



Studio ZCOS

Valutazione degli esiti estetici nelle
pazienti operate per lesioni mammarie



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Materiale da scaricare



Il materiale di questa cartellina può essere scaricato da Internet in formato PDF per stampare in più copie i questionari e i moduli di consenso.

Protocollo dello studio

<http://www.qtwweb.it/ecos/protocollo.pdf>

Istruzioni per il reclutamento dei casi

<http://www.qtwweb.it/ecos/istruzioni.pdf>

Questionario raccolta dati

<http://www.qtwweb.it/ecos/quest.pdf>

File Excel da compilare

<http://www.qtwweb.it/ecos/quest.xls>

Consenso informato

<http://www.qtwweb.it/ecos/consenso.pdf>

Consenso informato allo scatto di fotografie

http://www.qtwweb.it/ecos/consenso_foto.pdf

Informativa per il medico di famiglia

<http://www.qtwweb.it/ecos/informativa.pdf>

Per qualsiasi informazione è possibile contattare:

SIMONA FEIRA

Segreteria progetti

Formazione Interattiva Multidisciplinare (FIM)

c/o C.P.O. Piemonte

Via San Francesco da Paola 31

10123 Torino

tel. 0116333875 fax 0116333861 cell. 3478268938

simona.feira@gmail.com - simona.feira@cpo.it



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

Istruzioni per il reclutamento dei casi



Il reclutamento dei casi avrà inizio il 1° aprile 2007. In questa fase sarà necessario:

- Aderire formalmente allo studio compilando il modulo ⑥
- Raccogliere sul modulo cartaceo ② le informazioni personali della paziente specificando in fondo alla prima pagina se è reclutata o meno; in caso positivo, il modulo dovrà essere compilato anche sulla seconda pagina. In caso negativo, invece, bisognerà specificare il motivo di non reclutamento.
- Se la paziente è da reclutare, farle firmare i due consensi informati sull'adesione allo studio ③ e sulle fotografie ④ (da archiviare presso il centro di reclutamento) e consegnarle la lettera informativa per il medico di famiglia ⑤
- Registrare su SQTM tutti i casi di ca invasivo o in situ (reclutati o meno) operati presso il proprio servizio a partire dal 1° aprile 2007 e per tutta la durata dello studio. Per le pazienti reclutate è necessario registrare in SQTM tutte le variabili "più importanti" (si riconoscono perché il loro sfondo è bianco) e la scheda sulla descrizione dell'intervento. Il CPO offrirà assistenza sull'utilizzo di SQTM e assicurerà l'opportuno coordinamento tra questa attività e la raccolta dei dati sui casi screen-detected per evitare duplicazioni.
- Le informazioni raccolte sulla seconda pagina del modulo cartaceo ② devono essere riportate nel file Excel che vi verrà fornito. Ogni riga dovrà corrispondere ad una paziente reclutata. Le informazioni riguarderanno la sede della lesione, il peso della paziente, le misure del tumore e del pezzo asportato.
- E' facoltativa, in fase di reclutamento, l'esecuzione di quattro fotografie della paziente reclutata con i disegni di incisione per l'intervento nelle prime quattro posizioni riportate sul protocollo.



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

2

Questionario raccolta dati - Trattamento



Centro di coordinamento

Cognome

Nome

Data di nascita

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Luogo di nascita

La paziente è stata reclutata? (crocettare una sola casella)

SI

NO



Motivo del non reclutamento:

Se il motivo è una forte asimmetria, rilevare e registrare anche le due distanze giugulo-capezzolo (in mm.):

Lato sano

Lato trattato

Scheda da compilare per tutte le pazienti dal 1° aprile 2007

Peso preoperat.

Lato della lesione (crocettare una sola casella)

Kg.

DX

SX

Sede (crocettare una sola casella)

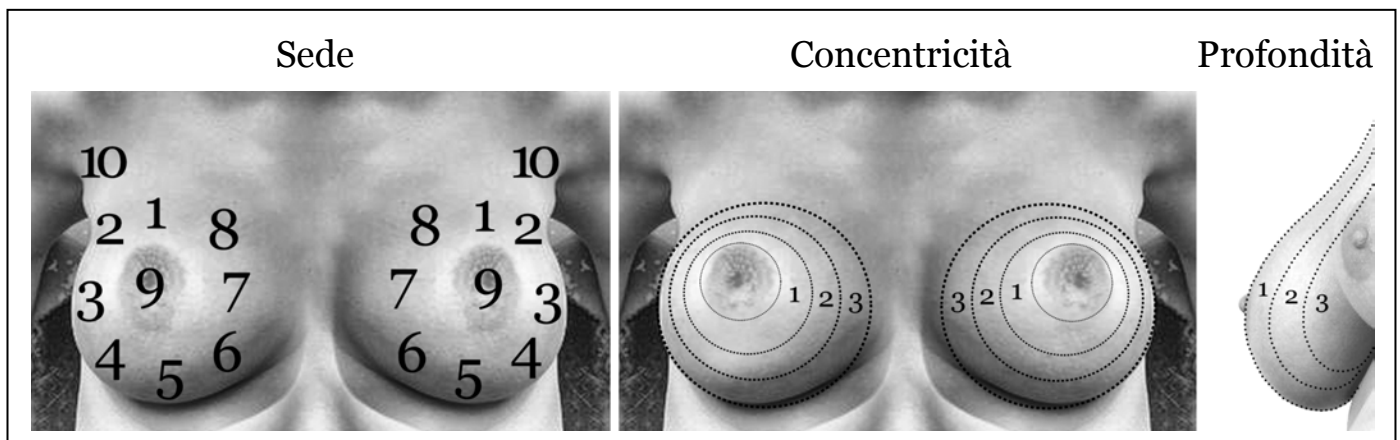
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Diffuso
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------

Concentricità (crocettare una sola casella)

Profondità (crocettare una sola casella)

1	2	3
---	---	---

1	2	3
---	---	---



Dimensioni del pezzo asportato

X mm.

Y mm.

Z mm.

Dimensioni della lesione

X mm.

Y mm.

Z mm.

Scheda da compilare solo per le pazienti reclutate



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

Questionario raccolta dati – Follow up



Data della visita di follow-up

--	--	--

Dimensioni globali ridotte? (crocettare una sola casella)

NO	SI
----	----

↓ % riduzione valutata con RM

	%
--	---

Colorazione alterata?

NO	SI
----	----

Teleangectasie?

NO	SI
----	----

Alterazioni del profilo per perdita di sostanza?

NO	SI
----	----

Mammella sana		Mammella trattata		
1	a	a	b	1
2			c	2
3				3

Scheda da compilare dopo un anno solo per le pazienti reclutate



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

Questionario raccolta dati – Follow up



Fibrosi sottocutanea? (croettare una sola casella)

<input type="checkbox"/>	NO
<input type="checkbox"/>	SI, palpabile
<input type="checkbox"/>	SI, visibile e palpabile

Cicatrice mammaria

(croettare una sola casella)

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Regolare

Diastasata 1

Diastasata 2

Ipertrofica normocromica

Ipertrofica ipercromica

Retratta

Cicatrice ascellare

(croettare una sola casella)

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Peso della paziente Altezza della paziente

Kg.

cm.

Scheda da compilare dopo un anno solo per le pazienti reclutate



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Consenso informato

3



La sottoscritta

nata a

in data / /

residente a

dichiara di essere stata informata dal

dottor

circa le attuali possibilità di aderire al protocollo osservazionale per la valutazione degli esiti estetici in pazienti sottoposte a trattamento chirurgico conservativo della mammella.

Dichiaro altresì di aver letto questo documento e di essere stata informata sugli obiettivi e le modalità dello studio.

Ho potuto discutere la mia partecipazione con il medico, avendo ricevuto risposte adeguate ai miei quesiti.

Accetto volontariamente di prendere parte a questo studio. Acconsento inoltre che i miei dati siano esaminati (in forma confidenziale) dai medici dell'Unità Operativa di Senologia.

Data / /

Firma del paziente

Firma del medico



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

4



Consenso informato allo scatto di fotografie

La sottoscritta

nata a

in data / /

residente a

acconsente ad essere fotografata prima, durante e dopo l'intervento a scopo di documentazione clinica, che il Medico si impegna ad usare solo in contesto scientifico e nell'assoluto rispetto dell'anonimato, in conformità a quanto previsto dalla D.L. n° 196 del 30.06.2003.

Data / /

Firma della paziente



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

5

Informativa per il medico di famiglia



Gentile Collega,

vorremmo informarti che la tua paziente, signora
è stata arruolata in un protocollo di studio osservazionale allo scopo
di valutare gli esiti estetici in pazienti sottoposte a trattamento
chirurgico conservativo della mammella.

Il protocollo prevede valutazioni obiettive mediante fotografie e
misurazioni effettuate durante le visite di controllo periodiche.
Verrà inoltre valutata la soddisfazione delle pazienti tramite un
questionario.

Il principale obiettivo dello studio è quello di identificare una serie
di determinanti degli esiti estetici relativi al tipo di trattamento, alle
caratteristiche della lesione e della paziente, al fine di elaborare
raccomandazioni su tecniche chirurgiche e radioterapiche che
permettano di controindicare in alcuni casi il trattamento
conservativo o di suggerire tecniche di oncoplastica.

Ti ringraziamo per la collaborazione e la disponibilità.

Data / /

Firma del medico



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Adesione allo studio

6



Si dichiara che il centro

.....

intende aderire allo *studio per la valutazione degli esiti estetici nelle pazienti operate per lesioni mammarie* della durata di anni 3 a partire dal 1° aprile 2007.

Viene incaricato del reclutamento e della raccolta dati

il/la signor/a

qualifica profession.

contratto in corso *

telefono

e-mail

Data di adesione / /

Il capo servizio

Il medico responsabile

L'incaricato

* *Specificare qui* DIPENDENTE/COCOCO/LIB.PROFESSIONISTA/...

Da restituire compilata in ogni sua parte, timbrata e firmata via fax entro il 21/03/2007 alla segreteria al numero 0116333861 (alla c.a. di Simona Feira). Verrà inviata conferma di ricevimento via mail entro il 31/03/2007 con i dettagli delle modalità di pagamento previste per ciascun incaricato.



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE

Esempio di registrazione di un caso in Excel

Studio ZCOS VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Questionario raccolta dati - Trattamento

Centro di coordinamento

Cognome

Nome

Data di nascita

Luogo di nascita

La paziente è stata reclutata? (crocettare una sola casella)
 SI NO

Motivo del non reclutamento:

Scheda da compilare per tutte le pazienti dal 1° aprile 2007

Studio ZCOS VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Questionario raccolta dati - Trattamento

Peso preoperat. Lato della lesione (crocettare una sola casella)
 Kg. DX SX

Sede (crocettare una sola casella)
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Diffuso

Concentricità (crocettare una sola casella) Profondità (crocettare una sola casella)
 1 2 3 1 2 3

Concentricità Profondità

Dimensioni del pezzo asportato
 X mm. Y mm. Z mm.

Dimensioni della lesione
 X mm. Y mm. Z mm.

Scheda da compilare solo per le pazienti reclutate

Valutazione degli esiti estetici delle pazienti operate per lesioni mammarie

	Cognome	Nome	Data di nascita	Luogo di nascita	Peso (kg)	Lesione				Misure pezzo asportato			Misure tumore		
						Lato	Sede	Concentricità	Profondità	x	y	z	x	y	z
1	Caio	Tizia	01/06/1960	Torino	56,0	D	3	2	1	3	2	2	4	3	3



VALUTAZIONE DEGLI ESITI ESTETICI NELLE
PAZIENTI OPERATE PER LESIONI MAMMARIE
Protocollo dello studio



1. Background

La chirurgia conservativa del carcinoma mammario si pone, come principali end-points, da un lato un buon controllo locale della malattia neoplastica, con sopravvivenze sovrapponibili a quelle della classica mastectomia radicale modificata, e, dall'altro, un buon risultato estetico (1, 2, 3).

Il successo a lungo termine del trattamento conservativo dei tumori della mammella può essere misurato dal tasso di recidive locali nella mammella ipsilaterale al tumore primitivo e dall'aspetto estetico della mammella conservata.

In realtà col termine “chirurgia conservativa” si comprendono tanti interventi talmente diversi fra loro che trovare uniformità di vedute e risultati sovrapponibili fra i vari studi non è facile.

In particolare, è proprio l'esito estetico a risentire maggiormente delle differenti definizioni e proposte di valutazioni.

Vengono considerati come “trattamento conservativo” interventi quali la “quadrantectomia o settoectomia” che prevedono asportazione di cute, fascia muscolare e un settore di parenchima ampio tanto da avere come obiettivo quello di ottenere circa due centimetri di margine sano circostante, l’“ampia resezione” che tende ad avere un margine sano circostante di circa un centimetro e senza necessaria asportazione di cute e fascia muscolare e, soprattutto, senza necessità di rimodellare la ghiandola mammaria e di suturare il parenchima e, infine, la “tumorectomia” che prevede solo margini indenni (oltre 2 mm. nella maggioranza della letteratura attuale).

In seguito all'intervento chirurgico, l'aspetto della mammella va incontro ad ulteriori modifiche a causa della radioterapia complementare e può modificarsi ancora col passare del tempo.

Per queste ragioni gli esiti vanno valutati non prima di un anno dalla fine del trattamento.

Molti studi hanno cercato di valutare l'influenza di fattori legati alla radioterapia (boost vs no boost, dosi utilizzate, chemioterapia concomitante) sui risultati estetici: il trial EORTC 22881/10882 si è focalizzato, oltre che sugli effetti del surdosaggio sul controllo locale e sopravvivenza, anche sull'influenza della radioterapia sugli esiti cosmetici, sia intesi come score complessivo che come singoli aspetti delle alterazioni morfostrutturali della mammella residua (5, 6).

Il fattore che, preso singolarmente, ha l'impatto maggiore sull'aspetto finale della mammella residua è la quantità di tessuto asportato (7).

Anche le modalità proposte per ottenere buoni esiti estetici sono diverse, come ad esempio la modifica e il rimodellamento della mammella controlaterale. E' difficilmente giudicabile un esito dove la mammella operata è magari un poco più piccola, ma meno ptosica con il complesso areola capezzolo rivolto in alto e senza deformazioni del profilo, mentre la controlaterale è ptosica e con il capezzolo rivolto in basso.

E' importante concordare con la paziente il tipo di trattamento e i possibili risultati estetici; possono esserci infatti mammelle che la maggioranza potrebbe giudicare esteticamente "brutte" e che la paziente vuole conservare il più possibile come sono. Ci sono, per contro, mammelle accettabili o belle in base ai parametri correnti che la paziente può desiderare di modificare.

Al momento attuale non è possibile dare raccomandazioni sulla migliore tecnica chirurgica da utilizzare poiché non esistono chiari e comunemente accettati metodi per la valutazione degli esiti estetici; il problema è spesso dibattuto, soprattutto tra i chirurghi plastici e i radioterapisti.

I risultati degli esiti estetici si possono valutare in maniera soggettiva ed in maniera oggettiva. Nel primo caso la valutazione può essere fatta dalla paziente o dai medici che l'hanno trattata. Le valutazioni possono anche essere frutto di indagini tra medici non coinvolti dal trattamento o da non medici.

Più recentemente in letteratura compaiono tentativi di individuare parametri obiettivi per valutare i risultati del trattamento sul piano estetico. Queste valutazioni tendono a non considerare un esito buono o non buono ma a valutare la differenza rispetto a come era prima del trattamento o con la mammella controlaterale.

In ogni caso l'obiettivo della ricerca della simmetria tra le due mammelle è indiscutibilmente il sistema più corretto per valutare un esito. Anche per la postura corporea è importante che non vi siano differenze importanti tra i due lati, il rischio di alterazioni della colonna vertebrale sarebbe inevitabile.

I vari lavori pubblicati prevalentemente da chirurghi plastici o radioterapisti, hanno identificato una serie di possibili indicatori che tendono a misurare la simmetria in termini di forma, volume e colore della mammella operata rispetto a quella sana (10, 11).

Fatte queste premesse, risulterebbe importante disporre di parametri che misurino, nel modo più obiettivo possibile, l'influenza del tipo di abitudini chirurgiche (tipo di incisione, tipo di bisturi usato, tipo di sutura, ecc...) e delle caratteristiche della radioterapia associati a fattori legati alla paziente, quali dimensioni della mammella e ptosi sugli esiti estetici

Dall'analisi della letteratura emerge come ancora la valutazione degli outcome estetici sia insoddisfacente per la mancanza di indicatori specifici.

Su SQTM (12) gli indicatori elaborabili per verificare, nella pratica clinica, l'adesione a quanto raccomandato dalle linee-guida locali ed europee, si sono ben presto rivelati carenti nello stabilire la possibilità di ottenere buoni risultati estetici. L'indicatore inizialmente scelto, relativo al peso del pezzo asportato, non solo non è sicuramente rappresentativo del danno estetico, dal

momento che 50 grammi possono essere tanto per una piccola mammella e nulla per una macromastia, ma, di fatto, non viene raccolto in un'elevata percentuale di casi (75% di dati mancanti sulle exeresi per patologia benigna e 81,2% in caso di patologia maligna).

2. Obiettivi dello studio

Obiettivo principale dello studio è quello di identificare una serie di determinanti degli esiti estetici relativi al tipo di trattamento e alle caratteristiche della lesione e della paziente al fine di elaborare raccomandazioni su tecniche chirurgiche e radioterapiche che permettano di controindicare in alcuni casi il trattamento conservativo o di suggerire tecniche di oncoplastica.

Gli **esiti** vengono definiti secondo metodi soggettivi ed oggettivi:

- Il metodo oggettivo consisterà nell'identificazione dell'eventuale asimmetria della mammella trattata sulla base di misurazioni standardizzate (*misura del pBRA superiore a 0.15* [5], si veda Appendice IV). Verranno misurati anche altri parametri, come descritto nell'Appendice IV.
- L'asimmetria verrà valutata soggettivamente su fotografie, da parte di un panel di consenso (pazienti operate, medici partecipanti allo studio, chirurghi plastici), che prenderà in esame la riduzione globale del volume della mammella trattata. Il panel valuterà anche altri parametri quali le alterazioni del profilo, la retrazione del complesso areola capezzolo e lo stato della cicatrice.
- Infine, verrà valutata la soddisfazione delle pazienti rispetto all'esito estetico tramite un questionario (vedi appendice II).

Saranno studiati numerosi potenziali **determinanti** dell'esito estetico:

- relativi alle caratteristiche del trattamento chirurgico, quali localizzazione dell'incisione, tipo di incisione, effettuazione della sutura del parenchima
- relativi al trattamento radioterapico e adiuvante
- relativi alle caratteristiche del tumore
- relativi alla donna, quali la dimensione delle mammelle e l'età
- relativi all'operatore e alla struttura , quali l'esperienza del chirurgo e il volume di casi trattato dal reparto

Si sono identificati come principali potenziali determinanti in studio i seguenti:

- l'STVR (*Specimen To Volume Ratio*) [7], ovvero il rapporto tra le dimensioni del tumore e il volume complessivo del pezzo escisso, misurato in due classi: maggiore o minore di 0.15;
- l'esperienza del chirurgo, misurata in due classi (più o meno di 30 casi trattati all'anno).

Tra gli scopi secondari del progetto ci sarà quello di **studiare la correlazione tra i diversi indicatori di esito** mediante un confronto tra i metodi oggettivi e soggettivi di valutazione.

3. Calcolo dimensioni campione e metodi statistici

Per il calcolo delle dimensioni campionarie prendiamo in considerazione gli obiettivi principali dello studio, che consistono nel confrontare gli esiti estetici, definiti in termini di asimmetria (variazione delle dimensioni globali maggiore del 10% oppure misura del pBRA maggiore di 0.15), tra due classi di

STVR e due classi di esperienza del chirurgo (più o meno di 30 casi all'anno), assumendo che le due classi siano di eguale numerosità.

Chiamiamo le due classi “classe 1” (rispetto delle linee guida) e “classe 2” (non rispetto).

Uno studio pilota ha consentito di valutare la frequenza di asimmetria a seguito di intervento eseguito da chirurghi esperti nell'ordine del 10-20%. Si ritiene che un rischio relativo di esito estetico sfavorevole pari a 1.5 – 2.0 per la “classe 2” rispetto alla “classe 1” sia clinicamente significativo.

Richiedendo una potenza dell'80% e una significatività del 95% e aspettandoci pertanto:

- per la classe 1 un'asimmetria nel 10% dei casi
- per la classe 2 un'asimmetria nel 20% dei casi

oppure

- per la classe 1 un'asimmetria nel 20% dei casi
- per la classe 2 un'asimmetria nel 30% dei casi

sono necessari complessivamente 440 soggetti nel primo caso e 620 soggetti nel secondo caso.

Occorre inoltre porre attenzione al fatto che l'analisi dei dati dovrà necessariamente essere multivariata, per tenere conto dei numerosi fattori che possono concorrere tra loro nel determinare il risultato estetico. Sarà dunque importante raccogliere tutti i dati relativi a potenziali determinanti o confondenti e considerarli in corso di analisi. E' quindi prudente non scendere al di sotto della dimensione proposta e, possibilmente, reclutare un numero maggiore di casi.

4. Criteri di inclusione

Pazienti consecutive sottoposte a trattamento conservativo per patologia maligna presso i Servizi aderenti allo studio.

5. Criteri di esclusione

Verranno escluse dallo studio tutte le pazienti:

- con precedenti interventi su una delle mammelle o mammelle fortemente asimmetriche
- con età superiore a 80 anni
- con malattie autoimmuni e collagenopatie e diabete
- con lesioni multiple
- con lesioni bilaterali
- con indicazioni a mastectomia
- che hanno subito chemioterapia primaria

6. Servizi partecipanti

Potranno partecipare allo studio Servizi chirurgici che trattano almeno 50 nuovi casi di cancro della mammella all'anno. I Servizi chirurgici coinvolgeranno nel gruppo di lavoro servizi i Servizi di radiologia, anatomia patologica e radioterapia di riferimento.

7. Modalità di reclutamento

Il reclutamento delle pazienti per i centri aderenti allo studio sarà consecutivo. Tutti i casi operati verranno registrati in SQTM a partire dall'inizio dello studio. I casi eleggibili e quelli reclutati verranno opportunamente identificati sul questionario ②. In caso di mancato reclutamento di pazienti eleggibili dovrà essere indicato un motivo.

Per la registrazione dei casi occorrerà raccogliere:

- i dati identificativi e diagnostici (in SQTM)
- il peso della paziente e informazioni relative alla lesione (su apposita scheda Excel - vedi questionario ② - che verrà successivamente integrata nel software dbEST)
- le foto con i disegni delle linee di incisione dell'intervento (facoltative per lo studio ma necessarie per i casi inseriti in Fim / sito)
- i dati relativi alla chirurgia (compresa la descrizione avanzata dell'intervento) e all'anatomia patologica (da registrare entro un mese al centro di reclutamento) in SQTM

I dati utilizzati dal centro di coordinamento saranno anonimi e le pazienti saranno contrassegnate da un codice. I centri partecipanti manterranno la chiave identificativa.

Sulla base dei criteri di eleggibilità, si può stimare che circa il 70% dei casi trattati posseda i requisiti per entrare nello studio. Ipotizzando che al 80% delle pazienti eleggibili sia possibile, per motivi pratici ed organizzativi del Servizio, proporre il reclutamento nello studio e che di queste il 90% dia il proprio consenso, ne deriva che per reclutare 600 pazienti occorre prolungare il periodo di reclutamento finì a che i Servizi aderenti abbiano operato circa 1200 casi consecutivi. Il periodo di reclutamento (si veda la sezione

Programmazione) si prolungherà dunque per due anni se aderiranno Servizi capaci di operare complessivamente 600 nuovi casi all'anno, e per tre anni se il volume complessivo sarà di 400 pazienti all'anno

8. Misurazione degli esiti

I tecnici di radiologia o altre persone incaricate nel corso del follow-up, a discrezione dei diversi centri, effettueranno le foto delle pazienti in occasione della prima mammografia di controllo eseguita dopo dodici mesi dalla fine del trattamento o in una diversa occasione (termine massimo per la fotografia e la raccolta delle altre informazioni: diciotto mesi). Le persone coinvolte devono essere opportunamente formate mediante corsi che verranno istituiti ad hoc. Nell'applicativo web dbEST, che integra le informazioni già raccolte in SQTm, verranno inoltre in questa occasione inserite informazioni relative agli esiti (questionario ②). Dovrà inoltre essere consegnato un questionario alla paziente sul grado di soddisfazione (14).

E' a carico del servizio di radiologia l'invio al centro di coordinamento del progetto del CD con le foto delle pazienti (senza nominativi, per il rispetto delle norme sulla privacy).

9. Follow –up

A dodici mesi dall'intervento (termine da non superare: 18 mesi) dovranno essere registrati in SQTm anche i dati sulla radioterapia, la terapia adiuvante e il follow-up su recidive e complicanze. Saranno analizzate separatamente, al di fuori dell'analisi principale, le pazienti con recidiva o con variazione di peso superiore al 10%.

10. Programmazione temporale dello studio

Il progetto è triennale e così distribuito:

2006-2007: registrazione dei casi su SQTM, organizzazione della raccolta dati ed elaborazione software dbEST, formazione per i tecnici di radiologia.

2007-2008: registrazione dei casi su SQTM ed inizio follow-up, registrazione dei casi su dbEST e follow-up per le recidive.

2008-2009: registrazione dei casi su dbEST e follow-up per le recidive.

Bibliografia

1. DONEGAN W.L., SPRATT J.S.- Cancer of the breast.- Fifth Edition, Elsevier Science, USA 2002.
2. FISHER B., ANDERSON S., BRYANT J. Et Al.- Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.- N Engl J Med 2002, 347(16): 1233-41.
3. JOHANSEN J., OVERGAARD J., ROSE C. Et Al.- Cosmetic outcome and breast morbidity in breast-conserving treatment. Results from the Danish DBCG-82TM national randomized trial in breast cancer.- Acta Oncol 2002; 41(4): 369-80.
4. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS CONFERENCE: Treatment of early stage breast cancer.- JAMA 1991; 265(3): 391-5.
5. VRIELING C., COLLETTE L., BARTELINK E., et Al.- Validation of the methods of cosmetic assessment after breast-conserving therapy in the EORTC « Boost versus no boost” trial.- Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999; 45: 667-76.
6. VRIELING C., COLLETTE L., FOURQUET A. Et Al.- The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC “ Boost versus no boost “ trial.

7. STARADUB V.L., RADEMAKER A.W., MORROW M.- Factors influencing outcomes for breast conservation therapy of mammographically detected malignancies.- *J Am Coll Surg* 2003; 196: 518-24.
8. VAN LIMBERGEN E., RIJNDERS A., VAN DER SCHUEREN E. Et Al.- Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 2. A quantitative analysis of the influence of radiation dose, fractionation schedules and surgical treatment techniques on cosmetic results.- *Radiotherapy and oncology* 1989; 16: 253-67.
9. HOLMBERG L., ZAREN E., ADAMI H.O. et Al.- The patient's appraisal of the cosmetic result of segmental mastectomy in benign and malignant disease.- *Ann Surg* 1988; 207: 189-204.
10. KRISHNAN L., STANTON A.L, COLLINS C.A., LISTON V.E., JEWELL W.R.- Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast conserving surgical procedures and radiotherapy.- *Cancer* 2001; 91(12): 2282-7.
11. PETIT J.Y., GARUSI C., GREUSE M. Et Al.- One hundred and eleven cases of breast conservation treatment with simultaneous reconstruction at the European Institute of Oncology (Milan).- *Tumori* 2002; 88(1): 41-7.
12. MANO M.P., DISTANTE V., PONTI A. et Al.- Monitoraggio e promozione della qualità del trattamento del carcinoma mammario nei programmi di screening e nelle Unità di Senologia in Italia.- *Attualità in Senologia – Suppl n°1*, 2001: 3-16.
13. STANTON A.L., KRISHNAN L., COLLINS C.A.- Form or function? Part 1. Subjective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy.- *Cancer* 2001; 91: 2278-81.
14. AL-GHAZAL S.K., FALLOWFIELD L., BLAMEY R.W. – Patient evaluation of cosmetic outcome after conserving surgery for treatment of primary breast cancer.- *European Journal of Surgical Oncology* 1999; 25: 344-346

Appendice I

Consenso informato allo scatto di fotografie

(Vedi la cartellina del Workshop – Modulo ④)

Appendice II

Questionario sul grado di soddisfazione per le pazienti operate

1. Quanto, secondo lei, è differente la mammella trattata dall'altra?
 - a) molto
 - b) abbastanza
 - c) poco
 - d) per niente

2. Quanto è soddisfatta del risultato estetico della sua operazione?
 - a) Molto
 - b) Abbastanza
 - c) Poco
 - d) Per niente

3. Avrebbe preferito subire un intervento diverso da quello a cui è stata sottoposta?
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

4. Ha preso in considerazione di sottoporsi a un altro intervento chirurgico per migliorare l'esito estetico?
 - a) Sì
 - b) No
 - c) Non so

Appendice III

Valutazione macroscopica e campionamento delle lesioni e dei margini chirurgici

E' necessario identificare ognuno dei 6 possibili margini (superiore, inferiore, mediale, laterale, anteriore, posteriore) e di valutarli separatamente. Questo è possibile solo se il chirurgo orienta il pezzo con punti di repere.

Il patologo potrà così contrassegnare le sezioni (i blocchetti) in modo da riconoscere i vari margini oppure inchiostrarli con chine di diverso colore.

Il margine posteriore corrisponde al margine profondo, vicino alla parete toracica.

Il margine anteriore corrisponde generalmente a quello superficiale (cutaneo) ma dipende dalla sede della biopsia nella mammella.

Descrizione e campionamento lesioni palpabili

1. Descrivere le dimensioni totali (lunghezza, larghezza, spessore) ed il peso del pezzo se orientato con punti di repere.
2. Asciugare il pezzo con garza, inchiostrare con inchiostro di china nero (in certi casi possono essere utili chine o altri pigmenti, di differente colore), asciugare nuovamente
3. Porre il pezzo per 1 minuto circa in alcool etilico assoluto per fissare meglio la china
4. Sezionare trasversalmente il pezzo senza perdere i rapporti e i punti di repere (può essere utile prepararsi dei quadrati di carta bibula, su cui si appoggeranno le sezioni, contrassegnando a matita i vari margini: in questo modo per ogni sezione trasversale si manterrà l'orientamento).
5. Descrivere la lesione, con almeno le due dimensioni principali, precise al mm, consistenza, tipo di crescita, distanza in mm dai margini distanti

meno di 10 mm (opzionale la distanza dei margini a più di 10 mm). Se presenza di più lesioni descrivere i rapporti tra loro.

6. Prelievi di tutte le lesioni macroscopiche: fare 4, 5 prelievi della neoplasia, di cui almeno uno con tessuto sano periferico (utile come controllo interno positivo nella valutazione immunoistochimica dei fattori prognostici) o 1 sezione per cm di altre alterazioni macroscopicamente identificate. In assenza di nodi, campionare estesamente il tessuto fibroso presente.
7. Effettuare sezioni perpendicolari di tutti i margini nei punti più vicini alla lesione (circa 2 cassette per margine: totale 12 cassette). Spesso il margine è incluso nella stessa cassetta con la lesione.
8. Fare almeno 1 prelievo di tessuto apparentemente indenne da lesione, evitando il tessuto adiposo e scegliendo il tessuto fibroso
9. Fare un prelievo della cute se presente.

Descrizione e campionamento lesioni non palpabili

1. Il pezzo deve arrivare al patologo accompagnato dalla lastra del pezzo, possibilmente in due proiezioni, refertata e con i radiogrammi della mammografia originale.
2. Procedere secondo i punti 1,2,3,4 del precedente paragrafo
3. Se possibile radiografare (con mammografo o con faxitron) ogni sezione del pezzo su supporto con griglia, per identificare meglio la sede della /e lesioni.
4. Campionare tutto il tessuto contenente le calcificazioni. Il parenchima residuo va tenuto come riserva, mantenendone l'orientamento, ma non va sottoposto ad esame istologico se privo di alterazioni macroscopiche.
5. Campionare tutti i margini (almeno 2 sezioni per margine)
6. In caso di lesioni complesse, o microcalcificazioni estese, se possibile inchiostrare con colori differenti i vari margini ed allestire

macrosezioni, per una valutazione più precisa dell' estensione della lesione.

7. Se non si processa l' intero campione, dare una stima della percentuale del campione esaminato.

Descrizione microscopica e diagnosi

Secondo check list, come da linee guida.

Per quanto riguarda la valutazione microscopica dei margini: indicare sia per la componente invasiva che per quella in situ: distanza minima in decimi di mm ed estensione lineare dell' interessamento dei margini, per ogni margine interessato (vale a dire quelli con distanza < 2mm per la componente invasiva e < 10 mm per la componente in situ).

Valutazione intraoperatoria dell'indennità dei margini chirurgici

In caso il Chirurgo lo richieda, per le lesioni **palpabili** si può dare una valutazione macroscopica della distanza della lesione dai margini; eccezionalmente, in casi dubbi si può procedere all' esame criostatico, oppure ad un esame microscopico dopo apposizione ("touch imprint"), del margine su vetrino (metodologia proposta anche per valutazione intraoperatoria del linfonodo sentinella).

Per le lesioni **non palpabili**, la valutazione intraoperatoria di indennità dei margini, va eseguita sulle lastre del pezzo; come prima, in casi dubbi, si può procedere con l'esame al criostato o meglio con il "touch imprint" della sezione.

Esempio di descrizione macroscopica (lesione palpabile)

Pezzo operatorio di ampia resezione Q1 mammella sinistra, di cm 6 (distanza medio-laterale) x 4 (distanza infero-superiore) x 3 (distanza antero-posteriore), giunto fresco con punti di repere (1 verso il capezzolo e 2 verso la cute), di grammi 40. Al taglio si osserva nodo di cm 2x1,8x 0,9, duro, a margini stellati, di colorito biancastro, che dista 1 mm dal margine di resezione più prossimo (mediale), indenni gli altri margini (distanza minima macroscopica > 10 mm).

Restante parenchima costituito da tessuto adiposo senza alterazioni apprezzabili.

L'intero tumore e l'80% dell'intero campione è stato sottoposto ad esame microscopico.

Prelevi:

- 1,2: tumore con il margine mediale; 3,4: resto del tumore
- 5,6: margine anteriore; 7,8: margine superiore
- 9,10: margine inferiore; 11,12: margine laterale
- 13,14: margine posteriore

Esempio di descrizione macroscopica (lesione non palpabile)

Pezzo operatorio di ampia resezione Q2 mammella destra, di cm 5 (distanza medio-laterale) x 3 (distanza infero-superiore) x 2 (distanza antero-posteriore), giunto fresco con punti di repere (1 verso il capezzolo e 2 verso la cute), di grammi 32. L'allegata radiografia del pezzo dimostra un gruppo di microcalcificazioni di mm 3 circa. Il parenchima è costituito da tessuto fibroso denso, con alcune formazioni cistiche. Si effettuano sezioni trasversali e si effettuano radiografie delle sezioni, che dimostrano la presenza del gruppo di calcificazioni, che dista: 2 mm dal margine superiore, 5 mm dal

marginare anteriore, e più di 10 mm da tutti gli altri margini. Si effettuano due sezioni di ciascun margine, che è costituito da tessuto adiposo senza apprezzabili alterazioni.

Il 50% del pezzo viene sottoposto ad esame istologico.

Prelevi:

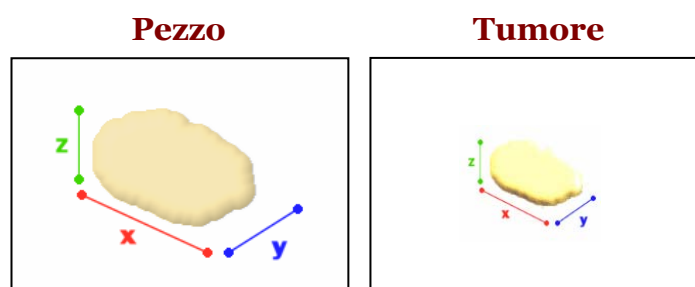
- 1,2: microcalcificazioni con il margine superiore; 3,4: margine laterale più vicino
- 5,6: margine mediale più vicino; 7,8: margine anteriore più vicino
- 9,10: margine inferiore più vicino; 11,12: margine posteriore più vicino
- 13,14: tessuto fibroso

Appendice IV

Definizione e misurazione degli indicatori sull'esito estetico ed i suoi potenziali determinanti

Sono stati individuati una serie di indicatori che tendono a misurare la simmetria in termini di forma, volume e colore con la mammella sana. Le variabili per calcolare gli indicatori che misurano la simmetria saranno registrati in *dbEST*, applicativo Web approntato allo scopo di raccogliere i dati che serviranno per misurare il grado di simmetria tra le due mammelle. La raccolta delle variabili verrà eseguita sia mediante le fotografie, sia mediante rilevazione clinica oggettiva secondo i criteri che seguono.

L'**STVR**, ovvero il rapporto dimensione della lesione/dimensione del campione di tessuto asportato, verrà calcolato raccogliendo in *dbEST* le tre misure spaziali dei due pezzi:



$$\text{volume} = \frac{4}{3} \cdot x/2 \cdot y/2 \cdot z/2$$

(approssimati all'ellissoide)

STVR - “Specimen to Tumor” Volume Ratio
(Rapporto tra i Volumi di Pezzo e Tumore)

$$STVR = \frac{V_p}{V_t}$$

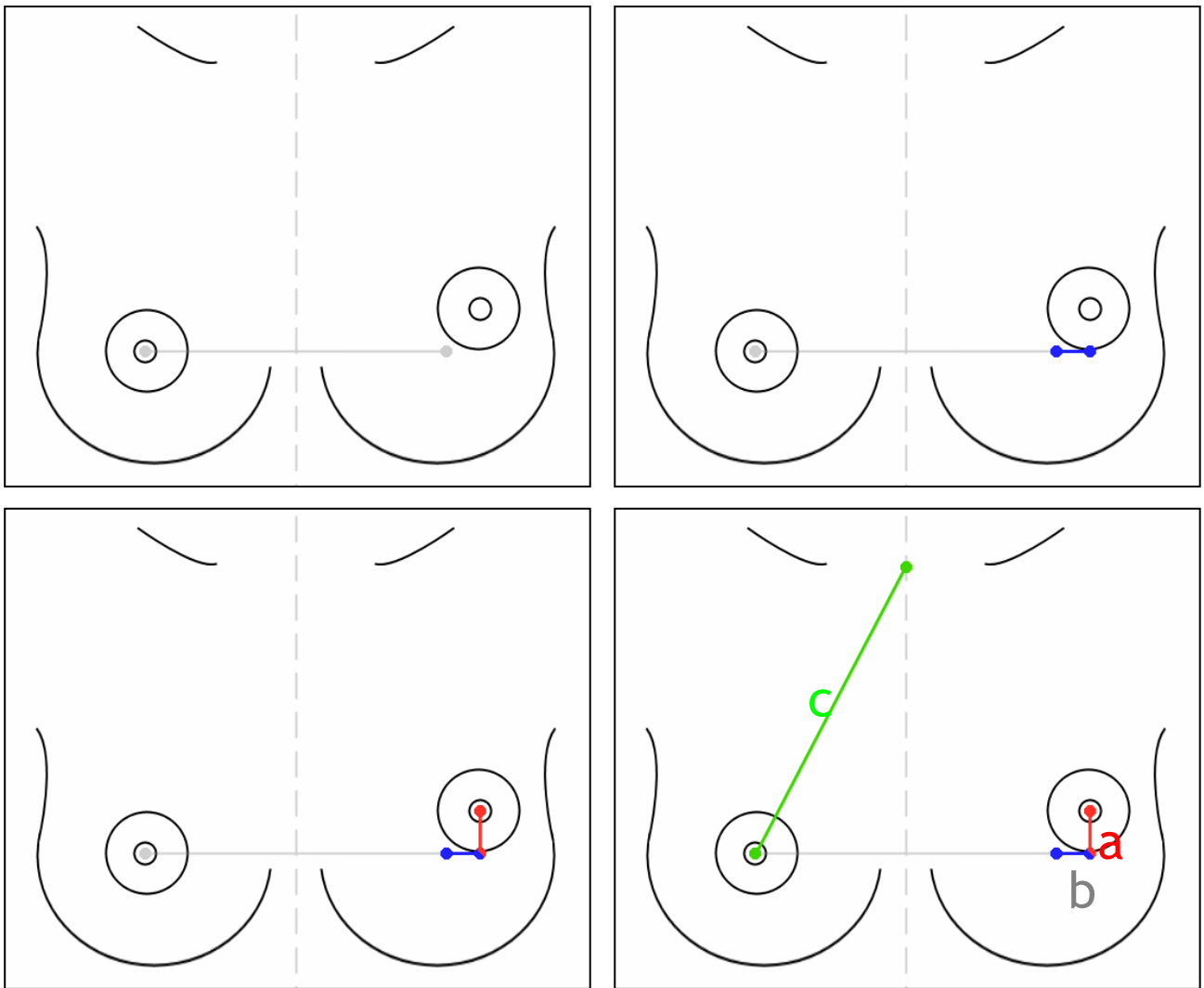


$$STVR = \frac{x_p \cdot y_p \cdot z_p}{x_t \cdot y_t \cdot z_t}$$

Per una descrizione più dettagliata della procedura di misurazione delle sei dimensioni si veda l'appendice III.

L'**esperienza del chirurgo** verrà espressa in termini di numero di casi trattati negli ultimi tre anni e in termini di formazione. Il volume di casi trattati sarà definito tramite questionario autocompilato, con opportune verifiche tra le quali quelle relative all'utilizzo delle Schede di dimissione Ospedaliera (SDO) e il database dello screening regionale. **Il volume di casi del reparto e dell'Ospedale** verranno definiti tramite le SDO.

Per valutare oggettivamente l'esito, sarà necessario calcolare il **pBRA** – misura che valuta l'entità della deviazione del complesso areola-capezzolo. Tale valore si ottiene raccogliendo in *dbEST* i due scostamenti dal punto ottimale *a* (lungo l'asse *x*), *b* (lungo l'asse *y*) e la distanza giugulo-capezzolo *c* sulla mammella sana. Tali misure potranno essere raccolte tracciando l'asse mediale (sulla figura è la linea tratteggiata), ribaltando orizzontalmente la distanza tra l'asse e il capezzolo sano per ottenere il punto ottimale sul lato trattato, e da qui calcolando il discostamento orizzontale *a* e verticale *b*. In un secondo tempo si misura la distanza tra il giugulo e il capezzolo della mammella sana *c*.



Il pBRA verrà successivamente calcolato dall'applicativo come il rapporto tra la distanza del punto ottimale dal punto effettivo (ricavata dai valori a e b) e la distanza giugolo-capezzolo:

$$pBRA = \frac{BRA}{c} = \frac{\sqrt{a^2 + b^2}}{c}$$

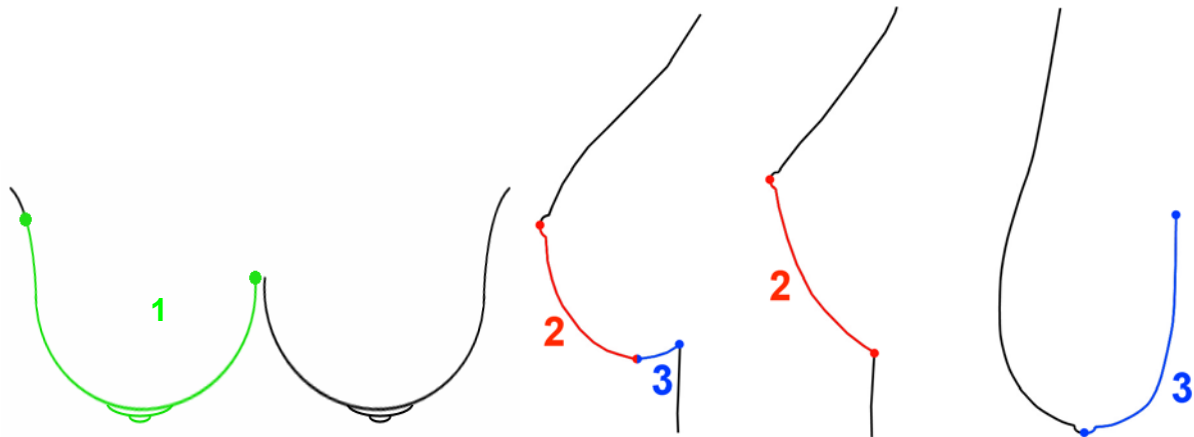
La **variazione delle dimensioni globali** tra le due mammelle verrà rilevata e classificata come “presente” (se superiore al 10%) o “assente” e registrata in *dbEST*. Nel caso sia presente, verrà eseguita una Risonanza Magnetica (RM) per procedere ad un calcolo preciso in differenza percentuale. I risultati della RM saranno correlati alle altre misure raccolte per valutare se in futuro sarà possibile calcolare la riduzione delle dimensione

della ghiandola mammaria con l'utilizzo di formule matematiche - utilizzando le misure a , b e c su citate, insieme a quelle qui di seguito elencate.

Per entrambe le mammelle saranno raccolti i dati relativi a:

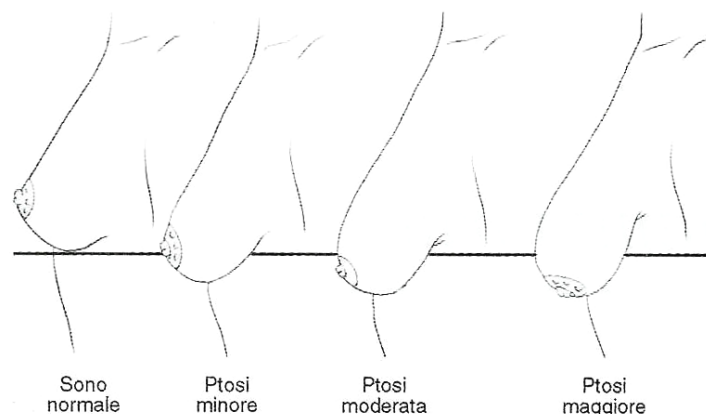
(1) semi-circonferenza "parete/solco-intramammario" (passante per il capezzolo)

(2+3) distanza "capezzolo/solco-sottomammario", composta dalle due misure (2) e (3), come da schema qui sotto:



La misura (2) sarà la distanza tra il capezzolo e il punto più basso del polo mammario inferiore, mentre la misura (3) sarà la distanza tra lo stesso punto e il solco-sottomammario.

Questi dati serviranno a valutare asimmetrie di dimensioni e il grado di *ptosi* (ovvero l'entità della caduta del polo mammario inferiore rispetto al solco inframammario, associata con uno spostamento verso il basso del complesso areola-capezzolo). La *ptosi* massima sarà caratterizzata dalla misura (2) uguale a zero, quella assente da (3) uguale a zero).



Per gli obiettivi secondari verranno raccolti altri dati che verranno registrati su *dbEST* e che riguarderanno:

- lo **stato della cicatrice**, valutato ad occhio nel seguente modo:

regolare: cicatrice lineare senza spostamento della cute limitrofa;

diastasata: quando si presenta in uno o più punti allargata o con visibili i punti laterali alla linea di incisione;

ipertrofica: quando si presenta ispessita e alla palpazione è percepibile;

retratta: quando i piani cutanei limitrofi sono retratti verso la cicatrice.

- le eventuali **alterazioni del profilo** (perdita di sostanza), definite come “presenti” o “assenti”. Poiché si ritiene che nel caso la alterazione sia di grado elevato, questa sia rilevabile anche come deviazione complesso areola-capezzolo, il pBRA dovrebbe fornire un’utile validazione del dato soggettivo (obiettivo è proprio quello di stabilire la correlazione tra le deviazioni e la presenza di alterazioni del profilo).

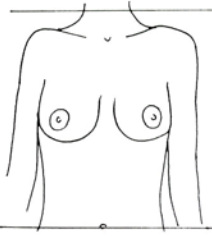
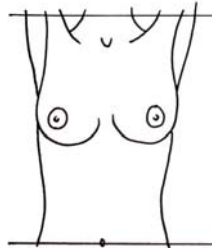
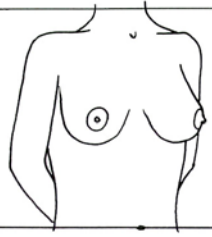
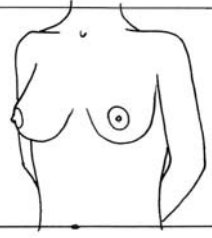
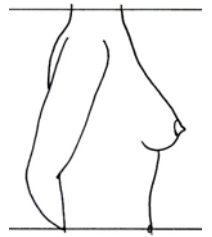
- la **colorazione della cute**, definita come “presente” o “assente”.

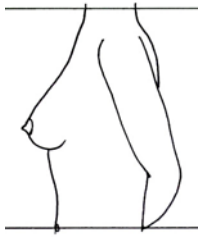
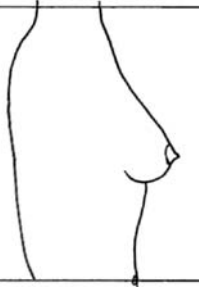


- la presenza di **teleangectasie**, definita come “presente” o “assente”.

- la presenza di **fibrosi tessutale**, definita come “visibile”, “palpabile ma non visibile” o “assente”.

Verranno effettuate inoltre dieci riprese fotografica su ogni paziente (in seguito al consenso firmato da parte della donna) di due tipi:

- una mirata sulla cicatrice
- nove sull’aspetto complessivo del seno nelle seguenti posizioni:

	<p style="text-align: center;">Anteriore</p> <p style="text-align: center;">Limite superiore: metà altezza collo. Limite inferiore: ombelico (limite inferiore della gabbia toracica nelle mammelle molto piccole; pube in quelle molto voluminose). Braccia lungo il corpo, leggermente distanziate.</p>
	<p style="text-align: center;">Anteriore con braccia verso l'alto</p> <p style="text-align: center;">Come la precedente, ma con le braccia alzate.</p>
	<p style="text-align: center;">Tre quarti destra</p> <p style="text-align: center;">Il capezzolo della mammella più lontana è il sul punto più esterno del profilo della mammella. Braccia dietro la schiena.</p>
	<p style="text-align: center;">Tre quarti sinistra</p> <p style="text-align: center;">Il capezzolo della mammella più lontana è il sul punto più esterno del profilo della mammella. Braccia dietro la schiena.</p>
	<p style="text-align: center;">Laterale destra</p> <p style="text-align: center;">Braccia dietro la schiena</p>

	<p style="text-align: center;">Laterale sinistra Braccia dietro la schiena</p>
	<p style="text-align: center;">Laterale destra Braccia in alto</p>
	<p style="text-align: center;">Laterale sinistra Braccia in alto</p>
	<p style="text-align: center;">Flessione anteriore Il busto è flesso in avanti di circa 30°, o comunque quanto basta per permettere alle mammelle di non appoggiarsi sul torace. Braccia dietro la schiena.</p>

Le fotografie dovranno avere una risoluzione minima di 3 megapixel e verranno utilizzate per il confronto tra i parametri oggettivi e quelli soggettivi e per la verifica di concordanza tra la rilevazione sulla base della visione diretta (a cura dell'incaricato della raccolta) e la foto rivista dal chirurgo plastico e dal responsabile dello studio, per validare l'obiettività del dato raccolto. Questa verifica sarà condotta, in particolare, per quanto riguarda lo stato della cicatrice e l'asimmetria di volume da sottoporre ad ulteriori misurazioni.

Tutti i dati raccolti su *dbEST* verranno correlati con quelli relativi alla tecnica chirurgica adottata e sulla tecnica di radioterapica raccolti su *SQTM* (es. sutura parenchima, asportazione cute o fascia parte descrizione interventi, radioterapia compatta, dose surdosaggio...) dopo un anno dalla fine del trattamento.

Il software *dbEST* verrà realizzato in modo da consentire la raccolta di tutti i dati complementari a quelli raccolti in *SQTM*:

