

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Con il Contributo di:

Simonetta Bianchi, Giuseppe Canavese, Luigi Cataliotti, Oreste Gentilini, Filippo Montemurro, Luigia Nardone, Lorenzo Orzalesi

Con la Collaborazione di:

Claudio Amanti, Luca Boni, Beniamino Brancato, Franco Di Filippo, Alfio Di Grazia, Alessandra Fozza, Patrizia Frittelli, Alberto Luini, Lorenza Marino, Icro Meattini, Roberto Murgio, Manuela Roncella, Paolo Rovea, Margherita Serra, Daniela Terribile.

INTRODUZIONE

Il trattamento dell'ascella nel carcinoma della mammella ha rappresentato per anni una tappa fondamentale nella cura di questa neoplasia ed era inequivocabilmente identificato, fino alla metà degli anni '90, come la dissezione ascellare radicale (DA), ovvero l'asportazione di tutti i linfonodi di I e II (in molti Centri III) livello del cavo ascellare omolaterale alla neoplasia.

Tale intervento rivestiva fondamentalmente un ruolo di stadiazione della neoplasia e il risultato dell'esame istologico dei linfonodi diveniva il parametro fondamentale per la programmazione delle terapie adiuvanti sistemiche, nonché della eventuale irradiazione delle stazioni linfonodali.

Il rapido sviluppo in tutto il mondo della metodica della biopsia del linfonodo sentinella (LS), la sua affermazione e la verifica della sua accuratezza diagnostica ha letteralmente rivoluzionato, agli inizi degli anni 2000, il comportamento chirurgico sul cavo ascellare. La consistenza dei dati raccolti in pochi anni su grandi casistiche ha permesso di considerare tale metodica "gold standard" nella stragrande maggioranza delle neoplasie precoci della mammella con linfonodi ascellari clinicamente negativi, con l'enorme vantaggio di ridurre sensibilmente la morbilità della DA, morbilità irreversibile e permanente, nelle pazienti con LS negativo, non più sottoposte a DA. (1)

La DA veniva così riservata solo a quelle pazienti che preoperatoriamente presentavano un cavo ascellare clinicamente e/o ecograficamente (con il supporto della citologia ecoguidata) positivo o nelle quali all'esame istologico il LS risultasse metastatico.

Anche la contemporanea migliore conoscenza dei parametri biopatologici della neoplasia e del loro valore prognostico-predittivo ha fatto sì che lo stato linfonodale ascellare divenisse non più l'unico o il principale parametro prognostico al fine della programmazione terapeutica postchirurgica, ma uno dei fattori di un complesso mosaico di dati (recettori ormonali, proliferazione, grading, amplificazione di HER 2....) che il team multidisciplinare, coinvolto nel percorso di cura di ogni singola paziente, deve considerare.

Rimaneva un dato inequivocabile: circa la metà delle pazienti con LS macrometastatico (metastasi >2mm) e molte di più con micrometastasi (< a 2 mm), sottoposte a DA non presentavano altri

linfonodi (linfonodi non sentinella) positivi. Un altro dato importante che si aggiungeva a questa considerazione era il numero estremamente basso di recidive ascellari nelle pazienti con LS negativo (<1%) dove gli studi di validazione avevano rilevato un tasso di falsi negativi della metodica dell'ordine del 6-10%.

Sempre nell'ottica di salvaguardare la qualità di vita delle donne con carcinoma della mammella evitando loro dissezioni ascellari e relativa morbidità inopportune, la comunità scientifica internazionale si è attivata, allo scopo preminente di valutare l'impatto prognostico (disease free survival, overall survival), in casi selezionati, dell'astensione della DA anche quando il LS risultasse macro o micrometastatico.

Lo studio Z0011 (2) ha randomizzato a ricevere o meno la DA, donne con cavo ascellare clinicamente negativo sottoposte a chirurgia conservativa con previsione di radioterapia esterna su tutta la mammella, e con 1 o 2 LS macro o micro metastatici. Nonostante alcuni bias che richiedono una attenta selezione dei casi e che non consentono ancora di considerare i risultati come definitivi, lo studio non ha dimostrato differenze in disease free survival e in overall survival, a più di 6 anni di follow-up.

Lo studio dell'IBCSG 23-01 (3), indirizzato solo a pazienti con linfonodo sentinella micro metastatico ha raggiunto gli stessi risultati nei due bracci di randomizzazione con un follow-up di 5 anni.

All'ASCO 2013 sono poi stati presentati i risultati dello studio AMAROS (4) (radioterapia vs chirurgia in caso di LSpositivo): anche questo studio sia pur con un numero di eventi numericamente limitato che non consente conclusioni statistiche definitive, non ha evidenziato, come i precedenti, differenze prognostiche o di ripresa di malattia nei due gruppi considerati, con una significativa minore morbidità, in particolare per il linfedema, nel gruppo delle pazienti sottoposte a radioterapia.

I dati, analizzati da questi studi, si riferiscono a pazienti con early breast cancer.

Controversie ancora irrisolte sul trattamento dell'ascella ed in particolare sull'efficacia della biopsia del LS, riguardano ancora oggi il setting delle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o T2> 3cm che, oggi sempre in numero maggiore, vengono sottoposte a terapie (soprattutto chemioterapia) neoadiuvanti. Non esistono al riguardo studi randomizzati, gli studi citati precedentemente escludevano tali pazienti ed in particolare non vi è un chiaro consenso sull'efficacia della metodica, nè sulla tempistica della biopsia del LS (prima dell'inizio della CHT o al termine del trattamento contestualmente alla chirurgia del tumore primario). Sta di fatto che anche in questo gruppo di pazienti, un discreto contingente viene sottoposto a DA con linfonodi ascellari che risultano poi all'esame istologico definitivo, tutti negativi.

Altre situazioni non sono comprese nei criteri di inclusione dei trials: i tumori multipli di piccole dimensioni, con LS positivo, ove si ricorre a mastectomia per la molteplicità della neoplasia, che vengono sottoposti a DA solo perché non si esegue una chirurgia conservativa [criterio di inclusione dello Z0011 (2)] o nei casi in cui si procede ad una partial breast irradiation intraoperatoria e quindi non ad una whole breast irradiation [criterio di inclusione dello Z0011 (2)].

La radioterapia adiuvante loco-regionale ha confermato il suo ruolo dopo DA nelle pazienti ad alto rischio come indicato dalle linee guida nazionali ed internazionali [AIRO (5), NCCN (6)]. Tuttavia l'introduzione della biopsia del LS con le implicazioni che ne conseguono, la migliore efficacia dei trattamenti sistemici oggi disponibili con la possibilità di ottenere un elevato numero di risposte complete anche nelle forme avanzate, portano ad una riconsiderazione delle indicazioni all'irradiazione. Inoltre il miglioramento delle tecniche di pianificazione e somministrazione del

trattamento radiante oggi disponibili possono condurre ad una più accurata irradiazione dei volumi mammari e linfonodali.

Alla luce di questi dati è facilmente intuibile come il tema “Trattamento dell’ascella” sia di grande interesse ed attualità, considerando che nella parola “trattamento” non vi sia, oggi, l’esclusività della chirurgia e che ancora rimangano numerosi punti di discussione e valutazioni da condividere sul comportamento da tenere.

Risulta essenziale il ruolo del team multidisciplinare nella definizione della strategia diagnostica e terapeutica ottimale per la singola paziente. La variabilità delle situazioni in caso di LS positivo, l’interconnessione dei parametri bio-patologici forniti dal patologo e quindi la decisione su cosa fare (dissezione? astensione e follow-up? radioterapia sull’ascella?), il setting delle pazienti sottoposte a CHT neoadiuvante, richiede la partecipazione attiva di tutti i professionisti del core team dedicati alla patologia mammaria.

Proprio per tali e tanti argomenti controversi si è deciso di organizzare una Consensus Conference all’interno del Congresso “Attualità in Senologia” (Firenze, 22-24 Gennaio 2014) per discutere i temi principali e cercare di trarre conclusioni di indirizzo condivise nell’articolato capitolo del trattamento dell’ascella.

MICRO E MACROMETASTASI E TRATTAMENTO DELL’ASCELLA

1) *Valutazione preliminare clinica, strumentale e anatomo-patologica della neoplasia e delle stazioni linfonodali*

Valutazione della neoplasia

Il trattamento chirurgico del cavo ascellare trova indicazione solo quando l’infiltrazione del tumore primitivo della mammella sia certa o molto probabile. Pertanto, un momento fondamentale della diagnosi pre-operatoria è rappresentato dalla distinzione fra forme infiltranti e “in situ”. Solo in casi selezionati di carcinomi in situ (DCIS) (neoplasie >2cm, accompagnate da un’opacità di massa e/o palpabili e/o di grading elevato o se è indicata la mastectomia) con possibilità di una infiltrazione misconosciuta, può essere opportuna la biopsia del LS.

Spesso la presenza di una neoplasia infiltrante risulta già evidente all’esame clinico-strumentale (alla visita, nodulo duro, palpabile, con retrazione cutanea; alla mammografia formazione spiculata, con nucleo denso; all’ecografia, lesione disomogeneamente solida, assorbente gli ultrasuoni; ecc); in questi casi, un esame citologico che confermi la malignità della lesione (C5) può risultare sufficiente.

Quando, invece, tali evidenze non siano così chiare, la microbiopsia (CNB: core needle biopsy; VAB: vacuum assisted biopsy) risulta necessaria per identificare l’invasione tumorale. Infatti, l’esame citologico su ago-aspirato non è in grado di predire quest’ultima in maniera affidabile.

Qualora ci fosse la necessità di conoscere le caratteristiche biologiche del tumore sul tru-cut, la determinazione di ER e PgR evidenzia una buona/forte concordanza con il pezzo operatorio, mentre il ki67 è generalmente sottostimato nel tru-cut rispetto al pezzo operatorio. Lo stato di HER2, per il campionamento parziale del tru-cut può non rappresentare in modo adeguato il reale stato del tumore in considerazione della eterogeneità tumorale; sarebbe pertanto opportuno ripetere almeno il ki-67 ed HER2 sul pezzo operatorio (7- 8).

La microbiopsia, con associata valutazione dei parametri biologici tumorali, trova precisa indicazione quando sia prevedibile che la terapia di prima istanza sarà quella medica anziché quella chirurgica.

Valutazione delle stazioni linfonodali

Al momento attuale, la stadiazione pre-operatoria del cavo ascellare nelle pazienti con carcinoma infiltrante della mammella ha lo scopo di selezionare al tipo di chirurgia delle stazioni linfonodali. Da un punto di vista eminentemente teorico, solo una metodica diagnostica (o un insieme di metodiche) con sensibilità e valore predittivo negativo (VPN) del 100% (certezza di integrità linfonodale quando negativa) consentirebbe di evitare il trattamento chirurgico del cavo ascellare. D'altro canto, solo una metodica con valore predittivo positivo (VPP) del 100% (sicurezza di coinvolgimento metastatico quando positiva) permette di evitare la procedura del LS, indirizzando fin da subito verso la DA.

Non esistono al giorno d'oggi tecniche diagnostiche non invasive (né singolarmente né fra loro associate) che abbiano dimostrato accuratezza diagnostica sufficiente a confermare o a escludere con la necessaria certezza la presenza di metastasi linfonodali del cavo ascellare. Fanno tuttavia eccezione i casi di massivo coinvolgimento adenopatico secondario (linfonodi aumentati di volume, palpabili, rotondeggianti o bozzoluti, notevolmente ipoecogeni all'ecografia, con scomparsa o notevole riduzione dell'ilo, specie se con margini sfumati o spiculati da estensione extra-capsulare).

Fra le metodiche strumentali, l'ecografia ascellare è quella che ha dimostrato maggiore accuratezza diagnostica (VPN = 49-91%; VPP = 65-96%), anche con costi relativamente bassi, seppure ancora insufficiente per la scelta del tipo di chirurgia ascellare.

L'associazione dell'esame citologico all'ecografia è in grado di migliorare il VPP dell'ecografia, essendo noto che la positività citologica su ago-aspirato di linfonodo ascellare equivale ad una sicura diagnosi istologica di carcinoma invasivo e di coinvolgimento ascellare e consente il trattamento in prima istanza, sia del tumore primitivo che dell'ascella.

In effetti, tutti gli studi sulla citologia eco-guidata dei linfonodi ascellari, seppure condotti con metodi differenti (criteri di selezione diversi dei casi sottoposti a ecografia ascellare e a citologia eco-guidata) hanno evidenziato tutti un VPP del 99-100%. Ciò ha consentito mediamente di classificare come correttamente positivi oltre la metà dei cavi ascellari metastatici e oltre un quarto di tutte le pazienti, consentendo di evitare la procedura del LS nel 15-20% dei cavi ascellari clinicamente positivi. Per contro, il VPN rilevato (65-83%) non consente di evitare la chirurgia ascellare nei casi citologicamente negativi (9).

La microbiopsia dei linfonodi ascellari non ha dimostrato superiorità diagnostica rispetto alla citologia e risulta più invasiva, più laboriosa e più costosa rispetto a quest'ultima.

2) **Quale valutazione anatomo-patologica del LS? (OSNA, metodo convenzionale ...)**

L'utilizzo di OSNA o del metodo convenzionale dipende dalle singole realtà.

Per quanto concerne il metodo convenzionale si raccomanda che il linfonodo sentinella venga tagliato trasversalmente dall'anatomo-patologo in sezioni dello spessore di circa 2 mm, fissato in formalina ed incluso in paraffina con 2 sezioni ad ogni livello, una per l'ematossilina ed eosina ed una per eventuale esame immunostochimico con anticorpi anticitocheratine nei casi dubbi e nei carcinomi lobulari invasivi.

3) **DA in caso di micrometastasi nel LS: quali fattori considerare?**

I risultati del trial IBCSG 23.01 (3) specificamente disegnato per rispondere a questo quesito, corroborati da altre larghe casistiche monoistituzionali suggeriscono che nelle pazienti arruolate nei suddetti studi, prevalentemente con neoplasie a basso rischio, con micrometastasi nel/i LS la

DA può essere evitata senza avere un impatto negativo sulla sopravvivenza globale e libera da malattia.

I dati disponibili rendono solide le conclusioni nelle pazienti candidate a chirurgia conservativa e radioterapia complementare. La ridotta percentuale (9%) di pazienti sottoposte a mastectomia nel trial IBCSG 23.01 (3) e l'assenza di pazienti sottoposte a mastectomia nel trial ACOSOG Z0011 (2) rendono più debole l'applicazione di tale atteggiamento su larga scala nelle pazienti candidate a mastectomia.

Tuttavia si ritiene che la DA possa essere omessa anche in pazienti con micrometastasi nel LS e candidate a mastectomia.

4) DA in caso di macrometastasi nel LS: quali fattori considerare?

I dati del trial ACOSOG Z011 (2) suggeriscono che l'omissione della DA in pazienti con coinvolgimento metastatico limitato non si traduce in una peggiore sopravvivenza. Pertanto in pazienti con neoplasia T1-T2, sottoposte a chirurgia conservativa, radioterapia su tutta la mammella e trattamento medico sistemico, è possibile considerare l'omissione della DA in presenza di coinvolgimento macro-metastatico limitato (uno/due linfonodi sentinella). Nelle categorie di pazienti non specificamente incluse nei criteri del trial ACOSOG Z0011 (sottoposte a mastectomia, non candidate a whole breast irradiation, pregresso trattamento neoadiuvante) la DA dovrebbe essere ancora considerata indicata in assenza di dati specifici.

5) Ruolo dei fattori biologici

Il significato prognostico dell'interessamento micro e macro-metastatico del LS è ancora fonte di discussione e il coinvolgimento dei linfonodi ascellari non sentinella è correlato all'entità della malattia presente nel LS stesso con un rischio maggiore negli interessamenti macrometastatici (20-25% in caso di pNmic e di circa 40-58% in caso di pNmac) (10,11).

La St. Gallen Consensus Conference già nel 2011 ha accettato l'omissione della DA in presenza di LS micro/macrometastatico (12) ma altri panel americani ed europei esprimono giudizi più cauti, riservando tale opzione solo per donne a basso rischio (6; 13-14).

E' noto che la prognosi della neoplasia mammaria è legata, oltre che all'interessamento linfonodale e all'entità di questo, a diversi fattori clinico-patologici: l'età alla diagnosi, la dimensione del T, il Grading (G), la presenza dei recettori per l'estrogeno (ER) ed il progesterone (PG), l'invasione linfovaskolare, l'indice di proliferazione, la sovraespressione di HER 2. I fattori biologici sono considerati da diversi anni come elementi fondamentali per definire le indicazioni al trattamento sistemico (12); inoltre diversi studi hanno dimostrato una correlazione fra la presenza di fattori biologicamente sfavorevoli e il rischio di ricaduta loco-regionale (15-19).

Anche per quanto riguarda la radioterapia alcuni trials randomizzati e metanalisi condotte dall'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group hanno dimostrato come l'irradiazione delle stazioni linfonodali sopra-sottoclaveari e mammarie interne dopo DA di I e II livello determini un vantaggio in termini di controllo loco regionale, sistemico e in sopravvivenza particolarmente nelle pazienti con rischio biologico più elevato (pN+ o pN0 con: T>2cm, N asportati < 10, G3, RO neg ed LVI) anche nelle pazienti sottoposte a trattamenti sistemici (sia pure con schemi diversi e probabilmente meno efficaci di quelli attualmente disponibili) (20 – 23). L'analisi di un gruppo limitato di pazienti con micrometastasi nel LS e alto rischio per età e caratteristiche clinico-biologiche (età < 45 anni, G3, ILV, NR>0.25 e ER-) ha evidenziato in questo sottogruppo un maggior rischio di ricadute loco-regionali (24) rispetto alle pazienti pN0, senza poter evidenziare un chiaro

vantaggio nelle recidive locoregionali offerto dall'irradiazione delle stazioni linfonodali nelle pazienti N1mic.

I dati desumibili dallo studio randomizzato IBCSG 23-01 recentemente pubblicato (3) che analizza l'omissione della dissezione in caso di LS micrometastatico, fanno riferimento a pazienti prevalentemente a buona prognosi (età >50 anni, recettori ormonali positivi nel 80%, G1-2 nel 70%); inoltre la maggior parte delle pazienti è stata sottoposta a chirurgia conservativa e avviata a radioterapia adiuvante sull'intera mammella con probabile irradiazione incidentale di parte delle stazioni linfonodali. Sono però limitati i dati riferibili a pazienti non avviate a RT mammaria (mastectomizzate o avviate a irradiazione parziale mediante IORT). Al momento attuale non sono disponibili dati sufficienti relativi all'astensione dalla DA in pazienti con micrometastasi nel LS e fattori biologici sfavorevoli. Per queste pazienti potrebbe essere ipotizzata l'opportunità di una irradiazione almeno dei livelli ascellari più bassi, pur in assenza di studi randomizzati al riguardo (24).

I dati desumibili dallo studio randomizzato ACOSOG Z011 (2) sono relativi a pazienti con caratteristiche favorevoli; infatti le pazienti non avviate a DA presentavano una età mediana > a 50 anni, T1 70%, recettori ormonali positivi > 68%, G1-G2 72%). Inoltre tutte le pazienti analizzate sono state operate conservativamente e sottoposte a radioterapia mammaria e, nonostante non sia stata valutata l'estensione dell'irradiazione incidentale delle stazioni linfonodali di I (II ??) livello, non si può prescindere dal vantaggio che questa potrebbe aver apportato.

Emerge quindi la difficoltà a definire a priori una strategia terapeutica valida in tutte le pazienti, che prescinda dalla valutazione dei singoli fattori prognostici e predittivi relativi ad ogni singola paziente e si raccomanda la discussione interdisciplinare del singolo caso, considerando attentamente i risultati degli studi randomizzati disponibili, soprattutto in presenza di fattori di rischio sfavorevoli.

6) Nomogrammi: quale rilevanza?

Non si consiglia di utilizzare nomogrammi o sistemi di score nella pratica clinica in conseguenza dell'eterogeneità degli indici di accuratezza che caratterizzano i diversi modelli matematici proposti per predire lo stato dei linfonodi ascellari non sentinella e dell'assenza di evidenze certe circa la validità degli stessi.

Tuttavia, informazioni quali dimensione del tumore primitivo, numero di LS positivi, tipo di metastasi del LS, estensione extracapsulare potranno singolarmente, o nel loro insieme, essere presi in considerazione nell'ambito del processo decisionale che riguarda il percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con tumore mammario infiltrante operabile e biopsia del LS positiva (25).

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA?

1) Quali linfonodi asportare nella DA

In presenza di un accertato interessamento clinico o ecografico (suffragato da esame citologico o microistologico positivo) dei linfonodi si ritiene necessaria la DA di 1° e 2° livello (almeno 10 linfonodi). L'estensione della dissezione alle stazioni linfonodali di 3° livello è consigliata quando sia presente un grossolano coinvolgimento dei linfonodi ascellari. La rimozione limitata ai linfonodi

di I e II livello è gravata da un minor rischio di tossicità (linfedema) rispetto ad una dissezione che comprenda anche il III livello.

2) Quali linfonodi irradiare e quale tecnica di irradiazione

Le linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono l'irradiazione delle stazioni linfonodali di III livello e sopraclavari dopo DA nei casi ad alto rischio di ricaduta loco regionale (e sistemica) (>4 linfonodi positivi, o da 1-3 soprattutto in presenza di fattori di rischio biologici e clinici, persistenza di metastasi linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante).

Sono stati condotti pochi studi di irradiazione in alternativa alla DA e non è stato raggiunto alcun consenso: lo studio AMAROS, (4; 26) ha dimostrato che sia la DA sia la radioterapia offrono un eccellente controllo regionale per le pazienti con biopsia del LS positiva, ma il limitato numero di eventi verificatisi in entrambi i bracci e il follow-up limitato non consentono di trarre indicazioni conclusive. Ovviamente in caso di irradiazione esclusiva (non seguente alla DA) i volumi di trattamento devono comprendere linfonodi di I-II (III livello opzionale).

Occorre comunque segnalare che, a sostanziale parità di DFS e OS, seppure con una bassa incidenza di recidive locali in entrambi i bracci di pazienti con biopsia del LS positiva (linfadenectomia vs radioterapia linfonodale) il gruppo di donne irradiate ha presentato un'incidenza di linfedema inferiore rispetto alle operate.

In ogni caso la tecnica di irradiazione deve essere pianificata sulla base di immagini CT, con definizione dei volumi da trattare e studio dosimetrico con Treatment Planning System dedicato, rispettando le indicazioni nazionali ed internazionali (5) atte ad ottimizzare l'irradiazione e a risparmiare gli organi sani. Sono disponibili diversi documenti e linee guida al fine di definire correttamente le stazioni linfonodali sulle sezioni CT, riducendo l'entità delle differenze fra i diversi operatori.

3) Tossicità delle due metodiche (chirurgica e radioterapica) e correlazione con la terapia sistemica

Per ciò che concerne il trattamento delle stazioni linfonodali la tossicità, comune ad entrambe le metodiche alla quale dobbiamo principalmente fare riferimento, è il linfedema, ma altre tossicità si possono presentare (5;27).

Le sequele della chirurgia dell'ascella possono essere di vario genere ma alcune sono prevenibili con una maggiore accuratezza tecnica.

Le sequele neurologiche di maggiore interesse sono rappresentate dallo stiramento del plesso brachiale, da lesioni del nervo toracico anteriore, mediale e laterale, da lesioni del nervo toraco-dorsale, toracico lungo e del nervo intercostobrachiale.

Lo stiramento del plesso brachiale si verifica nell'1% dei casi, dipende di solito dal posizionamento errato della paziente sul tavolo operatorio e lo si previene evitando l'iperabduzione ed extrarotazione del braccio durante l'intervento chirurgico.

Il nervo toracico anteriore mediale innerva il muscolo piccolo pettorale e i fasci costali del muscolo grande pettorale. Il nervo toracico anteriore laterale innerva i fasci sternali del muscolo grande laterale. La lesione dei nervi toracici anteriori, in particolare di quello mediale, che può decorrere lateralmente al margine del muscolo piccolo pettorale o attraversarne le fibre, può rendersi evidente anche dopo un anno dall'intervento e determina l'atrofia dei fasci muscolari da essi innervati manifestandosi con un affossamento in sede laterale.

Il nervo toraco-dorsale innerva il muscolo grande dorsale e la sua lesione ne determina la paralisi con ipovalidità dell'adduzione ed intra-rotazione del braccio.

Il nervo toracico lungo innerva il muscolo dentato anteriore e la sua lesione (20% dei casi di chirurgia ascellare) comporta la presenza di scapola alata con dolore, limitazione dell'elevazione dell'arto sopra la testa, specie a gomito esteso. Occorre evitare eccessiva scheletrizzazione del nervo, in quanto ciò non aggiunge niente alla radicalità dell'intervento, di staccarlo dalla parete toracica con conseguente stiramento delle ramificazioni terminali e di eseguire coagulazione in prossimità del nervo stesso oltre naturalmente a preservarne la continuità. I disturbi si risolvono in circa 6 mesi se il nervo non è sezionato.

Il nervo intercostobrachiale origina dalla branca laterale in 2-3 rami che raggiungono il nervo cutaneo mediale del braccio. La lesione di questi rami nervosi determina parestesie, ipoiperestesia e sensazione di gonfiore a livello ascellare oltre a anidrosi. In alcuni casi può conferire dolore a "morso di cane" a livello dei 2/3 postero-mediali del braccio che si estende talvolta fino al polso.

I disturbi descritti si osservano spesso anche quando si prepari accuratamente il nervo intercostobrachiale che, in caso di svuotamento ascellare, viene a trovarsi sospeso in una cavità. La conservazione del nervo intercostobrachiale richiede un lieve incremento del tempo operatorio ma, secondo diversi autori, riduce i sintomi descritti in precedenza (28-32).

Le possibili conseguenze della chirurgia dell'ascella sono pertanto oltre all'edema del braccio, parestesie, ipoestesia, ma anche iperestesia, dolore localizzato al braccio e all'ascella, ridotta mobilità della spalla, riduzione della forza muscolare del braccio, possibili infezioni.

Se si esclude il linfedema tutti gli altri disturbi diminuiscono con il tempo (33). Tutti gli studi confermano che la biopsia del LS ha minori conseguenze rispetto alla DA (34-35).

In caso di radioterapia delle stazioni linfonodali è necessario considerare anche la possibile tossicità polmonare e la plessopatia brachiale post-attinica.

La polmonite subacuta post-attinica (0%-31%), è correlata alla dose e al volume polmonare irradiato; è pertanto maggiore quando vengono trattate, oltre alla parete toracica o alla mammella, le stazioni di drenaggio linfonodale. Spesso è asintomatica, si presenta 4-12 settimane dopo la fine della RT e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente. Devono essere considerati altri fattori di rischio come l'abitudine al fumo ed eventuali patologie concomitanti, l'uso di chemioterapia (36).

Il trattamento della regione sovraclaveare con dosi elevate di RT può causare danni al plesso brachiale (0-5%), con disturbi sensitivi (parestesie, formicolii, ipoestesia nei territori di distribuzione radicolare C5-C6-C7 e possibile, ma raro, lento e progressivo sviluppo di segni di compromissione motoria (senso di pesantezza, ipostenia, ipotrofia muscolare spiccata, contratture crampiformi). Il rischio è correlato alla dose e al volume di plesso irradiato e alla eventuale somministrazione di chemioterapia neurotossica (37).

La comparsa del linfedema è correlata all'estensione della DA (5- 15% dopo dissezione, 1-3% dopo biopsia del LS) (38-39; 2) e all' associazione con la RT, con riscontro di un aumentato rischio nelle pazienti con numerosi linfonodi interessati, numerosi linfonodi rimossi, trattate con chemioterapia e con radioterapia (40).

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

La somministrazione di farmaci antineoplastici prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante: NAC), è un approccio oramai consolidato nella cura del carcinoma della mammella,

sia per rendere operabili tumori localmente avanzati, sia per favorire la chirurgia conservativa laddove non inizialmente possibile (T2 >3cm) (41-42).

Per quanto anche la terapia neoadiuvante ormonale sia un approccio sempre più diffuso soprattutto in pazienti anziane e/o non candidabili a chemioterapia, questo documento focalizzerà sulla NAC le tematiche inerenti la stadiazione ascellare peculiari di questo setting terapeutico. Due elementi preliminari sono da tenere in considerazione come premesse:

1) la somministrazione della chemioterapia prima o dopo la chirurgia è associata ad un analogo effetto sulla riduzione del rischio di ricaduta e mortalità da carcinoma della mammella (43);

2) la completa scomparsa di cellule tumorali invasive nella mammella e la negatività dei linfonodi ascellari (risposta patologica completa totale, pCR) hanno un significato prognostico favorevole.

Per questi aspetti, la problematica della stadiazione dell'ascella presenta una significativa differenza rispetto al setting adiuvante o post-chirurgico. In quest'ultimo caso, infatti, la stadiazione ascellare costituisce uno degli elementi per decidere l'opportunità di un trattamento chemioterapico (44).

Nel caso della NAC, la decisione di effettuare il trattamento chemioterapico è già stabilita prima di conoscere lo stadio patologico ascellare. L'informazione proveniente dallo stato dei linfonodi ascellari diventa così più squisitamente prognostica. Il residuo di malattia linfonodale dopo NAC è un fattore prognostico negativo e, anche in assenza di sicure informazioni guidate dalla presenza o meno del residuo tumorale, può suggerire l'uso post-chirurgico di ulteriore chemioterapia con farmaci diversi da quelli utilizzati nella fase neoadiuvante e/o di un trattamento radiante più esteso (6-5).

La NAC si è dimostrata molto efficace anche nel "down staging" del cavo ascellare (45-47) e un residuo linfonodale ascellare è stato riscontrato solo nel 50-60% (48-50) dei casi che inizialmente presentavano un interessamento clinico. La determinazione accurata del coinvolgimento ascellare dopo NAC è importante, tuttavia la rimozione di tutti i linfonodi ascellari per valutare la malattia linfonodale residua sottopone molti pazienti alla morbidità della chirurgia (51-53; 2) e potenzialmente solo un sottoinsieme di pazienti ne beneficerà.

Per le pazienti sottoposte a NAC, la DA rimane il trattamento standard indipendentemente dallo stato clinico dell'ascella (54), poiché ad oggi l'utilizzo della LS dopo NAC rimane ancora controverso.

Si suppone che una risposta patologica del tumore per mezzo della NAC alteri il drenaggio linfatico ascellare per la fibrosi dei canali linfatici con detriti cellulari, riducendo la probabilità dell'identificazione del LS (55).

Inoltre a causa della regressione non uniforme della neoplasia sia a livello del LS sia degli altri linfonodi ascellari non sentinella da parte della NAC sussistono delle perplessità circa la capacità del LS di predire con accuratezza lo stato patologico del cavo ascellare con verosimile aumento della percentuale dei falsi negativi (56).

Diversi studi sono stati pubblicati per dimostrare la fattibilità e l'accuratezza del LS prima o dopo NAC per tentare di evitare una DA e l'eventuale morbidità post chirurgica alle pazienti sottoposte a tale trattamento (57).

Nelle pazienti con carcinoma della mammella che sono state sottoposte a terapia neoadiuvante (ormono e/o chemioterapia) la biopsia del LS può essere proposta in caso di γ NO (clinico), se è possibile l'identificazione intraoperatoria del LS, in caso di non inserimento delle pz in protocolli che prevedono la DA.

L'evidenza clinica e strumentale (ecografia confermata da esame citologico) di coinvolgimento patologico dei linfonodi del cavo ascellare anche dopo NAC, la presenza di carcinoma

infiammatorio, N3 clinico alla diagnosi sono considerate controindicazioni assolute alla biopsia del LSe pertanto tali pazienti sono candidate alla DA.

1) Valutazione preliminare clinica, strumentale e anatomo-patologica della neoplasia e delle stazioni linfonodali

In una paziente candidata a NAC, la valutazione clinica iniziale della neoplasia e dei linfonodi ascellari non differisce da quella che si effettua in una paziente candidata a chirurgia d'emblée. La valutazione dei parametri biologici è raccomandata.

2) Valutazione del LS PRIMA dell'inizio della Chemioterapia: pro e contro

Nella review di Tan V. et al. (58) e nella meta-analisi di Zhang et al. (59) viene riportato un tasso di identificazione intraoperatoria rispettivamente del 94,3%(58) e del 97-100% (59) utilizzando le metodiche di mappatura standard; i diversi agenti utilizzati (colorante, radio tracciante, colorante + radio tracciante) non hanno influenzato la percentuale di identificazione.

Lo stato patologico dell'ascella è previsto dalla biopsia del LS con la stessa precisione della DA, con una percentuale di falsi negativi complessivi del 7.4% (58) e dello 0% (59).

Questi valori sono paragonabili a quelli ormai ritenuti accettabili nella pratica clinica del LS del tumore in fase iniziale i cui tassi di identificazione vanno dall'88% al 97% e il falso negativo (FNR) dal 5 al 12% (60-62).

Numerosi sembrano essere i vantaggi legati alla LS effettuata prima della NAC:

- Minore morbilità
- Minor durata dell'intervento definitivo sul tumore al termine della la NAC
- Possibile effettuazione in regime ambulatoriale
- L'immunoistochimica potrebbe essere maggiormente dettagliata in quanto effettuata su di un numero inferiore di linfonodi. (il numero medio di LS riscontrati nella biopsia eseguita prima dell'inizio della NAC sembra essere inferiore)
- Il riscontro di negatività del LS può evitare una DA e l'irradiazione delle stazioni linfonodali (63).
- Percentuali di identificazione pre-operatoria ed intraoperatoria maggiori
- Minore percentuali di falsi negativi

Gli svantaggi di questo approccio sono:

- Ritardo inizio CT
- Due interventi chirurgici

Zhang (59) conclude che l'alta percentuale di identificazione e la bassa percentuale di falsi negativi, che caratterizzano la biopsia del LS eseguita prima della NAC superano lo svantaggio di eseguire due procedure chirurgiche. Pertanto la biopsia del LS è consigliata, da questi Autori, prima della NAC per valutare accuratamente lo stato linfonodale ascellare.

Lo studio multicentrico SENTINA (64) è stato progettato per valutare un algoritmo specifico per la valutazione della tempistica della biopsia del LS in pazienti sottoposti a NAC, ma non è stato in grado di trarre indicazioni chiare e definitive sulla valenza delle due opportunità. Le conclusioni dello studio affermano che la biopsia del LS può essere effettuata prima della NAC solo nelle pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi, ed è raccomandata come metodica di stadiazione perché circa i 2/3 delle pazienti risulta essere pN0.

Cody (65) commenta che la bassa percentuale di identificazione e l'alta percentuale di falsi negativi nelle pz sottoposte una seconda volta a biopsia del LS dopo NAC è legata all'alterazione del drenaggio linfatico dovuto al primo intervento e pertanto la biopsia del LS deve essere effettuata una sola volta. Inoltre afferma che lo studio SENTINA, pur essendo il primo lavoro ad affrontare la problematica del LS prima e dopo la NAC, deve essere ancora convalidato da un lungo periodo di follow-up.

Va inoltre segnalato che sono pochissimi i Centri che hanno inserito almeno 20 pazienti, e le sezioni anatomopatologiche sono state troppo spesse, con il rischio di mancata identificazione delle micrometastasi.

Per concludere, quindi, in una paziente candidata a chemioterapia neoadiuvante e con cavo ascellare clinicamente negativo (palpazione e/o ultrasonografia, con citologia negativa dei linfonodi sospetti), la biopsia chirurgica del LS è raccomandata come procedura di stadiazione patologica prima dell'avvio della chemioterapia.

3) Valutazione del LS DOPO la conclusione della Chemioterapia: pro e contro

Ad oggi sono state pubblicate diverse meta-analisi e revisioni di letteratura che valutano l'accuratezza dei LS dopo NAC (50, 66-68) con riscontro di un tasso di identificazione fra il 90-95%, di falsi negativi fra 8,4-11,4% e di una accuratezza del 94.4-95.6%. Non si sono evidenziate differenze significative nella percentuale di identificazione nelle diverse metodiche di mappatura linfatica (colorante, radiotracciante, colorante+ radiotracciante). Secondo alcuni Autori la biopsia del LS nelle pazienti sottoposte a NAC non può essere considerata una tecnica chirurgica standard in quanto il tasso dei falsi negativi è troppo alto (10.5% vs il 5% dell'early-breast cancer).

Si suggerisce quindi di valutare singolarmente caso per caso in base allo stato clinico linfonodale, alle dimensioni del T, all'indice di massa corporea della pz, e alla risposta alla chemioterapia (67).

Altri Autori sostengono che sebbene un risultato falso negativo potrebbe portare ad una errata stadiazione linfonodale e quindi ad un eventuale sotto-trattamento, le sue implicazioni cliniche in un contesto di trattamento neoadiuvante non sono critiche, in quanto il rischio di sviluppare una recidiva ascellare nei 5 anni successivi è basso (68). Infine secondo altri Autori la tecnica della ricerca del LS al termine della NAC è utilizzabile con gli stessi risultati del carcinoma mammario operato primariamente senza NAC (69).

In conclusione la biopsia del LS dopo il termine della NAC è quindi praticabile nelle pazienti che prima dell'inizio della CHT presentavano linfonodi ascellari clinicamente ed ecograficamente negativi. Da tenere in considerazione comunque che il tasso di identificazione del LS in queste pazienti è minore rispetto alla biopsia del LS prima dell'inizio della NAC. Anche il tasso di falsi negativi risulta maggiore rispetto alle pazienti che eseguono la biopsia del LS prima dell'inizio della NAC e delle pazienti non sottoposte a NAC.

La biopsia del LS dopo NAC deve essere eseguita da chirurghi dedicati ed in Centri con esperienza specifica e con un'elevata attitudine a trattamenti neoadiuvanti.

4) Valutazione del LS DOPO la conclusione della Chemioterapia, anche con linfonodo positivo clinicamente o strumentalmente positivo all'esordio

Lo Studio ACOSOG Z1071 condotto dall'American College of Surgeons Oncology Group (70) ha reclutato 756 pazienti con linfonodi clinicamente o ecograficamente positivi (cN1, cN2), di queste 649 pazienti con linfadenopatia ascellare cN1 dopo NAC sono state sottoposte a LS e DA con una

percentuale di identificazione intraoperatoria 92,9% e un tasso di falsi negativi del 12,6%. Il tasso di falsi negativi è risultato correlato al numero dei linfonodi asportati (in accordo anche con dati dello studio SENTINA).

L'utilizzo concomitante del colorante vitale e del radio-tracciante riduce la percentuale di falsi negativi (64, 70-72)

In conclusione la biopsia del LS in caso di negativizzazione clinica dei linfonodi ascellari a seguito di NAC è una procedura al momento attuale non praticabile con sicurezza per l'alto tasso di falsi negativi ed è utilizzabile solo in centri di elevata esperienza e dopo avere informato accuratamente la paziente delle possibili limitazioni di tale approccio (tasso di falsi negativi superiore al 10%). Nel caso in cui si opti per questa strategia, sia lo stadio clinico iniziale che il risultato della biopsia del LS devono essere considerati ai fini della formulazione della prognosi e ai fini degli ulteriori trattamenti adiuvanti.

5) Quali pazienti candidare alla radioterapia, dopo terapia sistemica primaria, quali sedi trattare con quale tecnica

La NAC consente di ottenere una significativa regressione del coinvolgimento dei linfonodi, con negativizzazione degli stessi nel 35%-40% dei casi (48), particolarmente nelle forme biologicamente più aggressive (high-grade, negatività dei recettori ormonale, sovra-espressione del HER2, indici di proliferazione alti) (73).

Le pazienti con presentazione clinica all'esordio di neoplasia localmente avanzata (T3-T4, N2-N3) e con linfonodi positivi alla DA eseguita dopo NAC, si considerano candidate anche alla RT estesa alle stazioni linfonodali (74-78), per l'elevato rischio di ricaduta locale (20%).

Le pazienti con biopsia del LS negativa dopo NAC sembrano potersi considerare a basso rischio, operate radicalmente e quindi non obbligatoriamente candidabili a RT delle stazioni linfonodali (79-80).

Tale affermazione non è unanimemente condivisa e alcuni autori considerano necessari ulteriori studi per definire l'indicazione (o l'astensione) al trattamento radiante (81-82).

I dati presenti in letteratura relativi alle pazienti con presentazione clinica cT1-2 cN0-1, cT3 cN0 (stadio clinico II), avviate a NAC per facilitare l'intervento chirurgico, ma senza un quadro localmente avanzato, sono limitati e provengono da casistiche poco numerose e retrospettive. Sembra comunque che le pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa (ypN0) abbiano un rischio di recidiva locale a 8 anni inferiore al 10% e pertanto potrebbero non necessitare di RT adiuvante né sulla parete né sulle stazioni linfonodali se mastectomizzate. Ovviamente è indicata l'irradiazione mammaria dopo chirurgia conservativa (83-85).

In pazienti con scarsa risposta alla chemioterapia con malattia aggressiva e/o refrattaria ai trattamenti ricevuti, con stadio patologico ypT0-2 ypN1 (LRR 15%) che ypN2 (LRR>20%), la RT loco-regionale post-mastectomia o dopo ampia escissione/quadrantectomia va considerata (parete e stazioni linfonodali), soprattutto in caso di ulteriori fattori di rischio quali la LVI, il G3, l'alto nodal ratio, età giovane (<40-45 anni). (86-88).

Qualora si ritenga opportuna una RT dopo DA saranno irradiate le stazioni linfonodali di III livello e sopraclaveari, come indicato da linee guida (5) e dati di letteratura (89). Non è obiettivo di questo documento entrare nel merito di una estensione dell'irradiazione alle stazioni linfonodali mammarie interne, argomento ancora in corso di discussione senza un parere unanime disponibile.

CONCLUSIONI DEL DOCUMENTO

Dal confronto fra i membri del panel e dalle recenti linee guida della American Society of Clinical Oncology (ASCO) emerge che oggi si tende sicuramente ad un trattamento meno aggressivo anche a livello ascellare (90). La strategia terapeutica deve essere definita valutando i singoli fattori prognostici e predittivi relativi ad ogni singola paziente.

Si raccomanda, pertanto, la discussione interdisciplinare del singolo caso, valutando attentamente i dati di letteratura disponibili, soprattutto qualora si presentino fattori di rischio aggiuntivi (91).

MICRO E MACROMETASTASI E TRATTAMENTO ASCELLARE

Valutazione preliminare clinica, strumentale e anatomo-patologica della neoplasia e delle stazioni linfonodali

La microbiopsia del tumore primitivo è indicata per identificare l'invasione tumorale. L'associata valutazione dei parametri biologici tumorali trova precisa indicazione quando sia prevedibile che la terapia di prima istanza sarà quella medica.

La valutazione clinica, l'ecografia, se necessario integrata dall'esame citologico, rappresenta uno strumento semplice ed economico di stadiazione pre-operatoria del cavo ascellare.

E' indicata l'esecuzione di tale metodica in tutte le pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi, principalmente con lo scopo di selezionare e definire la chirurgia ascellare (biopsia del LS o DA).

LIVELLO DI EVIDENZA: IIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Quale valutazione anatomo-patologica del LS

La scelta relativa alla tipologia di valutazione anatomo-patologica dipende dalle singole realtà.

Si raccomanda l'esame completo del LS ad intervalli non superiori a 200 micron con due sezioni per ogni livello

LIVELLO DI EVIDENZA: IIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE; A

DA in caso di micrometastasi nel LS: quali fattori considerare

In base ai risultati del trial IBCSG 23.01 si suggerisce che nelle pazienti (quelle arruolate nel suddetto studio erano prevalentemente con neoplasie a basso rischio, sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia mammaria) con micrometastasi nel/i LS la DA possa essere evitata senza avere un impatto negativo sulla sopravvivenza globale e libera da malattia e pertanto non sia più richiesta come trattamento d'elezione.

I dati disponibili rendono le conclusioni solide nelle pazienti candidate a chirurgia conservativa e radioterapia complementare (WBI), mentre gli scarsi dati disponibili sulle pazienti sottoposte a mastectomia rendono più debole l'applicazione di tale atteggiamento su larga scala in questa categoria.

LIVELLO DI EVIDENZA: Ib

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

DA in caso di macrometastasi nel LS: quali fattori considerare

I dati del trial ACOSOG Z011 suggeriscono che l'omissione della DA in pazienti con coinvolgimento linfonodale macro-metastatico limitato non si traduca in una peggiore sopravvivenza dopo un follow-up di 6.3 anni.

Pertanto in pazienti con neoplasia T1-T2, sottoposte a chirurgia conservativa e a radioterapia su tutta la mammella e trattamento medico sistemico, la DA potrebbe anche essere omessa in presenza di macro-metastasi limitata a 1-2 LNS. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia, escluse dai criteri del trial ACOSOG Z011, la DA è ancora considerata trattamento di prima scelta in assenza di dati specifici.

LIVELLI DI EVIDENZA: Ib

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Ruolo dei fattori biologici

I fattori biologici sono elemento fondamentale per definire le indicazioni al trattamento sistemico; diversi studi hanno dimostrato anche una correlazione fra la presenza di fattori biologicamente sfavorevoli e il rischio di ricaduta loco-regionale. Pertanto non possono essere trascurati nella pianificazione di un trattamento loco-regionale.

In caso di fattori biologici favorevoli, pur in presenza di micro-macrometastasi nel LS non è indicato il trattamento dell'ascella né chirurgico né radiante.

In caso fattori biologici sfavorevoli e LS micrometastatico, in assenza di certezze, si potrebbe ritenere opportuna almeno l'irradiazione del primo livello (comprendendolo nei campi tangenziali di irradiazione dopo chirurgia conservativa); in presenza di macrometastasi si ritiene indicata la DA +/- RT dei linfonodi di III livello e sopraclavari, nelle situazioni descritte dalle Linee Guida Nazionali ed Internazionali.

Non sono disponibili dati per poter consigliare una irradiazione di tutti i livelli in alternativa alla dissezione sulla base dei soli fattori prognostici e predittivi.

LIVELLO DI EVIDENZA: III a

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Nomogrammi: quale rilevanza

Non si consiglia di utilizzare routinariamente nomogrammi o sistemi di score nella pratica clinica per l'eterogeneità degli indici di accuratezza dei modelli matematici proposti.

Tuttavia, informazioni quali dimensione del tumore primitivo, numero di LS positivi, tipo di metastasi del LS, estensione extracapsulare potranno singolarmente, o nel loro insieme, essere presi in considerazione nell'ambito del processo decisionale del percorso diagnosticoterapeutico.

LIVELLI DI EVIDENZA: IIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA?

L'introduzione della biopsia del LS con le implicazioni che ne conseguono, la migliore efficacia dei trattamenti sistemici oggi disponibili con la possibilità di ottenere un elevato numero di risposte complete anche nelle forme avanzate, portano ad una riconsiderazione delle indicazioni all'irradiazione.

Il miglioramento delle tecniche di pianificazione e somministrazione del trattamento radiante oggi disponibili possono condurre ad una più accurata irradiazione dei volumi mammari e linfonodali.

Quali linfonodi asportare nella DA

La DA (1-2 livello, estesa al terzo livello se necessario) è fortemente raccomandata in presenza di accertato interessamento dei linfonodi ascellari. LIVELLO DI EVIDENZA: la
FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: A

Quali linfonodi irradiare e quale tecnica di irradiazione

Sono stati condotti pochi studi di irradiazione in alternativa alla DA.

I dati desumibili dallo studio AMAROS hanno evidenziato un basso numero di recidive ascellari in entrambi i bracci dopo LS positivo (linfadenectomia vs radioterapia) rendendo però il confronto sottopotenziato per la rarità degli eventi. Tuttavia, a sostanziale parità di risultati, al momento attuale, viene segnalata la minore morbilità della radioterapia per quanto riguarda l'incidenza del linfedema.

L'estensione della radioterapia dipende dalla estensione delle procedure chirurgiche:

- se la biopsia del LS documenta micrometastasi, non è stata eseguita la DA e la paziente è candidata a radioterapia sulla mammella, non è necessario irradiare le stazioni linfonodali ascellari. Solo in caso di fattori biologici sfavorevoli e più di un LS micro metastatico si può considerare di includere i linfonodi di I e II livello nel volume di irradiazione.
- se la biopsia del LS è positiva per macrometastasi e non si ritiene opportuno eseguire la DA, ma si avvia la paziente ad un trattamento radiante che sostituisca la chirurgia, devono essere trattati i linfonodi di I-II-III livello e sopraclavari.
- se la radioterapia segue la DA, in pazienti ad alto rischio di recidiva locale (4 o >4 linfonodi positivi o 1-3 con fattori prognostici sfavorevoli) nei casi indicati dalle Linee Guida Nazionali ed Internazionali, devono essere trattate le stazioni linfonodali non asportate: III livello e sopraclavari, con inserimento della catena mammaria interna ove si ritiene indicato.

La tecnica di irradiazione deve essere pianificata sulla base di immagini CT, con definizione dei volumi da trattare e studio dosimetrico con Treatment Planning System dedicato, rispettando le indicazioni nazionali ed internazionali atte ad ottimizzare l'irradiazione e a risparmiare gli organi sani in base alla distribuzione di dose ottimale ottenibile con le disponibilità tecnologiche e tecniche del Centro.

LIVELLO DI EVIDENZA: I b

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Tossicità delle due metodiche (chirurgica e radioterapica) e correlazione con la terapia sistemica

Per ciò che concerne il trattamento delle stazioni linfonodali la più frequente tossicità comune ad entrambe le metodiche è il linfedema, ma altre problematiche si possono presentare, correlate alla chirurgia (danno del nervo toracico lungo) o correlate alla radioterapia (polmonite attinica, plessopatia brachiale post-attinica).

La DA è gravata da un maggior rischio di insorgenza di linfedema rispetto alla sola irradiazione e l'associazione delle due metodiche presenta incidenza più elevata, ancor più se la paziente è candidata anche ad un trattamento chemioterapico.

LIVELLO DI EVIDENZA: II b

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

Valutazione preliminare clinica, strumentale e anatomo-patologica della neoplasia e delle stazioni linfonodali

In una paziente candidata a chemioterapia neoadiuvante, la valutazione clinica iniziale della neoplasia e dei linfonodi ascellari non differisce da quella che si effettua in una paziente candidata a chirurgia d'emblée.

La valutazione dei parametri biologici è raccomandata.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Valutazione del LS PRIMA dell'inizio della Chemioterapia: pro e contro

In una paziente candidata a NAC e con cavo ascellare clinicamente negativo (palpazione e ultrasonografia con citologia negativa di linfonodi sospetti) la biopsia del LS è considerata efficace come procedura di stadiazione patologica prima dell'avvio della chemioterapia.

LIVELLI DI EVIDENZA: IIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Valutazione del LS DOPO la conclusione della Chemioterapia: pro e contro

In una paziente candidata a chemioterapia neoadiuvante, con cavo ascellare clinicamente negativo all'esordio (palpazione e ultrasonografia con citologia negativa di linfonodi sospetti), la biopsia del LS è considerata efficace durante l'intervento programmato sul tumore alla conclusione della chemioterapia. E' comunque da considerare che il tasso di identificazione è inferiore e la percentuale di falsi negativi è superiore rispetto ad eseguirla prima dell'inizio della chemioterapia primaria nelle pazienti non trattate con NAC. Tale dato deve essere comunicato chiaramente alla paziente.

La biopsia del LS dopo NAC deve essere eseguita da chirurghi dedicati ed in Centri con esperienza specifica e con un'elevata attitudine a trattamenti neoadiuvanti.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Valutazione del LS dopo la conclusione della Chemioterapia, anche in linfonodo positivo clinicamente o strumentalmente positivo all'esordio

In pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi alla stadiazione iniziale che abbiano ottenuto una negativizzazione clinica ed ecografica dei suddetti a seguito di NAC, secondo alcuni autori la biopsia del LS potrebbe essere utilizzata.

Al momento attuale tuttavia non è considerata praticabile con sicurezza perché presenta un alto tasso di falsi negativi ed è utilizzabile solo in Centri con elevata esperienza.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: B

Quali pazienti candidare alla radioterapia, dopo terapia sistemica primaria, quali sedi trattare con quale tecnica

Le indicazioni per la RT loco-regionale dopo chemioterapia primaria e chirurgia sono ancora in evoluzione e si suggerisce di considerare la situazione clinica alla diagnosi e la risposta ottenuta con la NAC.

Nei casi trattati che abbiano ottenuto una risposta patologica completa del LS, pur in mancanza di studi prospettici, non vi è parere unanime né sulla necessità della DA né sulla necessità di una radioterapia estesa anche alle stazioni linfonodali.

Sia in tali casi, sia nelle pazienti con risposta parziale si ritiene essenziale la valutazione del singolo caso nella globalità dei suoi aspetti e la discussione multidisciplinare.

LIVELLO DI EVIDENZA: IV

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: C

BIBLIOGRAFIA

- 1) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al.: Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP-B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010, 11(10): 927-933
- 2) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569-75
- 3) Galimberti V, Cole B V, Zurrada S et al.: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305
- 4) Rutgers EJ, Donker M, Straver ME et al.: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. www.thelancet.com/oncology Published online October 16, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
- 5) Aristei C, Guenzi M: La radioterapia dei Tumori della Mammella: indicazioni e criteri guida – Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2013
- 6) www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 7) Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al.: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI*, 2011; 103: 1-9
- 8) Greer LT, Rosman M, Mylander WC et al.: Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *Am Coll Surg* 2013; 216: 239-251
- 9) Houssami N, Ciatto S, Turner R, et al.: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer. Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*, 2011; 254: 243-251
- 10) Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al.: Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012; 255(1): 109-115
- 11) Van la Parra RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, et al.: Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5):1128-1135
- 12) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al.: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international Expert Consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47

- 13) Knauer M, Gnant M, Fitzal F: Results of the First Austrian Multidisciplinary Expert Panel on Controversies in Local Treatment of Breast Cancer Breast Care (Basel). 2012 Feb;7(1):61-66.[Epub 2012 Feb 20]
- 14) Wockel A, Kreienberg R: First revision of the German S3 guidelines “disgnosis, therapy, and follow-up of the breast cancer”. Breast Care 2008;3:82-6
- 15) Yates L, Kirby A, Crichton S et al.: Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2012; Vol. 82, N.5: 2093–2103
- 16) Biancosino A, Bremer M, Karstens JH, et al.: Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1–3 positive axillary lymph nodes. Strahlenther Onkol 2012 ; 188: 417–423
- 17) Hamamoto Y, Ohsumi S, Aogi K et al.: Are there high-risk subgroups for isolated locoregional failure in patients who had T1/2 breast cancer with one to three positive lymph nodes and received mastectomy without radiotherapy? Breast Cancer. 2014 Mar;21(2): 177-82
- 18) Tendulkar R, Rehman S, Shukla ME et al.: Impact of Postmastectomy Radiation on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Lymph Nodes Treated With Modern Systemic Therapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2012; Vol. 83, N. 5: E577ee581
- 19) Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G et al.: High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy. Eur J Cancer. 2013 Oct;49(15):3083-92
- 20) Overgard M, Nielsen HM, Overgard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 B&C randomized trials. Radiother Oncol 2007; 82: 247-253
- 21) Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al.: Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receveing adjuvant chemotherapy: 20-Year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 116-126
- 22) Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I et al.: NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. JCO 2011; 29 (suppl): LBA1003.Abstract
- 23) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)* Lancet 2014; 383: 2127–35
- 24) Lupe K, Truong PT, Alexander C et al.: Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Dec 1;81(5):e681-8

- 25) Zhu L, Jin L, Li S et al.: Wich nomogram is best for predicting non sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A metanalysis. *Breast Canc Res Treat*, 2013; 137:783-785
- 26) Danker M, Van Tenhoven G, Straver ME et al.: Radiotherapy or surgery of the axilla after positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2014; 16: 1-8
- 27) Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L: Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Nov; 6 (11): 1629-38
- 28) Freeman SR, Washington SJ, Pritchard T et al.: Long term results of a randomised prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve. *Eur J Surg Oncol* 2003 April; 29 (3): 213-5
- 29) Torresan RZ, Cabello C, Conde DM, Brenelli HB: Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer. *Breast J* 2003 Sep; 9 (5):389-92
- 30) Soares EW, Nagai HM, Brecht LC et al.: Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World Surg Oncol* 2014 Mar 27; 12:67
- 31) DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S: Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013 Maggio; 14(6): 500-15
- 32) Fu MR: Breast cancer-related lymphedema: symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol* 2014 Agosto 10; 5 (3): 241-7
- 33) Swenson KK, Nissen Mj, Ceronsky C et al.: Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002 Ottobre; 9 (8): 745-53
- 34) Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*.2003 Agosto 7; 349(6): 546-53
- 35) Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK et al.: Complications rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol* 2013 Febbraio; 36 (1): 12-9
- 36) Chung Y, Yoon HI, Kim YB, et al.: Radiation pneumonitis in breast cancer patients who received radiotherapy using the partially wide tangent technique after breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012;15:337-343
- 37) Lauridsen MC, Overgaard M, Overgaard J, et al.: Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47: 569-575
- 38) McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al.: Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5220-5226

- 39) Weber WP, Barry M, Stempel MM, et al.: A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen, section and completion axillary dissection for breast cancer. Are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012;19: 225-232
- 40) Shah C, Wilkinson JB, Baschnagel A et al.: Factors associated with the development of breast cancer-related lymphedema after whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):1095-100
- 41) Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al.: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303–2312
- 42) Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, et al.: Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 1434–1442
- 43) Zhang GC, Zhang YF, et al.: Axillary Lymph node status adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Current Oncology* 2013 vol.20, N. 3
- 44) Goldhirsch A, Winer E P, et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 . *Annals of Oncology* 2013: 1–18
- 45) Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al.: Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230:72–78
- 46) Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, et al.: Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:673–680
- 47) Vlastos G, Mirza NQ, Lenert JT, et al.: The feasibility of minimally invasive surgery for stage IIA, IIB, and IIIA breast carcinoma patients after tumor downstaging with induction chemotherapy. *Cancer* 2000;88:1417–1424
- 48) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al.: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493
- 49) Bear HD, Anderson S, et al.: Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027
- 50) Xing Y, Foy M, Cox DD, et al.: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:539–546
- 51) Hack TF, Cohen L, Katz J, et al.: Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143–149

- 52) Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE, American College of Surgeons Oncology Group: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657
- 53) Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman KSO: Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426
- 54) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703–7720
- 55) Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, et al.: Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:893–900
- 56) Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2011;10.1002/cncr.26102. [Epub ahead of print]
- 57) Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al.: Patient-reported outcomes in sentinel node negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929–36
- 58) Tan V KM, Brian K.P. Goth et al.: The feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Negative Patients After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis *J. Surg. Oncol.* 2011;104:97–103
- 59) Zhang L, Liu C, et al.: Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surg Oncol* 2012 ;21(4):252-6 (71)
- 60) McMaster KM, Tuttle TM, et al.: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-2566
- 61) Krag DN, Anderson SJ, et al.: Technical outcome of sentinel lymph node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881-888
- 62) Kim T, Giuliano AE, et al.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in early stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16

- 63) C.E. Cox, J.M. Cox, L.B. White, N.G. Stowell, J.D. Clark, N. Allred et al.: Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 483–490
- 64) Kuehn T, Bauerfeind I, et al.: Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18
- 65) Cody H.: Sentinel node biopsy and neoadjuvant chemotherapy. *The Lancet Oncology* June 2013; 14, (7) : 567 – 568
- 66) Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al.: Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy—Systematic review and meta-analysis. *AcadRadiol* 2009; 16: 551–563
- 67) Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, et al.: Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3124–3130
- 68) Fontein DB, van de Water W., et al.: Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy- recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013 May ; 39(5): 417-24
- 69) Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, et al.: Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *EJSO* 37 2011 ; 688,694
- 70) Boughey JC, Suman VJ et al.: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9 ; 310(14): 1455-61
- 71) Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *ASCO* 2010 ; Abstract LBA505AUSOJ *ClinOncol.* 2010 ; 28:18s (suppl; abstr LBA505)
- 72) Cox CE, Salud CJ et al.: Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Col Surg* 2001; 193:593-600
- 73) Dominici LS, Negrón Gonzales VM, Buzdar AU et al.: Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 15; 116(12):2884-9, 2010
- 74) Allis S, Reali A, Mortellaro G: Should radiotherapy after primary systemic therapy be administered with the same recommendations made for operable breast cancer patients who receive surgery as first treatment? A critical review. *Tumori* 2012.98(5):543-9
- 75) Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al.: Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 1;62(2):351-7

- 76) McGuire S E, Gonzalez-Angulo A M, Huang E H et al.: Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004-1009
- 77) Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA et al.: Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3):782-7
- 78) Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA: Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol* 2012; 13:270–76
- 79) Daveau C, Stevens D, Brain E et al.: Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2):337-42
- 80) Bae SH, Park W, Huh SJ et al.: Radiation Treatment in Pathologic N0-N1 Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery for Locally Advanced Breast Cancer *J Breast Cancer* 2012; 15(3): 329-336
- 81) Kaufmann M, Karn T, Ruckhäberle.: Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg* 2012; .36(7):1480-5
- 82) Besnard S, Cutuli B, Fourquet A et al.: Radiotherapy of invasive breast cancer: French national guidelines. *Cancer Radiother* 2012 ; 16(5-6):503-13
- 83) Garg AK, Strom EA, McNeese MD et al.: T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;59(1):138-45, 2004
- 84) Garg AK, Oswald MJ, Huang E et al.: Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1478-1483
- 85) Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al.: Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008; 26: 791-797
- 86) Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229
- 87) Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al.: Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicinbased chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000 18: 2817-2827
- 88) Rech A, Gray R, Davidson NE et al.: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700

- 89) Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al.: Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30:3960-3966
- 90) Lyman GH, Temin S, Edge SB et al.: Sentinel Lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*, 2014; 32:1365-1383
- 91) Expert discussion: Fitzal F, Galimberti V, Kühn T, Rutgers E J, Untch M: Lymph Node staging in invasive Breast Cancer. *Breast Care* 2014; 9: 211-214

Appendice: Livelli di evidenza e Grado delle raccomandazioni

LIVELLI DI EVIDENZA	
Ia	Le informazioni sono derivate da revisioni sistematiche o meta-analisi di Trials Clinici Randomizzati Controllati
Ib	Le informazioni sono derivate da almeno un Trial Clinico Randomizzato Controllato
Ila	Le informazioni sono derivate da almeno uno studio clinico prospettico di buona qualità
Iib	Le informazioni sono derivate da altri tipi di studi prospettici di minor qualità (studi individuali di coorte- trial clinici controllati di bassa qualità: es.: follow-up <80%)
IIla	Le informazioni sono derivate da una Revisione Sistemica di studi caso-controllo
IIlb	Le informazioni sono derivate da studi individuali caso-controllo
IV	Le informazioni sono derivate da casi clinici o studi di coorte di bassa qualità
V	Le informazioni sono basate unicamente su opinione di esperti

GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	Derivato da livello I: FORTEMENTE RACCOMANDATO
B	Derivato da livelli II o III o estrapolato da studi di livello I: DA VALUTARE ATTENTAMENTE CASO PER CASO
C	Derivato da livello IV o estrapolato da studi di livello II o III: DI DUBBIO RAPPORTO TRA BENEFICI E RISCHI
D	Derivato da studi di livello V o da studi inconcludenti o inconclusivi: NON RACCOMANDATO