,
- intervallo tra diagnosi e intervento chirurgico tra i 21 e 30 gg,
- tempo di attesa del referto istologico completo <20 gg,
- intervallo tra diagnosi e terapia medica primaria <20 gg,
- intervallo tra intervento chirurgico e terapia adiuvante < 6 settimane,
- intervallo tra intervento chirurgico conservativo e radioterapia <90 gg,
- intervallo tra chemioterapia e radioterapia <40 gg,
- pazienti perse al follow-up dei primi 5 aa <5%.

## PERFORMANCE CLINICA

- pazienti sottoposte preoperatoriamente ad approfondimento triplo test >90%,
- diagnosi preoperatoria di carcinoma sul totale dei carcinomi operati >70%,
- concordanza tra diagnosi citologica preoperatoria e istologica definitiva,
- Rx del pezzo operatorio dopo exeresi di lesioni non palpabili >95%,
- non esecuzione di istologico intraoperatorio per lesioni di diametro inferiore a 5 mm >99%,
- intervento chirurgico conservativo in pT1 >85%,
- pezzo operatorio giunto orientato al patologo >99%,
- pezzo operatorio non aperto dal chirurgo >95%,
- margini indenni >2mm all'intervento chirurgico definitivo >95%,
- clip al titanio sul letto tumorale dopo intervento conservativo >95%,
- numero di linfonodi ascellari asportati >10 >95%,
- non dissezione ascellare nei carcinomi duttali in situ escluso il sentinella quando indicato >95%,
- tasso di identificazione del linfonodo sentinella >90%,
- pazienti sottoposte a dissezione del cavo ascellare con reintervento in 30 gg/ totale delle pazienti sottoposte a reintervento con dissezione del cavo ascellare,
- pazienti con cancro a recettori ormonali positivi non a rischio di recidiva a cui viene prescritta terapia ormonale adiuvante per 5 aa >80%,
- pazienti non ormono-responsivi a cui viene proposto trattamento chemioterapico adiuvante >80%
- pazienti con tumori unicentrici superiori a 3cm che ricevono neoadiuvante >70%,
- impiego di schemi con antracicline nelle pazienti sottoposte a CHT adiuvante >55%,
- pazienti sottoposte a follow-up con esami di non documentata utilità ?

## ESITO

- recidive intramammarie dopo chirurgia conservativa <5% 5aa,
- intervallo libero da malattia per stadio,
- sopravvivenza globale per stadio.

## INFERMIERISTICI

- o numero totale dei questionari hospital anxiety and depression scale consegnati a pazienti con diagnosi certa di cancro, in fase pre e postoperatoria valutati dallo psicologo/numero totale dei questionari a pazienti con diagnosi di malattia metastatica

## SODDISFAZIONE DEI PAZIENTI

- o tramite questionari somministrati riguardanti:
- o livello di accoglienza e presa in carico
- o chiarezza delle informazioni sulla diagnosi, terapia in ogni sua fase ,
- o rapporto rischio/beneficio
- o qualità del supporto umano, psicologico e professionale
- o proposta di essere seguiti in centri alternativi per ragioni di opportunità geografica qualità

## 14 PROGETTI DI RICERCA

1. "One Time Projection -- OTP, Analisi comparativa della ricostruzione mammaria in un unico tempo con l'utilizzo delle mesh biologiche vs la ricostruzione standard in due tempi, senza utilizzo delle mesh, nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a mastectomia". Responsabile: Prof. Giuseppe Petrella, Prof Oreste Buonomo, Dott. Dimitrios Varvaras. (Studio Finanziato).
2. "Strategie operative radioguidate nello staging linfonodale delle neoplasie mammarie, implicazioni diagnostiche e qualità di vita". Progetto in collaborazione con Ministero della Salute. Responsabile Prof. Oreste Buonomo, dr. Paolo Orsaria, dr. Alessandro Chiaravallotti, prof.ssa Elena Bonanno, dr. Gianluca Vanni, dr.ssa Michela Biancolella, prof. Leonardo Palombi, prof. Giuseppe Petrella, Prof. Orazio Schillaci. (Studio Finanziato).
3. "Analisi comparativa tra la ricostruzione mammaria in unico tempo con l'utilizzo di mesh sintetiche (assorbibili e non assorbibili) e la ricostruzione tradizionale in due tempi" Progetto in collaborazione con Ministero della Salute. Responsabile Prof. Oreste Buonomo, Prof. Giuseppe Petrella, Dott. Dimitrios Varvaras, Dott. Paolo Orsaria, Dott.ssa Carmela De Luca, Dott. Gianluca Vanni, Dott. Mauro Montuori, Dott. Vinicio De Felice. (Studio Finanziato).
4. "Role of FMRP in circulating tumor breast cancer cells". Responsabile Prof Leonardo Palombi, Prof. Augusto Orlandi, Prof. Oreste Buonomo, Prof. ssa Claudia Bagni. (Studio Finanziato).
5. Multicenter, interventional, single-arm, phase IV study evaluating tolerability of Eribulin and its relationship with a set of polymorphisms in an unselected population of female patients with metastatic breast cancer .PAINTER trial. Responsabile Prof. Mario Roselli, Dott.ssa Ilaria Portarena. (Studio Finanziato).
6. Prospective, observational disease based non-interventional study of patients with post-menopausal HR+, HER2- metastatic breast cancer. Responsabile Prof. Mario Roselli, Dott.ssa Ilaria Portarena. (Studio Finanziato).

7. Studio di correlazione fra le modificazioni dei marker di riserva ovarica e sviluppo di insufficienza ovarica primaria in pazienti affette da carcinoma mammario che necessitano di trattamento polichemioterapico con finalità neo-/adiuvante". Responsabile Prof. Mario Roselli, Dott. Francesco Torino. (Studio Finanziato).
8. Trattamento ipertermico associato a chemioterapia standard primaria e radioterapia postoperatoria in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato con o senza iperespressione o amplificazione di HER2. Responsabile Prof. Mario Roselli, Dott.ssa Ilaria Portarena. Progetto in collaborazione con Dipartimento di Radioterapia Ospedale Universitario di Verona, Responsabile: Dott. S. Maluta; Dipartimento di Radioterapia, Ospedale Sant'Andrea, Roma, Responsabile: Prof. R. Maurici Enrici. (Studio Spontaneo).
9. Ipofrazioneamento del carcinoma mammario nella donna anziana. Prof. Riccardo Santoni, Dott.ssa Rosaria Barbarino, Dott.ssa Luna Di Murro. (Studio Spontaneo).
10. Ruolo predittivo della hs-cTnT (troponina cardiaca T ad alta sensibilità) e della hs-CRP (Proteina C Reattiva ad alta sensibilità) di rischio cardiologico in pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale di malattia e sottoposte a trattamento radioterapico postoperatorio sulla ghiandola mammaria residua di sinistra". STUDIO PILOTA. Prof. Riccardo Santoni, Dott.ssa Luna Di Murro, Dott.ssa Rosaria Barbarino. (Studio Spontaneo).
11. Fairest RT Valutazione dell'efficacia, sicurezza e tollerabilità in Radioterapia. Studio multicentrico. Prof. R. Santoni. (Studio Spontaneo).
12. Valutazione dosimetrica delle coronarie con differenti tecniche a confronto in pazienti sottoposte a trattamento radioterapico postoperatorio della mammella sinistra. Prof. Riccardo Santoni, Dott.ssa Rosaria Barbarino, Dott.ssa Luna Di Murro, Dott. Gianluca Ingrosso. (Studio Spontaneo).
13. Identificazione di marcatori genetici in grado di fornire indicazioni sulla suscettibilità individuale alla radiosensibilità. Prof. O.C. Buonomo, Prof. G. Novelli, Dott.ssa M. Biancolella
14. Neoplasia della mammella: facilitazione e valutazione di qualità del reinserimento lavorativo dopo trattamento – analisi dei fattori di rischio lavoro-correlati. Responsabile: Prof. Andrea Magrini. Gruppo di Lavoro: Dott.ssa Alessandra Luciano, Dott. Gennaro Cerone, Dott. Paolo Orsaria, Dott.ssa Ilaria Portarena.
15. Lo strumento della medicina narrativa applicato al PDTA mammella del Policlinico Tor Vergata: gestione del rischio ed umanizzazione delle cure. Dott.ssa A. Guerrieri, Dott.ssa B. Passini.



## **Fondazione Policlinico Tor Vergata**

***Responsabile Aziendale Centro Senologia:***

***Prof. Giuseppe Petrella***

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

# ***Allegato 1***

## SCHEMA ANAMNISTICA TUMORE EREDO-FAMILIARE MAMMELLA

nome/cognome \_\_\_\_\_ sesso \_\_\_\_\_  
 data e luogo di nascita \_\_\_\_\_  
 telefono/mail \_\_\_\_\_  
 indirizzo \_\_\_\_\_

ANAMNESI PERSONALE		
Età di insorgenza		
Gruppo etnico di appartenenza : EbreiAshkenazi <input type="checkbox"/>	Caucasico <input type="checkbox"/> Ispanico <input type="checkbox"/>	Africano <input type="checkbox"/> Asiatico <input type="checkbox"/>
Difetti associati alla nascita	Si	No
Tumore mammella bilaterale  metacrono <input type="checkbox"/> età ____ sincrono <input type="checkbox"/> età ____		
Presenza di altri tumori  tumore ovarico <input type="checkbox"/> altro <input type="checkbox"/>		
Immunoistochimica ER ____ PR ____ HER2 ____ Ki67 ____		
Obesità		
Età menarca		
Età menopausa		
Assunzione di ormoni		
ANAMNESI FAMILIARE	SI	NO
Ricorrenza familiare paterna o materna		
Grado di consanguineità / Numero casi Primo grado <input type="checkbox"/> N° ____ Terzo grado <input type="checkbox"/> N° ____ Secondo grado <input type="checkbox"/> N° ____ Quarto grado <input type="checkbox"/> N° ____		
Sede del tumore  mammella <input type="checkbox"/> ovaio <input type="checkbox"/> altro <input type="checkbox"/>		
Tumore mammario maschile		
Mutazione familiare nota per BRCA1- BRCA2		



# **Fondazione Policlinico Tor Vergata**

***Responsabile Aziendale Centro Senologia:***

***Prof. Giuseppe Petrella***

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

## ***Allegato 2***

SCHEDA INFORMATIVA

ANALISI MOLECOLARE DEI GENI BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, TP53, CHEK2

La presente Scheda Informativa intende fornire informazioni concernenti l'analisi molecolare suggerita durante la consulenza genetica pre-test nei casi identificati di predisposizione oncologica eredo-costituzionale per carcinoma mammario e/o ovarico nonché informazioni relative alle metodiche in uso in laboratorio in termini di specificità e sensibilità.

**Razionale del test e significato test**

Il 7% circa dei tumori della mammella e/o dell'ovaio riconosce una predisposizione genetica costituzionale ovvero è riconducibile alla presenza nel DNA costituzionale di specifiche varianti patogenetiche associate ad una più alta suscettibilità rispetto alla popolazione generale a sviluppare carcinoma mammario e/o ovarico, in termini di precocità di insorgenza della patologia neoplastica, ripetizione e gravità del quadro clinico.

Il significato del test molecolare è definito come predittivo di rischio.

Lo scopo è verificare se nell'ambito dei geni proposti è possibile meglio definire il rischio associato alla predisposizione allo sviluppo di patologie oncologiche su base eredo-costituzionale.

**Geni Analizzati:**

- **BRCA1 (\*113705), BRCA2 (\*600185):** geni codificanti proteine coinvolte nei processi di riparazione del DNA frequentemente trovati associati ad aumentata predisposizione allo sviluppo di tumori della mammella/ovaio rispetto all'incidenza nella popolazione generale.
- **ATM (\*607585):** gene codificante una proteina attiva nei processi di riparazione del DNA e/o nel controllo del ciclo cellulare. Individui eterozigoti hanno un rischio di circa 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un carcinoma mammario ed una maggiore predisposizione allo sviluppo di tumori ematologici rispetto ai dati epidemiologici.
- **PALB2 (\*610355):** gene le cui mutazioni sono associate ad aumentata suscettibilità per carcinoma

mammario e pancreatico.

- **TP53 (\*191170)**: gene responsabile di alcune forme di predisposizione al tumore della mammella. E' noto da tempo per essere associato alla predisposizione a diversi tipi di tumori, in particolare sarcomi dei tessuti molli, tumori della corteccia surrenale, tumori cerebrali, leucemie/linfomi.

- **CHEK2 (\*604373)**: gene codificante per una protein-chinasi attiva in risposta ad un danno nel DNA. Mutazioni in questo gene risultano associate ad un'umentata suscettibilità allo sviluppo di neoplasie di mammella, colon-retto, prostata, osso (osteosarcoma) rispetto all'incidenza riscontrata nella popolazione generale.

In sede di consulenza genetica, il Medico Genetista valuterà in base all'anamnesi personale e familiare del probando,

, se eseguire analisi molecolare dei soli geni *BRCA1* e *BRCA2* o di tutti e sei geni sopra elencati.

Per eseguire questa analisi molecolare è necessario un prelievo di 5-10 ml di sangue venoso periferico (non è necessario il digiuno) da cui sarà estratto il DNA genomico. La regione codificante e le giunzioni esone/introne dei geni sopra elencati saranno analizzate mediante sequenziamento Next Generation Sequencing (NGS) su piattaforma ION-PGM secondo le specifiche tecniche riportate nel referto di laboratorio.

Qualora fosse stato già eseguito un test molecolare e fosse stata identificata una variante patogenetica o probabilmente patogenetica in un Suo familiare che ha sviluppato una neoplasia della mammella e/o dell'ovaio sarà eseguita l'analisi molecolare per la ricerca della sola variante genica precedentemente identificata e segregante nella famiglia.

Non è raccomandato eseguire l'analisi molecolare nei minorenni a rischio.

### **Come viene interpretato il test NGS**

Possibili risultati del test genetico:

1. Identificazione di una variante. La definizione della variante osservata viene effettuata secondo standard internazionali (schema IARC/ACMG-AMP). La classificazione prevede le seguenti 5 classi:

- Patogenetica (causativa; classe 5)
- Probabilmente patogenetica (classe 4)

- Di incerto significato clinico (“Variant of uncertain significance” - “VUS”; classe 3)
- Probabilmente benigna (classe 2)
- Benigna (classe 1)

Per *Patogenetica* si intende una variante associata ad un rischio aumentato di neoplasia, rispetto a quello della popolazione generale, descritto per i singoli geni dalla letteratura internazionale specifica di riferimento, tale da modificare in maniera significativa i percorsi di prevenzione primaria e secondaria per i soggetti geneticamente predisposti allo sviluppo di tumori.

Per *Probabilmente patogenetica* si intende una variante che può essere riclassificata sulla base di nuova evidenza. La soglia di probabilità per definire una variante probabilmente patogenetica è stata arbitrariamente stabilita (es. 90% per ACMGG-AMP, 95% per ENIGMA per geni BRCA).

Per *Probabilmente benigna e Benigna* si intendono varianti per le quali non esistono prove che determinino un aumento del rischio oncologico.

Solo in caso di identificazione di una variante patogenetica o probabilmente patogenetica (classe 5 o 4) il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo.

2. Non viene identificata nessuna variante. Questo non esclude che la condizione abbia una base ereditaria in quanto potrebbero essere coinvolti altri geni o regioni geniche non analizzati in questo pannello o riarrangiamenti genomici comprese duplicazioni/delezioni di regioni o degli interi geni analizzati. Si fa presente che questo laboratorio procederà al dosaggio semiquantitativo dei soli geni *BRCA1* e *BRCA2* mediante Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Delezioni/duplicazioni in questi due geni rappresentano circa il 10% (GeneReviews) delle mutazioni note.

3. La variante identificata non è associabile con certezza alla condizione (VUS; classe 3). In questo caso l'esecuzione del test in altri familiari potrebbe essere utile a scopo conoscitivo circa il possibile coinvolgimento nell'aumentata suscettibilità oncologica. Il laboratorio si impegna, previo Suo consenso, a rivalutare periodicamente l'eventuale ruolo patogenetico della suddetta VUS, e a ricontattarla nel caso ci siano evidenze in tal senso.

Nel risultato non vengono refertate le varianti riportate come polimorfismi o come prive o di scarsa rilevanza clinica (probabilmente benigna o benigna) sulla base dei dati di letteratura disponibili al

momento dell'emissione del referto e nei seguenti database di riferimento:

BIC-Breast Cancer Information Core (<https://research.nhgri.nih.gov/bic/>)

UMD-Universal Mutation Database (<http://www.umd.be/>)

LOVD-Leiden Open Variation Database (<http://LOVD.nl/>)

ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

IARC (<http://p53.iarc.fr/>)

Formattato: Tedesco  
(Germania)

Codice campo modificato

Formattato: Tedesco  
(Germania)

Formattato: Tedesco  
(Germania)

#### Limiti del test:

- a) I referti dell'analisi molecolare sono generati sulla base delle attuali conoscenze mediche.
- b) Il test NGS ha una "percentuale di copertura" media (percentuale di porzione codificante dei geni analizzata) del 95% (pertanto una variante genetica presente in una regione che non è compresa tra quelle analizzate, non è identificabile dal test).
- c) Il test NGS non rileva varianti genetiche in gran parte delle regioni non codificanti dei geni analizzati, incluse le regioni regolatrici dell'espressione genica.
- d) Il test NGS permette di identificare inserzioni/delezioni di dimensioni <30 nucleotidi e non è validato per identificare riarrangiamenti genomici dei loci analizzati, comprese duplicazioni/delezioni di regioni o degli interi geni analizzati
- e) Non è possibile prevedere a priori il risultato del test NGS né tantomeno quali saranno le implicazioni del risultato in termini personali e familiari. Tale complessità è dovuta al fatto che vengono analizzati molti geni e che possono essere rilevate diverse varianti/mutazioni, ciascuna con le proprie potenziali implicazioni cliniche.
- f) Il risultato negativo non esclude l'esistenza di varianti che conferiscano una maggiore suscettibilità a sviluppare la malattia, presenti su altri geni non indagati da questo test.
- g) L'analisi molecolare può identificare varianti associate alla suscettibilità ad altri tipi di tumori, che saranno riportati nel referto e discusse in sede di consulenza genetica.
- h) Il test MLPA viene eseguita per i soli geni *BRCA1* e *BRCA2*.
- i) Il test MLPA non rileva mutazioni puntiformi, inversioni, traslocazioni bilanciate e cambi del numero di copie di regioni geniche totalmente o parzialmente non coperte dalle sonde.
- j) Il test MLPA può fornire un risultato incorretto per un errore di ibridazione tra una sonda e la sequenza genica dovuto alla presenza in quest'ultima di polimorfismi, mutazioni, piccole delezioni o duplicazioni, per problemi durante il processo di analisi dei dati con algoritmi o software o per una conoscenza insufficiente dell'effetto clinico del riarrangiamento identificato (non tutte le delezioni e le duplicazioni sono patogenetiche).

- k) La ricerca di una mutazione familiare è dipendente dalla metodica utilizzata dal laboratorio per la sua identificazione e dai suoi limiti.
- l) Il test può non dare risultato a causa di problemi tecnici relativi al prelievo di sangue, assenza o scarsità di materiale estratto (DNA).
- m) Sono possibili, sebbene improbabili, errori umani nella manipolazione dei campioni (es. contaminazione di campioni, scambi di campioni).
- n) Ai fini dell'accuratezza della risposta, potrebbe essere necessario ripetere il prelievo di un Suo campione biologico.
- o) Qualora non altrimenti specificato, non è possibile fornire una garanzia assoluta sui tempi di refertazione.

### **Comunicazione dei risultati**

Il risultato dell'analisi molecolare (referto di laboratorio) verrà consegnato al paziente nell'ambito di una consulenza genetica post test, unitamente alla relazione clinica di commento interpretativo redatta dal Medico genetista.

Io sottoscritto \_\_\_\_\_ dichiaro di aver compreso l'informativa e le limitazioni del test.

Firma \_\_\_\_\_

## **Trattamento dei dati personali e genetici**

Secondo il D.Lgs. 30/06/03 n. 196, “Codice in materia di protezione dei dati personali“ e “Autorizzazione al trattamento dei dati genetici - 22 febbraio 2007” del Garante per la protezione dei dati personali.

### Titolari del trattamento e relative finalità

La Fondazione PTV e il Laboratorio di Genetica Medica del Policlinico di Tor Vergata, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, tratteranno i Suoi dati personali, sia di carattere generico (nome, cognome, data di nascita, ecc), sia riguardanti lo stato di salute e definiti dalla normativa “dati sensibili”, in modalità non anonima e soltanto nella misura in cui sono indispensabili per il test genetico eseguito.

Il trattamento dei dati personali e genetici è indispensabile per l’esecuzione dell’analisi molecolare e per la realizzazione della ricerca: il rifiuto di conferirli non consentirà l’effettuazione della tipizzazione e la partecipazione alla ricerca.

Se Lei autorizza la conservazione ed analisi dei Suoi campioni a scopo di ricerca, verranno trattati con la medesima modalità anche i Suoi dati personali raccolti ai fini di tale ricerca e soltanto nella misura in cui sono indispensabili per la realizzazione della ricerca stessa. Ai fini di questa ricerca verranno trattati in modalità non anonima anche i dati genetici, che si originano dall’analisi dei Suoi campioni. Tali dati verranno trattati, soltanto nella misura in cui sono indispensabili, esclusivamente in funzione della realizzazione della ricerca.

Le informazioni mediche e qualsiasi risultato dell’analisi eseguita e della ricerca che La riguardano saranno inseriti in computer e salvati in archivi elettronici. Saranno seguite le normative internazionali per la gestione dei dati tramite computer.

### *Natura dei dati*

I Suoi campioni biologici e i dati che La riguardano (nome, cognome, data e luogo di nascita) verranno raccolti e inviati, in modalità non anonima, al Laboratorio di Genetica Medica del Policlinico di Tor Vergata che, in tale forma, li registrerà, elaborerà e conserverà.

### *Modalità del trattamento*

Solo il personale del Laboratorio di Genetica Medica del Policlinico di Tor Vergata userà i Suoi campioni, e solamente per eseguire l'analisi molecolare sopra descritta. I campioni verranno conservati in maniera sicura fino all'esecuzione del test. Verrà richiesto a tutti coloro che lavoreranno con i Suoi campioni di impegnarsi a mantenere riservate le informazioni relative all'analisi e i Suoi risultati.

Il risultato della tipizzazione dell'analisi molecolare verrà fornito solo a Lei o alle persone da Lei autorizzate per iscritto a ricevere tale risultato in vece Sua.

Se Lei autorizza la conservazione ed analisi dei Suoi campioni a scopo di ricerca, solo personale del Laboratorio di Genetica Medica del Policlinico di Tor Vergata o che lavora con e/o per esso (per esempio altri ricercatori) userà i Suoi campioni, e solamente per gli usi specificati in questo foglio informativo. I campioni verranno conservati in maniera sicura fino al completamento delle attività previste e comunque non oltre 15 anni dalla data del prelievo. Verrà richiesto a tutti coloro che lavoreranno con i Suoi campioni di impegnarsi a mantenere riservate le informazioni della ricerca e i Suoi risultati.

Se da questa ricerca emergeranno informazioni che siano utili per la Sua salute, Lei verrà contattato e potrà scegliere se conoscere o meno tali risultati.

I Suoi risultati della ricerca che, al tempo della ricerca, non siano utili per il Suo trattamento medico non saranno forniti a nessuno (per esempio ad assicuratori, datori di lavoro, medico di base e componenti della sua famiglia) in nessuna circostanza, a meno che non sia richiesto dalla Legge. Lei potrà avere questi risultati, anche se non utili, facendone richiesta al Suo medico.

I risultati della ricerca potranno essere divulgati, solo in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici.

### *Esercizio dei diritti*

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del "Codice in materia di protezione dei dati personali", D.Lgs. 30/06/03 n. 196 (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi direttamente alla Fondazione PTV – Policlinico Tor Vergata (URP: 06.2090.2020 o [relazioni.pubblico@ptvonline.it](mailto:relazioni.pubblico@ptvonline.it)).

Se Lei autorizza la conservazione ed analisi dei Suoi campioni a scopo di ricerca, potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione alla ricerca: in tal caso, i Suoi campioni biologici verranno distrutti. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del Codice sulla Privacy (D.Lgs.196/2003) es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc. rivolgendosi direttamente al medico che la segue Dott. \_\_\_\_\_ reperibile al numero di telefono \_\_\_\_\_.



## **Fondazione Policlinico Tor Vergata**

***Responsabile Aziendale Centro Senologia:***

***Prof. Giuseppe Petrella***

**UOC Chirurgia Generale- Centro di Senologia**

Rev. 2 del  
01/02/2017

# ***Allegato 3***

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 1 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
<b>CERVICO-FACCIALE</b>	<b>CF</b>	Ciplatino 100mg/mq ev gg1 5-Fluorouracile 1000mg/mq ev i.c. gg 1-4 ogni 3 settimane	Forastier, J Clin Oncol 10:1245-51, 1992	
	<b>Cisplatinato +RT</b>	Cisplatinato 100 mg/mq ev gg 1, 22, 43 Radioterapia	Adelstein, J Clin Oncol 21:92-98, 2003	
	<b>Docetaxel</b>	Docetaxel 100 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane	Forastiere, Cancer 82:2270- 2274, 1998	
	<b>TCF</b>	Docetaxel 75 mg/mq ev g1 Cisplatinato 100 mg/mq ev g 1 5-FU 1000mg/mq/die gg 1-4 ogni 21 gg	NEJM Vol 357: 1705-1715, 2007	
	<b>VP</b>	Vinorelbina 25 mg/mq ev gg 1,8 Cisplatinato 80 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane	Gebbia, Am J Clin Oncol 18. 293-296, 1995	
	<b>Cetuximab</b>	Cetuximab 400mg/mq dose iniziale seguito da 250 mg/mq/sett in associazione al trattamento radioterapico.	NEJM Vol 354: 567-578, 2006	
<b>CARCINOMA DEL POLMONE NON A PICCOLE CELLULE</b>	<b>GP</b>	Gemcitabina 1250 mg/mq gg 1,8 Cisplatinato 75 mg/mq g 1 ogni 3 settimane	Crinò, Proc Am Soc Clin Oncol 17: 455°, 1998	
	<b>GP</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1,8,15 Cisplatinato 100 mg/mq g 15 ogni 3 settimane	Abratt, Eur J Cancer 31A:S226, 1995	
	<b>PACLITAXEL + CISPLATINO</b>	Paclitaxel 175 mg/mq ev g 1 Cisplatinato 80 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Giaccone, Proc Am Soc Clin Oncol 15: 373, 1996	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 2 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>DOCETAXEL + CISPLATINO</b>	Docetaxel 75 mg/mq ev g 1 Cisplatino 75 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane		Belani, Oncology 11: 42-45, 1997
	<b>PACLITAXEL + CARBOPLATINO</b>	Paclitaxel 200 mg/mq ev g 1 Carboplatino AUC 6 ev g1 ogni 3-4 settimane		Kelly, J Clin Oncol 7: 3210-3218, 2001
	<b>VNR+DDP</b>	Vinorelbina 25 mg/mq ev settimanale Cisplatino 100 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane		Wozniak, J Clin Oncol 16: 2459-2465, 1998
	<b>CV</b>	Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 Vinorelbina 25 mg/mq ev g1,8 ogni 3 settimane		Cremonesi, Oncology 64: 97-101, 2003
	<b>DOCETAXEL</b>	Docetaxel 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane		Sheperd, J Clin Oncol 18: 2095-2103, 2000
	<b>GEFITINIB</b>	Gefitinib 250 mg x 2 p.o. g 1 poi 250 mg nei giorni successivi		Fukuoka, J Clin Oncol 21: 2237-2246, 2003
	<b>DOCETAXEL Settimanale</b>	Docetaxel 33.3 mg/mq ev per 6 settimane ogni 8 settimane		Gridelli, Proc Am Soc Clin Oncol 22: 625, 2003 (abstr 2515)
	<b>GEMCITABINA</b>	Gemcitabina 1000-1250 mg/mq ev g 1,8,15 ogni 4 settimane		Abratt, J Clin Oncol 12: 1535-1540, 1994
	<b>VINORELBINA Orale</b>	Vinorelbina 60 mg/mq p.o. settimanale Dopo le prime 3 dosi in assenza di tossicità midollare di rilievo, incrementare la dose a 80 mg/mq		Jassem, Ann Oncol 12: 1375-1381, 2001
	<b>GV</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev g1,8 Vinorelbina 25 mg/mq ev gg 1,8 ogni 3 settimane		Laak, J Clin Oncol 22: 2348-2356, 2004

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Name]</b>
	<b>GPT</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq gg1, 8 Taxolo 125 mg/mq gg 1,8 Cisplatino 50 mg/mq g 2 e.v. Cicli ripetuti ogni 21gg	Cornella P, Filippelli G, De Cataldis G. - Ann Oncol. 2007 Feb;18(2):324-30.	
	<b>MTA</b>	Pemetrexed 500 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Hanna, J Clin Oncol 29: 1589-1597, 2004	
	<b>Erlotinib</b>	Erlotinib 150 mg/d		
<b>CARCINOMA DEL POLMONE A PICCOLE CELLULE</b>	<b>PE</b>	Cisplatino 25 mg/mq ev g1-3 Etoposide 100 mg/mq gg 1-3 ogni 3 settimane	Loehrer, Semin Oncol 15: 2-8, 1988	
	<b>ETOPOSIDE + CARBOPLATINO</b>	Etoposide 120 mg/mq ev gg 1-3 Carboplatino 100 mg/mq ev g1-3 ogni 4 settimane	Bishop, J Clin Oncol 5: 1574-1578, 1987	
	<b>CAV</b>	Ciclofosfamide 1000 mg/mq ev g1 Doxorubicina 40-50 mg/mq ev g1 Vincristina 1 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane	Greco, Br Med J 2: 10-11, 1978	
	<b>ETOPOSIDE orale</b>	Etoposide 200 mg/mq p.o. gg 1-5 ogni 3-4 settimane	Keane, Lung Cancer 9: S91-S98, 1993	
	<b>TOPOTECAN</b>	Topotecan 1.5 mg/mq ev gg1-5 ogni 3 settimane	Von Pawel, J Clin Oncol 17: 658-667, 1999	
	<b>CPT11+ CISPLATINO</b>	Irinotecan 60 mg/mq gg 1,8,15 Cisplatino 60 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Noda, N Engl J Med 346: 85-91, 2002	

## ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 4 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
<b>TIMOMA</b>	<b>ADOC</b>	Doxorubicina 40 mg/mq ev g1 Cisplatino 50 mg/mq ev g1 Vincristina 0.6 mg/mq ev g 3 Ciclofosfamide 700 mg/mq g 4 ogni 3 settimane	Fomasiero, Cancer 68: 30-33, 1991	
	<b>PAC</b>	Cisplatino 50 mg/mq ev g1 Doxorubicina 50 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 500 mg/mq g1 ogni 3 settimane	Loehrer, J Clin Oncol 12: 1164-1168, 1994	
	<b>PE</b>	Cisplatino 60 mg/mq e.v. g1, Etoposide 120 mg/mq e.v. gg1-3, cicli ripetuti ogni 21 gg	J Clin Oncol. 1996 Mar;14(3):814-20	
<b>MAMMELLA</b>	<b>CMF</b>	Ciclofosfamide 600 mg/mq gg1,8 Methotrexate 40 mg/mq ev gg1,8 5-Fluorouracile 600 mg/mq gg 1,8 ogni 4 settimane	Bonadonna, Medicina Oncologica, Masson, Milano	
	<b>AC</b>	Doxorubicina 60 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Fisher, J Clin Oncol 8: 1483-1496, 1990	
	<b>EC</b>	Epirubicina 120 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Fisher, J Clin Oncol 8: 1483-1496, 1990	
	<b>A-CMF</b>	Doxorubicina 75 mg/mq ev Ogni 21 ggi per 4 cicli CMF per 4 cicli	Buzzoni, J Clin Oncol 9: 2134-2140, 1991	
	<b>E-CMF</b>	Epirubicina 120 mg/mq ev Ogni 21 ggi per 4 cicli CMF per 4 cicli	Buzzoni, J Clin Oncol 9: 2134-2140, 1991	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>FAC</b>	Fluorouracile 500 mg/mq ev g 1 Doxorubicina 50 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 500 mg/mq g 1 ogni 3-4 settimane	Smalley, Cancer 40: 625-632, 1977	
	<b>FEC</b>	Fluorouracile 500 mg/mq ev g 1 Epirubicina 75-100 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 500 mg/mq g 1 ogni 3-4 settimane	Smalley, Cancer 40: 625-632, 1977	
	<b>TAC</b>	Docetaxel 75 mg/mq ev g1 Doxorubicina 50 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 500 mg/mq g1 ogni 3 settimane	Nabholtz, Proc Am Soc Clin Oncol 21: 36a, 2002 (abstr 141)	
	<b>AC poi TXT</b>			
	<b>DOX oppure EPI</b>	Doxorubicina 75 mg/mq ev g1 oppure Epirubicina 120 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Jones, J Clin Oncol 5: 172-177, 1987	
	<b>PACLITAXEL</b>	Paclitaxel 175-200 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Gianni, J Natl Cancer Inst 87: 1169-1175, 1995	
	<b>DOCETAXEL</b>	Docetaxel 100 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Vici, Oncology 60: 60-65, 2001	
	<b>CAPECITABINA</b>	Capecitabina 1250 mg/mq x2/die po gg1-4 ogni 3 settimane	Blum, J Clin Oncol 17: 488-493, 1999	
	<b>VINORELBINA Orale</b>	Vinorelbina 60 mg/mq po settimanale	Freyer, J Clin Oncol 21: 35-40, 2003	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 6 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>EV</b>	Epirubicina 90 mg/mq ev g 1 Vinorelbina 25 mg/mq ev gg1,5 ogni 3 settimane	Vici, J Clin Oncol 20: 2689-2694, 2002	
	<b>AT</b>	Doxorubicina 60 mg/mq ev g1 Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Biganzoli, J Clin Oncol 20: 3114-3121, 2002	
	<b>ET</b>	Epirubicina 75 mg/mq ev g1 Docetaxel 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Morales, Cancer Chemother Pharmacol 53: 75-81, 2004	
	<b>MV</b>	Vinorelbina 25 mg/mq ev gg1,8 Mitomicina C 10 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Vici, Oncology 53: 16-18, 1996	
	<b>VNR+ DOCETAXEL</b>	Vinorelbina 25 mg/mq ev g1 Docetaxel 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Vici, Proc Am Soc Clin Oncol 22: 61b, 2002 (abstr 2054)	
	<b>VNR+ PACLITAXEL</b>	Vinorelbina 30 mg/mq ev gg 1,8 Paclitaxel 135 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Romero Acuna, J Clin Oncol 17: 74-81, 1999	
	<b>DOCETAXEL+ GEMCITABINA</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev gg1,8 Docetaxel 80 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Brandi, Semin Oncol 31: 13-19, 2004	
	<b>DOCETAXEL+ GEMCITABINA</b>			
	<b>CAPECITABINA+ DOCETAXEL</b>	Capecitabina 1250 mg/mq x2/die po gg1-14 Docetaxel 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	O'Shaughnessy, J Clin Oncol 20: 2812-2823, 2002	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 7 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>TRASTUZUMAB</b>	Trastuzumab 4 mg/Kg ev in 90' indi 2 mg/Kg ev in 30' ogni settimana	Slamon, Proc Am Soc Clin Oncol 17: 97a, 1998 (abstr 376)	
	<b>TRASTUZUMAB+ PACLITAXEL</b>	Trastuzumab 4 mg/Kg ev in 90' indi 2 mg/Kg ev in 30' ogni settimana Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Slamon, N Engl J Med 344: 783-792, 2001	
	<b>TRASTUZUMAB+ VNR</b>	Trastuzumab 4 mg/Kg ev in 90' indi 2 mg/Kg ev in 30' ogni settimana Vinorelbina 25 mg/mq ev settimanale	Burstein, J Clin Oncol 19: 2722-2730, 2001	
	<b>TRASTUZUMAB+ DOCETAXEL</b>	Trastuzumab 4 mg/Kg ev in 90' indi 2 mg/Kg ev in 30' ogni settimana Docetaxel 100 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Extra, Eur J Cancer 1 (5): S2002, 2003 (abstr 217)	
	<b>TAX 323</b>	Ciclofosfamide 500 mg/mq (800 mg) giorno1 Epirubicina 100 mg/mq (160 mg) giorno1 5-Fluorouracile 500 mg/mq (800 mg) giorno1 ogni 21 gg per 3 cicli seguiti da Taxotere 100 mg/mq (160 mg) giorno 1 ogni 21 gg per 3 cicli		



**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC  
Rev. 1 del 30/09/06  
Pag. 8 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>d-HER2 combinato con AS15</b>	d-HER2 500microg	protocollo 10633 k mammario metastatico I o II linea dopo progressione da Herceptin	
	<b>Protocollo SUNITINIB</b>	Capecitabina 2000 mg/mq gg 1-14 ogni 21 gg Sunitinib 37.5 mg/die	Protocollo Glaxo	
	<b>EGFR30008</b>	lapatinib 400mg/die+/-letrozolo 2.5mg/die	protocollo EGFR30008 k mammario metastatico	
<b>ESOFAGO</b>	<b>DDP/FU + RT</b>	Fluorouracile 1000 mg/mq ev ic gg1-4 Cisplatino 75 mg/mq ev g1 nelle settimane 1,5,8,11 Radioterapia 50 Gy in 5 settimane	Herskovic, N Engl J Med 326: 1593-1598,1992	
	<b>DDP+FU</b>	Cisplatino 20 mg/mq ev gg1-5 Fluorouracile 1000 mg/mq ev ic gg1-4 o 5 ogni 3-4 settimane	Ajani, Semin Oncol 21: 474-482,1994	
	<b>ECF</b>	epirubicina 50 mg/mq cisplatino 60 mg/mq ogni 3 settimane 5-fluorouracile 200 mg/mq i.c. per 21 gg Per 3 cicli pre-intervento chirurgico e 3 cicli post-intervento chirurgico	Ellis, Eur J Cancer 31A: 1594-1598,1995	
	<b>FLEP:</b>	5-fluorouracil (5-FU), Leucovorin etoposide cisplatino Cicli ripetuti ogni 21gg.	J Clin Oncol, 1996 Mar;14(3):829-37	



**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 9 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>DDP+CPT11</b>	Irinotecan 65 mg/mq ev gg1,8 Cisplatino 30 mg/mq ev g1,8 ogni 3 settimane	Iison, Gastrointestinal Cancer Symposium ASCO 2004 (abstr 13)	
<b>STOMACO</b>	<b>ECF</b>	Epirubicina 50 mg/mq ev g1 Cisplatino 60 mg/mq ev g1 Fluorouracile 200 mg/mq ic gg 1-21 ogni 3 settimane	Findlay, Ann Oncol 5: 609-616,1994	
	<b>PELF</b>	Cisplatino 40 mg/mq ev gg1-5 Epirubicina 30 mg/mq ev gg1-5 Acido Folinico 200 mg/mq/die ev gg1-4 Fluorouracile 300 mg/mq/die ev gg1-4 ogni 3 settimane	Cocconi, J Clin Oncol 12: 2687-2693,1994	
	<b>TCF</b>	Taxotere 75 mg/m g1 Cisplatino 75 mg/mq g 1 5-Fluorouracile 300 mg/mq i.c. per 14 Cicli ripetuti ogni 21gg.	J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3217-23	
	<b>CF</b>	cisplatino 100 mg/mq g1 5-Fluorouracile 1000 mg/mq/die i.c. 1-5 gg cicli ripetuti ogni 28gg	Cancer 1993, 71: 3813-3818.	
	<b>FOLFIRI&gt;TAXO TERE-CDDP</b>	Irinotecano 180 mg/mq g1 Ledederfolin 200mg/mq gg1,2 5-fluorouracile 400 mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 600mg/mq ic per 22 ore Ogni 15 gg per 4 cicli seguiti da: Cisplatino 75 mg/mq g1 Taxotere 75 mg/mq g1 Ogni 21 gg per 3 cicli	protocollo adiuvante gastrico ongoing	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 10 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>OXAFAPU</b>	Oxaliplatino 85 mg/mq g 1 Acido folinico 200 mg/mq g 2 5-Fluorouracile 850 mg/mq in bolo e.v. g 2 Cicli ripetuti ogni 2 settimane	Comella P, Massidda B, Filippelli G. - J Cancer Res Clin Oncol. 2009,135(2):217-226. Epub 2008 Aug 22.	
	<b>EOX</b>	Epirubicina 50 mg/mq ev g1 Oxaliplatino 130 mg/mq e.v. g1 Xeloda 625 mg/mq x 2/die per os gg 1 → 21 Cicli ripetuti ogni 21 giorni	Cunningham D, Starling N, Rao S. - N Engl J Med. 2008 Jan 3;358(1):36-46.	
	<b>MC DONALD</b>	5-FU 425 mg/mq gg1-5 Lederfolin 20 mg/mq gg1-5 quindi dopo 28gg trattamento radiochemioterapico con 5-FU 400 mg/mq + ledefolin 20 mg/mq i primi 4 giorni e gli ultimi 3 giorni di radioterapia; quindi 5-FU 400 mg/mq + ledefoln 20 mg/mq gg1-5 ogni 28 gg per 2 ciclo.	N Engl J Med. 2001 Sep 6;345(10):725-30	
<b>PANCREAS</b>	<b>GEM</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev settimanale per 7 settimane poi 1 sett di riposo. poi Gemcitabina 1000 mg/mq gg 1,8,15 ogni 4 settimane	Rothenberg, Proc Am Soc Clin Oncol 14: 198,1995 (abstr 470)	
	<b>GEM/5-FU</b>	GEMCITABINA 1000 mg/mq giorni 1,8 e 15, 5-FLUOROURACILE 250 mg/mq ev ic per 21 giorni, Cicli ripetuti ogni 28 giorni.		

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 11 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>PELF</b>	Cisplatino 40 mg/mq giorno 1 Epirubicina 40 mg/mq giorno 1, Gemcitabina 600 mg/mq in infusione di un'ora giorni 1 e 8 Fluorouracile 200 mg/mq i.c. Cicli ripetuti ogni 28 giorni.	Ann Oncol. 2003 Aug;14(8):1258-63	
	<b>GEMOX</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev g1 Oxaliplatino 100 mg/mq ev in 2 h g2 ogni 2 settimane	Louvet, J Clin Oncol 20: 1512-1518,2002	
<b>VIE BILIARI</b>	<b>ECF</b>	Epirubicina 50 mg/mq ev g1 Cisplatino 60 mg/mq ev g1 Fluorouracile 200 mg/mq ic gg 1-21 ogni 3 settimane	Ellis, Eur J Cancer 31A: 1594-1598,1995	
	<b>GP</b>	Gemcitabina 1200 mg/mq ev gg1,8 Cisplatino 35 mg/mq ev g1,8 ogni 3 settimane	Reyes-Vidal, Gastrointestinal Cancer Symposium ASCO 2004 (abstr 87)	
	<b>GEM/OXA</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq g2 Oxaliplatino 100 mg/mq g1 Con riciclo ogni 15 gg	Ann Oncol. 2004 Sep;15(9):1339-43	
	<b>GEM</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev gg1,8,15 ogni 4 settimane	Gebbia, J Clin Oncol 19: 4089-4091,2001	
<b>COLON-RETTO</b>	<b>de Gramont</b>	Acido Folinico 200 mg/mq ev gg1,2 Fluorouracile 400 mg/mq ev bolo gg1,2 Fluorouracile 600 mg/mq ev ic gg1,2 ogni 2 settimane	de Gramont, J Clin Oncol 15: 808-815,1997	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 12 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>FOLFIRI</b>	Irinotecan 150-180 mg/mq q1 Acido Folinico 200 mg/mq ev gg1,2 Fluorouracile 400 mg/mq ev bolo gg1,2 Fluorouracile 600 mg/mq ev ic gg1,2 ogni 2 settimane	Ducreux, Proc Am Soc Clin Oncol 16: 234a, 1997 (abstr 823)	
	<b>FOLFOX 4</b>	Oxaliplatino 85 mg/mq q1 Acido Folinico 200 mg/mq ev gg1,2 Fluorouracile 400 mg/mq ev bolo gg1,2 Fluorouracile 600 mg/mq ev ic gg1,2 ogni 2 settimane	Andre, N Engl J Med 350: 2406-2408, 2004	
	<b>FOLFOX 6</b>	oxaliplatino 100 mg/mq q1 Lederfolin 200mg/mq gg1,2 5-fluorouracile 400 mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 600mg/mq ic per 22 ore Con riciclo ogni 15 giorni	Wozniak, J Clin Oncol 16: 2459-2465, 1998	
	<b>IFL (Saltz)</b>	Irinotecan 125 mg/mq q1,8,15,22 Acido Folinico 00 mg/mq ev gg1,8,15,22 Fluorouracile 500 mg/mq ev bolo gg1,8,15,22 ogni 2 settimane	Saltz, N Engl J Med 343: 905-914, 2000	
	<b>CAPECITABINA</b>	Capecitabina 1250 mg/mq x2/die po gg1-14 ogni 3 settimane	Hoff, J Clin Oncol 19: 2282-2292, 2001	
	<b>XELIRI</b>	Irinotecan 250 mg/mq ev q1 capecitabina 1000 mg/mq x2/die po gg1-15 ogni 3 settimane	Patt, Proc Am Soc Clin Oncol 23: 271, 2004 (abstr 3602)	
	<b>XELOX</b>	Oxaliplatino 130 mg/mq ev q1 Capecitabina 1000 mg/mq x2/die po gg1-15 ogni 2 settimane	Cassidy, J Clin Oncol 22: 2084-2091, 2004	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 13 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Name]</b>
	<b>CETUXIMAB</b>	Cetuximab 400 mg/mq ev g1 250 mg/mq ev g8 settimanale		Cunningham, proc Am Soc Clin Oncol 22: 252,2003
	<b>BEVACIZUMAB+ IFL</b>	IFL Bevacizumab 5 mg/Kg ev ogni 2 settimane		Hurwitz, New Engl J Med 350: 2335-2342,2004
	<b>FOLFIRI+ BEVACIZUMAB</b>	Irinotecano 180 mg/mq g1 Ledederfolin 200mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 400 mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 600mg/mq ic per 22 ore Con riciclo ogni 15 giorni Bevacizumab 5 mg/kg settimanale		N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42
	<b>FOLFIRI+ CETUXIMAB</b>	Irinotecano 180 mg/mq g1 Ledederfolin 200mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 400 mg/mq gg1,2 5-Fluorouracile 600mg/mq ic per 22 ore Con riciclo ogni 15 giorni Cetuximab settimanale, 400mg/mq prima somministrazione e 250mg/mq le somministrazioni successive		J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4557-61
	<b>IRINOTECANO+ CETUXIMAB</b>	Irinotecano 180 mg/mq g1 Cetuximab settimanale, 400mg/mq prima somministrazione, 250mg/mq, le somministrazioni successive gg1,8 ogni 14		Acta Oncol. 2007;46(5):697-701.
	<b>TOMUDEX</b>	Tomudex 3.0 mg /mq g1 ogni 21 gg		J Clin Oncol 1998, 16, 2943-2952

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 14 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>OXAFAFU</b>	Oxaliplatino 85 mg/mq giorno 1 Acido Folinico 250 mg/mq giorno 2 5-Fluorouracile 850 mg/mq giorno 2 cicli ripetuti ogni 2 settimane	Annals of oncology 2005, 16: 878-886	
	<b>PANITUMUMAB</b>	Panitumumab 6 mg/Kg giorno 1 ogni 14 gg	Protocollo ad uso terapeutico	
	<b>IRIFAFU</b>	Irinotecano 200 mg/mq g1 Acido Folinico 250 mg/mq giorno 2 5-Fluorouracile 850 mg/mq giorno 2 cicli ripetuti ogni 2 settimane	Annals of oncology 2005, 16: 878-886	
	<b>FOLFOX 4 + PANITUMUMAB</b>	Oxaliplatino 85 mg/mq e.v. g 1 Acido folinico 200 mg/mq e.v. gg 1,2 5-Fluorouracile 400 mg/mq bolo e.v. gg 1,2 5-Fluorouracile 600 mg/mq/die i.c. di 22 h gg 1,2 Panitumumab 6 mg/Kg, g 2 cicli ripetuti ogni 2 settimane	Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T - J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):672-80. Epub 2008 Dec 29.	
	<b>PANITUMUMAB + CAPECITABINA</b>	Panitumumab 6 mg/Kg ev g1 Capecitabina 2000 mg/die gg 1-14 cicli ripetuti ogni 2 settimane	Van Cutsem E, Peeters M, Siena S - J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1658-64	
	<b>FOLFRI + PANITUMUMAB</b>	Panitumumab 6mg/kg g 2 Irinotecano 75 mg/mq ev g1 5-Fluorouracile 200 mg/mq bolo evgg1,2 Ac folinico 100 mg/mq gg 1,2 5-Fluorouracile 300 mg/mq/die ic di 22 h gg 1,2 cicli ripetuti ogni 2 settimane	Hecht JR. - J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):672-80	



PTV  
POLIAMBULATORIO TUMORI VIRAPIO

## ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 15 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
<b>RENE</b>	<b>PAZOPANIB</b>	PAZOPANIB 800mg/die	protocollo VEG 192 k rene metastatico I linea	
	<b>IFN/IL2</b>	Interleuchina-2 18MU/mq/die sc gg1-5 Interferon a2a 6MU sc 3 vv/sett	Negrier, N Engl J Med 338: 1272-1278,1998	
	<b>IFN+VLB</b>	Vinblastina 0.1 mg/Kg ev g1 IFNa2a 3MUx3/die sc o im sett 1 18Mux3/sett sc o im sett success ogni 3 settimane	Pyrhonen, J Clin Oncol 17: 2859-2867,1999	
<b>VESCICA</b>	<b>MVAC</b>	Methotrexate 30 ng/mq gg 1,15,22 Vinblastina 3 mg/mq ev gg 2,15,22 Doxorubicina 30 mg/mq ev g 2 Cisplattino 70 mg/mq ev g2 ogni 4 settimane	Sternberg, J Urol 133: 403-407,1985	
	<b>GEMCITABINA</b>	Gemcitabina 1200 mg/mq ev gg1,8,15 ogni 4 settimane	Stadler, J Clin Oncol 15: 3394-3398,1997	
	<b>GP</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev gg 1,8,15 Cisplattino 70 mg/mq ev g2 ogni 4 settimane	Harker, J Clin Oncol 3: 1463-1470,1999	
	<b>CP</b>	Carboplatino AUC 5 ev g1 Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Zielinski, Br J Cancer 78: 370-374,1998	
<b>PROSTATA</b>	<b>DOCETAXEL PREDNISONONE</b>	Docetaxel 75 mg/mq ev g1 Prednisonone 5 mg os due volte al giorno ogni 3 settimane	Eisenberg, Proc Am Soc Clin Oncol 23: 2, 2004 (abstr 4)	
<b>TESTICOLO</b>	<b>PEB</b>	Cisplattino 20 mg/mq ev gg1-5 Etoposide 100 mg/mq/die ev gg1-5 Bleomicina 30U ev gg 2,9,16 ogni 3 settimane	Einhorn, J Clin Oncol 7: 387-391,1989	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	PE	Cisplatino 20 mg/mq ev gg1-5 Etoposide 100 mg/mq ev gg1-5 ogni 3 settimane	Motzer, J Clin Oncol 13: 2700-2704,1995	
	PVB	Vinblastina 0.15 mg/Kg ev gg1,2 Cisplatino 20 mg/mq/die ev gg1,2 Bleomicina 30U ev gg2,9,16 ogni 3 settimane	Einhorn, Ann Internal Med 87: 293-298,1977	
<b>CERVICE UTERINA</b>	DDP/VNR	Vinorelbina 25 mg/mq ev gg1-8 Cisplatino 80 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Pignata, J Clin Oncol 17: 756-760,1999	
	DDP/FU	Fluorouracile 1000 mg/mq/die ev ic gg1-4 ogni 3-4 settimane	Weiss, Gynecol Oncol 37: 354-358,1990	
	CBDA/PTX	Carboplatino AUC5-7 ev g1 Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Hoskins, J Clin Oncol 19: 4048-4053,2001	
<b>ENDOMETRIO</b>	AC	Doxorubicina 60 mg/mq ev gg1 Ciclofosfamide 500 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Thigpen, J Clin Oncol 12: 47- 50,1994	
	PAC	Cisplatino 50 mg/mq ev g1 Doxorubicina 50 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 500 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Burke, Gynecol Oncol 55: 47-50,1994	
	CBDA/PTX	Carboplatino AUC5-7 ev g1 Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Hoskins, J Clin Oncol 19: 4048-4053,2001	
<b>OVAIO</b>	CBDA/PTX	Carboplatino AUC5-7.5 ev g1 Paclitaxel 175 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Bookman, Int J Gynecol Cancer 13: 735-740,2003	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 17 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	PC	Cisplatino 75 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 600 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Swerton, J Clin Oncol 10: 718-726,1992	
	PAC	Cisplatino 50 mg/mq ev g1 Doxorubicina 50 mg/mq ev g1 Ciclofosfamide 750 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Erllich, Cancer Treat Rep 63: 281-288,1979	
	DOX-L	Doxorubicina liposomiale peghilata 50 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Gordon, J Clin Oncol 19: 3312-3322,2001	
	TOPOTECAN	Topotecan 1.5 mg/mq ev gg1-5 ogni 3 settimane	McGuire, J Clin Oncol 18: 1062-1067,2000	
	GEMCITABINA	Gemcitabina 800-1000 mg/mq ev gg1,8,15 ogni 4 settimane	Markman, Semin Oncol 29: 9-10,2002	
	ETOPOSIDE ORALE	Etoposide 50 mg/mq/die po g1-21 ogni 4 settimane	Ozols, Drugs 58: 43-49,1999	
	VNR	Vinorelbina 25 mg/mq ev settimanale	Bajetta, J Clin Oncol 14: 2546-2551,1996	
<b>CARCINOIDE</b>	FDE	5-Fluorouracile 500 mg/m2. Dacarbazina 200 mg/m2 Epirubicina 30 mg/m2 i.v. gg1, 2 e 3 ogni 3 settimane	Cancer. 1998 Jul 15;83(2):372	
	PE	Etoposide 130 mg/mq ev gg1-3 Cisplatino 45 mg/mq ev gg2-31 ogni 4 settimane	Moertel, Cancer 68: 227- 232,1991	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 18 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
<b>MELANOMA</b>	<b>DTIC</b>	Deticene 850 mg/mq ev g1 oppure deticene 250 mg/mq gg1-5 ogni 3-4 settimane	Legha, Semin Oncol 16: 33-44,1989	
	<b>IFN adj basse dosi</b>	Interferon a2b 10MU sc/die gg1-5 sett 1-4 poi Interferon a2b 5 MU sc	Eggermont, Melanoma Res 24: 539,1997	
	<b>TEMOZOLO-MIDE</b>	Temozolomide 250 mg/mq/die po gg1-5 ogni 4 settimane	Middleton, J Clin Oncol 18: 158-166,1999	
	<b>FOTEMUSTINA</b>	Fotemustina 100 mg/mq ev gg1,8,15 (induzione) Dopo 5 settimane di riposo: g1 ogni 3 sett	Avril, J Clin Oncol 22: 1118-1125,2004	
	<b>CVD</b>	Vinblastina 1.6 mg/mq ev gg1-5 Dacarbazina 800 mg/mq/die ev g1 Cisplatino 20 mg/mq/die ev gg1-5 ogni 3-4 settimane	Legha, Cancer 64: 2024-2029,1989	
<b>SARCOMA DI KAPOSI</b>	<b>CAELYX</b>	Caelyx 20 mg/mq e.v. g1 Cicli ripetuti ogni 21	Krown SE, Northfelt DW, Osoba D. - Semin Oncol. 2004 Dec;31(6 Suppl 13):36-52.	
<b>SARCOMI TESSUTI MOLLI</b>	<b>MAID</b>	Mesna 2500 mg/mq/die ev gg1-3 Doxorubicina 20 mg/mq ev gg1-3 Ifosfamide 2500 mg/mq/die ev gg1-3 Dacarbazina 300 mg/mq/die ev gg1-3 ogni 3 settimane	Elias, J Clin Oncol 7: 1208-1216,1989	
	<b>DTIC</b>	Dacarbazina 1200 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Buesa, Ann Oncol 2: 307-309,1991	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM\_MOD-EBTC

Rev. 1 del 30/09/06

Pag. 19 di 20

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>EDIC</b>	Epirubicina 90 mg/mq ev g1 Dacarbazina 250 mg/mq/die ev gg1-5 oppure Adriamicina 75 mg/mq ev g 1 Dacarbazina 400 mg/mq ev gg 1-2 Ogni 3-4 settimane	Lopez, Oncology 48: 230-233,1991	
	<b>GEM/TXT</b>	Gemcitabina 900 mg/mq ev gg1,8 Docetaxel 100 mg/mq ev g8 ogni 3 settimane	Hensley, J Clin Oncol 20: 2824-2831,2002	
	<b>IMATINIB</b>	Imatinib 400 mg/mq ev po	Demetri, N Engl J Med 347: 472-480,2002	
<b>OSTEO-SARCOMA</b>	<b>MTX/DOXO/DDP</b>		Bacci, J Clin Oncol 24: 4016-4027,2000	
	<b>PROTOCOLLO T10</b>		Rosen, Cancer 49: 1221-1230,1982	
<b>MESOTE-LIOMA</b>	<b>GP</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq g1,8,15 Cisplatino 100 mg/mq ev g1 ogni 4 settimane	Byrne, J Clin Oncol 17: 25-30,1999	
	<b>MTA</b>	Pemetrexed 500 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Manegold, Semin Oncol 30: 32-36,2003	
	<b>MTA+DDP</b>	Pemetrexed 500 mg/mq ev g1 Cisplatino 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Vogelzang, J Clin Oncol 21: 2636-2644,2003	
	<b>MTA+CBDA</b>	Pemetrexed 500 mg/mq ev g1 Carboplatino AUC5 ev g1 ogni 3 settimane	Hughes, J Clin Oncol 20: 3533-3544,2002	
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRALE</b>	<b>BCNU</b>	Carmustina 200 mg/mq ev g1 ogni 6-8 settimane	Levin, Int J Radiat Oncol Biol Phys 18: 321-324,1990	

**ELENCO DELLE BIBLIOGRAFIE CORRELATE AGLI SCHEMI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO**

UOM Unità Operativa di Oncologia Medica

<b>PATOLOGIA</b>	<b>SCHEMA</b>	<b>SCHEDULA</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Distribuzione [Data / Nome]</b>
	<b>TEMOZOLOMIDE</b>	Temozolomide 150-200 mg/mq/die po gg1-5 ogni 4 settimane	Yung, J Clin Oncol 17: 2762-2771,1999	
	<b>PCV</b>	Procarbazina 60 mg/mq/die gg8-21 CCNU 110 mg/mq po g1 Vincristina 1,4 mg/mq ev gg 8, 29 ogni 6 settimane	Levin, Cancer Treat Rep 64: 237-244,1980	
	<b>TEMOZOLOMIDE</b>	Temozolomide 75mg/mq/die in associazione al trattamento radioterapico	N Engl J Med. 2005 352(10):987-96	
<b>SEDE PRIMITIVA IGNOTA</b>	<b>PVB</b>	Cisplatino 20 mg/mq ev g1-5 Etoposide 100 mg/mq/die ev gg 1-5 Bleomicina 30 U ev gg 1,8,15 ogni 3 settimane	Greco, Ann Intern Med 104: 547-553,1986	
	<b>GP</b>	Gemcitabina 1250 mg/mq ev gg1,8 Cisplatino 100 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Culine, J Clin Oncol 21: 3479-3482,2003	
	<b>GTXI</b>	Gemcitabina 1000 mg/mq ev gg 1,8 Docetaxel 75 mg/mq ev g1 ogni 3 settimane	Pouseel, Cancer 100: 1257-1261,2004	

- Linee Guida AIOM 2006 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))
- Linee Guida AIOM 2007 ([www.aiom.it](http://www.aiom.it))
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology V I 2006 – 2007 – 2008 ([www.nccn.org](http://www.nccn.org))