



2020

Focus on Senonetwork

MARGINI DI RESEZIONE CHIRURGICA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

DOCUMENTO PUBBLICATO NEL 2013 – AGGIORNATO NEL 2020

AUTORI

Coordinatori

V. Galimberti, Chirurgia
D. Santini, Anatomia Patologica

Gruppo di lavoro

Chirurgia: Viviana Galimberti; M. Taffurelli
Radiologia: E. Cassano; C. Trentin; A. Frigerio
Anatomia patologica: D. Santini; F. Pietribiasi
Oncologia medica: E. Munzone; C. Tondini
Radioterapia: M.C. Leonardi; C. Aristei
Segretaria scientifica: G. Corso

Revisione a cura di

R. Murgo, Chirurgia

INDICE GENERALE

1. Introduzione	pag. 2
2. Indicazioni alla chirurgia conservativa	pag. 3
3. Ruolo diagnostico dell'anatomia patologica	pag. 8
4. Ruolo della radioterapia	pag. 11
5. Ruolo della terapia medica	pag. 13
 Raccomandazioni	 pag. 13

1. INTRODUZIONE

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario infiltrante o duttale in situ con indicazione per una chirurgia conservativa, uno dei punti più dibattuti nella comunità scientifica è sempre stato lo studio dei margini di resezione chirurgica e le relative implicazioni clinico-terapeutiche.

Per margini di resezione chirurgica definiamo la distanza tra il tumore e il bordo del tessuto circostante che viene asportato *in toto*.

Per il carcinoma infiltrante la consensus conference della Society of Surgical Oncology (SSO) e dell'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (1) basata sulla metanalisi di Houssami (2) su 28162 pazienti tutte operate con chirurgia conservativa e radioterapia su tutta la mammella (WBI) ha stabilito che per "margini indenni" si intendesse un margine di resezione sul quale non arrivassero cellule tumorali (no tumor on ink).

Più discussa la definizione di margine indenne nel carcinoma duttale in situ (DCIS) operato con chirurgia conservativa: una recente metanalisi di Marinovich che ha prodotto un documento del SSO, dell'ASTRO e dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (3) ha evidenziato come il margine ottimale, ovvero quello che consente un minor numero di recidive dopo chirurgia conservativa, seguita da WBI, fosse da considerarsi di 2 mm e che non ci sono evidenze che margini > 2mm debbano essere ottenuti. Se non è prevista la WBI, la metanalisi sottolinea come la distanza dal margine libero da DCIS debba essere almeno di 2 mm. Ottimale non significa indispensabile: infatti la metanalisi ha evidenziato recidive intramammarie anche in pazienti con margine libero superiore ai 10 mm.

Nel DCIS come nel carcinoma infiltrante un margine positivo (tumor on ink) va, nella stragrande maggioranza dei casi, riallargato, soprattutto se l'estensione di interessamento è consistente. Per margini compresi fra > 0 (no tumor on ink) e i 2 mm, il team multidisciplinare valuterà, caso per caso, se re-intervenire sulla base di fattori prognostici sfavorevoli (estesa componente in situ associata, età giovane, entità dell'estensione)

Se non è prevista la WBI, la metanalisi sottolinea come la distanza dal margine libero da DCIS debba essere almeno di 2 mm.

Un recente studio del MD Anderson (11) su 1491 casi conclude che una rescissione di routine può non essere giustificata se il margine libero è < ai 2 mm nelle pazienti che dopo chirurgia conservativa eseguiranno la WBI.

La conferma di margini negativi non esclude la presenza di cellule tumorali oltre il margine stesso ed è infatti per questo che alla chirurgia conservativa si associa un trattamento adiuvante con radioterapia [4].

Solitamente nel caso di un margine francamente positivo viene eseguita una rescissione o viene proposta una conversione a mastectomia, in quanto studi retrospettivi e metanalisi hanno riscontrato un rischio più elevato di recidive locali a dieci anni, nei casi non sottoposti a rescissione chirurgica [5-7].

In letteratura sono stati definiti vari fattori di rischio associati alla positività dei margini dopo chirurgia conservativa. Secondo diversi Autori questi fattori potrebbero consentire al chirurgo di selezionare a priori quei soggetti ad alto rischio per una rescissione chirurgica [8]. Tuttavia consideriamo che la maggior parte dei fattori di rischio sono legati alle caratteristiche biologiche ed intrinseche del tumore stesso [9], che non sempre possono essere definiti prima dell'intervento.

Inoltre, la procedura di riescisione (o di radicalizzazione), potrebbe inficiare il beneficio del trattamento, con uno scarso risultato cosmetico, un ritardo nel trattamento adiuvante, un aumento di complicanze postoperatorie ed inoltre un aggiuntivo stress per la paziente, oltre all'aumento dei costi e al maggior impegno di sale operatorie con allungamento dei tempi di attesa. [10].

L'obiettivo di questo focus, dopo un'attenta revisione della letteratura, è quello di stabilire delle raccomandazioni per identificare e limitare quelli che sono i fattori di rischio per i margini di resezione positivi sia nel carcinoma infiltrante che nel carcinoma duttale in situ, utilizzando tecniche di imaging avanzate e attente procedure chirurgiche per raggiungere la più alta percentuale possibile di margini chirurgici indenni.

Si vogliono inoltre definire le modalità di studio dei margini di resezione e stabilire un approccio comune nel trattamento.

2. INDICAZIONI CHIRURGIA CONSERVATIVA

2.1 L'impatto della chirurgia

Dalla Consensus Conference di San Gallen 2013 [12] è emerso che molte precedenti controindicazioni assolute alla chirurgia conservativa sono diventate relative o addirittura non più controindicazioni. Per esempio, nel caso di pazienti molto giovani (≤ 35 anni al momento della diagnosi) la maggioranza degli Autori ritiene che la chirurgia conservativa plus radioterapia (qualora possibile) sia un trattamento adeguato [13].

La finalità della chirurgia conservativa nel carcinoma della mammella è di eseguire un intervento oncologicamente radicale con margini liberi da neoplasia all'esame istologico definitivo e con il migliore risultato estetico possibile.

Quindi per ottenere margini negativi, le indicazioni corrette sono fondamentali per proporre un trattamento conservativo.

Tali indicazioni nascono da un'attenta valutazione multidisciplinare pre-operatoria, che preveda l'impegno di diverse figure come il chirurgo, il radiologo, il chirurgo plastico, l'oncologo medico, il patologo e il radioterapista oncologo. Nel corso di tale valutazione multidisciplinare possono anche essere stabilite collegialmente decisioni terapeutiche per quei casi con neoplasie che non possono essere trattate inizialmente con chirurgia conservativa, ma che lo potrebbero essere dopo terapia neo-adiuvante in relazione alla sede e alle caratteristiche bio-patologiche.

2.2 La terapia neo-adiuvante o, come molti la definiscono, Terapia Sistemica Primaria (PST?)

Una indicazione al trattamento neo-adiuvante, oltre ad altre indicazioni affermatesi negli ultimi anni (downstaging ascellare, valutazione della chemio-sensibilità del tumore tramite l'analisi del residuo tumorale dopo la terapia, tempo sufficiente per test BRCA nei triplo negativi ed in altre condizioni di alto rischio...) rimane ancora la riduzione del volume della lesione tumorale per poter proporre una chirurgia conservativa in alternativa ad una mastectomia [14].

In questo caso è opportuno marcare la lesione prima del trattamento neoadiuvante, poiché un eventuale downstaging tumorale post neo-adiuvante potrebbe alterare i punti di repere iniziali. Tuttavia, la valutazione dei margini non dipende dal trattamento neo-adiuvante. In particolare, è preferibile analizzare nei dettagli le caratteristiche della neoplasia prima di

sottoporre le pazienti ad intervento operatorio, avvalendosi di studi clinici specialistici, ed anche della valutazione dell'imaging.

2.3 Ruolo della diagnostica per immagini nella definizione di estensione dei margini

Necessaria è la valutazione clinico-radiologica con l'ausilio dell'imaging tradizionale (mammografia ed ecografia), per valutare sin dall'inizio un possibile trattamento conservativo.

L'imaging senologico ha il compito di identificare il tumore, di valutarne l'estensione, di segnalare l'eventuale presenza di focolai multipli e di escludere i carcinomi controlaterali, presenti al momento della diagnosi nell'1-3 % dei casi [15].

Le metodiche d'*imaging* convenzionale, quali mammografia ed ecografia, sono tutt'oggi gli strumenti più utilizzati per identificare le lesioni mammarie sospette (microcalcificazioni e/o noduli) e per definirne le dimensioni e l'estensione radiologica, sia in caso di lesioni palpabili che, soprattutto, in caso di lesioni non palpabili.

La mammografia in particolare è ancora considerata la metodica di screening più efficace nella diagnosi precoce del tumore mammario; essa inoltre ha un ruolo fondamentale nel definire l'estensione delle microcalcificazioni, consentendo al radiologo di mappare in sede di pre-ricovero la distribuzione delle stesse, così da permettere al chirurgo di valutare la possibilità o meno di una chirurgia conservativa con un soddisfacente risultato estetico per la paziente.

In alcuni casi può essere utile eseguire in fase di pre-ricovero una mappatura cutanea e valutare, anche con la paziente, la possibilità di un trattamento conservativo o eventualmente escludere tale possibilità.

In sede intraoperatoria si ritiene fondamentale l'esecuzione della radiografia del pezzo operatorio in due proiezioni per accertarsi che siano state asportate macroscopicamente tutte le microcalcificazioni (anche nel caso di lesioni non palpabili, qualora non identificate in sede intraoperatoria dal chirurgo) e che i margini alla lesione indice siano radiologicamente liberi.

Inoltre è noto in letteratura che in caso di lesioni nodulari o tipo massa la sensibilità della mammografia è nettamente superiore se la mammella è prevalentemente adiposa (63--98%), riducendosi notevolmente in caso di mammella molto densa (30--48%) [16].

Il ruolo degli ultrasuoni viceversa è indispensabile nei seni con elevata densità, consentendo di individuare lesioni nodulari anche di dimensioni inferiori al centimetro, aumentando, in associazione alla mammografia la sensibilità dell'imaging convenzionale nelle mammelle dense [17].

Anche l'ecografia viene utilizzata per eseguire mappature pre-operatorie di neoplasie a focolai multipli nel caso sia possibile la chirurgia conservativa.

D'altro canto, come riportato da molti studi in letteratura, l'esame ecografico presenta alcuni limiti che possono influenzare la definizione della reale estensione della malattia [18--22]. Si tratta di un'indagine strettamente operatore--dipendente e per questo ancora priva di standard ufficiali sulle modalità di misurazione, nonostante l'introduzione di un lessico comune per i vari gradi di sospetto (BI--RADS). Talvolta gli ultrasuoni sottostimano la dimensione della lesione: un punto dibattuto riguarda, per esempio, l'inclusione o meno, nella misurazione, dell'alone iperecogeno perilesionale. Tra le nuove metodiche in studio l'elastosonografia sembra essere promettente in questo senso [22]. Nella definizione dei margini l'ecografia intraoperatoria assume pertanto un ruolo marginale. E' necessario che la valutazione preoperatoria venga eseguita da radiologi esperti e dedicati che possibilmente lavorino all'interno di una Unità di Radiologia Senologica.

Molti sono stati i lavori pubblicati in questi anni volti ad identificare possibili fattori prognostici (anche radiologici) della positività dei margini, per selezionare tra le pazienti candidate alla

chirurgia conservativa le categorie più a rischio di reintervento.

In tal senso la presenza di microcalcificazioni (vs noduli/lesioni tipo--massa), le dimensioni della lesione principale (≥ 2 cm vs < 1 cm), la presenza di focolai multipli (multifocalità), la presenza di DCIS o di componente lobulare ed alcuni fattori biologici (non sempre valutabili in fase preoperatoria) sono risultati significativi [23--26].

Tra le metodiche d'imaging la Risonanza Magnetica (RM) ha ormai assunto un ruolo definito.

Esistono molti dati in letteratura che confermano che la RM è più sensibile, rispetto alle metodiche tradizionali, nella valutazione delle dimensioni e dell'estensione della malattia (segnalando correttamente anche l'eventuale coinvolgimento della cute, del muscolo pettorale e della parete toracica) e nell'identificare le neoplasie a focolai multipli [16, 27, 31].

Inoltre, contrariamente a quanto si pensava all'inizio, la RM appare più accurata (38-64%) rispetto alla sola mammografia (27-43%), nel definire la patologia intraduttale e l'estesa componente intraduttale [32, 33].

La RM evidenzia lesioni aggiuntive con una percentuale variabile tra il 6% ed il 34% [34], con una maggior frequenza per le donne ad alto rischio o in quelle con diagnosi di carcinoma lobulare invasivo, entrambe situazioni associate più frequentemente alla molteplicità di foci tumorali (nello stesso quadrante o in più quadranti) e, in caso di patologia lobulare, alla bilateralità [35, 36].

L'esecuzione della RM pre--operatoria modifica l'approccio chirurgico nel 16.6% dei casi (da una metanalisi condotta su 19 studi), aumentando il numero di escissioni ampie e di mastectomie, correttamente nell'11.1% dei casi, determinando un over--treatment nel 5.5% [37, 38].

Il limite principale della RM è rappresentato dalla bassa specificità, con un numero significativo di falsi positivi che rendono necessari second-look ecografici con successive biopsie eco- o RM-guidate con costi aggiuntivi ed un allungamento dei tempi di staging pre-operatorio di circa 22.4 gg [39].

Molto dibattuto rimane quindi il reale significato di questa maggiore sensibilità, in termini di sopravvivenza libera da malattia o globale, considerando anche che teoricamente la radioterapia e le terapie mediche successive contribuiscono per eliminare alcuni dei foci residui non riconosciuti dall'imaging convenzionale.

Sulla base di queste considerazioni si raccomanda che l'estensione dell'intervento chirurgico non sia definita solo sulla base dell'esito della RM, esame che non deve essere proposto di routine nello staging pre-- operatorio, ma deve essere riservato solo ad alcune categorie di pazienti.

Sono state pertanto definite delle linee guida internazionali per il corretto utilizzo della RM, raccolte in un documento stilato dall'EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) secondo cui la RM preoperatoria offre utili vantaggi nei seguenti gruppi [37]:

- Pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare invasivo.
- Pazienti di età < 60 anni in cui c'è una discrepanza >1 cm tra mammografia ed ecografia nella definizione delle dimensioni tumorali con conseguente impatto sul trattamento.
- Pazienti candidate a radioterapia mammaria loco-regionale sulla base dell'esame clinico e dell'imaging convenzionale secondo le linee guida europee

Altre raccomandazioni:

- Indipendentemente dal fatto che la RM preoperatoria sia usata dal team clinico o no routinariamente, qualora si pensi di eseguire una RM prima della terapia, le pazienti con una recente diagnosi di carcinoma mammario dovrebbero essere informate sui potenziali rischi e benefici di tale RM pre-operatoria.

a) I risultati della RM dovrebbero essere interpretati tenendo in considerazione la valutazione clinica, la mammografia o l'ecografia; i reperti RM con un impatto sul trattamento della

- paziente dovrebbero essere verificati con la biopsia percutanea ogniqualvolta possibile.
- b) Le lesioni visibili solo alla RM richiedono la verifica istologica con guida RM con strumenti e personale dedicato per la valutazione anatomo-patologica e se necessaria la localizzazione pre-operatoria.
 - c) Il ritardo complessivo del trattamento dovuto alla RM e ai possibili successivi accertamenti non dovrebbe essere maggiore di 1 mese.
 - d) le modifiche nella programmazione terapeutica dovute ai reperti riscontrati con la RM pre-operatoria devono sempre essere decise da un gruppo multidisciplinare costituito da oncologi, patologi, radioterapisti, radiologi e chirurghi.

In sintesi per escludere il sospetto di neoplasia a focolai multipli, in casi selezionati potrà essere utile eseguire una RM, seguita da un second-look ecografico. In caso di conferma al second-look ecografico di lesioni multiple, sarà fondamentale un accertamento cito-istologico ecoguidato o in stereotassi. L'utilizzo della RM di routine per la pianificazione preoperatoria è attualmente sconsigliato [18] a causa della bassa specificità di questo esame e perché potrebbe causare un *over-treatment* come mastectomie inutili.

La RM si è dimostrata superiore alle tecniche d'imaging convenzionale nella valutazione della risposta alla chemioterapia neo-adiuvante, con una miglior correlazione, rispetto all'esame istologico, nella diagnosi differenziale tra residuo di malattia e necrosi, soprattutto per le lesioni tipo non-massa e in caso di frammentazione del tumore. Attualmente viene utilizzata prima, talvolta durante e alla fine del trattamento neo-adiuvante (pre-staging), con la raccomandazione che venga eseguita entro 2 settimane dal termine della terapia e che l'intervento chirurgico sia effettuato entro 2 settimane dalla data dell'esame [40].

Una metanalisi tuttavia ha dimostrato una leggera sovrastima della reale dimensione del tumore rispetto all'istologia, ma tale sovrastima non sembra avere una significativa importanza clinica [40]. Infine le esperienze cliniche riportate in letteratura sembrano indicare un impatto favorevole della tomosintesi (mammografia in 3D) nell'identificazione delle lesioni mammarie, soprattutto se rappresentate da distorsioni parenchimali in mammelle dense. Tale metodica consente di apprezzare isolatamente le lesioni che più risentono della sovrapposizione dei tessuti e quindi della sovrapposizione dei piani alla mammografia standard.

2.4 Le nuove tecniche di reperimento pre- ed intra-operatorie

Ci sono dei procedimenti pre- e intra-operatori, che devono essere considerati al fine di ridurre al minimo la possibilità di un reintervento.

Nei casi di carcinomi mammari occulti, devono essere utilizzate, in base al volume e all'esperienza consolidata del centro, quelle tecniche e procedure pre-operatorie più adatte per una corretta localizzazione della neoplasia.

La tecnica di localizzazione più diffusa è il reperimento con fili metallici. Tecnica meno diffusa è la localizzazione con iniezione di carbone vegetale.

La localizzazione con carbone vegetale viene eseguita utilizzando una sospensione al 4% di particelle di carbone vegetale, che può essere iniettata sotto guida mammografica stereotassica o, preferibilmente, sotto guida ecografica. L'uso ottimale del reperimento in carbone è infatti quello su lesioni monofocali non palpabili e visibili all'ecografia (quindi in genere piccole lesioni nodulari). Tra i vantaggi della procedura vanno considerate l'economicità e la possibilità di eseguire il reperimento in radiologia contestualmente alle procedure di tipizzazione agobiottica. La localizzazione con carbone può essere utilizzata anche per lesioni più estese, anche non nodulari (distorsioni, calcificazioni): in tal caso, in modo analogo a quanto può essere fatto con il filo metallico,

il reperi iniettato o introdotto può essere duplice o multiplo, per una più sicura definizione di tutta l'area di interesse chirurgico (cosiddetta tecnica del *bracketing*, ovvero della messa tra parentesi della lesione).

Il tatuaggio con iniezioni multiple può essere considerato anche per la definizione dell'area patologica in fase preliminare all'inizio di una chemioterapia neo-adiuvante.

La ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization), che utilizza isotopi radioattivi, è una tecnica più specialistica che permette al chirurgo oncologo di localizzare la lesione per una sua agevole asportazione consentendo in ogni momento, nella fase intra-operatoria, di valutare la lontananza della lesione dai margini [41-43]. Questo permette al chirurgo oncologo di decidere in loco dove terminare la sua asportazione.

Una metodica di recente introduzione è rappresentata da una piccola spirale metallica che viene inserita anche parecchi giorni prima dell'intervento chirurgico, nel contesto della lesione non palpabile (nodulare o micro calcificazioni). Un magnetometro è in grado di rilevarla intraoperatoriamente rendendo l'exeresi molto accurata e semplice [44].

Dopo aver asportato il pezzo chirurgico, è inoltre fondamentale eseguire una valutazione macroscopica dei margini di resezione, che potrebbe essere eseguita in associazione con la radiografia del pezzo operatorio. La radiografia andrebbe eseguita in due proiezioni per fornire il maggior numero possibile di informazioni sui rapporti della lesione (o delle lesioni) bersaglio con i margini in tutte le direzioni (superficiale/cutaneo, profondo, areolare, antiareolare, etc.).

Idealmente, la radiografia del pezzo operatorio sarebbe consigliabile in tutti i casi d'intervento chirurgico conservativo, in quanto, oltre a rappresentare un'importante assicurazione per l'equipe chirurgica, fornisce un valido aiuto al patologo nella sua valutazione del pezzo. Qualora le situazioni logistiche impedissero un uso estensivo di tale procedura, la raccomandazione è di eseguirla almeno in tutte le lesioni non palpabili neppure intraoperatoriamente (nodulari o distorsioni parenchimali) e, obbligatoriamente per le microcalcificazioni. Si ricorda che sono attualmente in commercio apparecchi destinati specificamente alla radiografia del pezzo operatorio, utilizzabili nelle immediate adiacenze della sala operatoria, senza requisiti protezionistici particolari grazie alla bassissima dose di raggi X ed alla efficace schermatura, con il limite dell'alto costo.

2.5 L'esame in estemporanea

Per un esame intra-operatorio macroscopico delle lesioni nodulari è anche possibile inviare il pezzo all'attenzione del patologo che può indicare esattamente la distanza macroscopica della lesione dai margini dopo averli chinati. Pertanto il chirurgo oncologo, dopo aver ottenuto queste informazioni, può decidere quale margine ampliare. È inoltre obbligatorio orientare il lato della radicalizzazione, per esempio colorandolo e ponendo una clip o un filo, rispettando la direzione del pezzo in precedenza asportato.

Non è consigliabile la valutazione intraoperatoria al congelatore dei margini, e per le lesioni non palpabili (microcalcificazioni) l'unica modalità di controllo intraoperatorio di indennità dei margini è la radiografia in due proiezioni del pezzo operatorio.

Per quanto riguarda le lesioni palpabili, l'exeresi deve essere comprensiva della neoplasia e di una quantità di tessuto ritenuto sano con una distanza di almeno 15 mm in senso circonferenziale. L'apertura del pezzo spetta al patologo che esegue una valutazione macroscopica dei margini indicando al chirurgo il margine più vicino alla neoplasia rispetto all'epicentro del carcinoma nel pezzo operatorio. Affinché questo sia possibile il chirurgo anche in questo caso deve posizionare dei punti di reperi sui margini circonferenziali di resezione per un'agevole orientamento (la metodologia viene concordata con il patologo) ed in caso di assenza di exeresi cutanea deve inoltre indicare il

margine superficiale (noto come versante cute). In casi selezionati o in situazioni particolari, e solo dopo aver preso precisi accordi con il patologo, dopo avere posto sul pezzo operatorio i punti di orientamento, il chirurgo può procedere con la sezione del pezzo per valutare il centro della lesione incidendo in senso perpendicolare alla lunghezza del settore asportato, dal margine fasciale (profondo). In questo caso è compito del chirurgo marcare in sala operatoria tutto il pezzo con inchiostro di china o colori affini, (di solito tempere acriliche) prima dell'apertura e del taglio completo del pezzo operatorio, già colorato, nel laboratorio di anatomia patologica. In tal caso, per il chirurgo è indispensabile una adeguata formazione.

Il tessuto di ghiandola asportato deve essere manipolato con estrema cautela e durante l'exeresi non deve essere eccessivamente compresso dalle mani del chirurgo. In considerazione della prevalenza di tessuto adiposo della mammella, una non idonea manipolazione del pezzo ed una sua stretta compressione comporta un inevitabile schiacciamento del margine per cui la valutazione anatomo--patologica della distanza della neoplasia dal margine risulterà inevitabilmente falsata (pancake phenomenon).

3 RUOLO DIAGNOSTICO DELL'ANATOMIA PATOLOGICA (45-50)

3.1 Esame macroscopico

L'esame macroscopico deve produrre una descrizione, il più possibile dettagliata, del campione chirurgico pervenuto e delle modalità con cui viene campionato.

3.2 Marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di China o tempere acriliche

I margini di resezione dei campioni da chirurgia conservativa andranno marcati con inchiostro di china o tempere di diversi colori per una loro successiva corretta identificazione e valutazione.

Per la marcatura dei margini chirurgici occorre asciugare accuratamente il pezzo con carta assorbente/carta bibula. Successivamente, con un pennello, si distribuisce l'inchiostro di china sulla superficie e si immerge il pezzo (o lo si cosparge) in acido acetico al 10% o in alcool etilico assoluto al fine di fissare definitivamente l'inchiostro. Infine si asciuga di nuovo con carta assorbente per verificare che l'inchiostro rimanga adeso alla superficie del pezzo operatorio. Nella tecnica di marcatura dei margini con tempere acriliche si usano colori diversi per i vari margini. Utile standardizzare la marcatura affinché lo stesso colore corrisponda sempre allo stesso margine. I colori si stendono con un pennello coprendo le superfici indicate dai punti di repere e avendo cura di creare margini netti tra i colori adiacenti.

3.3 Sezionamento del pezzo

Le modalità di taglio possono variare in relazione alle diverse metodologie utilizzabili nel successivo campionamento.

In linea generale, per i campioni di piccole-medie dimensioni (da biopsia diagnostica o da chirurgia conservativa), il pezzo andrà sezionato con tagli seriatati a intervalli di 3-5 mm, condotti perpendicolarmente a uno degli assi spaziali (ad es. mediale-laterale) o parallelamente alla direzione capezzolo-fascia pettorale. I tagli potranno essere sub-completi (mantenendo così inalterato l'orientamento del pezzo) o completi (nel qual caso le sezioni ottenute andranno fissate su supporto

di sughero, apponendo etichette scritte a matita con la dicitura dei reperi).

3.4 Campionamento e studio dei margini

I margini chirurgici possono essere campionati e valutati con varie modalità

- Prelievi perpendicolari in blocchi ordinari
- Prelievi perpendicolari in large blocks (macrosezioni)
- Prelievi shaved (peeling)
- Biopsie separate della cavità/letto chirurgico

3.4.1 *Blocchi ordinari perpendicolari, separati e distinti per sezione (livello) sequenziale di prelievo:* ogni sezione/livello può comprendere uno o più blocchi in relazione alle dimensioni del campione. Ciò consente una precisa collocazione topografica del singolo blocco e una ricostruzione per lo meno bidimensionale del campione.

3.4.2 *Large blocks (macrosezioni):* consentono di esaminare ampie parti di tessuto, conservando inalterati i rapporti topografici esistenti tra le lesioni e le strutture anatomiche o tra differenti lesioni. Per quanto concerne i margini di exeresi, entrambe le procedure permettono una loro corretta valutazione, con possibilità di misurare con precisione la distanza tra superficie di escissione e lesione. Usando la tecnica in large blocks si ha il vantaggio di indagare i margini nella loro interezza almeno per il piano preso in studio, di poter definire più agevolmente le dimensioni della lesione (in particolare, nei casi DCIS) e di allestire un minor numero d'inclusioni.

3.4.3 *Shaved (peeling):* dopo aver marcato i margini con inchiostro di china, si eseguono sezioni parallele/tangenziali al margine e s'includono dal lato del margine stesso (lato marcato con inchiostro di china). Questa modalità permette di esaminare tutta la superficie dei margini con un numero di inclusioni minore rispetto alla modalità in blocchi ordinari, ma presenta lo svantaggio di non permettere una reale valutazione del margine in quanto il blocco paraffinato deve comunque essere "sgrossato" prima di ottenere una sezione valutabile e quindi parte del margine viene persa. Inoltre, e soprattutto, con questo metodo non è possibile misurare la distanza reale tra il margine e la lesione.

3.4.4 *Biopsie separate della cavità/letto chirurgico, allargamenti (re-escissioni):* Il pezzo chirurgico di biopsie della cavità, allargamento o riescissione per margini positivi, deve essere orientato per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i.

Nel caso si rilevi ancora tumore nel tessuto dell'allargamento la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine, è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell'escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo sarà possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si potrà valutare se si tratta di lesione singola o a focolai multipli.

3.5 Raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico

Come già indicato, quando le dimensioni del pezzo asportato lo consentono o in presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni), la procedura ottimale è l'inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali o in *large blocks* (macrosezioni). In caso di

campionamento sequenziale in blocchi ordinari l'estensione della lesione viene definita moltiplicando il numero di livelli consecutivi che la comprendono per lo spessore dei livelli.

Qualora ciò non sia possibile, è altamente raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo e/o delle fette macro ottenute dopo sezionamento ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche. Per una corretta ricostruzione spaziale della lesione e valutazione della sua estensione, è opportuno che il campionamento delle aree selezionate sia comunque condotto con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o in *large blocks* (macrosezioni). Nei casi con diagnosi preoperatoria di DCIS o con sospetto di DCIS (calcificazioni), in cui le dimensioni radiologiche spesso sottostimano la reale estensione della lesione, è opportuno che il campionamento comprenda le estremità (ad es. prossimale e distale) del target radiologico ma anche il tessuto apparentemente sano circostante; per un'utile correlazione radiologia-istologia i siti di campionamento potranno essere riportati sulla lastra mediante pennarello o altri marker. Per quanto concerne la valutazione dei margini di exeresi, il campionamento dovrà necessariamente comprendere il punto di minor distanza tra anomalia mammografica e margine di resezione. Sono altresì indicati ulteriori campionamenti mirati delle rimanenti superfici di exeresi.

In caso di lesioni palpabili o visibili macroscopicamente, il campionamento potrà essere mirato ed effettuato mediante prelievi in blocchi radiali (radial block) secondo i piani ortogonali dello spazio (superiore--inferiore, mediale--laterale, superficiale--profondo). In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un'unica inclusione; per interventi più ampi sarà necessario utilizzare più inclusioni, campionando separatamente i vari margini. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno tre inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

In caso di interventi conservativi post--agobiopsia o post--biopsia chirurgica diagnostica, qualora non si proceda all'inclusione totale, è indispensabile campionare in modo mirato (preferibilmente sempre con tecnica in blocchi ordinari sequenziali o macrosezioni) la zona del pregresso sito biotico e il tessuto circostante. Ulteriori prelievi andranno effettuati sul parenchima a distanza e sui margini di escissione.

3.6 Valutazione anatomo-patologica del campione operatorio dopo chemioterapia neoadiuvante

Per quanto valgano tutte le indicazioni generali relative alle varie fasi di esecuzione del campionamento macroscopico in funzione delle diverse tipologie chirurgiche, vi sono alcuni suggerimenti specifici riguardanti i casi sottoposti a trattamento neoadiuvante. In particolare è consigliato:

- a) invio a fresco del pezzo operatorio;
- b) in caso di terapia conservativa eseguire esame intraoperatorio macroscopico per: 1) identificazione del *tumor bed* e 2) valutazione dei margini rispetto al *tumor bed*.

E' utile valutare radiologicamente le sezioni macroscopiche ottenute. E' opportuno seguire i protocolli specifici sia per il campionamento che nella fase di valutazione finale.

3.7 Valutazione microscopica (carcinoma invasivo)

Si definisce:

1. Margine positivo (presenza di china sulla lesione), specificando: a) di quale margine/i si tratta; b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione; c) la dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm; d) l'eventuale presenza di componente *in situ* sul

marginare.

2. Margine/i indenne/i (non si osserva chima sulla lesione neoplastica invasiva e/o eventuale componente duttale *in situ*) specificando la misura della distanza della lesione dai margini campionati macroscopicamente a meno di 1 cm (compresa la distanza dall'eventuale componente *in situ*).

Nel DCIS, il margine è negativo quando non è presente tumore sul margine inchiostroato ma è necessario indicare sempre la distanza della lesione dal/dai margine/i più vicino specificando il margine e l'estensione

In generale.

Sia nel carcinoma infiltrante che nel DCIS descrizioni patologiche come "vicino, in prossimità, al limite, a ridosso", etc. devono essere **ABBANDONATE** e sostituite con la misura della distanza delle cellule tumorali dalla superficie del campione inchiostroato, con l'ulteriore precisazione di **MARGINE INDENNE**.

Come dato conclusivo si sottolinea che in alcuni casi la valutazione microscopica dei margini può essere limitata da artefatti tissutali di tipo termo-elettrico. Alterazioni iatrogene che impediscono la valutazione dell'architettura e della morfologia cellulare possono rendere assai difficile, se non impossibile, la diagnosi differenziale ad esempio tra lesioni neoplastiche *in situ* e lesioni iperplastiche intraduttali, e/o compromettere l'attendibilità di tecniche ancillari (immunoistochimica).

Oggi sono disponibili elettrobisturi che lavorano con basso potere termico ad alte frequenze. Il vantaggio è che le frequenze molto alte concentrano l'energia in un punto molto piccolo e pertanto l'effetto di separazione dei tessuti, detto anche taglio, è molto più netto e preciso ed è sufficiente una potenza o energia molto più bassa. Inoltre i nuovi bisturi a coagulazione con onda elettromagnetica permettono il rispetto del tessuto sia nei margini che nel fondo del prelievo e consentono di fornire al patologo un campione di materiale idoneo sia alla valutazione istologica convenzionale, sia a metodiche più sofisticate di natura immunoistochimica o genetica, ampliando con sicurezza l'impiego clinico di queste nuove apparecchiature elettromedicali anche alla chirurgia oncologica.

4 RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

4.1 Forme infiltranti

In pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per una neoplasia infiltrante, l'atteggiamento del radioterapista oncologo, derivante da una discussione in ambito multidisciplinare, può variare a seconda dello stato dei margini, dei fattori di rischio per recidiva, della scelta della paziente.

4.1.1 Margine positivo

Multiplo: Il rischio di recidiva è considerato elevato e deve sempre essere richiesta la riescisione. Quando non tecnicamente possibile un ulteriore intervento chirurgico conservativo e la paziente rifiuta la mastectomia, previa adeguata informazione del rapporto rischio/beneficio, la dose del *boost* viene aumentata, con dosi variabili, ma in genere fino ad un massimo di 20 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati) [51, 52].

Dosi superiori potrebbero esporre la paziente ad un rischio eccessivo di effetti collaterali e di cosmesi scadente [53].

Unico: in funzione dell'estensione, possono essere presi in considerazione sia la risciSSIONE sia la radioterapia con dosaggio del *boost* aumentato, con dosi variabili, ma in genere fino ad un massimo di 20 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati) [54]. Questo è il caso in cui la presenza di altri fattori di rischio noti per recidiva locale [55] può avere un peso nella strategia terapeutica, che deve derivare da una decisione multidisciplinare.

4.1.2 Margine indenne con distanza variabile dalla neoplasia

L'assenza di tumore sul margine chinato rientra nella definizione di margine indenne e non giustifica di per sé, come unico fattore, l'erogazione o la modifica della dose del *boost* [56]. Nei casi di margini indenni, il giudizio sull'impatto della distanza dalla neoplasia sul rischio di recidiva locale deve essere espresso in ambito multidisciplinare e richiede la valutazione di tutti gli altri fattori di rischio noti [57]. In relazione alla distanza minima dalla neoplasia e al quadro complessivo del tumore e della paziente, se il rischio di recidiva viene considerato assimilabile a quello del margine positivo, l'approccio radioterapico consiste generalmente nel somministrare una dose più elevata del *boost*, con dosaggi variabili tra 14 Gy e 20 Gy [58] (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).

Al contrario, se la distanza del margine chirurgico dalla neoplasia viene ritenuta adeguata e, di per sé stessa, comportante un rischio accettabile di recidiva [59], non è richiesto l'adeguamento della dose del *boost* ad una dose maggiore di 10 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).

Nei quadri considerati a basso rischio per l'assenza di fattori prognostici sopra menzionati, il *boost* potrebbe essere omesso, in quanto la magnitudo del beneficio apportato si riduce.

I risultati del trial dell'EORTC dimostrano come con l'avanzare dell'età della paziente l'impatto del *boost* sulla recidiva locale sia meno significativo rispetto alle fasce di età più giovani [60].

4.2. DCIS

Nel DCIS, rispetto alle forme infiltranti, è stato pubblicato un numero inferiore di studi dai quali possa chiaramente emergere l'approccio da seguire in pazienti con margini positivi o indenni ma a distanza variabile dalla neoplasia. La meta-analisi di Marinovich et al. [61], in base ai risultati della quale sono state definite le linee guida SSO, ASTRO e ASCO [62] ha mostrato che margini positivi determinano un aumento significativo del rischio di recidiva. Pertanto, in questi casi è indicata una re-escissione. Qualora non sia tecnicamente possibile un ulteriore intervento chirurgico conservativo e la paziente rifiuti di essere sottoposta a mastectomia, previa adeguata informazione del rapporto rischio/beneficio, si suggerisce di somministrare un *boost* (spesso non impiegato nel DCIS). Infatti, una meta-analisi di studi osservazionali ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di recidiva locale in pazienti con margini di resezione positivi trattate, dopo WBI, con una dose aggiuntiva sul letto tumorale (10 e 20 Gy con frazionamento convenzionale o dose equivalente con schemi ipofrazionati) [63]. Di contro, un'attenta valutazione clinica multidisciplinare, basata sulla presenza di altri fattori di rischio, dovrebbe definire l'indicazione ad una re-escissione quando i margini sono negativi ma a una distanza < 2 mm. In questi casi dovrebbe essere valutata, oltre alla re-escissione, anche la somministrazione del *boost*. Una recente survey francese relativa a 1658 pazienti trattate nel 2014-2015 ha evidenziato che il *boost* con dose compresa tra 10 e 16 Gy è stato somministrato

dopo WBI nel 32% delle pazienti, il 37.5 % delle quali con margini ≤ 1 mm [64].

5. RUOLO DELLA TERAPIA MEDICA

Le neoplasie mammarie sono un gruppo di malattie eterogenee che mostrano sostanziali differenze nelle loro caratteristiche molecolari e cliniche. Recentemente, sono stati fatti rapidi progressi nella comprensione della diversità genomica di queste neoplasie. Tali progressi hanno portato verso una nuova classificazione integrata delle neoplasie mammarie genoma--driven, che ha sostanzialmente migliorato i sistemi di classificazione attualmente in uso. La nuova classificazione integra le informazioni molecolari per definire 10 cluster integrati, ciascuno associato a prognosi distinte e che forniscono nuove informazioni sulla biologia di base e sui potenziali driver molecolari [65]. Questi risultati hanno implicazioni profonde per l'individuazione di approcci di trattamento, portando alla realizzazione di una gestione personalizzata dei tumori mammari.

Il trattamento personalizzato delle neoplasie mammarie si basa inoltre sulla classificazione per sottotipi derivata dalla classificazione clinico--patologica. Laddove sono stati definiti 5 sottotipi:

i Luminal A (neoplasie altamente endocrino--responsive con basso indice proliferativo), Luminal B/HER--2 negative (neoplasie con endocrino--responsività dubbia, con indice proliferativo elevato), Luminal B/HER--2 positive (neoplasie endocrino--responsive, ma con sovra espressione di HER2), HER--2 over-- expressed (neoplasie con recettori ormonali negativi e HER2 over--expressed), triplo negative (neoplasie con recettori ormonali assenti e HER2 negative) [66].

La scelta del trattamento dipende quindi, per larga parte, dalle caratteristiche biologiche e, come già noto in passato, in parte anche dall'estensione della malattia (T e N). In questo contesto, il coinvolgimento dei margini non incide sulla scelta terapeutica effettuata dall'oncologo medico.

Il coinvolgimento dei margini potrebbe altresì implicare la necessità del re--intervento e questo fatto potrebbe incidere sul timing dell'inizio del trattamento sistemico. Tale problema si pone principalmente per le neoplasie triplo-negative, laddove è raccomandato un inizio del trattamento sistemico possibilmente entro 4 settimane dall'intervento chirurgico [67].

Negli altri contesti, e soprattutto quando la scelta ricade sulle terapie endocrine, la chirurgia in relazione all'interessamento dei margini non incide sull'iter terapeutico della paziente.

Tuttavia bisogna considerare che gli studi di chemioterapia adiuvante avevano prestabilito un timing ben definito dalla chirurgia alla chemioterapia (massimo 8-12 settimane), oltre il quale le pazienti non erano più ammesse a partecipare. Quindi non è noto, perché non studiato, l'impatto che può scaturire quando la chemioterapia viene avviata al di là della finestra temporale indicata.

RACCOMANDAZIONI

Negli ultimi anni la chirurgia conservativa si è consolidata sempre di più nella pratica clinica per il trattamento dei carcinomi della mammella. Le nuove tecniche chirurgiche e di diagnostica per imaging permettono di selezionare meglio le pazienti candidate ad una chirurgia conservativa sia nel carcinoma infiltrante che nel carcinoma duttale in situ. Nel grande capitolo del trattamento conservativo, lo studio dei margini di resezione chirurgica occupa un ruolo principale. Recenti metanalisi della *Society of Surgical Oncology* [1,3,68] hanno delineato le linee guida per lo studio dei margini nella chirurgia conservativa ed in particolare sull'atteggiamento terapeutico da adottare sia nel carcinoma infiltrante che nel DCIS. E' interessante notare che la distanza della neoplasia dal margine di resezione chirurgica (definito semplicemente come indenne) non risulta essere sempre associata al rischio di recidiva locale.

E' necessario pertanto un'adeguata valutazione pre--operatoria, soprattutto con l'ausilio di avanzate

tecniche d'imaging, al fine di ridurre al minimo il rischio di riscontrare un margine positivo.

La fase intra-operatoria rappresenta un momento cruciale per stabilire la radicalità dei margini chirurgici; l'esame macroscopico in estemporanea consente di ottenere informazioni utili al chirurgo come la distanza della neoplasia dal margine e, qualora necessario, permette di eseguire una re-escissione del margine senza dover intervenire con un intervento operatorio differito.

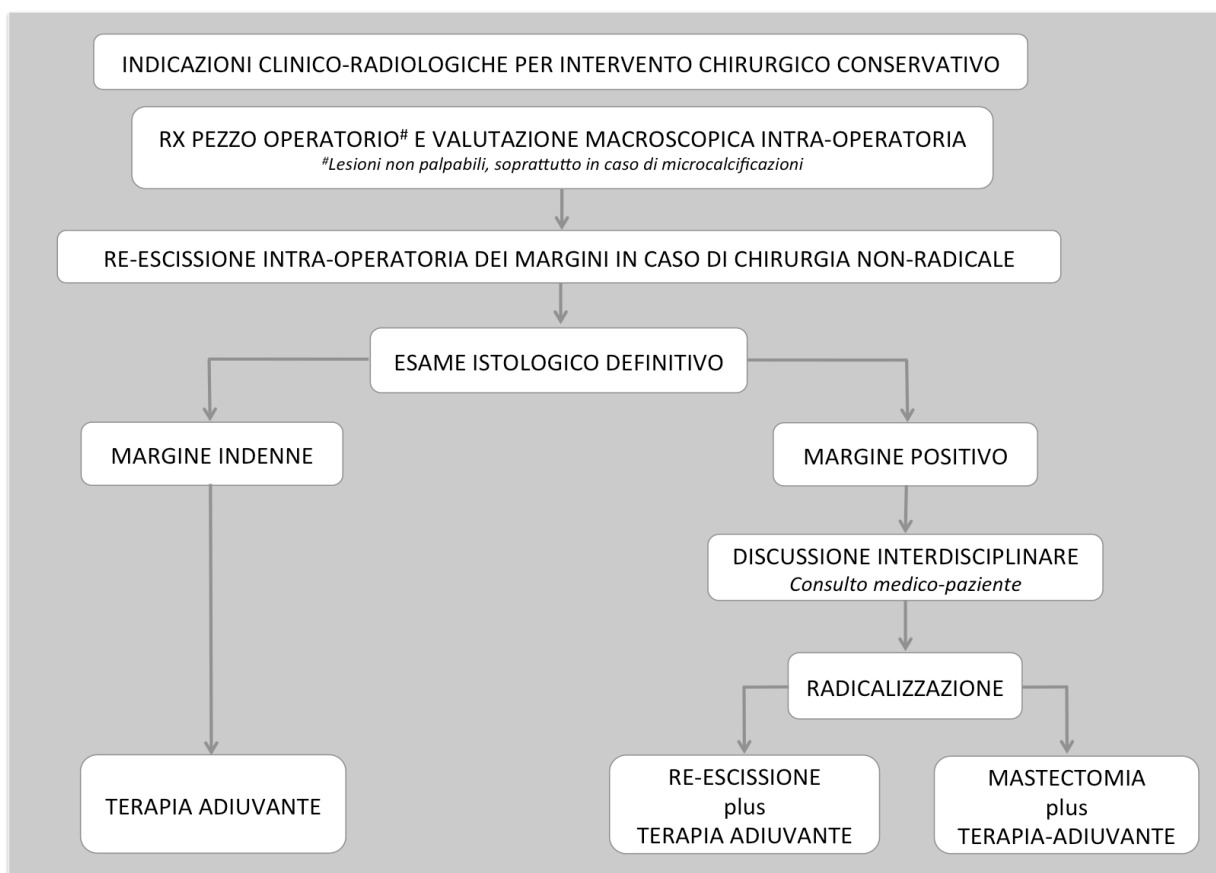
Anche l'esame Rx del pezzo operatorio, indispensabile per le microcalcificazioni e per una buona parte delle lesioni nodulari o distorsioni parenchimali non palpabili neppure intraoperatoriamente, può rappresentare uno strumento utile per il chirurgo per la definizione della radicalità oncologica. Inoltre, le moderne tecniche di localizzazione (come la ROLL o altre metodiche di recente introduzione), previo studio iniziale, facilitano l'identificazione intra-operatoria di lesioni clinicamente non palpabili.

La fase post-operatoria richiede la valutazione collegiale del patologo, del radiologo, del radioterapista oncologo e dell'oncologo medico, figure indispensabili per ridurre al minimo il rischio di un'eventuale recidiva sulla mammella residua. Come già chiarito nella sezione dedicata, il campionamento del pezzo operatorio deve essere eseguito con la massima accuratezza. L'esame microscopico fornisce informazioni utili sullo *status* dei margini, che potranno risultare "positivi o indenni" e sulla distanza dei margini dalla neoplasia primaria. Questo esame inoltre consente di conoscere il fenotipo biologico del tumore.

L'efficacia della radioterapia dipende dalle condizioni biologiche della neoplasia stessa ed anche dalla sua distanza dai margini. A questo punto, l'oncologo medico non avrà la necessità di validare lo *status* dei margini di resezione per procedere con un eventuale trattamento adiuvante, mentre considererà solo le caratteristiche biologiche del tumore. In casi particolari, sia la radioterapia che la terapia medica adiuvante, possono agire con efficacia anche su un eventuale margine positivo, senza inficiare la prognosi della paziente, attuando così una radicalizzazione non invasiva del margine stesso.

Infine, evidenze scientifiche dimostrano oggi con molta chiarezza che il trattamento conservativo del tumore della mammella richiede un approccio multidisciplinare e soprattutto mirato. Ovvero è necessario richiamare all'attenzione tutte le figure specialistiche all'interno di un centro dedicato, al fine di garantire il massimo beneficio della paziente stessa che pur dovrà esporre le sue esigenze.

Inoltre, nell'epoca delle grandi scoperte scientifiche, non possiamo trascurare la conoscenza del comportamento tumorale. I fattori biologici e molecolari in particolare aprono la strada delle terapie target. In futuro, con tutta probabilità, ogni paziente avrà un suo protocollo terapeutico mirato ed una maggiore possibilità di guarigione.



Bibliografia

- 1 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;;32:1507-15.
- 2 Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014;21:717-30
- 3 Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol. 2016;6:287-295.
- 4 Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference on Breast Conservation. J Am Coll Surg. 2006;203:198-207.
- 5 Jacobs L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. Ann Surg Oncol. 2008;15:1271-1272.
- 6 Cao D, Lin C, Woo SH, et al. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for re-excisions. Am J Surg Pathol. 2005;29:1625-1632.

- 7 Jones H, Antonini N, Hart AAM, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:4939-4947.
- 8 Demrici S, Broadwater G, Marks L, et al. Breast conservation therapy: the influence of molecular subtype and margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:814-820.
- 9 Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, et al. What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:558-563.
- 10 Morrow M, Abrahamse P, Hofer TP et al. Trends in Reoperation After Initial Lumpectomy for Breast Cancer: Addressing Overtreatment in Surgical Management. *JAMA Oncol.* 2017;3:1352-1357.
- 11 Tadros AB, Smith BD, Shen Y, et al. Ductal carcinoma in situ and margins <2mm. Contemporary outcomes with breast conservation. *Ann Surg* 2019; 269(1): 150-57
- 12 Curigliano G, Criscitiello C, Andrè F, et al. Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Ecancermedicalsecience.* 2013 Mar 26;7:299.
- 13 van der Sangen MJ, Poortmans PM, Scheepers SW, et al. Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(8): 892-8
- 14 Weksberg DC, Allen PK, Hoffman KE, et al. Outcomes and Predictive Factors for Salvage Therapy After Local-- Regional Recurrence Following Neoadjuvant Chemotherapy and Breast Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2013. 20(11): 3430-7
- 15 Brennan ME, Houssami N, Lord S, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta--analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 2009;27:5640--5649.
- 16 Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-849.
- 17 Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 2013;268:642-659.
- 18 Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. *Breast* 2007;16:38-46.
- 19 Heusinger K, Löhberg C, Lux MP, et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:17-23.
- 20 Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, et al.. Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg* 2001;182:351-354.
- 21 Yang WT, Lam WW, Cheung H, et al. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J Ultrasound Med* 1997;16:791-797.
- 22 Meier-Meitingner M, Häberle L, Fasching PA, et al. Assessment of breast cancer tumour size using six different methods. *Eur Radiol* 2011;21:1180-1187.
- 23 Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2542-2549.
- 24 Corsi F, Sorrentino L, Bossi D, et al. Preoperative localization and surgical margins in conservative breast surgery. *Int J Surg Oncol* 2013;2013:793819.
- 25 Reedijk M, Hodgson N, Gohla G, et al. A prospective study of tumor and technical factors

- associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy. *Am J Surg* 2012;204:263-268.
- 26 Shin HC, Han W, Moon HG, et al. Nomogram for predicting positive resection margins after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1115-1123.
 - 27 Boetes C, Mus RD, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995;197:743-747.
 - 28 Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-888.
 - 29 Hata T, Takahashi H, Watanabe K, et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004;198:190-197.
 - 30 Van Goethem M, Schelfout K, Dijkmans L, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14:809-816.
 - 31 Morris EA. Cancer staging with breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;9:333-344.
 - 32 Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, et al. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 2006;192:172-178.
 - 33 Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, et al. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol* 2007;62:273-282
 - 34 Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007;242:698-715.
 - 35 Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258.
 - 36 Biglia N, Bounous VE, Martincich L, et al. Role of MRI (magnetic resonance imaging) versus conventional imaging for breast cancer presurgical staging in young women or with dense breast. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:199-204.
 - 37 Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-1316.
 - 38 Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006;239:361-374.
 - 39 Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2013;109:1528-1536.
 - 40 Luparia A, Mariscotti G, Durando M, et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med* 2013; 118:1119-1136.
 - 41 De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002;46:145-151.
 - 42 Paganelli G, Luini A, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 2002;13:1839-1840.

- 43 Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg.* 1999;86:522–525
- 44 Gera R, Tayeh S, Al Reefy S, Mokbel K. Evolving role of Magseed in wireless localization of breast lesions. Systematic review and pooled analysis of 1559 procedures. *Anticancer Res* 2020; 40 (4): 1809-1815.
- 45 Wells C.A. Quality assurance guidelines for pathology. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition.* 2006; 221–311
- 46 Documento di consenso del gruppo regionale patologi screening mammografico. *Registro Tumori del Veneto*, 2012
- 47 Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore della mammella della regione Emilia Romagna, 4a Ed, 2012
- 48 Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte -- Rete Oncologica, 2009
- 49 Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast, *College of American Pathologist (CAP)* 2012
- 50 Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, *College of American Pathologist (CAP)* 2012
- 51 Lupe K, Truong PT, Alexander C et al. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e561–8.
- 52 Livi L, Meattini I, Franceschini D et al. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol* 2013;108:273–278.
- 53 Poortmans PM, Collette L, Horiot JC et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomized EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90:80–85.
- 54 McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D et al. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:146–151
- 55 Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921–1928
- 56 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;32:1507-15.
- 57 Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:851–858.
- 58 DiBiase S, Kormarnicky LT, Heron DE et al. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:680–686.
- 59 Park C, Mitsumori M, Nixon A et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000;18:1668–1675.

- 60 Antonini N, Jones H, Horiot JC et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast-conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271
- 61 Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3811-3821.
- 62 Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: 287-295.
- 63 Nilsson, C., Valachis, A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015; 11:50-55
- 64 Cutuli B, Lemanski C, De Lafontan B, et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a French National Survey. Analysis of 2,125 patients. *Clinical Breast Cancer* 2019; 20:e164-172.
- 65 Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012;486:346-352.
- 66 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
- 67 M. Colleoni, M. Bonetti, A.S. Coates et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *J Clin Oncol* 2000;18:584-590.
- 68 Hunt KK1, Smith BD, Mittendorf EA. The Controversy Regarding Margin Width in Breast Cancer: Enough is Enough. *Ann Surg Oncol* 2014;21:701-703.