

Autori: Coordinatori: Patrizia Frittelli, Mario Taffurelli

Con il Contributo di: Cynthia Aristei, Paolo Belli, Riccardo Bussone, Isabella Castellano, Secondo Folli, Alfonso Frigerio, Filippo Montemurro, Luigia Nardone, Sandra Orru, Isabella Palumbo, Valentina Pinto, Eugenio Procaccini, Donatella Santini, Margherita Serra, Alfredo Tafa', Corrado Tinterri, Claudio Zamagni.

Titolo: *Focus On Recidiva Intramammaria Dopo Chirurgia Conservativa*

Introduzione

La chirurgia conservativa seguita da radioterapia è considerata il gold standard nel trattamento del carcinoma mammario in stadio precoce, tuttavia una parte delle pazienti presenta, negli anni, una recidiva locale (RL) intra-mammaria. Il significato clinico della recidiva ed il suo impatto sulla sopravvivenza rimangono ancora controversi. In assenza di uno specifico protocollo che definisca la migliore sequenza di trattamento, la gestione di ciascun singolo caso richiede un approccio multidisciplinare che ridefinisca il preciso quadro clinico/oncologico.

I dati sull'incidenza delle recidive pubblicati negli ultimi studi registra una diminuzione significativa passando dal 14,3% a 20 anni dello studio NSABP 06 degli anni '70, al 3,5 – 6,5 % dei trials degli anni '90 [1,2], per arrivare agli studi più recenti con il 3,5% [3] e lo 0,4% a 5 anni dello studio di Veronesi et al [4].

Dopo il trattamento di un carcinoma invasivo la RL si presenta, nel 20% dei casi, sotto forma di carcinoma in situ, nel restante 80% dei casi di nuovo come invasivo, nel 75% dei casi si tratta di recidiva unica e isolata alla mammella, nel 5 – 15% associata a recidiva linfonodale nel 5 - 15% sono presenti metastasi a distanza [5,6]. La RL dopo trattamento di un carcinoma in situ è nel 50% dei casi di nuovo in situ e l'altro 50% invasivo.

Nel 70-75% dei casi la RL si presenta nello stesso quadrante sede del carcinoma iniziale.

I fattori predittivi più importanti che determinano un aumento del rischio di RL dopo chirurgia conservativa sono la non esecuzione della radioterapia e lo stato dei margini.

La radioterapia (RT) è di routine consigliata dopo un trattamento conservativo sia per neoplasie in situ che invasive. Pazienti trattate senza RT presentano un tasso variabile di recidiva in rapporto ai fattori biologici del tumore e all'età della paziente fino a valori del 35% (età < ai 40 anni, triplo negativi, HER 2 positivi).

L'asportazione corretta della neoplasia prevede che a livello del margine inchiostrato non vi sia presenza di neoplasia, sia essa invasiva che intraduttale (NSABP). L'interessamento, infatti, dei margini di resezione ha evidenziato in molti studi un rischio di recidiva due o tre volte superiore rispetto alla presenza di margini indenni. Dibattuto e controverso è l'impatto dei così detti "close margins" intesi come la presenza di cellule neoplastiche a meno di 1-2 mm dal margine di resezione. Tuttavia, in una recente revisione dei dati, un panel multidisciplinare ha concluso che, in assenza di interessamento neoplastico del margine inchiostrato all'esame istologico, l'ampiezza del margine non determina un significativo impatto sull'incidenza delle recidive [7,8].

Altri fattori di rischio per RL sono rappresentati dalla giovane età di comparsa della prima neoplasia, le dimensioni del tumore iniziale superiori ai 5 cm, l'estesa componente in situ associata, il grading G3, la presenza di interessamento linfovaskolare, i fenotipi triplo negativo ed HER-2 positivo.

La recidiva locale (RL) viene di solito diagnosticata con l'esame clinico in circa il 10 – 30% dei casi, più spesso nel corso degli esami strumentali previsti dal follow-up (70 – 80% dei casi). In base alla presentazione clinica della RL e prima di deciderne il trattamento è opportuno eseguire un'accurata stadiazione locale e sistemica.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DELLA RECIDIVA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Un obiettivo primario nel follow up del tumore al seno è il riconoscimento precoce e il trattamento delle recidive di malattia potenzialmente curabili [9].

Le attuali raccomandazioni per la diagnosi tempestiva delle recidive del tumore al seno includono la valutazione radiologica e clinica [10].

La mammografia rappresenta il cardine dell'imaging di sorveglianza dopo il trattamento del tumore della mammella, con l'8-50% delle recidive ipsilaterali e il 18-80% dei tumori metacroni controlaterali rilevati dalla sola mammografia [11].

La maggior parte delle linee guida di trattamento, tra cui quelle dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e del National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN), suggeriscono la mammografia annuale dopo la terapia conservativa al seno [12-13].

Identificare una modalità ottimale per l'imaging di sorveglianza rimane una sfida significativa in quanto non esistono studi clinici randomizzati che valutino l'efficacia della risonanza magnetica, dell'ecografia, o della PET/TC nella sorveglianza del tumore della mammella.

Pertanto, non vi è alcuna evidenza scientifica che supporti uno di questi metodi come modalità di imaging primaria per la sorveglianza.

Sebbene la mammografia sia in grado di rilevare il 25-45% delle recidive, le modificazioni post-chirurgiche e post-radioterapia dopo terapia conservativa al seno diminuiscono la sensibilità e specificità della mammografia se confrontati con una popolazione standard di screening [14-21].

Pertanto, il ruolo di altre modalità di imaging della mammella come strumento di screening in aggiunta alla mammografia e all'esame clinico rappresenta un'area attiva di ricerca.

Né il NCCN, né le linee guida ASCO raccomandano lo screening complementare con l'ecografia [13;22].

L'ACR suggerisce l'ecografia come metodica complementare nelle donne con rischio intermedio (che includono quelle con una storia personale di cancro al seno) e con seni densi [19].

Inoltre, l'ecografia è un'opzione utile per le donne ad alto rischio che non possono essere candidate alla RM della mammella [14, 15, 23-24].

Berg e colleghi hanno recentemente dimostrato che l'ecografia di screening supplementare annuale nelle donne ad intermedio ed alto rischio con seni densi alla mammografia, rileva ulteriori 3.7 tumori su 1000 donne sottoposte a screening [11, 25].

Sebbene lo screening supplementare con l'ecografia può rilevare tumori mammograficamente occulti, il suo ruolo nella diagnosi precoce del tumore al seno non è ben definito. Molteplici studi sulla valutazione di popolazioni ad intermedio ed alto rischio, hanno dimostrato che la combinazione dello screening mammografico integrato con l'ecografia ha determinato un più alto tasso di falsi positivi e un valore predittivo positivo più basso rispetto allo screening mammografico da solo [11, 16, 17, 26].

Inoltre, i tumori in situ sono spesso persi all'ecografia, e lo screening ecografico comporta un notevole dispendio di tempo, che spesso richiede la supervisione diretta del medico.

Attualmente, il ruolo primario dell'ecografia è nella valutazione delle pazienti sintomatiche [19, 22].

Le modificazioni post-procedurali e post-terapia nel trattamento conservativo al seno limitano la sensibilità della mammografia e dell'ecografia per il rilevamento di recidiva [11, 18-20, 27].

Diversi studi dimostrano un'elevata sensibilità e specificità della risonanza magnetica della mammella nella rilevazione delle recidive locali [25, 28-31]. La RM ha inoltre un'alta sensibilità, specificità e accuratezza nel differenziare la cicatrice post-operatoria dal tumore recidivante [32].

Sebbene la RM al seno sia superiore ad altre modalità di imaging, come singola opzione è costosa, impiega molte risorse e spesso è meno tollerata dalle pazienti rispetto alla mammografia o all'ecografia [25, 26,33].

Le linee guida dell'ACR per la RM della mammella, sostengono che la RM è utile nelle donne con una storia di tumore al seno e con sospetto di recidiva quando i risultati clinici, mammografici, o ecografici sono inconcludenti [19].

Allo stesso modo, l'ACS ha concluso che l'aumento del rischio di RL di malattia metacrona controlaterale in una donna con una storia personale di cancro al seno da sola non giustifichi una raccomandazione per lo screening RM dopo la terapia conservativa al seno [34]. Recentemente, Brennan e colleghi hanno identificato 17 carcinomi in 144 donne (12%) con storia personale di cancro al seno, ma senza storia familiare; 10 di questi tumori erano mammograficamente occulti e il valore predittivo positivo della biopsia è stato del 39% [35].

La scelta di una sorveglianza aggiuntiva con la RM della mammella in donne con una storia personale di cancro al seno è ancora oggetto di indagine e sono necessari ulteriori studi per la selezione ottimale delle pazienti.

Un recente studio di Bae e colleghi ha dimostrato che l'assenza di una RM pre-operatoria, il riscontro di seni densi alla mammografia, la presenza dell'invasione linfovascolare, e una storia familiare di cancro al seno fossero stati associati a recidiva; pertanto, questi fattori possono aiutare a predire il rischio di recidiva in pazienti trattati per tumore al seno allo stadio I o II triplo negativi [36].

Metodi futuri per lo screening e l'identificazione del cancro al seno devono dare prova di maggiore sensibilità e specificità pur essendo non invasivi, a basso costo, e con un basso livello di radiazioni [10].

La tomosintesi digitale del seno (DBT) è un'altra modalità di imaging emergente con primi studi clinici che dimostrano risultati promettenti. Le prestazioni della DBT, sia nello screening che nella diagnosi precoce, suggeriscono che migliorerà la precisione della sorveglianza nelle donne con una storia personale di cancro al seno; tuttavia, sono necessari studi clinici adeguati per valutare questa indicazione [37].

Anche la mammografia a basse dosi è un campo attivo di ricerca. Queste unità offrono la metà della dose assorbita di radiazione per il seno rispetto ad mammografo standard [38]. Venturini e colleghi hanno recentemente valutato in Europa l'efficacia della mammografia a basse dosi nello screening utilizzando in aggiunta l'ecografia o la RM. Ciò ha determinato un tasso di rilevamento del tumore superiore alle attese, con buone prestazioni diagnostiche e una dose media di radiazioni più bassa al seno [39].

La mammografia con mezzo di contrasto è una tecnologia di recente approvata dalla FDA negli Stati Uniti, in aggiunta alla mammografia standard [37].

La DWI può eventualmente essere utilizzata come un'ulteriore modalità di screening senza mezzo di contrasto, in particolare in pazienti con controindicazioni alla somministrazione del mezzo di contrasto per via endovenosa. Questa indicazione rappresenta una promessa, ma è nelle prime fasi di indagine clinica [40].

Diversi studi dimostrano inoltre una maggiore sensibilità nel distinguere lesioni benigne da quelle maligne quando si utilizza la RM con spettroscopia in combinazione con la RM con contrasto [41]. Indagini in corso si concentrano anche sulla capacità dell'imaging ottico diffuso nell'identificare e caratterizzare le masse al seno come benigne o maligne, rilevare il tumore nel tessuto mammario denso, e valutare la risposta alla terapia neoadiuvante [42].

Infine, nonostante le ampie ricerche e lo sviluppo di nuovi agenti di imaging molecolare, nessuno di questi dovrebbe rientrare in uso clinico in un prossimo futuro, in particolare per il ruolo di sorveglianza delle pazienti con una storia di cancro al seno. Per il prossimo futuro, la tomografia computerizzata ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG PET-TC) continuerà ad essere la metodica di imaging determinante per la valutazione delle pazienti con i risultati clinici o di laboratorio sospette per recidiva di malattia. L'accuratezza in questa metodica è ben documentata, dimostrando una sensibilità del 94% e una specificità dell'85%, con una precisione del 92% [10].

Di grande interesse e attualità è la recentissima presa di posizione di due importanti società scientifiche italiane, il GISMa (Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico) e la SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica), sulla gestione del follow-up delle donne operate per timore mammario. Riconoscendo che attualmente una grande quota delle diagnosi di carcinoma mammario deriva dall'attività dei programmi di screening mammografico di popolazione, queste due società raccomandano che ci si orienti all'organizzazione di sessioni dedicate al follow-up delle donne operate all'interno degli stessi programmi di screening. Questa scelta è motivata anche dalla nuova strutturazione della Senologia italiana incentrata sulle Unità di Senologia, dove i Centri di Screening Mammografico sono chiamati a interagire in modo strettamente integrato con le Unità di Senologia Clinica. Le donne diagnosticate allo screening con carcinoma mammario, dovrebbero quindi essere invitate annualmente per almeno 10 anni dai Centri di Screening, in sessioni di screening dedicate che prevedano una serie di requisiti, nell'ambito di una valutazione clinica integrata, in base alle necessità, dove alla mammografia possa affiancarsi l'esame clinico-anamnestico e l'ecografia e, se indicati, approfondimenti immediati con tecniche più complesse (ingrandimento, tomosintesi) e anche bioptici [43].

DIAGNOSTICA ANATOMO-PATOLOGICA DELLA RECIDIVA INTRAMAMMARIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Il termine **recidiva locoregionale (RL)** dopo chirurgia conservativa viene genericamente utilizzato per indicare una ripresa di malattia sia nella mammella operata che nelle stazioni linfonodali regionali.

Più precisamente, la **RL** è definita come la ricomparsa del carcinoma ipsilaterale nella mammella operata sia sotto forma di carcinoma invasivo che di carcinoma in situ.

Al contrario, una **recidiva regionale** indica una ripresa tumorale che coinvolge i linfonodi regionali, di solito ascellari omolaterali o sopraclaveari, meno comunemente infraclaveari e/o della catena mammaria interna.

La corretta classificazione di una ripresa locale di malattia, dopo terapia chirurgica conservativa, pone il problema di distinguere una vera RL da un nuovo tumore (NT) insorto nella mammella residua.

Se la RL può essere un fattore predittivo di sviluppo di malattia sistemica metastatica e di ridotta sopravvivenza, al contrario, le implicazioni prognostiche di un NT dipenderanno dalle caratteristiche bio-patologiche della nuova lesione. Quindi la distinzione tra le due situazioni appare importante per le diverse, potenziali, implicazioni prognostico-terapeutiche.

Purtroppo non esistono criteri certi per distinguere queste due situazioni clinico-patologiche e pochi studi ci danno informazioni utili per una chiara valutazione e distinzione patologica.

Tuttavia sono noti i parametri morfologici che renderebbero il tumore primario ad alto rischio di recidiva:

- Multifocalità (alta probabilità che sia associata un'eterogeneità microscopica)
- Istotipo Lobulare infiltrante (focolai multicentrici)
- Estesa componente intraduttale (possibilità di malattia residua anche con margini negativi)

Invasione vascolare (peritumorale ed a distanza dalla neoplasia indice

pTNM

Il prefisso "r": indica una recidiva a seguito di un periodo libero da malattia: **rpTNM**

Distinzione tra recidiva locale vs nuovo tumore

Il ripresentarsi a livello locale di un carcinoma infiltrante dopo QUART pone il problema di distinguere una vera **RL** da un **NT** insorto nella mammella residua.

Nel 1995 Veronesi [44] definisce come RL la crescita di una lesione non completamente asportata chirurgicamente o non eradicata dalla radioterapia, mentre classifica NT una lesione che insorge ex-novo sul tessuto ghiandolare residuo.

Purtroppo, nonostante la distinzione tra le due situazioni appaia molto importante per le diverse implicazioni prognostico-terapeutiche, **non** esistono, a tutt'oggi, criteri certi e standardizzati per distinguere queste due situazioni e pochi studi sono stati condotti per chiarirle sia da un punto di vista clinico-patologico che bio-molecolare.

Tradizionalmente, la distinzione tra RL e NT è stata fatta sulla base delle caratteristiche cliniche e/o istologiche del tumore originale rispetto alla ripresa di malattia. L'intervallo di tempo, la distanza tra il tumore iniziale e la recidiva ipsilaterale e/o le caratteristiche istologiche dei tumori sono alcuni dei criteri che sono stati più spesso utilizzati nella diagnosi.

I criteri utilizzabili per differenziare una RL da un NT sono:

1) **Criterio temporale**

RL: rara nel primo anno successivo al trattamento, aumenta progressivamente a partire dal secondo anno fino al quinto mostrando poi un andamento costante nel tempo

NT: tempo di comparsa solitamente più tardivo (almeno dopo 4 anni) rispetto alla RL; il rischio tende a mantenersi costante nel tempo

2) **Criterio topografico**

RL

a) Neoplasia che interessa la cute o il tessuto sottocutaneo in corrispondenza della cicatrice chirurgica;

b) Neoplasia situata nel contesto del tessuto ghiandolare, presente o all'interno (area delimitata dalle clips del letto tumorale) o in prossimità del focolaio tumorale primitivo

NT:

Nodulo situato nel contesto del tessuto ghiandolare distante dal focolaio primitivo (clips letto tumorale-boost) o in altri quadranti (diversi dal quadrante sede del tumore primario originale). [45-50].

Il criterio topografico indicherebbe arbitrariamente 3 cm dalla cicatrice del primo intervento come distanza per distinguere la RL da un NT [50]. Purtroppo, anche questo semplice criterio topografico, con le tecniche chirurgiche più innovative (oncoplastica con lembi di scorrimento) perde molto della sua applicabilità.

3) **Criterio morfologico – profilo immunoistochimico**

RL: stessa/simile morfologia (duttale-lobulare-istotipo speciale); stesso profilo biologico (ER/PgR/ERB2); simile espressione genica del tumore primitivo

NT: differente morfologia (duttale-lobulare-istotipo speciale); diverso profilo biologico (ER/PgR/ERB2); diversa espressione genica del tumore primitivo.

Tuttavia, la precisione e l'evidenza di questi criteri è incerta ed influenzata da molteplici problematiche intrinseche alla neoplasia primitiva che dipendono dalla eterogeneità intratumorale e dalla eterogeneità intertumorale: microfocolai tumorali occulti multicentrici, eterogenei, già presenti al momento dell'exeresi del tumore primitivo e resistenti al trattamento radioterapico; la selezione clonale modifica la morfo-biologia della recidiva rispetto al tumore primitivo. Inoltre la differente espressione recettoriale (ER/PgR) può essere attribuita all'effetto della terapia ormonale.

4) **Criterio biomolecolare**

Svariati studi hanno cercato di dimostrare l'importanza di operare la distinzione tra RL e NT primario utilizzando metodiche molecolari quali studi di citometria a flusso [51], perdita di eterozigosi per alcuni marcatori [52-53], array di espressione genica [54] indagini di next-generation sequencing - riarrangiamento fingerprinting [55].

Tuttavia al momento, per quanto interessanti in ambito di ricerca, queste metodiche non sono ancora utilizzabili in una diagnostica di routine, per via dei costi, delle strumentazioni e del tempo dedicato. Inoltre, è importante tener conto che la parallela diffusione di un clone non rilevato nel tumore primario, potrebbe poi espandersi e popolare sia la recidiva che la metastasi. Sono quindi necessari ulteriori studi di validazione clinica ed analitica.

Commenti della letteratura e questioni aperte

Numerosi studi sono stati condotti in letteratura i cui obiettivi possono essere riassunti in due capitoli: (1) cercare di definire e quindi differenziare una RL e un NT, (2) correlare queste due diverse entità con la prognosi. I dati che ne derivano sono ovviamente contrastanti e di difficile interpretazione, perché le diverse classificazioni proposte per differenziare le due entità possono generare un diverso impatto sull'outcome clinico [45-56].

L'argomento di più difficile interpretazione è la comparsa di un nuovo focolaio tumorale ipsilaterale al primitivo, che si sviluppa dopo chirurgia conservativa. La maggior parte degli studi dimostra che NT è un tumore indipendente dal precedente con prognosi migliore rispetto ad una RL [50;57-58.]. Infatti quest'ultima si manifesta sostanzialmente a causa della resistenza alla terapia effettuata, sia essa chirurgica, radioterapica e/o farmacologica. Tuttavia esistono ipotesi alternative che sostengono che l'insorgenza di NP sia legata ad una predisposizione genetica di base e possa indicare quindi la tendenza a sviluppare tumori multicentrici e bilaterali, caratterizzati quindi da un outcome peggiore.

Come sopra esposto, ed in base agli anni in cui sono stati effettuati i vari studi, in letteratura, la distinzione fra NT e RL viene definita da criteri temporali, topografici, istologici, immunofenotipici e recentemente dall'assetto molecolare delle varie forme [50, 58-62], attraverso studi di clonalità e di sequenziamento del DNA [63-65].

Come risultato, le conoscenze sulle caratteristiche biologiche di crescita e progressione neoplastica, rendono sempre più complessa la comprensione del problema e quindi difficile l'identificazione di criteri diagnostici certi fra RL vs NT.

Le ipotesi sulla patogenesi della ripresa locale di malattia sollevano infatti ancora molti dubbi e propongono differenti scenari:

- se il tessuto tumorale residuo dopo l'exeresi del tumore primitivo (anche con margini chirurgici liberi) viene considerata una vera RECIDIVA, come considerare microfocolai tumorali occulti multicentrici resistenti al trattamento radioterapico: RL, NT o persistenza di malattia?
- se la ripresa di malattia avviene con un meccanismo di "metastasi locale" attraverso diffusione intravascolare (vasi linfatici e/o ematici) o «homing» di cellule tumorali circolanti, dormienti, derivanti dal tumore primitivo, viene considerato RL o NT?
- l'insorgenza tardiva di un tumore, dopo l'exeresi del tumore primitivo, nel contesto del tessuto ghiandolare a distanza dal focolaio primitivo può essere definibile come NT o è semplicemente da attribuire a precursori morfologici residui o tessuto mammario benigno

con alterazioni genetiche?

A tutt'oggi non abbiamo nessuna risposta a queste domande.

RACCOMANDAZIONI PRATICHE

Anche in mancanza di evidenza, possono essere considerate alcune semplici raccomandazioni.

E' verosimilmente un NT:

-se insorge oltre i 36-48 mesi dal primo intervento

-se insorge in quadranti differenti e/o in sedi distanti almeno 3 cm (non nel contesto della cicatrice di QUART)

-se ha una morfologia differente, differente istotipo- e-se appartiene ad una classe immunofenotipica/molecolare differente (Luminali vs HER, vs TN) rispetto al tumore primitivo

CONCLUSIONI

Con l'aumentare delle conoscenze sul tumore della mammella, parallelamente si amplia l'armamentario terapeutico per la gestione della recidiva, che necessita sempre e comunque del consulto multidisciplinare nel processo decisionale di distinzione tra un NT ed una RL. In particolare, per quanto riguarda l'aspetto anatomo-patologico, l'apporto nella diagnosi differenziale tra queste due entità si avvale ancora, accanto al criterio temporale e topografico, del confronto delle caratteristiche istologiche e del profilo immunofenotipico con il tumore primitivo in attesa di maggiori evidenze biomolecolari.

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE RECIDIVE INTRAMMARIE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA.

Come per il trattamento del carcinoma mammario all'esordio anche per la RL la terapia chirurgica riveste un ruolo importante e interessa non solo la ghiandola mammaria ma anche l'ascella. Le opzioni chirurgiche che possono essere proposte alle pazienti dipendono dai precedenti trattamenti che la paziente ha eseguito e dalle condizioni cliniche. (Radioterapia, fattori di rischio anestesiologicalo, malattia locale e sistemica) [66].

- Mastectomia
- Nuovo trattamento conservativo
- Nuovo trattamento conservativo e nuovo trattamento radioterapico
- Trattamento dell'ascella

Mastectomia

Rappresenta a tutt'oggi il trattamento consigliato non avendo a disposizione, di fatto, trials randomizzati di confronto con un secondo trattamento conservativo. Questo perché anche gli studi prospettici più recenti hanno evidenziato un basso reclutamento con conseguente mancato raggiungimento del numero delle pazienti proposte (CALOR trial).

Anche le linee guida del NCCN raccomandano la mastectomia totale dopo recidiva locale, associata o meno, al trattamento dell'ascella.

I risultati in termini di nuova recidiva locale e di sopravvivenza variano in relazione al tipo di RL, in situ o invasiva, all'intervallo libero di malattia e all'età della paziente. Nel dettaglio Voogd et al. [67] riportano una OS a 5 anni del 95% vs 61% e una DFS del 94% vs 47% rispettivamente.

Waipnir IL et al. [68] riportano una OS e una DFS a 5 anni, del 49% e 41% per un intervallo di malattia inferiore ai 24 mesi; mentre per intervalli superiori ai 24 mesi, rispettivamente del 85% e 72 %.

Kurtz et al. in uno studio con analisi multivariata sottolinea come i fattori più importanti per il controllo locale siano il DFS maggiore di cinque anni (92% vs 49%) ed i margini di resezione.

La mastectomia inoltre presenta alcune problematiche specifiche legate alla pregressa radioterapia che comportano, in casi selezionati, scelte ricostruttive più complesse comprendendo l'utilizzo di lembi autologhi e/o lipofilling.

Nuovo trattamento conservativo

Le pazienti che dopo il trattamento conservativo non erano state sottoposte a radioterapia sull'intera ghiandola mammaria possono essere trattate con una nuova terapia chirurgica conservativa seguita da radioterapia come da protocolli standard a patto che il risultato cosmetico atteso, dopo l'ulteriore resezione, sia accettabile. I risultati a distanza, in questi casi sono sovrapponibili ai dati della letteratura riferiti al trattamento conservativo.

Le pazienti che invece, dopo il trattamento conservativo, sono state sottoposte a radioterapia possono essere candidate ad un nuovo trattamento conservativo anche se, in letteratura, vi sono pareri differenti e contrastanti.

Uno dei primi studi condotto da Salvadori B et al [69] riporta una esperienza relativa a 197 pazienti, 134 (70%) sottoposte a mastectomia e 57 (30%) a nuovo trattamento conservativo. La OS a 5 anni risultava rispettivamente del 70 % vs 85% e la RL del 4% vs 19%. La migliore OS del gruppo con nuovo trattamento conservativo è da ascrivere alla selezione delle pazienti che in questo caso hanno recidive più piccole; il tasso di RL in questo gruppo è risultato invece significativamente più alto e gli autori concludono che un nuovo trattamento conservativo è possibile in pazienti con recidiva piccola e unica, mammelle voluminose che permettano un risultato cosmetico soddisfacente e informate del rischio di nuova recidiva. Un recente report di Gentilini O et al [70] riferito a 161 pazienti con nuovo trattamento conservativo, rileva una OS a 5 anni del 84% e una RL nel 29 %. Una lettura più approfondita dei risultati ha permesso di identificare un subset di pazienti a rischio di RL più basso; in particolare pazienti con recidiva < 2 cm, intervallo libero da malattia >48 mesi hanno presentato una RL nel 15,2%.

La review di Vila J et al. [71] riporta un tasso di seconda recidiva a 5 anni, dopo nuovo trattamento conservativo, che oscilla fra il 7 e il 29 %. Gli stessi Autori concludono tracciando un profilo di pazienti candidate a nuova chirurgia conservativa: età >50 anni, piccola recidiva

< 2 cm, intervallo libero >48 mesi, no multifocalità/ multicentricità (eventuale RMN), forte desiderio della paziente per la conservazione, risultato cosmetico atteso accettabile.

Un ulteriore studio di Kolben et al. [72] che include 170 pazienti, di cui 58 trattate con chirurgia conservativa e 112 con mastectomia, non evidenzia differenze significative in termini di controllo locale, DFS, OS tra i due gruppi: Kolben conclude che il trattamento conservativo può essere un'opzione per un gruppo selezionato di pazienti affette da una neoplasia recidiva meno aggressiva. Più recentemente sono stati pubblicati risultati di irradiazione parziale dopo seconda chirurgia conservativa in pazienti già irradiate sull'intera ghiandola mammaria; questi studi sono riportati nel paragrafo RT dopo riquadrantectomia. Come per la mastectomia anche la ri-quadrantectomia presenta problematiche chirurgiche specifiche legate alla maggiore difficoltà ad ottenere un buon risultato cosmetico, alla maggiore necessità di simmetrizzazione controlaterale, alla difficoltà di applicare le tecniche di oncoplastica, a causa della pregressa RT, per l'elevato rischio di complicanze post-operatorie. In questi casi è estremamente importante e raccomandato l'approccio multidisciplinare con il chirurgo plastico per la scelta tecnica che garantisca il miglior risultato cosmetico.

Trattamento dell'ascella

Il trattamento dell'ascella nelle pazienti che presentano una RL dopo Terapia Conservativa si è modificato grazie alla diffusione della biopsia del linfonodo sentinella (BLS) nella chirurgia primaria.

Nell'era pre BLS, infatti, tutte le donne con una recidiva intramammaria avevano già ricevuto una linfoadenectomia ascellare, facendo passare in secondo piano la necessità di ristadiare l'ascella. Oggi, invece, molte delle donne affette da recidiva ha eseguito unicamente la biopsia del linfonodo sentinella, risultato non metastatico, riaprendo così il problema della ristadiazione dell'ascella e della possibilità di eseguire una seconda biopsia del linfonodo sentinella.

Di qui la necessità di rivedere le linee guida, anche sulla scorta della letteratura internazionale, sulla possibilità di eseguire di routine una seconda biopsia del linfonodo sentinella.

a) Pazienti con pregressa BLS negativa e ascella clinicamente e strumentalmente negativa. E' noto che le pazienti con precedente linfoadenectomia ascellare e RL hanno un interessamento ascellare che va dal 18 al 27% mentre non disponiamo di dati sull'incidenza di interessamento ascellare dopo BLS negativa e RL. Le linee guida NCCN 2016 affermano che la ribiopsia del LS (RE-BLS) nelle pazienti con RL e precedente BLS negativa è tecnicamente possibile tuttavia l'accuratezza diagnostica non è provata e raccomandano la linfoadenectomia ascellare.

Per quanto concerne la RE-BLS va sottolineato che ad una review della letteratura risulta che la mappatura linfatica in questo gruppo di pazienti ha avuto successo nell'80% dei casi, inferiore quindi alla normale mappatura verosimilmente a causa della radioterapia e delle cicatrici chirurgiche e che al follow-up, seppur breve non si sono osservate recidive ascellari

[73]. Uno studio multicentrico italiano, pur se di piccole dimensioni, ha confermato lo stesso tasso di successo della mappatura [74], mentre Intra M et al. [75] in 212 pazienti riportano una mappatura efficace nel 97,7% dei casi con un tasso di recidiva ascellare del 3,9% a 5 anni. Maaskant- Braat AJ et al [76] in una meta-analisi riferiscono una incidenza di positività per metastasi della RE-BLS del 15,2% inferiore al 35,5% osservato nello studio originale di Veronesi U et al. [77]. In definitiva la RE-BLS è fattibile anche in questo sottogruppo di pazienti informando che in circa il 20% dei casi la mappatura può tuttavia fallire ed in questi casi il trattamento dell'ascella andrà discusso con la paziente ed il gruppo multidisciplinare.

- b) Pazienti con pregressa linfadenectomia ascellare e ascella clinicamente e strumentalmente negativa. E' possibile non procedere ad alcun trattamento dell'ascella, in alternativa alcune esperienze isolate di mappatura linfatica riportano casi di drenaggio linfatico aberrante.

Conclusioni

Il trattamento delle pazienti con RL è argomento complesso che necessariamente richiede un approccio multidisciplinare. Nonostante la mastectomia costituisca a tutt'oggi il trattamento principale, numerosi studi pubblicati ed in corso pongono alternative di trattamento in casi selezionati.

La mastectomia è sicuramente il trattamento consigliato per le RL dopo chirurgia conservativa, senza evidenza di metastasi a distanza e con rischio elevato di malattia multicentrica (mutazioni BCRA1e2, neoplasia primitiva con recettori estro progestinici negativi, o recidiva maggiore di 3 cm.). Nei casi con basso rischio di recidiva, <2 cm, comparsa dopo quattro anni ed in mammelle di adeguato volume è possibile, in pazienti motivate e dopo adeguata informazione sull'incidenza delle seconde recidive, proporre un nuovo trattamento conservativo che potrà essere associato ad un'irradiazione parziale.

Nelle pazienti non sottoposte a trattamento radioterapico al tempo del primo intervento è possibile proporre una chirurgia conservativa e trattamento radioterapico dell'intera ghiandola mammaria. La ristadiazione dell'ascella dopo biopsia del linfonodo sentinella ed in assenza di evidenza clinica e/o ecografica di metastasi ascellari può essere effettuata con una nuova ricerca del linfonodo sentinella ma sempre informando sul possibile fallimento della mappatura e delle possibili recidive ascellari.

Nei casi di RL con interessamento cutaneo o di tipo infiammatorio è consigliato iniziare con un trattamento chemioterapico primario.

LA RICOSTRUZIONE MAMMARIA DOPO MASTECTOMIA PER RECIDIVA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA.

INTRODUZIONE

La mastectomia, tranne in casi particolari, è il trattamento standard per la recidiva dopo chirurgia conservativa. Lo stress psicologico della ricomparsa della neoplasia è notevolmente amplificato dalla comunicazione di un intervento demolitivo. Per tali ragioni deve essere proposto anche in queste pazienti la possibilità di una ricostruzione che però, a causa della radioterapia, effettuata dopo il primo intervento, presenta diverse problematiche. Nonostante ciò, grazie agli enormi progressi compiuti negli ultimi anni, è oggi possibile realizzare ricostruzioni mammarie molto soddisfacenti, attenuando gli esiti debilitanti e deturpanti della mastectomia.

Indipendentemente dalla tempistica, immediata o differita, le ricostruzioni mammarie possono essere intraprese con il supporto di materiale protesico, con i tessuti autologhi della paziente, oppure mediante la loro combinazione, in tecniche cosiddette "ibride" o "combinare" (tecniche che prevedono l'impiego di una protesi mammaria combinata a tessuto autologo, come il lembo miocutaneo di gran dorsale o il lipofilling).

CONSIDERAZIONI SULLA RADIOTERAPIA

La radioterapia è considerata oggi una terapia adiuvante essenziale nel trattamento conservativo del carcinoma mammario. Purtroppo, a dispetto dei riconosciuti vantaggi che il trattamento radioterapico apporta sul trattamento conservativo, per i danni indotti a livello dei tessuti sani e del microcircolo compresi nel campo dell'irradiazione può influire in maniera significativa sull'incidenza di complicanze post operatorie, immediate e tardive, e sul risultato estetico finale della ricostruzione.

EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SULLA RICOSTRUZIONE MAMMARIA CON PROTESI

Dai risultati scientifici riportati dal "*Michigan Breast Reconstruction outcome study (MBROS)*" [78], che ha confrontato il tasso di complicanze presentate in un campione di pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria con impianto protesico post-mastectomia con / senza radioterapia, si evince che la terapia radiante influisce in modo negativo sul risultato estetico e funzionale della ricostruzione mammaria.

Nell'ambito delle ricostruzioni protesiche, gli effetti negativi della radioterapia possono contribuire principalmente a:

- contrattura capsulare (dal grado I al grado IV sec. Baker)
- esposizione ed infezione della protesi
- fibrosi e radiodermite
- necrosi del lembo cutaneo di mastectomia
- dolore
- deflation dell'impianto e wrinkling

- fallimento della ricostruzione protesica e conversione in una ricostruzione autologa

Nelle pazienti con fallimento di ricostruzione mammaria protesica e non idonee alla ricostruzione mammaria con lembo microchirurgico, è utile prendere in considerazione la possibilità di eseguire una ricostruzione mammaria ibrida, combinando il lembo di muscolo latissimus dorsi o il lipofilling con un impianto protesico.

Contrattura capsulare

La contrattura capsulare è la più comune complicanza a lungo termine associata all'impianto di protesi mammarie dopo mastectomia conseguente a recidiva/nuovo tumore in paziente trattata con chirurgia conservativa e radioterapia.

L'incidenza di questo fenomeno si verifica in circa il 3-4% a dieci anni dall'intervento di mastoplastica additiva, mentre raggiunge valori del 15% nelle ricostruzioni mammarie e superiori al 20%-35% nelle ricostruzioni mammarie sottoposte a precedente radioterapia. Fisiologicamente, verso la quarta – sesta settimana dopo l'intervento chirurgico, si genera un sottile strato di tessuto connettivo fibroso attorno all'impianto, noto con il nome di "capsula". La capsula è la risposta dell'organismo alla presenza di un corpo estraneo, in questo caso rappresentato dalla protesi mammaria. Nelle fasi iniziali la capsula è molto sottile, non percepibile, ma nel corso del tempo, soprattutto nelle pazienti sottoposte a radioterapia [79], si ispessisce fino ad indurirsi notevolmente; nei casi più severi si associa ad imponente sintomatologia dolorosa e ad evidente deformazione della morfologia mammaria. L'esatto meccanismo fisiopatologico alla base della contrattura capsulare non è ancora del tutto chiaro; sono noti alcuni fattori di rischio come l'ematoma post-operatorio, la contaminazione protesica da *Staphylococcus Epidermidis*, ma soprattutto la radioterapia dopo chirurgia conservativa. L'entità della contrattura capsulare è stata classificata da Baker da forme lievi, non percepite dalla paziente o appena notate (grado I e II) a forme che comportano un'evidente alterazione del profilo mammario e dolore cronico (grado III e IV). Le forme più severe richiedono un intervento chirurgico per releasing capsulare mediante capsulotomie e capsulectomie, sostituzione con impianti mammari di dimensioni inferiori ed eventuale lipofilling; nei casi estremi e recidivanti è opportuno considerare altre metodiche ricostruttive con lembi autologhi.

PRESIDI UTILIZZATI PER IL CONTENIMENTO DELLE COMPLICANZE E MIGLIORAMENTO DEI RISULTATI ESTETICI DOPO RICOSTRUZIONE CON ESPANSORI E PROTESI DOPO MASTECTOMIA IN PAZIENTI RADIOTRATTATE

ADMs e reti sintetiche

La ricostruzione mammaria immediata con protesi ha riscontrato un aumento dell'11% negli ultimi anni rispetto ad altre tecniche ricostruttive [80]. Le principali ragioni di tale incremento sono da ricollegarsi a tecniche sempre più conservative di mastectomia (mastectomia NAC sparing, mastectomia skin sparing), a pazienti di età sempre più giovane che non presentano le

caratteristiche fisiche idonee al prelievo di tessuto autologo e presentano mammelle di piccole/medie dimensioni e non ptosiche.

Tale procedura permette inoltre alla paziente di non “vivere” la menomazione della mastectomia [81].

La radioterapia dopo chirurgia conservativa rappresenta una controindicazione relativa a queste metodiche per un aumento di complicanze come necrosi della cute e/o del capezzolo.

Laddove le caratteristiche della neoplasia e della paziente lo consentano, la ricostruzione protesica in un unico tempo chirurgico prevede la ricostruzione mammaria al tempo della mastectomia stessa, mediante il posizionamento di un impianto mammario in sede sottopettorale. Questa metodica ricostruttiva può essere associata alla procedura di completamento della tasca mammaria a livello del quadrante infero esterno, laddove fisiologicamente manca il muscolo pettorale, con un mesh biologico (ADMs: Acellular Dermal Matrix) o con reti sintetiche.

Le ADMs sono matrici dermiche di derivazione animale [82] (pericardio bovino, derma bovino, derma porcino) mentre le reti sintetiche possono essere non riassorbibili in polipropilene, politetrafluoroetilene, poliestere, o in materiale riassorbibile costituito da polimeri di polyglactin o acido polilattico.

Tali presidi vengono accuratamente modellati e sagomati a completare il quadrante infero laterale mammario e suturati al bordo laterale del muscolo pettorale al fine di creare una copertura totale della protesi mammaria ed evitarne l'esposizione.

Le matrici ADMs, in particolare, riducono anche il rischio di contrattura capsulare della protesi stessa [83,84], rischio che però presenta al momento un'incidenza ancora alta, comunque inferiore a quella delle ricostruzioni mammarie in due tempi nelle pazienti sottoposte a radioterapia dopo chirurgia conservativa.

LIPOFILLING

Seppure in passato ampiamente in discussione, per la possibile, non dimostrata, implicazione nello sviluppo di eventuali recidive della neoplasia di base, il trapianto di tessuto adiposo autologo (lipofilling) è ampiamente utilizzato nei refinements di ricostruzioni mammarie protesiche e/o autologhe, per migliorare il contouring, la forma e aumentarne il volume, per modellare il quadrante supero esterno post dissezione ascellare, e/o come tecnica multi steps unica per la ricostruzione mammaria [85]. Il suo utilizzo per ridurre le possibili complicanze croniche correlate alla radioterapia è di più recente introduzione; le proprietà visco-elastiche del tessuto adiposo innestato, le proprietà rigenerative legate alla presenza di cellule mesenchimali, possono giocare un ruolo fondamentale nel ridurre la fibrosi indotta dalla radioterapia e creare una sorta di naturale piano di clivaggio e di protezione tra il pannicolo cutaneo radiotrattato e il piano muscolare reso estremamente sottile dalla radioterapia, riducendo così il rischio di contrattura capsulare, nonché di esposizione

dell'impianto. In questo ambito il tessuto adiposo autologo può essere utilizzato sia come tecnica pre-radioterapica sia come supporto post terapia radiante.

I benefici indotti dal lipofilling sui tessuti radiotrattati si manifestano con il miglioramento della vascolarizzazione grazie alla neoangiogenesi, nella rivitalizzazione degli spazi interstiziali del tessuto radiotrattato e nell'evidente ottimizzazione della texture e della plicabilità del pannicolo cutaneo. Accanto al già noto potere "rigenerativo" del tessuto adiposo in sedi precedentemente radiotrattate [86], si aggiunge inoltre l'effetto benefico nel ridurre la sintomatologia dolorosa conseguente alla mastectomia [87].

Dal 2007, quando le principali associazioni di chirurgia plastica internazionali, con a capo la francese SOFCRPE e l'americana ASPS si schierarono per non supportare, ne' raccomandare l'utilizzo del lipofilling nelle ricostruzioni mammarie post-oncologiche, per mancanza di evidenze scientifiche sulla sicurezza ed efficacia della procedura e per la possibile interferenza con la diagnosi di eventuali recidive, sono stati condotti numerosi studi scientifici con risultati interessanti [88].

Attualmente, i dati disponibili in letteratura sono incoraggianti e supportano l'utilizzo sicuro del tessuto adiposo autologo, tanto che oggi la maggior parte delle società scientifiche internazionali presentano pareri concordi sull'utilizzo sicuro del tessuto adiposo [89,90, 91, 92,93].

Nel dettaglio:

- non c'è evidenza scientifica che il tessuto adiposo autologo "promuova" la comparsa di recidive o di nuove neoplasie primarie, anche in caso di Carcinomi in situ e in pazienti BRCA positivi;
- interferisce relativamente con lo screening radiologico;
- è indispensabile una accurata imaging pre operatoria, associata ad un regolare e altrettanto accurato follow up clinico e radiologico post operatorio; (eventuali segni di liponecrosi non si evidenziano in genere prima di 6 mesi);
- è consigliato compilare un registro (come indicato dalla BAPRAS, British Association of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery) su cui vengono dettagliatamente annotati i dati relativi alle pazienti sottoposte a Lipofilling e le caratteristiche istologiche del tumore, volumi di tessuto adiposo iniettati, sedi di inoculo mappate per quadranti, imaging pre operatoria e di follow up;
- è raccomandato inoltre redigere uno specifico e dettagliato consenso informato da far firmare alle pazienti prima della procedura.

RICOSTRUZIONE MAMMARIA IMMEDIATA AUTOLOGA

Questa metodica comprende numerose varianti tecniche che utilizzano tessuto autologo della

paziente: tessuto dermo-adiposo, tessuto muscolare, e/o tessuto adiposo; comprende lembi pedunculati (TRAM, Latissimus Dorsi), lembi microchirurgici (che richiedono anastomosi vascolari microchirurgiche: DIEP, TRAM, SGAP, IGAP, TUG) e trapianto di tessuto adiposo autologo (innesto libero di tessuto adiposo o lipofilling per ricostruire completamente il volume mammario).

L'incidenza di complicanze correlate alla radioterapia nelle pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria con tessuti autologhi su regioni mammarie precedentemente irradiate, risulta sovrapponibile a pazienti in cui non è stata praticata alcuna terapia radiante eccetto che per il possibile ritardo di guarigione delle ferite chirurgiche, la cicatrizzazione ipertrofica e lo shrinkage [94].

Nel dettaglio:

- l'incidenza di necrosi del lembo risulta sovrapponibile nei due gruppi di ricostruzione;
- lo shrinkage del lembo risulta del 10% circa, percentuale accettabile se paragonato al 30% delle pazienti che eseguono la radioterapia dopo una ricostruzione con lembo autologo.;
- la cicatrizzazione ipertrofica attorno al lembo è riportata nel 19% rispetto al 30% delle pazienti che eseguono la radioterapia dopo la ricostruzione con lembo

La tecnica che determina i migliori risultati sia da un punto di vista estetico che funzionale è l'impiego del lembo DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) che rispetto al lembo TRAM (Transverse Rectus Abdominal Muscle) risparmia completamente le strutture muscolari della parete addominale evitando la necessità di utilizzare una rete o altre tecniche chirurgiche per evitare il laparocoele (presente in oltre il 15% dei casi). Rispetto al lembo TRAM inoltre presenta, nel tempo, minore perdita di volume dovuta alla contrazione della componente muscolare. Richiede però un grosso impegno temporale ed una equipe particolarmente dedicata e soprattutto esperta in tecniche microchirurgiche.

Fra i lembi autologhi pedunculati il lembo di muscolo gran dorsale è quello maggiormente utilizzato, soprattutto perché non richiede tecniche microchirurgiche ed è di più semplice esecuzione rispetto al TRAM. Gli svantaggi legati a questa tecnica ricostruttiva sono legati fondamentalmente al prelievo del muscolo gran dorsale che può determinare limitazioni funzionali all'arto superiore.

CONCLUSIONI

Nonostante i notevoli progressi nel perfezionamento delle tecniche di mastectomia, sempre più conservative, l'affinamento delle procedure di ricostruzione autologa, la crescente qualità degli impianti mammari, e gli studi relativi a minimizzare gli effetti cellulo-tossici della radioterapia, ad oggi non esiste un'unica tecnica di ricostruzione mammaria, nelle pazienti precedentemente radio trattate, ideale e priva di possibili complicanze.

In generale, come riportato nelle numerose reviews presenti in letteratura, confrontando le due principali modalità di ricostruzione mammaria, l'impianto di protesi comporta una maggiore

incidenza di complicanze e un risultato estetico meno soddisfacente rispetto alla ricostruzione autologa.

L'utilizzo di tessuto autologo, soprattutto con lembi microchirurgici, permette di apportare inoltre in un campo anatomico radiotrattato, il beneficio di tessuto rivascolarizzato, che riduce notevolmente gli effetti legati all'alterazione del microcircolo indotti dalla radioterapia.

In caso di radioterapia, infatti, la letteratura, seppure in assenza di un consenso universale e univoco, propende per preferire la ricostruzione mammaria con tessuti autologhi, al fine di ridurre il tasso di complicanze che comunque rilevano discrete discrepanze nelle loro percentuali; la ragione di questo risiede nella variabilità delle tecniche chirurgiche che si possono adottare, dall'esperienza degli operatori, nonché dai differenti protocolli di radioterapia attuati.

RADIOTERAPIA dopo RI-QUADRANTECTOMIA

La recidiva locale mammaria (IBTR, In-Breast Tumor Recurrence) dopo chirurgia conservativa (BCS, Breast Conserving Surgery) seguita da radioterapia (RT) adiuvante, si osserva circa nel 10% e 20% dei casi a 10 e 15 anni dalla fine del trattamento. Il trattamento standard della IBTR è rappresentato dalla mastectomia, che permette di ottenere un controllo locale di malattia in circa il 90% dei casi [95,96]. Tuttavia, la possibilità di effettuare un secondo intervento di BCS è stata valutata in pazienti selezionate con neoplasie di piccole dimensioni (diametro ≤ 2 cm), fattori prognostici favorevoli e recidiva insorta tardivamente, qualora fosse stato tecnicamente possibile ottenere margini di resezione negativi [97,49,98-99]. Tale trattamento è gravato da un rischio di ulteriore recidiva locale pari a circa il 20% (range 7-38%) [97,46,6,69,67,100,49,62], suggerendo, dunque, la necessità di una re-irradiazione al fine di ridurre la probabilità di una seconda IBTR [101].

A causa del rischio di tossicità legato alla re-irradiazione dell'intera ghiandola mammaria, in alcuni casi di recidive di piccole dimensioni (generalmente non più di 2-3 cm, in rapporto anche al volume ghiandola mammario) è possibile utilizzare l'irradiazione parziale (PBI, Partial Breast Irradiation), che consiste nell'irradiare la sola cavità escissionale con un margine di circa 1-2 cm.

In generale, la PBI può essere effettuata avvalendosi di metodiche diverse: la brachiterapia interstiziale a basso rateo di dose (LDR, Low-Dose-Rate), ad alto rateo di dose (HDR, High-Dose-Rate) e pulsata (PDR, Pulsed-Dose-Rate), la brachiterapia endocavitaria (MammoSite® brachytherapy system, Axxent Electronic Brachytherapy, Contura, SAVI, Clear Path), la radioterapia intraoperatoria (IORT, Intraoperative Radiation Therapy) utilizzando sia elettroni prodotti da acceleratori lineari (ELIOT, Electron Intraoperative Radiotherapy) sia raggi x a bassa energia (Intrabeam™), la radioterapia a fasci esterni sia tridimensionale conformazionale (3DCRT, Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy) sia ad intensità modulata (IMRT, Intensity-Modulated Radiation Therapy) [102].

La metodica di PBI più impiegata per la re-irradiazione dopo ri-quadrantectomia è stata la brachiterapia interstiziale (LDR, HDR e PDR). [52,54,53,103-110]

I diversi studi, prevalentemente retrospettivi ma anche prospettici, hanno però arruolato un numero limitato di pazienti con follow-up mediani variabili, compresi tra 21 e 89 mesi. Globalmente l'incidenza media della seconda recidiva locale è risultata circa del 10% (range 0-26%). I risultati cosmetici sono stati eccellenti o buoni in oltre i 2/3 dei casi a fronte di una tossicità cutanea e sottocutanea di grado 3-4 modesta e pari a circa 8% (range 3-11%). La sopravvivenza libera da malattia (DFS, disease free-survival) e la sopravvivenza globale (OS, overall survival) a 5 anni sono state, di circa il 60% (range 31-85%) e 75% (range 50-89%) rispettivamente.

Attualmente, lo studio che ha valutato la casistica più numerosa è quello internazionale multicentrico retrospettivo recentemente pubblicato dal gruppo GEC-ESTRO (Group Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Breast Cancer Working group [111]. Dal 2000 al 2010 in 8 Istituzioni europee, sono stati raccolti i dati relativi a 217 pazienti con IBTR che dopo BCS seguita da RT adiuvante, sono state sottoposte a nuova chirurgia conservativa e brachiterapia interstiziale multicatetere (LDR, PDR e/o HDR). La dose media somministrata è stata di 46 Gy (range 30-55 Gy) per brachiterapia LDR, 50,4Gy per brachiterapia PDR (range 49-50,4 Gy) e 32 Gy (range 22-36 Gy) in 5-10 frazioni bi-giornaliere per brachiterapia HDR. Ad un follow-up mediano di 3,9 anni (range 1,1-10,3 anni) sono state osservate 9 IBRT (4,1%) con una probabilità di sopravvivenza libera da seconda recidiva locale a 5 e 10 anni del 94,4% (95%CI: 90,5%-98,5%) e 92,8% (95%CI: 87,9%-97,9%) rispettivamente. Metastasi a distanza sono state osservate in 23 pazienti (10,6%) e la sopravvivenza libera da metastasi (DMFS, distant metastasis free survival) a 5 e 10 anni è stata pari rispettivamente a 88,9% (95%CI: 84,3%-93,9%) e a 80,2% (95%CI: 70,8%-90,8%). Per quanto riguarda le 23 pazienti che hanno sviluppato metastasi a distanza, in 4 casi è stata documentata anche una IBTR, (diagnosticata contemporaneamente alle lesioni a distanza in un solo caso). Si sono verificate 27 morti (12,4%) per cancro della mammella e la DFS a 5 e 10 anni è risultata pari rispettivamente a 90,5% (95%CI: 85,1%-96,3%) e a 79,3% (95%CI: 69,9%-90,0%). La OS a 5 e 10 anni è stata pari rispettivamente a 88,7% (95%CI: 83,1%-94,8%) e a 76,4% (95%CI: 66,9%-87,3%).

Tossicità cutanea e sottocutanea cronica di grado 1 è stata osservata nel 50% delle pazienti, di grado 2 nel 39%, di grado 3 nel 10% e di grado 4 solo nell'1% (43 pazienti hanno sviluppato più di una tossicità). Il risultato cosmetico è stato valutato in 109 pazienti (50,2%) ed è stato eccellente in 52 casi, buono in 40, discreto in 14 e scadente in 2.

La IORT è stata utilizzata per la re-irradiazione dopo ri-quadrantectomia in un solo studio [112]. 15 pazienti sono state trattate con raggi x di energia pari a 50kV prodotti da Intrabeam™ con una dose mediana, calcolata alla superficie dell'applicatore, di 20 Gy (range 14,7- 20 Gy). Ad un follow-up mediano di 26 mesi non si sono avute recidive locali, non si sono verificate tossicità cutanee o sottocutanee acute di grado 3-4, si è verificata una fibrosi di grado moderato-severo solamente in 3 pazienti e il risultato cosmetico è stato ottimo o buono in più dell'80% dei casi.

La RT a fasci esterni come metodica di PBI per la re-irradiazione dopo IBTR è stata utilizzata in un numero esiguo di studi [113,51,114] che hanno arruolato pochi pazienti e sono stati condotti in un arco di tempo relativamente lungo, che pertanto ha comportato in alcuni casi l'utilizzo anche di elettroni e fotoni γ prodotti da unità di ⁶⁰Cobalto, che attualmente non vengono più utilizzate invece che fotoni prodotti da acceleratori lineari (3DCRT) come attualmente in uso nella PBI. In tutti gli

studi pubblicati è stato impiegato un frazionamento convenzionale di 1,8- 2 Gy per frazione/die fino alla dose totale di 50-50,4 Gy. Nello studio che ha arruolato il maggior numero di pazienti [51] sono stati valutati 39 casi e, ad un follow-up mediano di 63 mesi, una seconda IBTR è stata osservata nel 20,5% delle pazienti trattate. La tossicità documentata è stata esclusivamente l'iperpigmentazione cutanea ed il risultato cosmetico è stato ottimo o buono in più del 70% delle pazienti.

Maggiori informazioni sui risultati della PBI somministrata con 3DCRT potranno derivare dai risultati dello studio di fase II RTOG1014, promosso dal Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) che è iniziato nel 2010 e ha chiuso l'arruolamento nel 2013 [115].

In questo studio sono state arruolate 65 pazienti con recidiva di diametro ≤ 3 cm, sottoposte a re-quadrantectomia e re-irradiazione parziale utilizzando un bifrazionamento giornaliero con dose singola 1,5 Gy e dose totale di 45 Gy, erogata in tre settimane. L'obiettivo primario dello studio è valutare, a distanza di un anno dalla fine del trattamento, la tossicità acuta e tardiva, mentre quello secondario è valutare DFS, DMFS, OS, incidenza di ulteriori recidive e mastectomie, risultato cosmetico e presenza di cellule tumorali circolanti (CTCs, circulating tumor cells).

Sono stati pubblicati, infine, alcuni studi che hanno mostrato la fattibilità dell'utilizzo della PBI (mediante RT a fasci esterni) associata all'ipertermia, in caso di malattia residua microscopica dopo secondo intervento di chirurgia conservativa. Il controllo locale è stato di circa il 70-80% a fronte di tossicità acute e croniche riferite non rilevanti nella maggior parte dei casi [116-120].

CONCLUSIONI

La re-irradiazione dopo seconda chirurgia conservativa mammaria è una procedura possibile e oncologicamente corretta e, in base ai dati attualmente disponibili, costituisce, in selezionati gruppi di pazienti, con neoplasie di piccole dimensioni, fattori prognostici favorevoli e recidiva insorta tardivamente, una valida alternativa alla mastectomia. In ogni caso questa opzione terapeutica dovrebbe essere discussa nell'ambito di un team dedicato multidisciplinare e la decisione andrebbe condivisa con la paziente al fine di rispettarne, ove possibile, le preferenze, tenendo in particolare considerazione la qualità di vita della paziente stessa.

Certamente ulteriori studi, con casistiche più numerose, dovranno essere effettuati al fine di definire con maggiore precisione i criteri di selezione delle pazienti e la tecnica di irradiazione più idonea anche in relazione alla sede della IBTR, alle dimensioni della ghiandola mammaria residua, al trattamento radiante precedentemente effettuato.

TERAPIA MEDICA DOPO RECIDIVA INTRAMAMMARIA

Lo sviluppo di una RL isolata dopo intervento per carcinoma della mammella costituisce per la maggior parte delle pazienti un evento associato a prognosi sfavorevole. In particolar modo, in un'analisi combinata di 10 studi clinici condotti dal National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), la recidiva intramammaria è associata ad un rischio di sviluppo di metastasi a distanza entro i successivi 5 anni del 49% e del 33% per donne che, alla diagnosi iniziale, presentavano o non presentavano coinvolgimento linfonodale ascellare rispettivamente [2,68]. Per quanto riguarda il rischio di mortalità a 5 anni, questo si attesta sul 40% e 23% a seconda che al tempo della diagnosi iniziale fosse o non fosse presente coinvolgimento linfonodale ascellare [2,68]. Il rischio di metastasi a distanza e di morte aumenta in caso di recidiva loco-regionale extra mammaria (es, linfonodale o cutanea) [2; 68].

In una paziente alla prima diagnosi di carcinoma mammario operabile, la terapia sistemica adiuvante (chemioterapia, ormonoterapia, terapia anti HER2) è efficace nel ridurre il rischio di ricaduta e di mortalità da carcinoma della mammella [121]. Al contrario, i dati riguardanti l'utilizzo di terapie sistemiche adiuvanti dopo ricaduta intramammaria sono da sempre stati molto scarsi e perlopiù inconclusivi. Una metanalisi del 2001 analizzò i dati di tre piccoli studi randomizzati con trattamenti ora considerati non convenzionali, concludendo che l'evidenza per raccomandare un trattamento sistemico dopo recidiva intramammaria era insufficiente [122].

L'incertezza sul ruolo della chemioterapia adiuvante post-recidiva è stata parzialmente risolta da uno studio randomizzato pubblicato di recente e che costituisce l'unica evidenza per una scelta razionale. Nello studio *Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer (CALOR)*, sono state arruolate donne operate o conservativamente o con mastectomia (margini chirurgici indenni) per una ricaduta loco-regionale isolata (ILLR) [123]. Per essere randomizzate, le pazienti dovevano essere disponibili a ricevere chemioterapia per 3-6 mesi ed avere una determinazione dello stato recettoriale sul tumore recidivato. La randomizzazione (chemioterapia sì vs no) era stratificata per stato recettoriale ormonale della recidiva (positivo vs negativo), precedente chemioterapia adiuvante (sì vs no) e tipo di ILLR (intramammaria, locoregionale extramammaria). La radioterapia era raccomandata per tutte le pazienti, ma era definita obbligatoria per quelle con interessamento microscopico dei margini. L'ormonoterapia era raccomandata per tutte le pazienti con recidiva ormonopositiva e, dal 2004, lo studio è stato emendato per consentire l'uso del trastuzumab nei casi di recidiva HER2 positiva. Lo schema chemioterapico era lasciato a discrezione degli oncologi partecipanti, con il vincolo che la durata fosse di 3-6 mesi e che il trattamento iniziasse entro 16 settimane dalla chirurgia della recidiva ed entro 4 settimane dalla randomizzazione. Prima della randomizzazione le pazienti erano stadiate ai fini di escludere la presenza di metastasi sincrone extra-regionali. L'arruolamento di questo studio è proceduto con difficoltà, nonostante fosse multicentrico, e delle oltre 900 pazienti previste, solo 162 vi hanno preso parte.

Per la maggior parte delle pazienti randomizzate alla chemioterapia questa era con regimi contenenti antracicline. Ad un follow-up mediano di poco meno di 5 anni, la chemioterapia adiuvante è risultata associata ad un miglioramento assoluto del 12% sia della sopravvivenza libera

da malattia (DFS a 5 anni del 69% vs 57%, Hazard Ratio-HR 0.59, 95% C.I. 0.35-0.99) che della sopravvivenza globale (OS a 5 anni dell'88% vs 76%, HR 0.41, 95% C.I. 0.19-0.89).

Come atteso, l'efficacia della chemioterapia è risultata di ampiezza differente in relazione all'espressione recettoriale ormonale. Nelle 50 pazienti con tumori ormono-negativi, è stato infatti osservato un incremento pronunciato della DFS (incremento assoluto del 32%) e dell'OS (incremento assoluto del 10%) a 5 anni a favore della chemioterapia (HR 0.32, 95% C.I. 0.14-0.73 e HR 0.43, 95% C.I. 0.15-1.24 per OS e DFS, rispettivamente).

Nelle 104 donne con recidiva ormonopositiva, la maggioranza delle quali trattata poi con terapia ormonale adiuvante, la chemioterapia non ha comportato differenze significative in DFS ed un trend verso il beneficio in OS simile a quanto osservato nelle donne con recidiva ormono-negativa (incremento assoluto a 5 anni del 4%, HR 0.40, 95% I.C. 0.12-1.28). Il test di interazione tra chemioterapia e stato recettoriale risulta significativo per la DFS, confermando la diversità di attività della chemioterapia a seconda dell'assetto recettoriale ormonale. Al contrario, per l'OS non è stata osservata interazione significativa.

Sfortunatamente lo studio CALOR, che come ricordiamo è l'unico studio prospettico sul ruolo della chemioterapia condotto in tempi recenti, non risponde ad altri importanti quesiti per i quali era stato disegnato. Tra questi, ad esempio, la stima dell'efficacia negli strati definiti da esposizione a precedente chemioterapia adiuvante, in quelli definiti dal tipo di recidiva locoregionale (intramammaria verso altri), e la stima dell'efficacia in relazione al tempo tra tumore primitivo e recidiva. Nella pubblicazione viene presentata un'analisi multivariata in cui la precedente esposizione a chemioterapia adiuvante e il tipo di recidiva non sembrerebbero significativamente associati al DFS. Al contrario, il tempo alla recidiva sembra essere indipendentemente associato al rischio di ricaduta, con una riduzione del 10% circa per ogni anno in più dalla diagnosi del tumore iniziale.

Gli spunti derivanti da questa analisi aggiuntiva non possono purtroppo essere considerati conclusivi, data la notevole imprecisione delle stime. Gli unici elementi per un giudizio sull'efficacia della terapia nello studio CALOR rimangono quelli legati alle analisi dell'end-point primario.

Da questo punto di vista i risultati dello studio CALOR sostengono l'uso della chemioterapia dopo ILLR. Tuttavia, le debolezze metodologiche dovute a difficoltà oggettive nell'arruolare un numero significativo di pazienti lasciano dubbi sull'estensibilità dei risultati a tutte le pazienti con ILLR. Sicuramente la chemioterapia è indicata nelle pazienti con recidiva ormono-negativa, mentre nelle pazienti con tumori ormonopositivi, sicuramente candidate a terapia ormonale, l'utilità della chemioterapia rimane un quesito aperto. In queste pazienti l'opzione chemioterapica va discussa e scelta sulla base delle preferenze e le aspettative della paziente, informandola dell'incertezza del beneficio. Infine, per le pazienti con recidiva intramammaria di carcinoma mammario HER2 positivo, pur in assenza di valide evidenze scientifiche, sembra ragionevole proporre dopo l'exeresi chirurgica una terapia antiHER2, associata a chemioterapia e/o ormonoterapia in funzione dell'intervallo libero, dello stato dei recettori ormonali e dei trattamenti precedentemente ricevuti.

CONCLUSIONI

La recidiva intramammaria dopo un intervento conservativo è un evento probabile che oggi, grazie alla sempre più accurata selezione delle pazienti da sottoporre a chirurgia conservativa e alle migliori tecniche di radioterapia presenta incidenze molto contenute, sicuramente inferiori rispetto anche ad un recente passato.

Le possibilità terapeutiche attuali giustificano il ricorso ad un follow-up costante per le pazienti operate con visita periodica (semestrale nei primi 5 anni, quindi annuale) e mammografia annuale, allo scopo di diagnosticare la recidiva (o il nuovo tumore) in una fase precoce con buoni risultati sulla sopravvivenza. Alla mammografia, che rimane oggi l'esame standard nel follow-up della paziente operata di chirurgia conservativa, si associano oggi altre metodiche, alcune delle quali ancora in fase di validazione, per una diagnosi precoce, tenendo sempre in considerazione, per queste, i tassi di falsi positivi e negativi. Per le pazienti diagnosticate allo screening si propone attualmente un follow-up annuale per 10 anni in sessioni di screening dedicate dove alla mammografia si associa una valutazione clinico-diagnostica contestuale. La diagnostica citologica mantiene ancora oggi un suo ruolo importante nel distinguere una RL da un NT.

Alla mastectomia considerata da sempre il trattamento standard, è possibile oggi, in casi selezionati, prevedere un ulteriore trattamento conservativo, con buoni risultati, se la selezione è corretta, sia su un'ulteriore ripresa locale, sul risultato estetico e sulla overall survival.

Proprio dalla necessità di questa selezione accurata diventa fondamentale la decisione multidisciplinare del trattamento, sulla base della discussione dell'imaging, dell'anatomia patologica della core biopsy, del volume della neoplasia e della mammella residua al primo intervento conservativo, sulla possibilità di un'ulteriore radioterapia, sull'indicazione ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante, tenendo sempre in considerazione le volontà della paziente.

In caso di mastectomia, esistono certamente possibilità ricostruttive, fortemente però limitate dalla pregressa radioterapia se si utilizzano espansori e protesi: in questi casi la scelta migliore è sicuramente quella dell'utilizzo di lembi autologhi. In alternativa a tali tecniche, spesso piuttosto complesse, fattibili solo in centri con molta esperienza ed ad alti volumi, si affianca oggi la possibilità di utilizzare il tessuto adiposo per mitigare gli effetti negativi sui tessuti radiotrattati o presidi biologici o sintetici da utilizzare con espansori/protesi che riducono l'incidenza di complicanze (anche se i risultati sono ancora preliminari). Le possibilità comunque esistono per attenuare l'impatto psicologico negativo della ricomparsa della malattia con l'ulteriore aggravio negativo della mutilazione.

Il trattamento della recidiva /nuovo tumore, oggi prevede quindi un inquadramento completo dalla diagnosi al follow up che solo un team multidisciplinare, all'interno di un centro di senologia, può garantire con buoni risultati

Bibliografia

1. 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; 347:1233-1241.
2. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2466-2473.
3. C. van Laar M.J.C. van der Sangen , P.M.P. Poortmans , et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: Trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *European Journal of Cancer* (2013)49; 3093–3101.
4. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269–77.
5. Voogd AC, Van Oost FJ, Rutgers EJ, et al: Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2637-2644.
6. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1998; 49:69-78
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014 May 10;32(14):1507-15.
8. SENONETWORK. Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa. http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Consensus_breast_margins_Senonetwor_2014_wfmnolci.pdf
9. Lynn N. Henry, Daniel F. Hayes, Scott D. Ramsey, et al. Promoting Quality and evidence-Based Care in early-Stage Breast Cancer Follow-up. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) 106(4):1-7
10. Erika J. Schneble, Lindsey J. et al. Current Approaches and Challenges in Early Detection of Breast Cancer Recurrence. *Journal of Cancer* 2014; 5(4): 281-290.

11. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, Leung JW, Brenner RJ, Flowers CI, et al. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology*. 2012; 264: 371-7.
12. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. *Breast Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009; 7: 122-92.
13. Khatcheressian J, Hurley P, Bentug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31: 961-5.
14. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366: 2087-106.
15. Houssami N, Ciatto S. Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: how accurate? How effective? *Breast*. 2010; 19: 439-45.
16. Gunia SR, Merrigan TL, Poulton TB, Mamounas EP. Evaluation of appropriate short-term mammographic surveillance in patients who undergo breast-conserving Surgery (BCS). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 3139-43.
17. Lin K, Eradat J, Mehta NH, Bent C, Lee SP, Apple SK, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 1041-7.
18. McNaul D, Darke M, Garg M, Dale P. An evaluation of post-lumpectomy recurrence rates: is follow-up every 6 months for 2 years needed? *J Surg Oncol*. 2013; 107: 597-601.
19. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *Journal of the American College of Radiology: JACR*. 2010; 7: 18-27.
20. Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without radiation). *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164: 309-16.
21. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology*. 1993; 188:189-94.
22. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Daly MB, Dempsey PJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009; 7: 1060-96.

23. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114: 403-12.
24. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology: JACR.* 2013; 10: 11-4. doi:10.1016/j.jacr.2012.09.036.
25. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012; 307: 1394-404.
26. Mahoney MC, Newell MS. Screening MR imaging versus screening ultrasound: pros and cons. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2013; 21: 495-508.
27. Drukteinis JS, Gombos EC, Raza S, Chikarmane SA, Swami A, Birdwell RL. MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2012; 32: 219-34.
28. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 901-10.
29. Destounis S, Morgan R, Arieno A, Seifert P, Somerville P, Murphy P. A review of breast imaging following mastectomy with or without reconstruction in an outpatient community center. *Breast cancer.* 2011; 18: 259-67.
30. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 3035-41.
31. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120: 1125-32.
32. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multi-center study. *Radiology.* 2006; 238: 42-53.
33. Korpraphong P, Tritanon O, Tangcharoensathien W, Angsusingha T, Chuthapisith S. Ultrasonographic characteristics of mammographically occult small breast cancer. *Journal of breast cancer.* 2012; 15: 344-9.

34. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 75-89.
35. Brennan S, Liberman L, Dershaw DD, Morris E. Breast MRI screening of women with a personal history of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 510-6.
36. Min Sun Bae, MD Hyeong-Gon Moon, MD Wonshik Han, MD Dong-Young Noh, MD Han Suk Ryu, MD In-Ae Park, MD Jung Min Chang, MD Nariya Cho, MD Woo Kyung Moon, MD. Early Stage Triple-Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical-Pathologic Factors Associated with Recurrence. *Radiology* 2016; 1-7.
37. Hyunkyung Yoo & Bo Hyun Kim & Hak Hee Kim & Joo Hee Cha & Hee Jung Shin & Taik Jong Lee. *Eur Radiol* (2014) 24:2220–2226
38. Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, Gatenby RA. Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *The American journal of medicine.* 2013; 126: 472-9.
39. Venturini E, Losio C, Panizza P, Rodighiero MG, Fedele I, Tacchini S, et al. Tailored breast cancer screening program with microdose mammography, US, and MR Imaging: short-term results of a pilot study in 40-49-year-old women. *Radiology.* 2013; 268: 347-55.
40. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2013; 21: 601-24.
41. Bolan PJ. Magnetic resonance spectroscopy of the breast: current status. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2013; 21: 625-39.
42. Tromberg BJ, Pogue BW, Paulsen KD, Yodanis AG, Boas DA, Cerussi AE. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. *Medical physics.* 2008; 35: 2443-51.
43. Bucchi L, Belli P, Benelli E, et al. Recommendations for breast imaging follow up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM *Radiol Med* 2016.
44. Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M. et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19–27
45. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(4):833-42

46. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):44-8
47. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2):441-52
48. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery--a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002; 38:1860
49. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (3):845-51
50. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95(10):2059-67.
51. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002; 53(3):687-691
52. Maulard C et al. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy; techniques for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1995 Aug; 18(4):348-52.
53. Hannoun-Levi JM et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004; 60(5):1385-1392.
54. Resch A et al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy-- a second chance to preserve the breast. *Radiology*. 2002 Dec; 225(3):713-8
55. Alkner S, Tang MH, Brueffer C et al. Contralateral breast cancer can represent a metastatic spread of the first primary tumor: determination of clonal relationship between contralateral breast cancers using next-generation whole genome sequencing *Breast Cancer Research* (2015); 17:102 .

56. Krauss Dj, Kestin LL, Mitchell C et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(3):731–740
57. Yoshida T, Takei H, Kurosumi M et al. True recurrences and new primary tumors have different clinical features in invasive breast cancer patients with ipsilateral breast tumor relapse after breast-conserving treatment. *The Breast Journal*, 16 (2), 2010 127–133
58. Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, et al., Classification of ipsilateral breast tumor recurrences after breast conservation therapy can predict patient prognosis and facilitate treatment planning. *Ann Surg.* 2011 March; 253(3): 572–579.
59. Irene L. Wapnir, Stewart J. Anderson, Eleftherios P. Mamouna et al. s Prognosis After Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Locoregional Recurrences in Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-Positive Adjuvant. *Breast Cancer Trials J Clin Oncol* 24:2028-2037.
60. Van Tienhoven G Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999; 35 (1):32–38
61. Nishimura S, Takahashi K, Akiyama F, et al. Classification of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy: new primary cancer allows a good prognosis. *Breast Cancer* 2005; 12(2):112–117
62. Ishitobi M, Komoike Y, Nakahara S, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment. *Oncology* 2011; 81(5-6):381–386
63. Vicini FA, Antonucci JV, Goldstein N, et al. The use of molecular assays to establish definitively the clonality of ipsilateral breast tumor recurrences and patterns of in-breast failure in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 2007; 109(7):1264–1272
64. Bollet MA, Servant n, Neuvial P et al. High-resolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(1):48–58
65. Haffty BG, Carter D, Flynn SD, et al. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(3):575–583

66. Hirsch A, Kachnic LA, Sabel MS. Management of local recurrence of breast cancer after breast conserving therapy. UpToDate 2014.
67. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: Detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85:437–446
68. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al: Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006.24:2028- 2037.
69. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg*. 1999; 86:84–87.
70. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al.: Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: Criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3771–3776.
71. Vila J, Garcia-Etienne CA, Vavassori A, Gentilini O. Conservative Surgery for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *J Surg Oncol* 2014; 110: 62-67.
72. Kolben T Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg*. 2015 Nov; 23(Pt A):141-6
73. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: a review. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:8–15.
74. Folli S, Falco G, Mingozzi M, Buggi F, Curcio A, Ferrari G, Taffurelli M, Regolo L, Nanni O. Repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral recurrent breast cancer after previous breast-conserving therapy and negative sentinel lymph node biopsy: a prospective study. *Minerva Chir* 2015 Jul 17
75. Intra M, Viale G, Vila J, Grana CM, Toesca A, Gentilini O, Galimberti V, Veronesi P, Luini, Rotmensz N, Bagnardi V, Mattar D and Colleoni M Second Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Tumor Recurrence: Experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol* (2015); 22:2372–2377
76. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrence breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 138:13–20.

77. 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; 349:546–553.
78. Michigan Breast Reconstruction Outcome Study (MBROS)
<http://surgery.med.umich.edu/plastic/patient/breast/>
79. Lam TC, et al. The effects of postmastectomy adjuvant radiotherapy on immediate two-stage prosthetic breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Sep; 132(3):511-8
80. Momoh AO, et al. A Systematic Review of Complications of Implant-Based Breast Reconstruction with Pre-Reconstruction and Post-Reconstruction Radiation Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2014 January; 21(1): 118–124
81. Susarla SM, et al. Comparison of clinical outcomes and patient satisfaction in immediate single-stage versus two-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Jan; 135(1):1e-8e
82. Vardanian AJ1, et al. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Nov; 128(5):403e-410e
83. Salzberg CA, et al. An 8-year experience of direct-to-implant immediate breast reconstruction using human acellular dermal matrix (AlloDerm). *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:514-24. 72
84. Israeli R, et al. Acellular dermal matrix in breast reconstruction in the setting of radiotherapy. *Aesthet Surg J*, 2011; 31:51S- 64S
85. Petit JY, et al. Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer. *Clin Plast Surg.* 2015 Jul; 42(3):339-44
86. Rigotti G, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1409-22; discussion 1423-4.
87. Spear SL et al. Fat injection to correct contour deformities in reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg.*2005; 116: 1300.
88. Gutowski K.A. et al. Current Applications and Safety of Autologous Fat Grafts: A Report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast. Reconstr. Surg.*2009. 124: 272.
89. Largo R.D. et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2014; 67, 437e448.
90. Agha RA et al. Use of Autologous Fat Grafting for Breast Reconstruction: A systematic review with meta-analysis of oncological outcomes. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2015; 68:143.

91. Kasem A. et al. Breast Lipofilling: A Review of Current Practice. *Arch Plast Surg* 2015; 42:126-130.
92. Rigotti G et al. Determining the Oncological Risk of Autologous Lipoaspirate Grafting for Post-Mastectomy Breast Reconstruction. *Aesth Plast Surg* 2010; 34:475–480.
93. Kronowitz SJ et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study; *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 137: 385.
94. Warren M Rozen, et al. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surgery* 2012; 1(2):119-127
95. Hannoun-Levi JM, Ihrai T, Courdi A. Local treatment options for ipsilateral breast tumour recurrence. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39:737-41.
96. Sedlmayer F, Zehentmayr F, Fastner G. Partial breast re-irradiation for local recurrence of breast carcinoma: Benefit and long term side effects. *Breast.* 2013; 22 Suppl 2:S141-6.
97. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27:240–4.
98. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N et al. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? *Ann Oncol.* 2007; 18:468-72.
99. Fodor J, Major T, Polgar C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 2008; 17:302-308.
100. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, Kasugai T, Koyama H. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology.* 2003;64:1-6.
101. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO). Gruppo di lavoro per la patologia mammaria. La radioterapia dei tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida, 2013. AIRO Web site. <http://www.radioterapiaitalia.it> ultimo accesso 22 Settembre 2015.
102. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol.* 2010 4; 5:90.
103. Chada M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 2008; 7:29-36.

104. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 2008; 7:22-28.
105. Trombetta M, Julian TB, Werts, et al. Long-term cosmesis after lumpectomy and brachytherapy in the management of carcinoma of the previously irradiated breast. *Am J Clin Oncol.* 2009; 32:314-8.
106. Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:804–10.
107. Hannoun-Levi JM, Castelli J, Plesu A, et al. Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy* 2011; 10:171–7.
108. Polgár C, Major T, Sulyok Z, et al. Second breast-conserving surgery and reirradiation with interstitial high-dose-rate brachytherapy for the management of intra-breast recurrences - 5-year results. *Magy Onkol.* 2012;56:68-74.
109. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol* 2012; 102:96–101
110. Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term follow up of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy.* 2014; 13:488-92.
111. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al. GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol.* 2013;108:226-31.
112. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy. *BMC Cancer* 2007; 7:178.
113. Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation. *Radiother Oncol* 1997; 42:25e9.
114. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C, Wenzel C, Kretschmer M, Bastian C. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol.* 2008; 18;3:28.

115. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable.aspx?study=10>

116. Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben-Yosef R. Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:261-77.

117. Van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer.* 1999; 79:483-90.

118. Welz S, Hehr T, Lamprecht U, Scheithauer H, Budach W, Bamberg M. Thermoradiotherapy of the chest wall in locally advanced or recurrent breast cancer with marginal resection. *Int J Hyperthermia.* 2005; 21:159-67.

119. Oldenberg S, Van Os RM, Van rij CM, et al. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: A retrospective study. *Int J Hyperthermia.* 2010;26:136-44.

120. Linthorst M, van Geel AN, Baaijens M, et al. Re-irradiation and hyperthermia after surgery for recurrent breast cancer. *Radiother Oncol.* 2013; 109:188-93.

121. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; **26**(8): 1533-46.

122. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002195.

123. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**(2): 156-63.