



2020

Focus on Senonetwork

TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

DOCUMENTO PUBBLICATO NEL 2014 - AGGIORNATO NEL 2020

AUTORI

Coordinatori

A. Ciabattoni, Radioterapia
M. Guenzi, Radioterapia
M. Taffurelli, Chirurgia

Gruppo di lavoro

Chirurgia: C. Amanti, G. Canavese, L. Cataliotti, F. Di Filippo, P. Frittelli, O. D. Gentilini, A. Luini, R. Murgo, L. Orzalesi, M. Roncella, M. Serra, D. Terribile

Radiologia: B. Brancato

Anatomia patologica: S. Bianchi

Oncologia medica: F. Montemurro, P. Rovea

Radioterapia: F. De Rose, A. Di Grazia, A. Fozza, L. Marino, I. Meattini, L. Nardone

Epidemiologia: L. Boni

Revisione a cura di

R. Murgo, Chirurgia

MODALITA' DI LAVORO

Gli appartenenti al gruppo di lavoro di questo Focus On sono stati identificati e invitati a partecipare dal board di Senonetwork sulla base di una loro disponibilità e riconosciuta esperienza.

Gli specialisti hanno provveduto a revisionare quanto già elaborato nel 2014, identificando e valutando la letteratura di maggior rilievo sull'argomento nell'ambito della propria specialità.

Ogni sottogruppo di specialisti ha elaborato un testo in relazione alla letteratura valutata e, prima della pubblicazione, l'intero testo è stato condiviso tra gli estensori.

Il testo si compone di due parti: nella prima i quesiti vengono discussi, nella seconda vengono presentate le conclusioni degli stessi.

INTRODUZIONE

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

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

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

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

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

Rimaneva un dato inequivocabile: circa la metà delle pazienti con linfonodo sentinella macrometastatico (metastasi >2mm) e molte di più con micrometastasi (< a 2 mm), sottoposte a DA non presentano altri linfonodi (linfonodi non sentinella) positivi. Un altro dato importante che si aggiungeva a questa considerazione era il numero estremamente basso di recidive ascellari nelle pazienti con LS negativo (<1%) dove gli studi di validazione avevano rilevato un tasso di falsi negativi della metodica dell'ordine del 6-10%.

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

Lo studio Z0011 (2) ha randomizzato pazienti con neoplasia mammaria early stage (cT1-cT2) e cavo ascellare clinicamente negativo sottoposte a chirurgia conservativa +/- DA, anche in presenza di uno o 2 LS con micro o macrometastasi con possibilità di radioterapia esterna su tutta la mammella (WBI). Nonostante alcuni bias richiedano una attenta valutazione dei risultati (A. Giuliano et al, *Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial*, JAMA. 2017; 318(10), 918–926), in particolare il 18.9% delle pazienti sottoposte ad irradiazione linfonodale non prevista dal protocollo e l'assenza di valutazione dell'estensione della RT incidentale sulle stazioni linfonodali, con imprecisato vantaggio che essa potrebbe aver apportato, lo studio non ha dimostrato differenze in disease free survival e in overall survival, a più di 10 anni di follow-up. (Bibliografia 10 anni vedi sopra).

Lo studio dell'IBCSG 23-01 (3), indirizzato solo a pazienti con linfonodo sentinella micro metastatico ha raggiunto gli stessi risultati nei due bracci di randomizzazione con un follow-up di 10 anni.

Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati dello studio AMAROS, radioterapia vs chirurgia in caso di LS positivo (4): anche questo studio, sia pur con un numero di eventi numericamente limitato, che non consente conclusioni statistiche definitive, non ha evidenziato, come i precedenti, differenze prognostiche o di ripresa della malattia nei due gruppi considerati, con una significativa minore morbilità nel gruppo delle pazienti sottoposte a radioterapia, in particolare per il linfedema.

E' attualmente in corso uno studio randomizzato, che ha già concluso l'arruolamento, sulla necessità o meno di eseguire la biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti operate di chirurgia conservativa con neoplasie T1N0, previa valutazione ecografica e citologica del cavo ascellare risultata negativa (Studio SOUND, Sentinel node vs Observation after axillary Ultrasound). Lo studio prevede due gruppi di pazienti: nel primo viene eseguita la BLS ed, in caso di positività per macrometastasi, la DA. Nel secondo, solo l'asportazione del tumore senza la BLS: i risultati di questo studio saranno particolarmente utili per comprendere, in questo setting di pazienti, la necessità anche di un approccio chirurgico minimale dell'ascella come la BLS, nonché l'accuratezza diagnostica della ecografia ascellare.

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

Controversie ancora in parte irrisolte sul trattamento dell'ascella ed in particolare sull'efficacia della biopsia del LS, riguardano le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (cT2> 3cm, cN1-N2) o Triplo Negativi, o HER-2 positivi che, sempre più spesso, vengono sottoposte a terapia sistemica primaria (TSP). Non esistono al riguardo studi randomizzati, infatti quelli citati precedentemente escludevano tali pazienti. In particolare, mentre esiste il massimo accordo su quando effettuare la BLS, ovvero al termine del trattamento primario, contestualmente alla chirurgia sul tumore primitivo, non vi è un consenso univoco sull'efficacia della metodica in queste situazioni cliniche. E' evidente che molte pazienti con malattia avanzata, vengono sottoposte a DA con linfonodi che risultano tutti negativi all'esame istologico definitivo.

Esistono inoltre situazioni non comprese nei criteri di inclusione dei trials: neoplasie multicentriche di piccole dimensioni, con LS positivo, generalmente trattate con mastectomia e sottoposte a DA solo perché non si esegue una chirurgia conservativa [criterio di inclusione dello Z0011 (2)] o tutti i casi in cui si procede ad una radioterapia intraoperatoria (*partial breast irradiation IORT*) senza irradiazione dell'intera ghiandola mammaria [criterio di inclusione dello Z0011 (2)].

La radioterapia adiuvante loco-regionale ha confermato il suo ruolo dopo DA nelle pazienti ad alto rischio (per esteso coinvolgimento linfonodale, giovane età, aggressività biologica) come indicato dalle linee guida nazionali ed internazionali [AIRO (5), NCCN (6)].

Tuttavia, l'introduzione della BLS, con le implicazioni che ne conseguono e la notevole efficacia dei trattamenti sistemici oggi disponibili, con la possibilità di ottenere un elevato numero di risposte complete, anche nelle forme avanzate, hanno portato ad una necessaria ridefinizione del ruolo del trattamento radiante locoregionale nelle pazienti affette da carcinoma mammario. Inoltre, il miglioramento delle tecniche oggi disponibili per la pianificazione e somministrazione della terapia radiante possono condurre a più accurate identificazione ed irradiazione dei volumi mammari e linfonodali.

D'altro canto recenti evidenze scientifiche hanno rilevato un impatto significativamente positivo, in termini di controllo locale e mortalità cancro-relata, della radioterapia locoregionale anche nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi dopo dissezione ascellare (7-9)

Alla luce di questi dati è facilmente intuibile come il tema "Trattamento dell'ascella" sia di grande interesse ed attualità, considerando che nella parola "trattamento" non c'è oggi, l'esclusività della chirurgia e che ancora rimangono numerose controversie sul comportamento da tenere.

In questo contesto risulta essenziale il ruolo del team multidisciplinare nella definizione della migliore strategia diagnostica e terapeutica per ogni singola paziente.

L'impiego sempre maggiore di TSP, la variabilità delle situazioni in caso di LS positivo, la valutazione complessiva dei parametri bio-patologici e la conseguente decisione su cosa fare (DA? BLS? astensione e follow-up? radioterapia?), richiedono la partecipazione attiva di tutti i professionisti del core team dedicati alla patologia mammaria.

MICRO E MACROMETASTASI E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

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

Valutazione della neoplasia

Il trattamento chirurgico del cavo ascellare trova indicazione solo quando il dato relativo all'infiltrazione del tumore primitivo della mammella sia certo o molto probabile. Pertanto, un momento fondamentale della diagnosi pre-operatoria è rappresentato dalla distinzione fra forme infiltranti e "in situ". Solo in casi selezionati di carcinomi in situ (CDIS/DIN) se è indicata la mastectomia o nella localizzazione anatomica della malattia (prolungamento ascellare, QSE alto) in cui l'escissione potrebbe compromettere una successiva BLS, la Biopsia del Linfonodo Sentinella trova indicazione.

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

Oggi, in particolare per neoplasie > 1 cm, è obbligatoria nella diagnosi preoperatoria, una micro biopsia con esame morfologico e caratterizzazione biologica. Oltre a differenziare neoplasie in situ da neoplasie infiltranti, il profilo biologico consente infatti di selezionare tumori (Triplo Negativi, HER-2 positivi, in particolare) da avviare ad una TSP con numerosi vantaggi anche in termini prognostici

Valutazione delle stazioni linfonodali

La stadiazione pre-operatoria dei linfonodi ascellari, nelle pazienti con carcinoma infiltrante della mammella, permette di identificare il miglior tipo di chirurgia delle stazioni linfonodali. Solo una metodica diagnostica (o un insieme di metodiche) con sensibilità e valore predittivo negativo (VPN) del 100% (certezza di integrità linfonodale quando negativa) consentirebbe di evitare completamente il trattamento chirurgico del cavo ascellare. D'altro canto, solo una metodica con valore predittivo positivo (VPP) del 100% (sicurezza di coinvolgimento metastatico quando positiva) permette di evitare la procedura del LS, indirizzando fin da subito verso la DA.

Non esistono al giorno d'oggi tecniche diagnostiche non invasive (né singolarmente né fra loro associate) che abbiano dimostrato accuratezza diagnostica sufficiente a confermare o a escludere con certezza la presenza di metastasi linfonodali del cavo ascellare. Fanno tuttavia eccezione i casi di massivo coinvolgimento (linfonodi aumentati di volume, palpabili, rotondeggianti o bozzoluti,

spiccatamente ipoecogeni all'ecografia, con scomparsa o notevole riduzione dell'ilo, specie se con margini sfumati o spiculati da estensione extra-capsulare).

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

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

In effetti, tutti gli studi sulla citologia eco-guidata dei linfonodi ascellari, seppur condotti con metodi differenti (criteri di selezione diversi dei casi sottoposti a ecografia ascellare e a citologia eco-guidata), hanno evidenziato un VPP del 99-100%. Ciò ha consentito di classificare correttamente come positivi oltre la metà dei casi ascellari metastatici e oltre un quarto di tutte le pazienti, evitando la procedura del LS nel 15-20% dei casi clinicamente positivi. Per contro, il VPN rilevato (65-83%) non consente sempre di evitare la chirurgia ascellare nei casi citologicamente negativi (10).

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

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

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

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

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

I risultati del trial IBCSG 23.01 (3) specificamente disegnato per rispondere a questo quesito, rafforzati da altre larghe casistiche monoistituzionali, suggeriscono che, nelle pazienti arruolate nei suddetti studi, prevalentemente con neoplasie a basso rischio e con micrometastasi nel/i LS la DA può essere evitata senza un impatto negativo sulla sopravvivenza globale e libera da malattia.

I dati disponibili rendono solide queste conclusioni nelle pazienti candidate a chirurgia conservativa e radioterapia complementare. La bassa percentuale (9%) di pazienti sottoposte a mastectomia nel

trial IBCSG 23.01 (3) e l'assenza completa di mastectomie nel trial ACOSOG Z0011 (2) rendono più debole, ma comunque applicabile anche alle pazienti candidate a mastectomia l'omissione della DA in caso di LS micrometastatico/i.

Il follow –up a 10 anni dello studio IBCSG 23.01 conferma i dati precedentemente ottenuti (11).

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

I dati del trial ACOSOG Z0011 (2) confermati ad un follow-up di 10 anni (bibliografia VEDI SOPRA) suggeriscono che l'omissione della DA in pazienti con coinvolgimento metastatico limitato non si traduce in un peggioramento della sopravvivenza. Pertanto in pazienti con neoplasia T1-T2, sottoposte a chirurgia conservativa, radioterapia su tutta la mammella (WBI) e trattamento sistemico, è possibile considerare l'omissione della DA in presenza di coinvolgimento macrometastatico limitato (uno/due linfonodi sentinella) e di un profilo biologico favorevole. Tra le pazienti non specificamente incluse nei criteri del trial ACOSOG Z0011 (sottoposte a mastectomia, non candidate a WBI, sottoposte a TSP) la DA dovrebbe essere ancora indicata in assenza di dati specifici.

Mentre negli USA, già dal 2016, le linee guida NCCN consideravano obbligatoria l'astensione alla DA nelle pazienti con le caratteristiche dello studio Z0011, in Europa le varie raccomandazioni e linee guida hanno mantenuto un atteggiamento più prudente. Sono stati pertanto avviati trials molto simili allo Z0011, per confermare i risultati di questo studio (SINODAR ONE in Italia, POSNOC in UK, OPTIMAL in Spagna, SENOMAC in Svezia, BOOG 2013-17 in Olanda). I risultati di questi trials non sono ancora tutti consolidati e, di alcuni di essi, si attendono le conclusioni. In particolare per lo studio Italiano SINODAR ONE, i risultati a tre anni di Follow Up non hanno dimostrato (come per lo Z0011) nessuna differenza statisticamente significativa nei due bracci, neppure per le pazienti sottoposte a mastectomia.

Nella Consensus Conference di San Gallen del 2017, la maggior parte dei panelisti si è dimostrata favorevole a seguire la condotta clinica proposta dallo studio Z0011, nell'ottica della de-escalation chirurgica del trattamento dell'ascella. In questa fase di transizione la valutazione del Team Multidisciplinare, specifica per ogni singolo caso, può consentire una decisione condivisa sul migliore comportamento da adottare.

5) Ruolo dei fattori biologici

Il significato prognostico dell'interessamento micro e macro-metastatico del LS è ancora fonte di discussione e il coinvolgimento dei linfonodi ascellari non sentinella è correlato all'entità della malattia in esso presente, con un rischio maggiore di interessamento macrometastatico (20- 25% in caso di pNmic nel LS e circa 40-58% in caso di pNmac nel LS) (12,13).

Oltre che all'interessamento linfonodale, diversi fattori clinico-patologici influenzano la prognosi della neoplasia mammaria: l'età alla diagnosi, la dimensione del T, il grading (G), la presenza dei recettori per l'estrogeno (ER) ed il progesterone (PG), l'invasione linfovaskolare, l'indice di proliferazione, la sovraespressione di HER 2. I fattori biologici sono considerati da diversi anni come elementi fondamentali per definire le indicazioni al trattamento sistemico (14) e locoregionale; inoltre diversi studi hanno dimostrato una correlazione fra la presenza di fattori biologicamente sfavorevoli e il rischio di ricaduta loco-regionale e di ridotta sopravvivenza (15-19)

Per quanto riguarda la radioterapia alcuni trials randomizzati e metanalisi condotte dall'Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group hanno dimostrato come l'irradiazione delle stazioni linfonodali sopra-sottoclaveari e mammarie interne dopo DA di I e II livello determini un vantaggio in termini di controllo loco regionale, sistemico e in sopravvivenza, particolarmente evidente in caso di rischio biologico più elevato (pN+ o pN0 con: T>2cm, N asportati < 10 o Nodal Ratio (NR) > 0,25, G3, RO neg ed LVI) e confermato anche nelle pazienti sottoposte a trattamenti sistemici (sia pure con schemi diversi e meno efficaci di quelli attualmente disponibili) (7,20-22) (sottogruppo ER neg). L'analisi di un gruppo limitato di pazienti con micrometastasi nel LS e alto rischio per età e caratteristiche clinico- biologiche (età < 45 anni, G3, ILV, NR>0.25 e ER-) ha evidenziato un maggior rischio di ricadute loco-regionali (23) rispetto alle pazienti pN0, senza dimostrare tuttavia un chiaro vantaggio dell'irradiazione delle stazioni linfonodali nelle pazienti N1mic.

I dati desumibili dallo studio randomizzato IBCSG 23-01 (3) che analizza l'omissione della dissezione in caso di LS micrometastatico, fanno riferimento a pazienti prevalentemente a buona prognosi (età >50 anni, recettori ormonali positivi nel 80%, G1-2 nel 70%); inoltre la maggior parte delle pazienti è stata sottoposta a chirurgia conservativa e avviata a radioterapia adiuvante sull'intera mammella, con probabile irradiazione incidentale di parte delle stazioni linfonodali.

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

Anche da questo punto di vista emerge quindi la difficoltà di definire a priori una strategia terapeutica valida in tutte le pazienti, che prescinda dalla valutazione dei singoli fattori prognostici e predittivi

6) Nomogrammi: quale rilevanza?

Non si consiglia di utilizzare nomogrammi o sistemi di score nella pratica clinica per predire lo stato dei linfonodi ascellari non sentinella a causa dell'eterogeneità degli indici di accuratezza che

caratterizzano i diversi modelli matematici proposti e dell'assenza di evidenze certe circa la validità degli stessi.

Tuttavia, informazioni quali dimensione del tumore primitivo, numero di LS positivi, tipo di metastasi del LS, estensione extracapsulare della stessa possono essere presi in considerazione singolarmente, o nel loro insieme, nell'ambito del processo decisionale che riguarda il percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con tumore mammario infiltrante operabile e biopsia del LS positiva (24).

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA?

1) Quali linfonodi asportare nella DA

In presenza di un accertato interessamento clinico o ecografico (confermato da esame citologico o microistologico positivo) dei linfonodi si ritiene necessaria la DA di 1° e 2° livello (almeno 10 linfonodi). L'estensione della dissezione alle stazioni linfonodali di 3° livello è consigliata quando sia presente un importante coinvolgimento dei linfonodi ascellari non prevedibile preoperatoriamente. La rimozione limitata ai linfonodi di I e II livello è gravata da un minor rischio di tossicità (linfedema secondario) rispetto ad una dissezione che comprenda anche il III livello.

2) Quali linfonodi irradiare e quale tecnica di irradiazione

Le linee guida e le raccomandazioni nazionali ed internazionali suggeriscono l'irradiazione delle stazioni linfonodali di III livello e sopraclaveari dopo DA nei casi ad alto rischio di ricaduta loco regionale (e sistemica) (>3 linfonodi positivi, o 1-3 se in presenza di fattori di rischio biologici e clinici, e/o persistenza di metastasi linfonodali dopo TSP).

Sono stati condotti studi al fine di valutare i risultati dell'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari in alternativa alla DA in pazienti con SNB positiva: lo studio AMAROS ha evidenziato un eccellente controllo locale, assenza di differenze in disease free survival e overall survival con minore tossicità nel braccio sottoposto a RT.

Analizzando i risultati con 10 anni di FU non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di ricaduta di malattia ascellare; l'OS, la DMFS sono risultate comparabili. Pertanto l'irradiazione in alternativa alla dissezione è stata considerata adeguata dagli autori, anche per la minore incidenza di linfedema riscontrata nelle donne avviate a RT (25)

A conclusioni analoghe sono giunti gli autori dello studio OTOASOR (26). In caso di irradiazione esclusiva (non preceduta dalla DA) i volumi di trattamento devono comprendere linfonodi di I-II (III livello opzionale). Tuttavia l'irradiazione esclusiva non preceduta da DA non rappresenta attualmente lo standard terapeutico.

In ogni caso la tecnica di irradiazione deve essere pianificata sulla base di immagini TC, con definizione dei volumi da trattare e studio dosimetrico preliminare con Treatment Planning System dedicato, rispettando le indicazioni ed i constraints di dose per gli organi critici (5). Sono disponibili

diversi documenti e linee guida al fine di definire correttamente le stazioni linfonodali sulle sezioni CT, riducendo l'entità delle differenze fra i diversi operatori (27-28).

3) Effetti collaterali da chirurgia e radioterapia e correlazione con la terapia sistemica

Gli effetti collaterali a breve e lungo termine possono compromettere l'efficacia clinica delle terapie, influenzando la sopravvivenza e la qualità di vita delle pazienti, indipendentemente dalla prognosi oncologica. Il miglioramento delle conoscenze e delle tecniche, che permettono di intervenire chirurgicamente in modo mirato e di somministrare la dose di radioterapia al bersaglio limitando l'irradiazione dei tessuti sani, oltre che un attento monitoraggio della paziente durante e dopo le terapie, hanno notevolmente ridotto la possibilità di insorgenza delle potenziali tossicità. Entrambe le modalità di approccio all'ascella (chirurgia e radioterapia) sono caratterizzate dalla possibilità di provocare effetti collaterali, in particolare il linfedema secondario. Oltre a questo, anche altre sequele possono manifestarsi e tutte sono generalmente correlate all'estensione della chirurgia, dei volumi di irradiazione e all'eventuale presenza di patologie pre-esistenti/concomitanti al problema oncologico, che possono amplificarle e peggiorarne l'esito (5,29).

Le sequele della chirurgia dell'ascella sono attualmente molto ridotte rispetto al passato, grazie all'affinamento delle tecniche operatorie e alla riduzione dell'invasività delle stesse; infatti il miglioramento della diagnostica pre-intervento e la metodica della BLS hanno contribuito in maniera rilevante ad una minore aggressività chirurgica e ad una maggiore accuratezza tecnica. Permangono tuttavia possibili effetti collaterali da chirurgia, che possono essere di vario genere ed intensità, alcune di esse più frequenti e prevedibili, altre indipendenti dalla tecnica e non sempre ipotizzabili. I disturbi prevalenti, oltre al linfedema secondario, riguardano i plessi nervosi e si manifestano con sequele neurologiche, limitazioni funzionali e dolore.

Le sequele neurologiche di maggiore interesse sono rappresentate dallo stiramento del plesso brachiale, da lesioni del nervo toracico anteriore, mediale e laterale, da lesioni del nervo toraco-dorsale, toracico lungo e del nervo intercostobrachiale. Si tratta di complicanze legate ad errato posizionamento della paziente sul tavolo operatorio, a lesione diretta o limitrofa alle fibre nervose, a stiramenti e/o all'eccessiva scheletrizzazione delle stesse, che non serve a migliorare la radicalità dell'intervento. (30-34)

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

Se si esclude il linfedema tutti gli altri disturbi diminuiscono con il tempo (35).

Tutti gli studi confermano che la BLS ha minori conseguenze rispetto alla DA (36-42).

Gli effetti collaterali associati alla radioterapia della mammella e distretto linfonodale possono manifestarsi precocemente o tardivamente e sono sempre più spesso rilevabili sia per la maggiore attenzione alla qualità di vita, che per il progressivo aumento della sopravvivenza.

La diagnosi precoce e un'adeguata conoscenza dei fattori di predisposizione, consentono oggi l'individuazione di pazienti a rischio per sviluppare sequele e l'adozione di trattamenti adeguati. È raccomandata la rilevazione dell'eventuale insorgenza di effetti collaterali acuti e tardivi preferibilmente utilizzando scale di valutazione condivise (43).

Il rischio, la severità, e la natura degli effetti collaterali da radioterapia per carcinoma mammario dipendono da numerosi fattori che possono essere legati sia al trattamento sia alla paziente.

In rapporto al trattamento, sono da considerare la dose totale, il tipo di frazionamento, l'energia impiegata, la tecnica, il volume di tessuto sano che riceve alte dosi e la sua riserva funzionale, nonché l'associazione con la terapia sistemica. L'estensione della chirurgia, specialmente a livello linfonodale, e l'eventuale presenza di complicanze post-chirurgiche pre-esistenti al trattamento radiante possono amplificare gli effetti collaterali (43).

Fattori legati alla paziente che hanno dimostrato di poter influenzare l'insorgenza di tossicità sono l'età, pregressi traumi e interventi chirurgici, la presenza di co-morbidità (diabete, ipertensione, alterato metabolismo lipidico, cardiomiopatia preesistente, malattie del collagene), le abitudini di vita (fumo, assunzione di alcool), lo stato menopausale, l'indice di massa corporea e i fattori genetici. Il trattamento della regione mammaria e delle stazioni linfonodali è comunque generalmente ben tollerato. Tra gli effetti collaterali acuti, oltre alla più nota dermatite attinica, durante la RT le pazienti possono riferire una "fatigue" trattamento-relata, la cui intensità è variabile (44). Sporadicamente può essere riferita la nausea ed, in particolare nelle pazienti sottoposte ad irradiazione della regione sopra-sottoclaveare e delle catene mammarie interne, si possono riscontrare disfagia e disfonia transitorie, dovute alla mucosite esofagea e alla irritazione del laringe; nella maggior parte dei casi questi sintomi sono efficacemente controllabili con l'uso di sostanze ad azione lenitiva locale, l'assunzione di FANS e, solo saltuariamente, cortisonici per via locale o sistemica. Tra gli effetti collaterali tardivi, è stato riscontrato un aumento della patologia cardiaca in pazienti con neoplasia della mammella sinistra sottoposte a trattamento radiante in tempi non recenti (45-46).

Questi lavori tuttavia valutano pazienti trattate con tecniche oggi non più considerate di riferimento, con coinvolgimento di volumi di organi sani oggi adeguatamente risparmiati. In ogni caso alle pazienti trattate con antracicline, Trastuzumab/Pertuzumab e radioterapia sulla mammella/parete toracica e distretti linfonodali di sinistra dovrebbe essere effettuata una valutazione della funzionalità cardiologica pre-trattamento e poi a lungo termine (47). Tra le raccomandazioni per evitare la cardiotoxicità l'ESMO pone l'attenzione al volume di cuore e vasi coronarici irradiati, alla dose per frazione, alla presenza di co-morbidità (diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, fumo di sigaretta) (48). Anche l'ASCO ha pubblicato una linea guida sulla prevenzione e monitoraggio della cardiotoxicità, definendo gruppi di pazienti a maggior rischio di sviluppare alterazioni cardiologiche (49). In considerazione delle tecniche e dei presidi operativi attualmente utilizzati nel trattamento delle mammelle e distretti linfonodali, il rischio di polmonite radio-indotta è attualmente molto raro (43).

Il linfedema a carico dell'arto omolaterale e/o della mammella dopo trattamento radiante loco-regionale può verificarsi in tempi molto variabili, da poche settimane ad alcuni anni dopo il termine. La gravità del problema è sempre in correlazione diretta con il tipo e l'entità della chirurgia, suggerendo un nesso di causalità diretta tra le due evenienze, oltre che con il volume trattato (50). Si tratta di un evento che può verificarsi anche tardivamente e il rischio di sviluppare il sintomo è approssimativamente dell'1% all'anno per almeno 20 anni (51).

TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

La somministrazione di farmaci antineoplastici prima dell'intervento chirurgico (Chemioterapia Neo-adiuvante o Terapia Sistemica Primaria) è un approccio ormai consolidato nella cura del carcinoma della mammella, per vari motivi: rendere operabili tumori localmente avanzati, favorire la chirurgia conservativa laddove non inizialmente possibile (T2 >3cm) (52-53), migliorare l'outcome nei bioprofilo Triplo Negativo o HER-2 positivo in particolare in pazienti con residuo tumorale (risposta patologica parziale) (54).

Per quanto anche la TSP ormonale sia un approccio sempre più diffuso soprattutto in pazienti anziane e/o non candidabili a chemioterapia, questo documento si focalizzerà sulla TSP con chemioterapici (eventualmente associata a farmaci biologici).

Tre elementi preliminari sono da tenere in considerazione come premesse:

- 1) la completa scomparsa di cellule tumorali invasive nella mammella e la negatività dei linfonodi ascellari (risposta patologica completa, ypCR) hanno un significato prognostico favorevole.
- 2) In particolari bioprofilo (Triplo Negativi e HER-2 positivi) la persistenza di un residuo tumorale dopo TSP diventa estremamente importante perché permette di sottoporre la paziente ad ulteriori trattamenti adiuvanti con possibile beneficio (55-56).
- 3) Negli stessi bioprofilo (Triplo Negativi, HER-2 positivi e, in percentuale minore, Luminal B) la TSP consente un downstaging ascellare in un'alta percentuale di pazienti (57) e permette di evitare la DA: al momento tuttavia questo dato non è di univoca interpretazione, in quanto è basato su studi retrospettivi (58), in assenza dei risultati di studi randomizzati appositamente disegnati ed ancora in corso (59).

A causa della risposta eterogenea della neoplasia a livello del LS e degli altri linfonodi non sentinella dopo TSP, sussistono perplessità circa la capacità del LS di predire con accuratezza lo stato patologico del cavo ascellare, con verosimile aumento della percentuale dei falsi negativi (60).

Diversi studi sono stati pubblicati per dimostrare la fattibilità e l'accuratezza del LS prima o dopo TSP e per sistematizzare l'omissione della DA e ridurre l'eventuale morbilità post chirurgica alle pazienti sottoposte a tale trattamento (61). Questi studi sono però retrospettivi e non prevedono il follow up delle pazienti, ma valutano solo la detection rate e il tasso di falsi negativi.

L'evidenza clinica e strumentale (ecografia, eventualmente confermata da esame citologico/microistologico) di coinvolgimento patologico dei linfonodi del cavo ascellare dopo TSP, la presenza di carcinoma infiammatorio, la presenza di N3 clinico alla diagnosi sono considerate controindicazioni assolute alla biopsia del LS e pertanto tali pazienti sono candidate alla DA d'emblée.

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

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

2) Valutazione del LS PRIMA O DOPO l'inizio della TSP

La letteratura attuale concorda nel definire ottimale la SNB al termine della TSP. Ciò consente la valutazione del downstaging ascellare ottenuto dalla TSP e soprattutto di limitare la chirurgia ascellare alla SNB, anche in pazienti clinicamente N1 che abbiano ottenuto una negativizzazione. Permette inoltre di eseguire un unico approccio chirurgico sulle pazienti candidate a TSP, con indubbio vantaggio sulla loro qualità di vita. Ovviamente la DA sarà eseguita qualora si riscontrassero linfonodi sentinella o accessori interessati dalla malattia.

3) Trattamento chirurgico dell'ascella

La TSP consente di ottenere una significativa regressione del coinvolgimento dei linfonodi, con negativizzazione degli stessi nel 35%-40% dei casi (62), particolarmente nelle forme biologicamente più aggressive (high-grade, negatività dei recettori ormonale, sovra-espressione del HER2, indici di proliferazione alti) (63).

Il trattamento dell'ascella dopo TSP prevede due tipologie di pazienti distinte: un primo gruppo è rappresentato da quelle che all'esordio, presentavano linfonodi ascellari clinicamente, strumentalmente e citologicamente negativi.

Quattro metanalisi (64-65) dimostrano che la sola BLS è fattibile in queste pazienti con un tasso di falsi negativi assolutamente accettabile (< 10%). Se il linfonodo sentinella risultasse negativo, la dissezione ascellare potrebbe essere evitata. Se il LS risultasse invece positivo (anche solo per micrometastasi o cellule tumorali isolate (ITC)) attualmente la DA viene considerata necessaria. Sono

in corso studi specifici su questo tema per verificare se la DA possa essere evitata in caso di micro metastasi o ITC come nelle pazienti operate upfront.

Il secondo gruppo include pazienti che alla diagnosi presentavano linfonodi ascellari positivi (dato rilevato clinicamente, ecograficamente e con citologia/microbiopsia).

Al termine della TSP è indispensabile la rivalutazione clinica, strumentale ed eventualmente citologica o con microistologia dello stato linfonodale. Se i linfonodi risultassero ancora positivi è necessaria una DA radicale. Nel caso invece di negatività clinico-strumentale può essere effettuata anche in questo caso la BLS e la DA può essere evitata. Per linfonodo negativo si deve intendere l'assenza di macro, micro metastasi e di ITC.

Tutti gli studi non randomizzati sottolineano che la riduzione dei falsi negativi (valore accettabile < 10%) può essere ottenuta con l'asportazione e l'analisi di almeno tre linfonodi sentinella, identificati mediante l'utilizzo di un doppio tracciante (tecnezio e Blu-Dy) (66-68).

Anche le recenti Linee Guida Europee ed Americane considerano la metodica adeguata se si seguono le raccomandazioni sopra citate.

Particolarmente importante è la conferma che il linfonodo sentinella identificato e rimosso sia lo stesso sottoposto a citologia/microistologia e risultato positivo, prima dell'inizio della TSP.

Per ovviare al rischio di identificare e biopsiare un linfonodo sentinella diverso da quello positivo all'esordio, viene raccomandato il posizionamento di un marker (clip metallica, carbone, altro) nel linfonodo al momento della biopsia pre TSP, per confrontare il linfonodo sentinella reperito con quello biopsiato(bibliografia).

Il posizionamento di un marker non è, comunque, di facile esecuzione, per problemi tecnici, anatomici, dimensionali del linfonodo da biopsiare e quindi tale metodiche devono essere affidate ad equipe esperte con professionisti dedicati.

Ad oggi non è noto se l'omissione della DA e la metodica della sola BLS in questa tipologia di pazienti abbia un impatto significativo sui principali outcomes oncologici (OS e DFS) Gli studi in corso e quelli retrospettivi disponibili sono incoraggianti .

In generale comunque, un elemento essenziale nel trattamento dell'ascella dopo TSP è rappresentato dalla necessità assoluta che queste procedure siano eseguite in Centri ad alti volumi, di interventi eseguiti con chirurghi esperti e avvezzi a trattare pazienti che entrano nel percorso con TSP.

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

Dopo trattamento sistemico primario le indicazioni alla RT adiuvante ed i volumi di trattamento,

ancora oggi, non sono sempre ben definiti, poiché derivano da studi retrospettivi o prospettici per la maggior parte non disegnati per valutare il ruolo della RT dopo chemioterapia neoadiuvante (69). Lo studio randomizzato NSABP B-51/RTOG 1304 disegnato a tale scopo, è ancora in corso (70).

Recenti studi, tuttavia, evidenziano come la risposta patologica completa al TSP sia un fattore prognostico predittivo indipendente dai sottotipi molecolari. I risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono, infatti, di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta alla chemioterapia (71).

È sempre necessario tenere in considerazione i fattori aggiuntivi di rischio di recidiva loco-regionale rappresentati dalla giovane età (<50 aa) dalle dimensioni del T >5 cm, dai sottotipi biomolecolari come triplo negativi ed HER2 positivi (72).

Le pazienti con presentazione clinica di neoplasia localmente avanzata all'esordio (T3-T4, N2-N3) e con linfonodi positivi alla DA eseguita dopo TSP, sono generalmente candidate anche alla RT estesa alle stazioni linfonodali (73-77), per l'elevato rischio di ricaduta locale (20%).

Le pazienti con sola BLS negativa dopo TSP sembrano a basso rischio di ripresa loco-regionale, se operate radicalmente e quindi non dovranno essere sottoposte a RT delle stazioni linfonodali (78-79). Tale affermazione non è unanimemente condivisa e alcuni autori considerano necessari ulteriori studi per stabilire definitivamente l'indicazione (o l'astensione) al trattamento radiante (80-81). Infatti i dati di letteratura relativi a pazienti con presentazione clinica cT1-2 cN0-1, cT3 cN0 (stadio clinico II), avviate a TSP, sono limitati e provengono da casistiche poco numerose e retrospettive. Queste pazienti con risposta patologica completa (ypN0) sembrano avere un rischio di recidiva locale a 8 anni inferiore al 10% e pertanto potrebbero non necessitare di RT adiuvante, né sulla parete toracica né sulle stazioni linfonodali. Ovviamente è indicata l'irradiazione del corpo mammario dopo chirurgia conservativa (82-84).

In pazienti con malattia aggressiva e/o refrattaria ai trattamenti ricevuti (scarsa risposta alla TSP), con stadio patologico ypT0-2, sia ypN1 (LRR 15%) che ypN2 (LRR>20%), la RT loco-regionale post-mastectomia o dopo ampia escissione/quadrantectomia dovrebbe essere considerata (parete e stazioni linfonodali), soprattutto in caso di ulteriori fattori di rischio quali la LVI, il G3, il nodal ratio elevato, l'età giovane (<40-45 anni). (85-87).

Qualora si ritenga opportuna una RT dopo DA dovrebbero essere irradiate le stazioni linfonodali di III e IV livello, come indicato da linee guida (5) e dati di letteratura (69). Viene considerata ma non è ritenuto standard terapeutico l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie interne dopo TSP, argomento in corso di discussione e senza un parere unanime.

L'indicazione alla RT dovrebbe essere decisa dopo adeguata discussione multidisciplinare condivisa con la paziente e dopo un'attenta valutazione del bilancio tra rischi e benefici.

“INDICAZIONI OPERATIVE”

MICRO E MACROMETASTASI E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

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

La microbiopsia del tumore primitivo è indicata per identificare l'invasione tumorale. L'associata valutazione dei parametri biologici tumorali trova precisa indicazione per programmare una TSP. La valutazione clinica, l'ecografia, integrata dall'esame citologico nei casi dubbi, rappresenta uno strumento obbligatorio, semplice ed economico di stadiazione pre-operatoria del cavo ascellare. E' indicata l'esecuzione di tale metodica in tutte le pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi, principalmente con lo scopo di selezionare e definire la chirurgia ascellare (biopsia del LS o DA).

2) Quale valutazione anatomo-patologica del LS

La scelta relativa alla tipologia di valutazione anatomo-patologica dipende dalle singole realtà. Si raccomanda l'esame completo del LS ad intervalli non superiori a 200 micron con due sezioni per ogni livello

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

I risultati del trial 23.01 indicano che le pazienti (quelle arruolate nel suddetto studio erano prevalentemente con neoplasie a basso rischio, sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia mammaria) con micrometastasi nel/i LS debba essere evitata senza avere un impatto negativo sulla sopravvivenza globale e libera da malattia. I dati disponibili rendono le conclusioni solide nelle pazienti candidate a chirurgia conservativa e radioterapia complementare (WBI), mentre gli scarsi dati disponibili sulle pazienti sottoposte a mastectomia rendono più debole l'applicazione di tale atteggiamento su larga scala in questa categoria.

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

I dati del trial ACOSOG Z011 suggeriscono che l'omissione della DA in pazienti con coinvolgimento linfonodale macro-metastatico limitato non si traduca in una peggiore sopravvivenza dopo un follow-up di 10 anni

Pertanto in pazienti con neoplasia T1-T2, sottoposte a chirurgia conservativa, WBI e trattamento medico sistemico, la DA potrebbe anche essere omessa in presenza di macro-metastasi limitata a 1-2 LNS. Studi in corso chiariranno ulteriormente questo dato.

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia, escluse dai criteri del trial ACOSOG Z0011, la DA è ancora considerata trattamento di prima scelta al di fuori di studi clinici controllati. Gli attuali trials in corso chiariranno se anche in questo setting di pazienti la DA potrà essere evitata.

5) Ruolo dei fattori biologici

I fattori biologici sono elemento fondamentale per definire le indicazioni al trattamento sistemico e alla RT delle stazioni linfonodali dopo DA poiché diversi studi, già menzionati, dimostrano una correlazione fra la presenza di fattori biologicamente sfavorevoli e il rischio di ricaduta loco-regionale. Pertanto non possono essere trascurati nella pianificazione di un trattamento loco-regionale e nella decisione di intraprendere una TSP.

Per definire l'impatto di tali fattori sulla strategia di trattamento dei distretti linfonodali ascellari si rimanda al paragrafo *CHIRURGIA O RADIOTERAPIA*

6) Nomogrammi: quale rilevanza

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

Tuttavia, oltre ai fattori biologici di rischio, informazioni quali dimensione del tumore primitivo, numero di LS positivi, tipo di metastasi del LS, estensione extracapsulare dovrebbero singolarmente, o nel loro insieme, essere presi in considerazione nell'ambito del processo decisionale del percorso diagnostico-terapeutico.

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA?

L'introduzione della biopsia del BLS con le implicazioni che ne conseguono e l'efficacia dei trattamenti sistemici oggi disponibili, con la possibilità di ottenere un elevato numero di risposte complete anche nelle forme avanzate, portano ad una rivalutazione delle indicazioni alla radioterapia.

Il miglioramento delle tecniche di pianificazione e somministrazione del trattamento radiante, oggi disponibili, possono condurre ad un più accurato trattamento dei volumi mammari e linfonodali.

1) Quali linfonodi asportare nella DA

In pazienti non candidate a TSP la DA (1-2 livello, estesa al terzo livello se necessario) è raccomandata in presenza di accertato interessamento clinico e strumentale dei linfonodi ascellari all'esordio.

2) Quali linfonodi irradiare e quale tecnica di irradiazione

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

I dati desumibili dallo studio AMAROS hanno evidenziato un basso numero di recidive ascellari in entrambi i bracci dopo BLS positivo (linfadenectomia vs radioterapia I° e II° livello) rendendo però il confronto statisticamente poco significativo per la rarità degli eventi. Tuttavia, con sostanziale parità di risultati sui principali outcomes, viene segnalata la minore incidenza di linfedema per quanto riguarda la radioterapia

I volumi del trattamento radiante dipendono dalla estensione delle procedure chirurgiche:

- se la-BLS documenta micro o macrometastasi, in assenza di fattori clinici/biologici di rischio, è possibile considerare l'omissione della DA e la paziente è candidata a radioterapia sulla sola mammella (non è necessario irradiare le stazioni linfonodali ascellari).
- se la BLS documenta micro o macrometastasi, in presenza di fattori clinici/biologici sfavorevoli, l'irradiazione linfonodale del I e II livello ascellare potrebbe sostituire la DA.
- Se la DA evidenzia 1-3 linfonodi positivi, in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, è indicata la radioterapia delle stazioni linfonodali non asportate (III° livello e sopraclaverari) con inserimento della catena mammaria interna ove si ritenga opportuno
- se la DA evidenzia linfonodi positivi >3 si dovrebbe proporre l'irradiazione delle stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente, per ridurre il rischio di ricaduta locoregionale

Qualora sia indicato irradiare le stazioni linfonodali sussiste l'indicazione al trattamento concomitante della parete toracica/mammella anche in caso di chirurgia adeguata.

La tecnica di irradiazione deve essere pianificata sulla base di immagini CT, con definizione dei volumi da trattare e studio dosimetrico con Treatment Planning System (TPS) dedicato, rispettando le indicazioni condivise per ottimizzare l'irradiazione e risparmiare gli organi sani.

3) Effetti collaterali (da chirurgia e radioterapia)-e correlazione con la terapia sistemica

Al momento attuale, grazie all'ottimizzazione della chirurgia e delle tecniche e procedure della radioterapia e alle maggiori conoscenze sulla corretta integrazione con le terapie sistemiche, la frequenza e gravità degli effetti collaterali nel trattamento della mammella e dei distretti linfonodali si è fortemente ridotta e la loro gestione è affidata alla specifica competenza degli specialisti.

TSP E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

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

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

La valutazione dei parametri biologici è raccomandata.

2) Valutazione del LS PRIMA O DOPO l'inizio della TSP

In una paziente candidata a TSP, con cavo ascellare clinicamente negativo all'esordio o con linfonodo positivo, ma con downstaging indotto dalla terapia (palpazione e ultrasonografia con citologia negativa di linfonodi sospetti), la biopsia del LS è da eseguire durante l'intervento programmato sul tumore alla conclusione della chemioterapia.

La biopsia del LS dopo TSP deve essere eseguita da chirurghi dedicati ed in Centri con esperienza

specificata e con un'elevata attitudine a TSP.

3) *Trattamento chirurgico dell'ascella*

In pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi alla stadiazione iniziale che abbiano ottenuto una negativizzazione clinica ed ecografica dei suddetti a seguito di TSP, può essere utilizzata la sola biopsia del LS .

Al momento attuale tuttavia non è considerata pratica standard, per il rischio di falsi negativi ed è utilizzabile solo in Centri con elevata esperienza. Il tasso di falsi negativi si riduce a valori < al 10% (paragonabile quindi alla chirurgia upfront) asportando tre linfonodi sentinella, utilizzando un doppio tracciante e, se possibile, marcando il linfonodo biopsato prima dell'inizio della TSP.

4) *Quali pazienti candidare alla radioterapia, dopo TSP, quali sedi trattare e con quale tecnica*

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

Sarebbe auspicabile una valutazione clinica condivisa delle singole pazienti all'avvio del percorso diagnostico-terapeutico.

Nelle pazienti con carcinoma mammario senza interessamento linfonodale all'esordio, confermata dalla BLS negativa dopo TSP, non si ritiene opportuna l'irradiazione delle stazioni linfonodali per il basso rischio di recidiva

Nelle pazienti con carcinoma mammario con interessamento linfonodale all'esordio con risposta completa patologica dopo TSP, dimostrata dalla BLS negativa l'irradiazione delle stazioni linfonodali non dovrebbe essere eseguita.

CONCLUSIONI DEL DOCUMENTO

Dal confronto fra i membri del panel e dall'analisi delle più recenti linee guida e documenti di riferimento emerge che oggi si tende ad un trattamento meno aggressivo anche a livello ascellare (88).

La strategia terapeutica globale deve essere definita valutando la situazione clinica, istologica, di risposta alla TSP nonché tutti i fattori prognostici e predittivi relativi ad ogni singola paziente.

Si raccomanda, pertanto, la discussione multidisciplinare da parte del core-team di ogni caso, prima e dopo la terapia, considerando attentamente i dati disponibili dalla letteratura e condividendo la scelta con la paziente, dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici dei singoli trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al.: Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP-B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010, 11(10): 927-933
2. Giuliano A, Ballman KV, McCall L et al, Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial, *JAMA*. 2017; 318(10), 918–926),
3. Galimberti V, Cole B V, Zurrada S et al.: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305
4. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al.: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10
5. Ciabattoni A, Fozza A, Daidone A et al. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella 2019. GRUPPO DI COORDINAMENTO AIRO MAMMELLA triennio 2017-2019. www.radioterapiaitalia.it).
6. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
7. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-years recurrence and 20-year breast cancer mortality: Metanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-35
8. Zeidan YH, Habib JG, Ameye L et al. Postmastectomy Radiation Therapy in Women with T1-T2 Tumors and 1 to 3 Positive Lymph Nodes: Analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101(2):316-324
9. Headon H, Kasem A, Almukbel R, et al. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: A systematic review and meta-analysis of the current literature. *Mol Clin Oncol*, 2016; 5:429-436).
10. Houssami N, Ciatto S, Turner R, et al.: Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer. Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*, 2011; 254: 243-251
11. Galimberti V, Cole BF, Viale G et al, Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385-1393).
12. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al.: Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012; 255(1): 109-115

13. Van la Parra RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, et al.: Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5):1128-1135
14. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al.: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international Expert Consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-47
15. Yates L, Kirby A, Crichton S et al.: Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012; Vol. 82, N.5: 2093–2103
16. Biancosino A, Bremer M, Karstens JH, et al.: Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1–3 positive axillary lymph nodes. *Strahlenther Onkol* 2012 ; 188: 417–423
17. Hamamoto Y, Ohsumi S, Aogi K et al.: Are there high-risk subgroups for isolated locoregional failure in patients who had T1/2 breast cancer with one to three positive lymph nodes and received mastectomy without radiotherapy? *Breast Cancer*. 2014 Mar;21(2): 177-82
18. Tendulkar R, Rehman S, Shukla ME et al.: Impact of Postmastectomy Radiation on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Lymph Nodes Treated With Modern Systemic Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; Vol. 83, N. 5: E577ee581
19. Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G et al.: High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3083-92
20. Overgard M, Nielsen HM, Overgard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 B&C randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-253
21. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al.: Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-Year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126
22. Whelan TJ, Olivetto I, Parulekar WR et al.: Regional node irradiation in Early-Stage Breast Cancer *N Engl J Med* 2015;373(4):307-16
23. Lupe K, Truong PT, Alexander C et al.: Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):e681-8
24. Zhu L, Jin L, Li S et al.: Which nomogram is best for predicting non sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A metanalysis. *Breast Canc Res Treat*, 2013; 137:783-785
25. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C et al , Proceedings 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. *Cancer Res* 2019;79(4suppl) Abstract GS4-01
26. Savolt A, Pèley G, Polgàr C et al, Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of The Axilla-Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non inferiority trial. *Eur J surg Oncol* 2017 ; 43(4).672-679
27. White J, Tai A, Arthur D, et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. RTOG Radiation Therapy Oncology Group Web site. <http://www.rtog.org>

/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx

28. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncologica Early Online*;2013: 1-8
29. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L: Sequelae following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Nov; 6 (11): 1629-38
30. Freeman SR, Washington SJ, Pritchard T et al.: Long term results of a randomized prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve. *Eur J Surg Oncol* 2003 April; 29 (3): 213-5
31. Torresan RZ, Cabello C, Conde DM, Brenelli HB: Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer. *Breast J* 2003 Sep; 9 (5):389-92
32. Soares EW, Nagai HM, Bredt LC et al.: Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World Surg Oncol* 2014 Mar 27; 12:67
33. Di Sipio T, Rye S, Newman B, Hayes S: Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013 Maggio; 14(6): 500-15
34. Fu MR: Breast cancer-related lymphedema: symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol* 2014 Agosto 10; 5 (3): 241-7
35. Swenson KK, Nissen Mj, Ceronsky C et al.: Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002 Ottobre; 9 (8): 745-53
36. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.*2003 Agosto 7; 349(6): 546- 53
37. Wernicke AG, Shamis M, Sidhu KK et al.: Complications rates in patients with negative axillary nodes 10 years after local breast radiotherapy after either sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Am J Clin Oncol* 2013 Febbraio; 36 (1): 12-9
38. Chung Y, Yoon HI, Kim YB, et al.: Radiation pneumonitis in breast cancer patients who received radiotherapy using the partially wide tangent technique after breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012;15:337-343
39. Lauridsen MC, Overgaard M, Overgaard J, et al.: Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47: 569-575
40. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al.: Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5220-5226
41. Weber WP, Barry M, Stempel MM, et al.: A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen, section and completion axillary dissection for breast cancer. Are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012;19: 225-232
42. Shah C, Wilkinson JB, Baschnagel A et al.: Factors associated with the development of breast cancer-related lymphedema after whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):1095-100
43. Meattini I, Guenzi M, Fozza A et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer*, 2017; 24:52- 62).

44. Courtier N, Gambling T, Enright S et al. Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer*. 2013; 21:173-81.
45. Mc Gale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35.000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011; 100,167-175;
46. Veas H, Bigler R, Bieri S et al. Assessment of cardiac exposure in left tangential breast irradiation. *Cancér Radiothér* 2011; 15:670-674.
47. Husam Abdel-Qadir, Peter C. Austin, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer *JAMA Cardiol*. 2017; 2(1):88-93
48. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al, Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 suppl 7:vii 155-66
49. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 35:893-911,2017.
50. McDuff SGR, Mina AI, Brunelle CL et al, Timing of lymphedema after treatment for breast cancer: when are patients most at risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(1):62-70
51. Petrek JA, Senie RT, Peters M et al Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92:1368-1377.
52. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al.: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303– 2312
53. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, et al.: Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: Results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13: 1434–1442
54. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425-1433.
55. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano Ms et al, Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med* 2019;380(7): 617-628
56. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S et al , Adjuvant capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy, *N Engl J Med* 2017;376(22): 2147-2159
57. Slamon D, Eierman W, Robert N et al, *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83
58. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P et al, Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer :five year follow up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment , *Eur J Surg Oncol* ,2016;42(3):361-368
59. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al, Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-negative breast cancer : the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial , *JAMA* 2013; 310(14):1455-61
60. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2011;10.1002/cncr.26102.
61. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al.: Patient-reported outcomes in sentinel node negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant. Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929–36

62. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al.: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-2493
63. Dominici LS, Negron Gonzales VM, Buzdar AU et al.: Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 15; 116(12):2884-9, 2010
64. Xing Y, Foy M, Cox DD et al, Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer *Br J Surg* 2006;17:148-149
65. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy -Systematic review and meta-analysis *Acad Radiol* 2009;19:551-563
66. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al, Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study *Lancet Oncol* 2013; 14 (7):609-618
67. Boileau JF, Poirier B, Basik M et al Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer : the SN FNAC study, *J Clin Oncol*, 2015;33(3):258-264
68. Boughey JC, Suman VJ et al.: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-61
69. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al.: Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30:3960-3966
70. Mamounas EP, Bandos H, White JR et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence free interval (IBCRFI) in patients (pts) with positive axillary (Pax) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (15_suppl):TPS601-TPS601
71. (H. Bonnefoi, S. Litière, M. Piccart et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014; 25:1128–1136.
72. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C. et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *Eur J Cancer*. 2017; 79:226-234.
73. Allis S, Reali A, Mortellaro G: Should radiotherapy after primary systemic therapy be administered with the same recommendations made for operable breast cancer patients who receive surgery as first treatment? A critical review. *Tumori* 2012.98(5):543-9
74. Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al.: Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 1;62(2):351-7
75. McGuire S E, Gonzalez-Angulo A M, Huang E H et al.: Postmastectomy radiation improves the

- outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004-1009
76. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA et al.: Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3):782-7
77. Hoffman KE, Mittendorf EA, Buchholz TA: Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol* 2012; 13:270–76
78. Daveau C, Stevens D, Brain E et al.: Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2):337-42
79. Bae SH, Park W, Huh SJ et al.: Radiation Treatment in Pathologic N0-N1 Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery for Locally Advanced Breast Cancer *J Breast Cancer* 2012; 15(3): 329-336
80. Kaufmann M, Karn T, Ruckhäberle.: Controversies concerning the use of neoadjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *World J Surg* 2012; .36(7):1480-5
81. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A et al.: Radiotherapy of invasive breast cancer: French national guidelines. *Cancer Radiother* 2012 ; 16(5-6):503-13
82. Garg AK, Strom EA, McNeese MD et al.: T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;59(1):138-45, 2004
83. Garg AK, Oswald MJ, Huang E et al.: Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1478-1483
84. Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al.: Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008; 26: 791-797
85. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al.: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229
86. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al.: Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000 18: 2817-2827
87. Rech A, Gray R, Davidson NE et al.: Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700
88. Yan M, Ahmed Abdi M, Falkson C Axillary Management in Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review of the Key Trials *Clinical Breast Cancer*, Vol. 18, No. 6, 1251-9 2018).