



2020

# Focus on Senonetwork

## TRATTAMENTO DOPO CHEMIOTERAPIA PRIMARIA O NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (NAC)

DOCUMENTO PUBBLICATO NEL 2017 – AGGIORNATO NEL 2020

### AUTORI

#### **Coordinatore**

Alfonso Frigerio, Radiologia

#### **Responsabili Scientifici**

S. De Fazio, Chirurgia

D. Terribile, Chirurgia

#### **Gruppo di lavoro**

**Chirurgia:** L. Fortunato, M. P. Mano, C. Tinterri

**Radiologia:** L. Martincich

**Anatomia patologica:** C. Marchiò, F. Pietribiasi, D. Santini

**Oncologia medica:** M. Airoidi, L. Del Mastro, M. Donadio, F. Puglisi

**Radioterapia:** A. Ciabattoni, L. Marino, L. Nardone

#### **Revisione a cura di**

R. Murgo, Chirurgia

## MODALITÀ DI LAVORO

Gli appartenenti al gruppo sono stati identificati e invitati a partecipare sulla base di una loro disponibilità e riconosciuta esperienza dal coordinamento di Senonetwork.

Gli specialisti hanno provveduto a identificare e valutare la letteratura di maggior rilievo sull'argomento in rapporto alle singole specialità.

Ogni sottogruppo di specialisti di settore ha elaborato un testo in relazione alla letteratura valutata e, dopo discussione collegiale, si è concordato di formulare un decalogo di rapida consultazione sui punti salienti, presentato in occasione di una riunione plenaria di Senonetwork. Prima dell'elaborazione del testo conclusivo sulle basi di questo "decalogo" è avvenuta una discussione tra i vari componenti ai fini di una condivisione delle principali indicazioni.

È stato elaborato poi un testo con una condivisione della stesura finale da parte dei collaboratori che hanno partecipato ai lavori. In occasione della **versione 2020**, attraverso le medesime modalità di suddivisione per sottogruppo, si è provveduto a una revisione e aggiornamento dei punti del decalogo e delle voci bibliografiche connesse.

La Chemioterapia Primaria o Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) si è velocemente e progressivamente diffusa negli ultimi anni, ha ottenuto il consenso della comunità scientifica e riveste un ruolo consolidato nel management del tumore della mammella [1]. Viene utilizzata oggi in oltre il 10% delle donne con cancro della mammella a scopo sia citoriduttivo, sia curativo [2]. Tale approccio consente una valutazione "in vivo" della sensibilità al trattamento attuato, favorendo la conoscenza scientifica su biologia, prognosi e trattamenti oltre a rappresentare un'ottima piattaforma per lo studio di nuovi farmaci e biomarcatori [3].

Permette inoltre una migliore attuazione della fase chirurgica e costituisce un ottimo modello di fruttuosa collaborazione multispecialistica.

Le pazienti candidate a Chemioterapia Primaria rappresentano tuttavia un gruppo eterogeneo e pertanto differenti sono i risultati in termini di conversione in operabilità, conservazione del seno, omissione della dissezione ascellare, percentuale di risposta completa. Ciò è in rapporto anche ai diversi schemi terapeutici somministrati e alla sensibilità della malattia [4]–[9].

Nelle donne con tumore mammario operabile alla diagnosi, uno degli obiettivi principali di questo approccio è raggiungere la Risposta Patologica Completa (pCR), unico elemento sinora associato ad un aumento della sopravvivenza e del tempo libero da malattia [10]–[12]. Candidati ideali a tal fine risultano essere alcuni tipi di tumori quali i tripli negativi, gli Her2 positivi e, in grado minore, i Luminal B ad alto indice proliferativo/PGR negativi. Non altrettanto evidente sembra essere la correlazione tra Risposta Completa e sopravvivenza nelle pazienti Luminal A e in quelle ER+/Her2+ [11], [13]–[16].

Una finalità della NAC è comunque la riduzione della massa tumorale al fine di diminuire l'aggressività dell'intervento chirurgico a livello mammario e ascellare, come convertire la mastectomia programmata alla diagnosi in un intervento conservativo con ottimale risultato estetico, oppure effettuare la sola biopsia del linfonodo sentinella in luogo di una linfadenectomia ascellare radicale [17], [18].

Donne con neoplasie non candidabili alla conservazione mammaria (ad esempio con malattia multicentrica) ma con sottotipi molto responsivi alla NAC, possono essere considerate idonee per tale approccio per usufruire di mastectomie conservative con ricostruzione immediata (Skin o Nipple Sparing Mastectomy) [19].

L'anticipazione della terapia sistemica in sottogruppi bio-patologici più aggressivi può essere

talora consigliabile in confronto ad un ritardo nell'attuazione di terapie adiuvanti a causa di possibili complicanze post interventi ricostruttivi complessi.

Inoltre, l'attuazione della chemioterapia di prima istanza (trattandosi spesso di pazienti giovani e/o con tumori triplo negativi) può più agevolmente consentire di disporre dell'esito del test genetico e la ponderazione della scelta chirurgica da parte della paziente [3], [20].

Infine, nelle pazienti con malattia localmente avanzata inoperabile, unica categoria cui inizialmente era riservato questo approccio, lo scopo della NAC è rendere possibile l'opzione chirurgica.

Numerose sono le problematiche che i differenti componenti del team multidisciplinare si trovano a dover affrontare e, per questo motivo, si è pensato di mettere a fuoco un percorso comportamentale sulla base delle attuali evidenze di letteratura e documenti di consenso e/o linee guida di società specialistiche.

## Punto 1

**Nessun caso di chemioterapia primaria dovrebbe essere intrapreso senza una formale discussione e approvazione all'interno del Meeting Multidisciplinare di un Centro di Senologia.**

L'indicazione ad un trattamento chemioterapico primario scaturisce dalla imprescindibile discussione del caso nel team multidisciplinare.

All'interno del team vi deve essere una consolidata collaborazione tra tutti gli specialisti coinvolti nel processo decisionale volta alla miglior definizione dell'iter terapeutico del caso.

Fondamentale è l'interazione con i radiologi, per l'analisi iconografica della fase diagnostica, per le modalità di localizzazione dell'area tumorale e del cavo ascellare e per la definizione della risposta a livello mammario e ascellare. Una valutazione parziale o non accurata, soprattutto a livello dello status ascellare, potrebbe indurre a un sovratrattamento chirurgico e/o post-chirurgico o viceversa a un sottotrattamento [21]. A questo riguardo è preferibile escludere le pazienti con difficile definizione dell'estensione e della misurabilità della lesione [3].

Importante è la partecipazione dei radioterapisti anche nella fase decisionale pre-NAC per una co-valutazione dell'imaging e il successivo confronto con l'esito post-NAC e post-chirurgico per una corretta definizione dell'eventuale trattamento adiuvante radiante.

L'equipe chirurgica che si accinge a trattare donne candidate ad una Chemioterapia Primaria deve avere esperienza di trattamenti chirurgici complessi come quelli oncoplastici o come le mastectomie conservative con ricostruzione o lavorare in stretta collaborazione con i chirurghi plastici.

È inoltre opportuno prevedere, di routine, la presenza ed il supporto dello psico-oncologo, per valutare l'effettiva compliance della paziente ad un trattamento che pospone l'approccio chirurgico e prevede la convivenza con il tumore per un certo numero di mesi prima dell'exeresi. Soprattutto in questo contesto è essenziale che vengano considerati, monitorati e documentati i principali parametri di distress in termini di livello e natura, sia alla diagnosi, sia durante il percorso terapeutico. Pazienti, famiglie e squadra terapeutica devono essere informati che il trattamento del distress è parte integrante della globalità delle cure [3], [22].

Infine, come elemento non trascurabile nell'ottica di un moderno approccio orientato alla paziente più che alla malattia, appare auspicabile un inquadramento adeguato degli aspetti nutrizionali, metabolici e costituzionali della paziente da sottoporre a NAC, per poter offrire un intervento parallelo di modificazione degli stili di vita, molto utile in questa fase di trattamento. I dati della letteratura in termini di ricerca di base e di ricerca clinica sono oramai numerosi. Alcuni

mostrano che una restrizione calorica proteico-glucidica associata ad attività posturale e di resistenza possono aumentare l'efficacia delle terapie e diminuirne la tossicità. Per questo motivo è importante proporre un piano alimentare e di attività fisica soprattutto a pazienti ad alto rischio metabolico, ad es con rapporto girovita/statura superiore a 0.50 (indice più affidabile rispetto al consueto BMI) [23]–[28].

## **Punto 2**

### **Una consulenza pre-trattamento per la conservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le donne in età fertile**

Il trattamento per la preservazione della funzionalità ovarica va discusso con tutte le pazienti prima dell'inizio della chemioterapia. Le diverse opzioni sono prese in considerazione in base alle caratteristiche e al desiderio della paziente [29]–[32].

Per evitare ritardi terapeutici nell'inizio della NAC, mantenere la massima efficacia e garantire alle pazienti la necessaria competenza specialistica, è indispensabile disporre di un percorso specifico finalizzato, eventualmente anche in un'ottica regionale o multi-istituzionale.

## **Punto 3**

### **Una stadiazione pre-trattamento (con TC total body e scintigrafia ossea) è sempre da attuare nei casi giudicati ad alto rischio in base ai parametri clinici, biologici e radiologici (tripli negativi, HER2+)**

Riteniamo ragionevole proporre questo schema più ampio, sebbene le LG AIOM suggeriscano la stadiazione solo nei casi in stadio III, di carcinoma infiammatorio o nei casi con sintomi sospetti per metastasi a distanza.

La PET non è considerabile come metodica standard. Pur non essendo ancora disponibili studi ampi e multicentrici per definire quali sottogruppi di pazienti (stadio IIA, IIB, III) beneficino di tale metodica, la PET può essere considerata utile nel carcinoma infiammatorio, nei casi dubbi alla TC total body e nei casi giudicati ad alto rischio di metastasi.

La PET/CT può essere inoltre utile nell'identificare localizzazioni linfonodali loco-regionali sospette non altrimenti evidenziate. In un recente studio, la PET ha mostrato utilità in pazienti allo stadio clinico IIB (T2N1 o T3N0), evidenziando nel 10-15% presenza di metastasi sistemiche o una malattia N3 [33].

## **Punto 4**

### **Il Centro di Senologia che prende in carico la paziente deve effettuare una revisione del materiale cito-istologico, se eseguito altrove.**

### **Il campionamento micro-istologico pre-trattamento deve essere adeguatamente rappresentativo della lesione/lesioni.**

È indispensabile disporre di un campionamento adeguato in termini qualitativi e quantitativi ai fini di una corretta definizione e refertazione delle caratteristiche bio-patologiche e morfologiche

della neoplasia.

Ai fini di ottenere referti uniformi, il gruppo di lavoro dei patologi ha ritenuto opportuno riferirsi al documento approvato dal Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPaM) 2015-2016 [34] del quale si riportano di seguito i punti pertinenti al tema trattato.

Requisiti della Refertazione su Core Biopsy prima del Trattamento Neoadiuvante:

1. Il Patologo deve disporre di notizie cliniche e precise riguardo alla sede e alle dimensioni della lesione/i accompagnate dagli esami strumentali (Mx, Eco, RM).
2. È necessario che vi sia almeno un frustolo/cm di tumore e in caso di tumori > 2 cm i prelievi vanno eseguiti in aree diverse del tumore: se il trattamento viene deciso dopo l'esito istologico della core biopsy e si ha a disposizione un solo frustolo, ripetere i prelievi prima del trattamento, per avere più materiale a disposizione (i motivi sono riconducibili alla eterogeneità della lesione e al fatto che, in caso di risposta patologica completa, la core biopsy rimane l'unico materiale che si ha a disposizione)
3. I frustoli vanno fissati immediatamente in formalina neutra tamponata per un tempo non inferiore alle 6 ore e non superiore alle 48. Dopo i prelievi, l'area tumorale va marcata con due reperi in corrispondenza del diametro maggiore): in caso di tumori multipli, se possibile, marcare ogni focolaio quando > 1 cm. Va inoltre posizionata una clip intra-tumorale.

La diagnosi su core-biopsy deve comprendere:

1. Numero di frustoli diagnostici
2. Istotipo (secondo classificazione WHO 2019) [35]
3. Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare)
4. Cellularità (espressa come percentuale di area occupata dal carcinoma invasivo: utile per la valutazione di eventuale residuo tumorale)
5. Presenza o assenza di invasione vascolare, se valutabile
6. Necrosi, se presente
7. Presenza di carcinoma in situ
8. Infiltrato linfocitario stromale (TILs) espresso in percentuale rispetto alle cellule stromali complessive intra-tumorali [36] nei TN e HER2 (opzionale negli altri casi)
9. ER, PgR, Ki-67 ed HER2
10. In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica.

## Punto 5

**È necessario disporre di una adeguata documentazione radiologica che deve comprendere: Mammografia, Ecografia e RM sia pre- , sia post-trattamento.**

**È necessario eseguire un'adeguata valutazione del cavo ascellare (Ecografia ed eventuale agoaspirato/agobiopsia in caso di sospetto)**

Nella valutazione della risposta tumorale in caso di chemioterapia primaria, l'imaging riveste un

ruolo fondamentale in quanto deve fornire una precisa stadiazione loco-regionale di malattia prima del trattamento e un'altrettanta accurata valutazione della risposta al termine del trattamento.

L'imaging pre-trattamento deve includere esame mammografico ed ecografico comprensivo della valutazione ascellare. L'indagine RM risulta più indicata nel valutare la risposta tumorale in caso di lesioni HER2-positivo e triplo negativo. Data la sua alta affidabilità nel bilancio di estensione e la sua capacità nel rilevare dati indicativi di attività della lesione, si propone di considerare l'impiego della RM, laddove possibile, per tutti i casi di NAC.

Qualora la squadra multidisciplinare abbia dato indicazione all'RM, tale indagine deve essere eseguita prima e dopo trattamento con tecnologia allo stato dell'arte e con i requisiti riportati in letteratura [37]–[40].

La valutazione accurata del cavo ascellare, clinica e strumentale è di fondamentale importanza [41] e deve comprendere l'accertamento cito/istologico di ogni linfonodo ascellare con aspetto che suggerisca l'interessamento metastatico. L'inquadramento come cN0 o come cN1 cN2 (provati microscopicamente) ha infatti dei risvolti importanti a livello chirurgico, come ad esempio la questione aperta sulla dissezione ascellare nei casi inizialmente cN1 e ancor più cN2 che si sono negativizzati con la NAC. Altrettanto l'indicazione al trattamento radiante, come riportato nel Punto 10 di questo documento, si basa anche sullo status ascellare pre-NAC minuziosamente valutato e documentato.

L'imaging completo pre-NAC deve essere disponibile in tutte le fasi di discussione multidisciplinare e impostazione dei trattamenti.

L'esecuzione della biopsia del sentinella pre-trattamento rispondeva alla finalità di stadiazione più precisa possibile dello stato linfonodale pre-NAC e per questo motivo è stata inizialmente adottata nel contesto delle procedure pre-trattamento. Tuttavia, una valutazione complessiva di vantaggi e svantaggi ha modificato questo atteggiamento [42], [43]. Attualmente l'orientamento sul tempo di effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella si è decisamente spostato sulla fase post-NAC. La biopsia del linfonodo sentinella è praticabile preferenzialmente dopo la NAC in quanto, secondo quanto riportato anche dalle LG AIOM [44]:

- la paziente in tal modo risparmia una procedura e ottimizza il tempo di inizio delle terapie;
- la risposta alla terapia è più appropriatamente valutata, specie in caso di risposta patologica completa;
- il 20-40% delle pazienti con metastasi linfonodali possono presentare una negativizzazione ascellare e risparmiare potenzialmente un intervento di svuotamento ascellare.

## Punto 6

**La lesione/i deve essere sempre reperita prima del trattamento con adeguata documentazione fotografica, con disegno della proiezione cutanea e/o tatuaggio cutaneo/posizionamento di clip metallica amagnetica al centro della lesione (anche su lesioni satelliti), a secondo dell'esperienza del singolo Centro.**

**È consigliabile la marcatura del linfonodo metastatico pre-NAC e un suo reperimento pre-operatorio post-NAC.**

Il continuo miglioramento dell'efficacia dei farmaci chemioterapici classici e l'introduzione di terapie target hanno significativamente incrementato il tasso di pCR; pertanto, il reperimento pre-trattamento della neoplasia appare raccomandato in quanto il downstaging chemio-indotto

potrebbe rendere non più identificabile la sede della pregressa neoplasia ed è da eseguirsi routinariamente nei soggetti con lesione avanzata unifocale o multifocale alla diagnosi [45], [46]. Non vi è univocità in letteratura a riguardo della tipologia dei materiali in termini di reperimento pre-NAC. Le clip amagnetiche radio-opache/ecovisibili o marcate con tracciante radioattivo, sono quelle più utilizzate nella pratica clinica, mostrando buoni e sovrapponibili risultati in termini di bilancio tra volume esciso e radicalità dell'intervento [47].

Indipendentemente dalla scelta della tipologia di reperimento, appare fondamentale l'esecuzione di una mammografia di controllo post-localizzazione ed il controllo radiologico del pezzo operatorio all'atto chirurgico.

Il reperimento pre-trattamento potrebbe invece essere omesso nel caso in cui la lesione neoplastica mostri nel suo contesto microcalcificazioni mammografiche, che costituiscono esse stesse un repere poco soggetto a mutamento.

La possibilità di risposta completa anche a livello dei linfonodi ascellari, con attuazione della biopsia del linfonodo sentinella invece della dissezione ascellare in prima battuta, rende necessaria una identificazione del linfonodo originariamente metastatico.

A questo fine si rende consigliabile la marcatura del linfonodo ascellare metastatico pre-NAC, generalmente con clip [48]. In letteratura sono riportate anche esperienze che prevedono l'utilizzo di semi di iodio radio-marcato (MARI procedure) o di polvere di carbone con buoni risultati in termini di riduzione dei falsi negativi.

Questa procedura, associata ad ulteriore marcatura pre-intervento, permette una migliore identificazione del vero linfonodo sentinella con riduzione dei falsi negativi (fino a 1.4%) e quindi una migliore affidabilità della procedura della biopsia del linfonodo sentinella post-NAC [49]. Sono state proposte differenti modalità di reperimento del linfonodo marcato pre-NAC, ad esempio in fase pre-operatoria con posizionamento di filo metallico o di clip magnetica con identificazione intra-operatoria con apposita sonda, impiego di metodica tipo ROLL o anche in fase intra-operatoria con ricerca della clip tramite ecografia. Al fine di ottimizzare costi e risultati sono stati realizzati e/o sono in corso soprattutto in Europa numerosi studi tra i quali i trial ILINA, RISAS, GANEA-3, Pre-ATNEC, SENTA, Tattoo study per definire la migliore metodica [50]–[56].

## **Punto 7**

**La valutazione clinica deve essere effettuata ad ogni ciclo, per poter cogliere l'eventuale progressione e anticipare la revisione multidisciplinare.**

**A metà percorso è consigliabile associare alla valutazione clinica chirurgico-oncologica anche quella radiologica.**

**A fine percorso è da prevedere la rivalutazione clinico–strumentale con nuova discussione del caso nella riunione multidisciplinare per la definizione del trattamento loco-regionale.**

Nel corso del trattamento farmacologico l'oncologo deve rilevare, oltre ad eventuali tossicità, anche l'andamento locale mediante un accurato esame obiettivo.

Al di fuori di studi clinici, nella pratica corrente, la valutazione strumentale in corso di trattamento deve considerare in primis l'ecografia e, se necessario, una RM soprattutto nei casi di apparente scarsa/nulla risposta al trattamento. In relazione al deposito di gadolinio a livello cerebrale, l'indicazione ad un'indagine RM in corso di trattamento neoadiuvante deve essere

giustificata in termini di beneficio clinico-terapeutico (ad esempio, nei casi di apparente scarsa/nulla risposta al trattamento, in quanto eventuali fenomeni necrotico-colliquativi potrebbero inficiare la sola valutazione clinica) [57].

Al termine della chemioterapia, ripetuti gli esami radiologici eseguiti inizialmente (eco/mammo/±RM), si deve procedere alla valutazione collegiale del successivo iter terapeutico ai fini di ottimizzare la programmazione e la tempistica degli ulteriori interventi terapeutici.

Ad oggi non esiste una univoca standardizzazione delle metodiche di imaging nella valutazione della risposta tumorale alla NAC.

Nel valutare la risposta al termine del trattamento, l'accuratezza della mammografia risulta non ottimale, con valori pari al 50%, sia nella valutazione dell'estensione del residuo di malattia, sia nella identificazione della pCR [58]. Pertanto, le metodiche più indicate risultano l'ecografia e la RM. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia nell'identificare e quantificare il residuo tumorale post-trattamento varia in letteratura tra il 43% e l'82% [58], [59]. La metodica risulta in generale meno attendibile nelle misurazioni di tumori multicentrici e/o con morfologia irregolare e/o con componente infiammatoria associata e/o con significativo sbarramento del fascio ultrasonoro o in caso di frammentazione della massa tumorale al termine del trattamento. Per contro, l'ecografia rappresenta la metodica migliore nel valutare la risposta linfonodale al trattamento neoadiuvante. In particolare, l'esecuzione sistematica dell'ecografia ascellare (ed eventuale prelievo) al termine del trattamento primario consente di ridurre il tasso di falsi negativi della biopsia del linfonodo sentinella dal 12% all'8% [49], [60].

La Risonanza Magnetica dinamica è una metodica radiologica in grado di fornire parametri morfofunzionali che riflettono le caratteristiche biologiche delle lesioni tumorali. Le variazioni di tali parametri al termine della NAC costituiscono valutazione indiretta dell'efficacia della terapia primaria. È stato infatti ampiamente dimostrato che l'accuratezza della RM risulta migliore rispetto a quella della mammografia e della ecografia, sia nella identificazione della pCR (88%), sia nella valutazione della estensione del residuo di malattia al termine del trattamento (coefficiente di correlazione con l'analisi istopatologica pari a 0.7%) [61]–[63].

Nel classificare la risposta radiologica completa mediante RM, la presenza di tenue "enhancement" residuo nella sede della pregressa neoplasia, rappresenta la scelta più vantaggiosa in termini di bilancio fra sensibilità e specificità [62]; questo anche con persistenza di microcalcificazioni mammografiche associate alla lesione primaria pre-trattamento [64].

In termini di affidabilità nel valutare la risposta tumorale al termine del trattamento, l'RM risulta meno accurata (anche se comunque migliore rispetto all'imaging convenzionale) in caso di frammentazione della massa tumorale ed in caso di lesioni luminali. Viceversa, la RM presenta ottima accuratezza quando la lesione va incontro a riduzione concentrica ("shrinkage") e in caso di neoplasia con stato recettoriale estrogenico negativo e con quadro immuno-istochimico di tipo HER2 o Triplo negativo.

Indipendentemente dalla metodica radiologica utilizzata, nel quantificare l'entità della risposta tumorale al termine della NAC (estensione del residuo tumorale) devono essere utilizzati criteri unidimensionali (RECIST) o bidimensionali (WHO) [37].

L'esame ecografico dell'ascella risulta migliore della RM nel valutare lo stato linfonodale al termine della NAC, con conseguente riduzione del tasso di falsi negativi della biopsia del linfonodo sentinella [49], [60].

Come precedentemente riportato, l'imaging dopo NAC deve fornire informazioni utili alla pianificazione chirurgica in termini di trattamento chirurgico conservativo vs mastectomia. Purtroppo, il reale impatto dell'imaging ed in particolare della RM in tal senso rimane non del tutto definito, essendo molteplici, ed in molti casi ancora soggettivi, i criteri con cui viene



pianificata la strategia chirurgica post-NAC.

## Punto 8

**La paziente dovrebbe essere trattata dal punto di vista chirurgico, alla fine del trattamento primario, in base alla risposta clinica e della RM e non in base alla lesione prima del trattamento.**

**La biopsia del linfonodo sentinella eseguita al termine del trattamento permette, in caso di negatività, di evitare la dissezione ascellare.**

L'orientamento attuale è quello di una chirurgia sempre più "confezionata" in base alla risposta ottenuta con il trattamento neoadiuvante sia a livello mammario, sia ascellare.

In generale è raccomandato che l'intervento chirurgico venga effettuato entro 3-8 settimane dalla fine della NAC, in quanto un tempo di attesa superiore è associato, in alcuni studi, ad una sopravvivenza diminuita [20], [44], [65], [66].

Gli schemi attuali, anche grazie all'introduzione di farmaci biologici hanno portato a tassi di risposta completa fino al 65% (Her2+) e all'83% (Tripli negativi), ovvero nei casi di neoplasia mammaria potenzialmente più sensibile alla chemioterapia [44], [67], [68].

In presenza di risposta completa clinica e strumentale l'intervento chirurgico con verifica istologica costituisce ancora un'indicazione obbligatoria. Ad oggi la valutazione strumentale post-terapia non è in grado di predire l'autentica risposta completa patologica, né tanto meno risulta essere efficace un campionamento mini-invasivo random nell'area precedentemente interessata dalla neoplasia.

Sulla base di alcune esperienze preliminari, sono in corso studi multicentrici USA/Europa per identificare meglio i casi con maggiore possibilità di "reale" risposta completa (Tripli negativi non associati a DCIS oppure Her2+/HR-negativi, sempre senza associazione di DCIS), in cui poter omettere la chirurgia in caso di risposta clinica strumentale e istologica da mini-campionamento negativa. Tuttavia, non vi sono ancora dati sufficienti per passare ad una pratica clinica di omissione della chirurgia a livello mammario [69]–[73].

I dati dello studio CALGB (Alliance) hanno riportato un tasso di conversione in chirurgia conservativa pari al 42% [74]. Le percentuali presenti in letteratura a questo proposito sono comunque estremamente differenti (secondo una meta-analisi dal 28 al 98%) [75], [76], perché sono correlate a diverse variabili, tra cui la selezione delle pazienti sottoposte a NAC (proporzione di pazienti con tumore Triplo negativo o Her2+ o con istotipo lobulare) [77]–[79].

Per consentire una definizione dell'exeresi in presenza di risposta clinica e strumentale completa è indispensabile disporre di un'accurata valutazione e localizzazione pre-trattamento. L'exeresi si basa sulla regione circostante la clip posta al centro della lesione o su gruppi di microcalcificazioni associati alla lesione o, in assenza di questo, sulla ricostruzione clinico–strumentale. Non vi sono precise indicazioni sulla quantità di tessuto da asportare, ma vale il criterio di non rimuovere tutta l'area precedentemente interessata altrimenti decadrebbe una delle prime finalità della NAC. Si consiglia di effettuare sempre la radiografia del pezzo operatorio, specialmente nei casi di residuo minimo non (o scarsamente) palpabile, o una valutazione anatomo-patologica intra-operatoria. Risulta anche opportuno posizionare al termine della chirurgia delle clip amagnetiche a delimitare la cavità, utili sia nel caso di un secondo intervento per ampliamento dei margini, sia per direzionare il boost radioterapico [80].

La NAC può agire positivamente anche sul risultato estetico, poiché può consentire di ridurre la

quantità di tessuto mammario da asportare, anche in pazienti già candidabili alla conservazione mammaria, ma con rapporto sfavorevole tra dimensioni del seno e dimensioni del tumore e quindi con risultato estetico presumibile non ottimale.

Le tecniche oncoplastiche, anch'esse molto utili ai fini dell'esito estetico, sono ormai ampiamente diffuse e più utilizzate in questo ambito rispetto a quando si attua una chirurgia primaria. Una rassegna su 13.762 donne trattate in Francia nel 2010 ha evidenziato che circa il 14% delle pazienti beneficiano di queste tecniche [81]. Queste procedure permettono ampie resezioni compresa l'exeresi di cute, se necessaria, e pertanto possono aumentare la percentuale di conservazione mammaria con margini liberi di resezione [20], [82], [83].

Esistono poi osservazioni riguardanti l'istotipo lobulare, secondo alcuni studi da escludere da trattamenti NAC in relazione al basso tasso di risposta [84]. Sebbene l'istotipo lobulare sia descritto come fattore predittivo indipendente collegato alla scarsa risposta (pNR) e alla mancanza di risposta completa (pCR), un piccolo sottogruppo di pazienti, particolarmente in casi di neoplasia unicentrica cT2 o cT3 e/o Her2+, può trarre beneficio dalla NAC [85], [86].

L'istologia lobulare è stata talora adottata come fattore predittivo indipendente per ineleggibilità alla conservazione mammaria dopo NAC poiché vi sono maggiori possibilità di margini positivi dopo conservazione mammaria e maggiore possibilità di malattia residua alla ri-escissione [87], [88].

I dati dei Trial GeparTrio, GeparQuattro e GeparCinque su pazienti con malattia multifocale o multicentrica della mammella suggeriscono che queste possono essere candidate alla conservazione mammaria se la resezione ha margini negativi o se le pazienti raggiungono una pCR dopo terapia, senza il rischio di aumentare l'incidenza delle recidive loco-regionali [1], [89].

Per quanto riguarda i margini, nel contesto di chirurgia conservativa post-NAC, contrariamente a quanto ritenuto in precedenza, non è necessario avere margini ampi, ma anche secondo la maggioranza del panel di San Gallo 2019 è possibile attenersi al principio "no tumor on ink", indipendentemente da forme unifocali o multifocali, ad eccezione delle forme infiammatorie. Sulla necessità di riescissione in presenza di margine focalmente positivo, il parere del panel è stato meno concorde con una leggera prevalenza sulla riescissione - seppure in rapporto alla specifica situazione da discutere nel contesto della riunione multidisciplinare per l'attuazione in alternativa di un boost mirato [1]. Differenze statisticamente non significative tra resezioni con margine < 1mm o > 1mm sono state recentemente riportate in una indagine retrospettiva di 406 donne trattate in due Centri di Senologia certificati, a suggerire che la politica di "no tumor on ink" definisce il margine adeguato anche in questo contesto [90].

La sicurezza della chirurgia conservativa dopo NAC è stata documentata da tassi di recidiva locale accettabili. Anche questi sono variabili in letteratura a seconda della selezione delle pazienti incluse nel trattamento e della durata del follow-up (3.4%-10%) [84], [91]–[93].

Alcuni studi hanno evidenziato che vi è ancora una parte consistente di donne che dopo NAC viene sottoposta a mastectomia, nonostante la possibilità di eseguire una chirurgia conservativa. Numerosi sono i fattori legati a questo fenomeno: oltre ai già citati criteri di selezione pre-NAC e ai fattori biologici e immuno-istochimici, vi sono quelli oggettivi relativi al tipo di risposta (concentrica o frammentata), al diametro del tumore residuo, alla multifocalità e multicentricità, alla presenza di estese microcalcificazioni, alla disponibilità/controindicazioni alla radioterapia. Possono inoltre influire in maniera consistente sulla scelta a favore di una mastectomia, nonostante la possibilità di chirurgia conservativa, la storia familiare, lo stato di portatrice di mutazione BRCA1-2, il rifiuto della radioterapia, il desiderio della paziente, lo stato socio-economico e culturale e, soprattutto, l'indirizzo derivante dal chirurgo stesso [94]. Una recente

analisi di uno studio multicentrico randomizzato (BrighTNess) ha evidenziato che circa il 50% delle donne con tumori Triplo negativo non eleggibili inizialmente alla chirurgia conservativa, ma divenute tali dopo il trattamento effettua invece una mastectomia, spesso bilaterale, soprattutto in USA [95]. Il rilievo di un eccessivo ricorso a mastectomia, soprattutto controlaterale, anche in caso di donne non portatrici di mutazione e candidabili a chirurgia conservativa post-NAC, è stato riportato in un recente studio relativo all'esperienza del Memorial Sloan Kettering di New York, in cui il 69% delle pazienti sottoposte a mastectomia controlaterale non aveva mutazioni genetiche o familiarità [96].

D'altro canto, in Europa e in Asia la scelta della chirurgia conservativa da parte del chirurgo e della paziente è invece decisamente più frequente [95], [97].

In caso di mastectomia, la ricostruzione mammaria è auspicabile e attuabile anche nella maggior parte delle donne che sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante.

La mastectomia con conservazione del capezzolo, associata a ricostruzione immediata (Nipple Sparing Mastectomy / NSM), considerata oggi come tecnica di mastectomia conservativa di elezione in presenza di chirurgia primaria [98] può essere offerta anche in casi selezionati di malattia avanzata, multicentrica o dopo NAC, in assenza di evidenze cliniche e/o radiologiche di interessamento del complesso areola-capezzolo e atteso che il margine di resezione retro-areolare sia libero da malattia alla verifica istologica [99]–[101]. Un'analisi del National Cancer Data Base of American College of Surgeons [102] conferma la tendenza in aumento per l'offerta di NSM in pazienti post-NAC. In particolare, anche un recentissimo studio coreano su 310 casi sottoposti a NAC e successiva NSM ha sottolineato una maggiore importanza della valutazione istologica del tessuto retro-areolare come parametro decisionale per la conservazione del capezzolo, rispetto alla distanza del tumore dal complesso areola-capezzolo valutata all'imaging in termini di cm, come in precedenza raccomandato [103].

Le iniziali osservazioni su un maggior tasso di complicanze delle procedure chirurgiche post-NAC, rispetto alle pazienti trattate con chirurgia primaria, dovute ad una presunta fragilità immunitaria sono state ridimensionate. Attualmente è riportata la sola evidenza di una modesta differenza nelle pazienti sottoposte a mastectomia e ricostruzione immediata [66].

La ricostruzione immediata, anche in previsione di un trattamento radiante, non dovrebbe essere omessa. Le moderne tecniche di irradiazione incidono oggi in maniera minore sul risultato estetico e sulla qualità di vita delle pazienti sottoposte a mastectomie con ricostruzione protesica immediata in termini di esiti fibrotici, di contrattura capsulare e sintomatologia dolorosa [104], [105]. In casi opportunamente selezionati è inoltre possibile effettuare una ricostruzione con protesi in sede pre-pettorale. Questa procedura, oltre a consentire un reale rispetto anatomico e un migliore esito estetico, sembra gravata anche da minori effetti collaterali di fibrosi e contrattura capsulare in caso di trattamento radiante [106].

Attualmente, a seconda dei parametri legati all'anatomia della paziente, alla presentazione e alla risposta del tumore al trattamento e attraverso una scrupolosa pianificazione tra chirurgo senologo, chirurgo plastico, oncologo medico e radioterapista, è possibile offrire alla paziente, accuratamente informata, la soluzione chirurgica conservativa o ricostruttiva più confacente al suo caso e soddisfacente.

Il tipo di chirurgia non altera la sopravvivenza libera da malattia delle pazienti. È importante altresì ricordare che i fattori di rischio per la recidiva locale dopo terapia conservativa sono predittivi di recidiva locale anche dopo mastectomia (dimensione del T iniziale e quello post-NAC, stato

linfonodale, invasione peri-linfatica, pattern multifocale, caratteristiche immunoistochimiche) [107].

### **Gestione dei linfonodi ascellari**

È ormai noto che il downstaging provocato dalla chemioterapia primaria si verifica non solo a livello della lesione mammaria, ma anche a livello dei linfonodi ascellari. Dati recenti confermano che la risposta dei linfonodi ascellari metastatici è sempre più frequente dopo NAC, in relazione al sottotipo tumorale: circa il 50% dei tumori Triplo negativi e il 65% dei tumori HER2 positivi non mostrano malattia residua ad uno svuotamento ascellare dopo NAC [108]–[110].

Su queste basi si è sviluppata sempre di più la volontà di ridurre il ricorso a una dissezione ascellare se non necessaria, anche ai fini di ridurre le sequele funzionali ad essa collegate [111], [112]. Inizialmente si è pensato di risparmiare dalla dissezione ascellare i casi già apparentemente cN0 pre-NAC, con buona risposta alla NAC [113].

Un approccio più conservativo a livello ascellare post-NAC si è andato diffondendo su scala internazionale indipendentemente dall’attesa dei risultati degli studi randomizzati o di un’evidenza scientifica corposa. In uno studio riferito all’esperienza della Mayo Clinic la quota di linfo-adenectomie ascellari post-NAC è passata dal 100% nel 2009 al 38% nel 2017 [114]. Uno studio di popolazione olandese ha altrettanto mostrato analogo decremento della chirurgia ascellare post-NAC avvenuta nel corso del decennio 2006-2016 dal 94 al 27% nei “teaching hospitals” e dal 97 al 32% negli ospedali di comunità [21]. Una meta-analisi ha confermato l’affidabilità della biopsia del linfonodo sentinella post-chemioterapia nei casi inizialmente negativi cN0 [113], ma l’attenzione si è poi maggiormente concentrata sui casi cN+ in fase pre-NAC che successivamente vanno incontro a negativizzazione clinica [115]–[117].

Caudle, in una rassegna dell’American Society of Breast Surgeons ha riportato l’offerta della BLS nelle pazienti inizialmente cN1 da parte dell’85% dei rispondenti [118].

Alcuni studi monocentrici hanno mostrato la possibilità di evitare la dissezione ascellare in circa il 48% dei casi inizialmente cN+ negativizzatisi dopo NAC, sebbene i falsi negativi possano avere un’incidenza leggermente superiore rispetto alla procedura attuata in ambito non neoadiuvante (10-12%) [7], [119]. Tuttavia, anche gli studi gravati da tassi di falsi negativi fino al 10% hanno riportato nel follow-up la comparsa di malattia a livello ascellare di circa 1% nel braccio con sola biopsia del linfonodo sentinella, ponendo l’attenzione sul reale significato clinico e impatto del tasso di falsi negativi sul controllo locale o a distanza di malattia.

Le problematiche riguardanti la scarsa attendibilità e la ridotta capacità di identificazione del linfonodo sentinella post-NAC rappresentate nelle prime osservazioni sono state affrontate e progressivamente superate attraverso la messa a punto di metodologie dedicate [120], [121].

La meta-analisi di Tee, su 13 studi e 1921 pazienti ha riportato una progressiva riduzione della percentuale di falsi negativi a seconda che vengano prelevati e analizzati in corso di BLS uno, due o tre linfonodi [122].

Come già riferito nel Punto 6, al fine di ridurre l’incidenza dei falsi negativi è stata riportata la potenziale utilità della marcatura del linfonodo patologico con clip o altre modalità associate o meno a reperimento pre-operatorio, per una sua mirata resezione post-NAC. Questo determina una riduzione dei falsi negativi al 4.2% o anche al 2.4% o 1.4% a seconda delle esperienze, come evidenziato da una recente sintesi sulle tecniche a cura della Mayo Clinic e dell’MD Anderson [43]. Al di là della tecnica utilizzata, essenziale risulta essere l’accurata valutazione della cavità ascellare da parte del chirurgo, volta verificare e rimuovere linfonodi sospetti, al di là della marcatura effettuata [123]. Si è anche evidenziata l’importanza di un colloquio chiaro ed esauriente con la

paziente da sottoporre a BLS post-NAC, che informi sulla possibilità di non reperire alcun linfonodo sentinella, di non reperire il linfonodo marcato con conseguente dissezione ascellare, di dover asportare più linfonodi (linfonodo marcato, colorato, captante ed eventuali linfonodi sospetti), oltre alle consuete incognite legate ai falsi negativi dell'eventuale valutazione intra-operatoria del LS. Nel contesto del trial I-SPY sono stati messi a punto degli standard chirurgici per la BLS post-NAC da seguire nei centri aderenti [123].

Nell'ultimo Consensus Meeting di San Gallo, il 92% dei panelists ha ritenuto appropriata la BLS nei casi cN+ negativizzati dopo trattamento neoadiuvante se  $\geq 3$  LS sono rimossi e risultano negativi. In questi casi, l'uso di un doppio tracciante (colorante vitale e Tecnezio) e la biopsia di  $\geq 3$  LS, possibile in circa il 75% dei casi, permette di ridurre sostanzialmente l'incidenza di falsi negativi a circa il 10%. Viene quindi avallata l'adozione di una "targeted axillary dissection" (TAD), peraltro con riferimento ai soli casi cN1 pre-NAC, mentre nei casi cN2 pre-NAC, anche in caso di risposta strumentale completa, viene posta l'indicazione a linfadenectomia ascellare [1].

Le posizioni di società scientifiche e LG riguardo l'atteggiamento da assumere in presenza di linfonodi ycNo inizialmente cN+ sono abbastanza differenti. I paesi del nord Europa tendono ad indicare sempre la dissezione ascellare, mentre in Germania le due maggiori Società hanno posizioni opposte. Nel Regno Unito recenti LG multidisciplinari consentono l'attuazione di BLS con almeno 4 linfonodi asportati. Le linee guida NCCN consigliano una TAD. Una tale apertura, seppure con grado di raccomandazione basso, è anche quella delle LG AIOM. Le linee guida NCCN 4.2020 confermano la possibilità di offrire la sola BLS nei casi cN+ che al termine della NAC risultino negativi a livello clinico-strumentale, in alternativa alla linfadenectomia ascellare [3], [44], [124], [125].

Recentemente il gruppo Eubreast ha avviato uno studio comparativo (Eubreast 3 - NCT04373655) che intende valutare prospetticamente tutte le differenti opzioni attuabili in queste pazienti [126].

Un approccio accurato e mirato a includere tutti i possibili linfonodi "sentinella" marcati e/o evidenziabili, con definizione di TAD "targeted axillary dissection", o più recentemente di "extended sentinel node biopsy (ESNB)" sembra essere l'orientamento attuale più seguito [127], [128].

Alla luce di quanto esposto e riportato in letteratura, nell'attuare la BLS nelle pazienti sottoposte a NAC, soprattutto se inizialmente cN+, si consiglia di:

- considerare i casi a più alta probabilità di pCR alla NAC (casi Her2+ e TN);
- effettuare sempre un'accurata valutazione strumentale pre-NAC del cavo ascellare, sempre con biopsia del linfonodo se ritenuto sospetto;
- marcare con clip il linfonodo/i positivo/i prima dell'inizio della NAC;
- marcare il linfonodo positivo clippato pre-NAC anche pre-operatoriamente (reperire metallico, carbone, seme iodato, clip magnetica a seconda dell'esperienza del centro);
- utilizzare la doppia metodica di identificazione del LS;
- asportare più di 2 LS (almeno 3 linfonodi) / "targeted axillary dissection" (TAD);
- verificare con esame radiologico intra-operatorio l'exeresi effettiva del linfonodo clippato;
- verificare clinicamente ed eventualmente con ecografia intra-operatoria la cavità ascellare per verificare l'assenza di eventuali altri linfonodi clinicamente sospetti e in tal caso prelevarli;
- esaminare accuratamente a livello istologico il LS per evidenziare eventuali ITC e micrometastasi (la valutazione del LS post-NAC in sede intra-operatoria è controversa e dipende dalle esperienze dei singoli centri in proposito - vedi Punto 9 - sia riguardo la possibilità di falsi negativi, sia di falsi positivi prodotti talora da modificazioni

- granulomatose, mucoidi ed epitelioidi indotte dalla presenza di alcune clip) [129];
- incoraggiare programmi di ricerca su questo tema.

Nella direzione di un ulteriore decremento dell'approccio ascellare, la comunità scientifica ha preso in considerazione la possibilità di omissione della dissezione ascellare anche in presenza di positività del linfonodo sentinella post-NAC, in analogia all'atteggiamento attualmente adottato in casi selezionati di chirurgia conservativa primaria (vedi AZ O11) [130].

Questo è stato valutato a partire dal linfonodo interessato da un limitato residuo tumorale come in caso di ITC o micrometastasi.

L'esperienza in letteratura, come quella del Memorial Sloan Kettering in cui il 17% dei casi con sola ITC ed il 64% dei casi con LS micrometastatico aveva altre metastasi nei linfonodi non-sentinella ha però indicato prudenza in tal senso [112], [131].

La considerazione importante è che il residuo tumorale presente post-NAC a livello ascellare, anche se minimo, rappresenta una persistenza di una popolazione tumorale resistente al trattamento attuato e quindi da valutare con attenzione sia ai fini prognostici, sia terapeutici [132].

Il significato prognostico, anche di un coinvolgimento minimo del LS post-NAC, come ITC o micrometastasi non è ancora ben definito poiché i dati disponibili in letteratura sono assolutamente controversi e variano da osservazioni di una peggiore prognosi [102] a quelli di una sovrapponibilità con  $\gamma$ N0 [133].

Sono attualmente in corso a livello internazionale trials che valutano appunto la possibilità di omettere la dissezione ascellare, soprattutto in caso di limitato interessamento, come ad esempio lo studio Ne-node 2, uno studio multicentrico di non inferiorità che vuole valutare l'impatto dell'omissione della linfadenectomia ascellare in presenza di linfonodo sentinella micrometastatico post-NAC [134].

L'orientamento della comunità scientifica senologica è oggi quello di considerare l'approccio ascellare in maniera globale, comprensivo cioè di una modulazione del trattamento loco-regionale con chirurgia e radioterapia piuttosto che prendere in considerazione semplicemente l'estensione della chirurgia ascellare.

L'attuazione di un trattamento mirato radiante a livello ascellare potrebbe rappresentare un'alternativa alla dissezione ascellare. A questo riguardo sono in corso trials importanti come l'Alliance A11202 e il NSABP B51/RTOG 1304, studi illustrati in dettaglio nel Punto 10 [135], [136].

In attesa di ulteriori risultati, le LG nazionali e internazionali (ad es. AIOM e NCCN, LG-UK, ASBS) e i documenti di consenso, come San Gallo 2019, al di fuori di studi clinici o di particolari situazioni da affrontare nelle riunioni multidisciplinari, pongono indicazione oggi a linfadenectomia ascellare, in presenza di qualsiasi tipologia di positività del linfonodo sentinella post-NAC [3], [44], [124], [137].

## Punto 9

**In caso di risposta patologica parziale è necessario specificare, da parte del patologo, la valutazione del grado di risposta.**

Ai fini di disporre di referti uniformi soprattutto in termini di informazioni sulla risposta al trattamento, il gruppo di lavoro dei patologi ha ritenuto opportuno riferirsi al documento approvato dai patologi del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPaM) [34] del quale si riportano di seguito i punti salienti relativi alla gestione ed elaborazione della valutazione anatomicopatologica dopo chemioterapia neoadiuvante ed al quale si rimanda per approfondimenti.

### Valutazione Macroscopica e Campionamento

Sulla richiesta che accompagna il pezzo operatorio ci devono essere informazioni sulla NAC somministrata (possibilmente farmaci, numero di cicli, eventuale partecipazione a trial) e notizie accurate sul tipo di risposta clinica. Se la core-biopsy è stata eseguita presso un altro centro è opportuna, come già riportato in precedenza, la revisione dei preparati.

È consigliabile la sezione del pezzo operatorio a fresco, per consentire la penetrazione della formalina e per identificare subito il letto tumorale marcato.

È fortemente raccomandato che venga registrata una immagine del campione sezionato (Rx o fotografia o disegno o schema) in modo da creare una mappa che guidi i prelievi e che documenti la riserva.

L'identificazione di una neoplasia dopo terapia primaria può essere assai difficoltosa, soprattutto qualora vi sia una risposta clinico strumentale completa al trattamento. Deriva pertanto da qui che, al momento della diagnosi pre-terapia, la lesione in oggetto venga adeguatamente marcata. Tenendo in debito conto il tipo di risposta alla terapia, le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le comuni quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie (vedi protocollo GIPaM). Come regola principale, il letto tumorale comprendente o meno una lesione macroscopicamente evidente va comunque interamente campionato.

**A** - Qualora la neoplasia sia ancora visibile o non vi sia stata alcuna variazione dell'estensione della malattia (**risposta patologica completa assente**), si procede secondo le indicazioni usuali per lesione maligna.

**B** - Nel caso di **risposta** clinico-strumentale **parziale** il residuo di malattia può apparire piuttosto eterogeneo, anche con frammentazione della lesione, aree di necrosi e fibrosclerosi. Vanno descritte, misurate e campionate tutte le lesioni evidenti: ed è raccomandato campionare in toto l'area di sospetto residuo ed almeno 1 cm di tessuto circostante per una completa valutazione della risposta.

**C** - Nei casi con risposta clinico-strumentale completa, l'identificazione del letto tumorale può essere difficoltosa. È quindi necessario il campionamento di tutta la zona individuata e/o adiacente al reperi, previa sua misurazione nelle due dimensioni, con sezioni contigue di 3-5 mm.

Le microcalcificazioni associate alla neoplasia non scompaiono dopo NAC, pertanto anche la radiografia del pezzo operatorio può facilitare il riconoscimento dell'area da campionare. In assenza di reperi è altamente raccomandabile effettuare i prelievi con l'ausilio di radiogrammi (calcificazioni) o sulla scorta dei dati RM pre e post terapia.

### Linfonodo Sentinella e Linfonodi Ascellari

Tutti i linfonodi rimossi chirurgicamente dovrebbero essere sezionati ad intervalli di 2 mm. È raccomandato eseguire l'esame del linfonodo sentinella su campione fissato in formalina ed incluso in paraffina. In caso di motivata richiesta di esame intra-operatorio, è consigliato l'esame macroscopico o eventuale apposizione citologica, tenendo conto delle limitazioni intrinseche di tali metodiche ed evitare sezioni criostatiche. Per le stesse ragioni non è raccomandato l'esame molecolare mediante metodica OSNA, che non consente la valutazione della risposta istologica post- trattamento e il sistema non è tarato per rilevare ITC.

### Refertazione Microscopica

Per il pezzo operatorio post-NAC la check-list diagnostica microscopica è sovrapponibile a quella per il carcinoma invasivo (vedi protocollo GIPaM) con le seguenti integrazioni ed indicazioni (nei

dettagli rimandiamo al protocollo GIPaM).

#### 1) Dimensioni della neoplasia residua

In caso di mancata risposta patologica alla terapia, la dimensione della neoplasia ed il grado istologico risultano pressoché inalterati.

In caso di risposta patologica parziale, le modificazioni istologiche possono essere di grado variabile, la maggior parte dei carcinomi mostra una ridotta cellularità, con nidi di cellule neoplastiche più o meno cellulati sparsi nel contesto del letto tumorale. Spesso gli unici residui neoplastici si possono riscontrare negli spazi linfatici. È importante segnalare questo ultimo aspetto poiché è associato ad un maggior rischio di recidiva.

Solitamente le forme di carcinoma in situ non sono responsive alla terapia e quindi focolai possono essere riscontrati anche in assenza di una componente invasiva.

Se sono presenti foci invasivi multipli residui, separati da stroma lasso fibro-elastico o mixoide con eventuale presenza di foci di necrosi, si considerano le dimensioni di tutta l'area interessata dai foci neoplastici residui e gli eventuali focolai multipli sec indicazioni di AJCC 8thEd [138]. Qualora non vi siano focolai residui di carcinoma invasivo, l'area di regressione fibrosa deve essere misurata tenendo conto anche dell'eventuale posizionamento dei reperi pre-operatori. L'utilizzo di anticorpi anti-CK può essere utile per confermare l'assenza di tumore residuo e, quindi, una risposta patologica completa (pCR).

#### 2) Valutazione della Cellularità della neoplasia residua

Espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibroso e valutata comparando il campione chirurgico post-NAC con la biopsia pre NAC.

Se le biopsie pre NAC non fossero disponibili può essere espressa come percentuale di cellule neoplastiche rispetto al tessuto fibro-mixoide valutata nel campione chirurgico post-terapia.

#### 3) Studio dei Linfonodi

I linfonodi mostrano in genere ampie aree di fibrosi, associate o meno a focolai di necrosi e abbondante infiltrato macrofagico. Queste modificazioni istologiche sono da interpretare come la risposta indotta dalla terapia da parte della malattia metastatica. Tuttavia, la risposta completa delle metastasi linfonodali può non lasciare una evidenza istologica.

Debbono essere descritti e quantificati sia i linfonodi metastatici, sia quelli con aree di fibrosi o focolai di necrosi, sia quelli in cui i due tipi di reperti coesistano. Nei casi in cui non si evidenziano, in ematossilina-eosina, cellule neoplastiche residue può essere indicato l'utilizzo di anticorpi anti-citocheratina (AE/AE3 o CAM 5,2) a conferma diagnostica di eventuali micrometastasi o cellule tumorali isolate residue.

Inoltre è richiesto di:

- Registrare il numero di linfonodi positivi
- Registrare le dimensioni della metastasi più grande
- Segnalare, se presenti, le micrometastasi
- Segnalare la presenza di cellule tumorali isolate (ITC): la presenza di ITC yNO (i+) **non è da considerare pCR**

#### 4) Valutazione dell'espressione di ER e PgR, Ki67 e stato di HER-2

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR e Ki-67 e sullo stato di HER2 dopo NAC, questi parametri debbono essere determinati nuovamente sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR) (anche per valutare la modificazione del ki67). In caso di conversione dell'esito da positivo a negativo e viceversa, sia per i recettori ormonale che per HER2, è opportuna la ripetizione delle colorazioni sia sulla core-biopsy che sul pezzo operatorio in un'unica sessione di colorazione e testare HER2 anche con ISH (l'opportunità di questa valutazione va discussa con l'oncologo)



5) Stadiazione patologica secondo TNM AJCC VIII ed. [138] aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.

Va ricordato che ypT e ypN riportano la misurazione delle/e lesione/i neoplastica/che residua/e non dell'area di fibrosi del letto tumorale nella mammella e delle aree di fibrosi nei linfonodi.

6) Sistemi di gradazione della risposta al trattamento

Sono stati pubblicati vari sistemi per valutare il grado di risposta tumorale alla NAC, già rivisti in maniera dettagliata nell'articolo di Marchiò [139]. Per il sistema del Residual Cancer Burden [140] è disponibile il calcolatore online al sito: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>. L'RCB costituisce anche il sistema d'elezione per la valutazione della risposta al trattamento negli studi clinici [141]. Attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico, tuttavia è stata recentemente riportata una relazione tra RCB e la sopravvivenza event-free come fattore prognostico indipendente all'analisi multivariata [142].

Va sottolineato che i sistemi di gradazione della risposta alla terapia neoadiuvante non sono sostitutivi della stadiazione TNM, ed è importante riportare entrambi per identificare i pazienti a più alto rischio di recidiva [141], [143]; queste diverse definizioni di risposta patologica possono modificare l'apparente beneficio di sopravvivenza associato alla risposta patologica completa, a seconda della definizione utilizzata [141].

## Punto 10

**Il trattamento radiante post-NAC dovrebbe tenere in considerazione la risposta ottenuta e la situazione clinica pre-trattamento.**

I radioterapisti hanno esposto la linea di tendenza riportandosi a quanto presente nei documenti di linee guida ad oggi disponibili sull'approccio radioterapico dopo NAC.

### Linee Guida e Documenti di Consenso

Le linee guida (LG) e i documenti di consenso (DdC) nazionali ed internazionali mostrano alcune differenze riguardo le indicazioni alla radioterapia dopo chemioterapia primaria, sia dopo interventi conservativi sia dopo mastectomia. Inoltre, esistono differenze nelle indicazioni al trattamento, dopo le diverse scelte chirurgiche, a seconda di BLS positiva o negativa, pre e post chemioterapia, ed esecuzione o omissione della linfadenectomia (ALND) [1], [3], [44], [144], [145].

Le indicazioni radioterapiche devono tener conto oltre che delle scelte chirurgiche anche dell'istologia e dei parametri biomolecolari del tumore. Come noto fattori aggiuntivi di rischio di recidiva loco-regionale sono rappresentati dalla giovane età, dalla presenza di linfonodi positivi, dalle dimensioni del T > 5 cm, dal grado G3, dai sottotipi biomolecolari (Triplo negativi in particolare) o dalla mancanza di una pCR [146], [147].

Tutte le indicazioni ovviamente sono concordi sulla necessità di irradiare la ghiandola mammaria residua dopo chirurgia conservativa. Vengono invece proposte diverse opzioni dopo intervento di mastectomia, con o senza ricostruzione, in rapporto allo stato linfonodale.

Le raccomandazioni del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sottolineano che le indicazioni per la radioterapia e l'estensione dei volumi da irradiare dovrebbero essere basate sul peggiore fattore prognostico di rischio presentato dalla paziente, in fase pre o post-NAC [3].

L'elemento fondamentale di queste raccomandazioni è rappresentato dalla stadiazione all'esordio della neoplasia, con differenze tra forme iniziali (stadio I-IIb) e forme localmente avanzate (stadio IIIA-C).

Un'importante questione clinica è determinare quali pazienti, con risposta patologica completa dopo il trattamento neoadiuvante, necessitano di radioterapia. Questo per evitare da un lato un eventuale sovra-trattamento, ma dall'altro non sottostimare un più elevato rischio di recidiva.

I dati retrospettivi dell'MD Anderson Cancer Center [148], pur con molte limitazioni statistiche e la mancanza di randomizzazione, analizzano 106 pazienti mastectomizzate, 72 sottoposte a PMRT e 34 no. L'uso della radioterapia non ha influenzato i tassi di LRR a 10 anni per le pazienti con malattia in stadio I o II (i tassi di LRR a 10 anni erano dello 0% per entrambi i gruppi). Tuttavia, nelle pazienti con presentazione iniziale in stadio III tutti gli indicatori di esito sono risultati più sfavorevoli nelle pazienti non irradiate: LRR (7.3% vs 33.3%), sopravvivenza libera da metastasi (DMFS 87.9% vs 40.7%), sopravvivenza cancro-specifica (CSS 87%) e sopravvivenza globale (OS 77.3% vs 33.3%). I risultati di questo studio hanno avuto grande peso nelle raccomandazioni alla RT, anche in caso di risposta completa dopo chemioterapia neoadiuvante nelle forme localmente avanzate.

L'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27 [107], relativi a pazienti in Stadio cT1-3N0-1 sottoposte a NAC, senza l'utilizzo della RT ha dimostrato, che, in caso di risposta patologica completa sia sulla mammella sia sui linfonodi (ypT0 ypN0), l'incidenza della LRR è inferiore al 10% e la percentuale delle sole recidive linfonodali risulta essere inferiore al 2%.

Alcuni studi hanno valutato l'impatto della PMRT nelle pazienti cN2 alla diagnosi che diventano ypN0 dopo NAC ed è emerso che la RT non incrementa l'OS [148]–[151] e non impatta sul LC [149], [151]. Liu et al. [152] mostrano un vantaggio significativo della PMRT nelle pazienti in stadio IIIB-IIIC or T3 / T4 (HR per RT 0.82 (0.63-1.068)).

La meta-analisi di 12 studi prodotta dal Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) [153] ha fornito informazioni sui parametri biologici da prendere in considerazione nelle pazienti con pCR, allo scopo di ottimizzare il trattamento successivo. Complessivamente i sottotipi molecolari più aggressivi hanno la più alta percentuale di pCR (33.6% per i tripli-negativi e fino al 50.3% per HER2-positivi/HR negativi trattate con anti-HER2) e anche la minore incidenza di LRR (6.2% e 4.1% rispettivamente).

Per quanto detto nelle pazienti cT1-2cN1 l'irradiazione loco-regionale potrebbe essere omessa in presenza di risposta patologica completa sia su T che su N, in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale [42], [154], [155].

In caso di risposta parziale nelle stesse pazienti anche dopo mastectomia, la radioterapia deve essere necessariamente eseguita sulla parete (con o senza ricostruzione) e sulle stazioni linfonodali indipendentemente dai fattori di rischio [156].

Nelle pazienti cT3N0 sottoposte a mastectomia, anche in presenza di remissione completa, l'indicazione alla RT sulla parete toracica dovrebbe essere presa in considerazione, in presenza dei fattori di rischio, mentre l'irradiazione linfonodale è ancora oggetto di dibattito [154], [157]–[159].

In tutte le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (cT3cN1/cN2/cT4) sottoposte a mastectomia è sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali [154], [156], [158]–[160].

Uno studio retrospettivo [160] di 817 pazienti sottoposte a NAC e mastectomia (82.7% sottoposte a RT) ha evidenziato un'incidenza di LRR a 5 anni con e senza RT rispettivamente dell'11.3% e del 15.2%, senza tuttavia una differenza significativa per la DFS. La riduzione del rischio è stata particolarmente evidente nei tumori cT3/T4 o cN+ pre NAC, e l'effetto è mantenuto anche nei casi con pCR.

Va inoltre ricordato che, in caso di risposta completa, anche in queste pazienti molte LG e documenti di riferimento prevedono la possibilità di una chirurgia conservativa, laddove

tecnicamente possibile con margini di resezione negativi, seguita dal trattamento radiante [159], [161]–[163].

Sono però necessari ulteriori studi clinici randomizzati per ottimizzare la terapia loco-regionale in questi casi. In particolare, sono stati avviati due trials cooperativi che valuteranno l’impatto della RT sulla base della risposta patologica dei linfonodi dopo NAC: lo studio NSABP B51/RTOG 1304 e lo studio ALLIANCE.

Il primo studio NSABP B51/RTOG 1304 [136] è stato progettato per verificare se la RT linfonodale migliora il tasso di intervallo libero da recidiva (intesa come recidiva locale, loco-regionale o a distanza e mortalità) nelle donne con malattia T1-T3 N1 clinica (N+ documentato con citologia per aspirazione o core-biopsy). Le pazienti trattate con mastectomia vengono randomizzate ad osservazione o a RT su parete toracica e tutti i drenaggi linfatici (ascella non sottoposta a linfadenectomia + CMI e fossa SCL omolaterale) mentre quelle trattate con chirurgia conservativa vengono randomizzate a RT solo sulla mammella versus irradiazione mammaria e linfonodale.

Lo studio Alliance A011202 [135] (NCT01901094) ha gli stessi criteri di arruolamento del precedente, ma richiede la BLS al momento dell’intervento chirurgico. Le pazienti che presentano ypN+ sulla BLS vengono randomizzate a ALND + RT linfonodale versus la sola RT linfonodale. Quelle con malattia cN+ che si converte in ypN0 sono ammissibili sia per lo studio Alliance sia per l’NSABPB51 / RTOG 1304.

In ultima analisi nelle pazienti mastectomizzate, visto l’uso crescente di ricostruzioni immediate, di trattamento va presa in considerazione, nella definizione dei volumi, la sede dell’impianto protesico, dorsale o ventrale al muscolo grande pettorale come indicato dalla Consensus ESTRO ACROP [164].

La “Consensus per l’Irradiazione delle Stazioni Linfonodali Mammarie” del Gruppo di Studio per la Patologia Mammaria dell’Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) [158] ed il documento “Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella del 2019” [144], specificano in dettaglio indicazioni cliniche, tecnica e volumi da irradiare (con o senza inclusione delle stazioni linfonodali), in rapporto alle diverse presentazioni cliniche pre e post-NAC e al tipo di approccio chirurgico dell’ascella (linfadenectomia e/o sola biopsia del linfonodo sentinella).

## Conclusioni

Al momento attuale non ci sono chiare evidenze in letteratura che consentano di identificare con certezza un sottogruppo di pazienti per le quali possa essere consigliata l’omissione della radioterapia dopo risposta patologica completa a seguito di chemioterapia neoadiuvante.

Le pazienti in stadio clinico iniziale (I e II) cN0 con risposta patologica completa al trattamento neoadiuvante sono a basso rischio di recidiva locale: devono quindi essere sottoposte solo a radioterapia sulla ghiandola mammaria, se operate conservativamente.

I dati retrospettivi disponibili in letteratura indicano che le pazienti in stadio clinico III dovrebbero ricevere sempre un trattamento radiante post-chirurgico su parete (±ricostruzione) e linfonodi anche in caso di risposta patologica completa.

Dati osservazionali suggeriscono un basso rischio di recidiva loco-regionale per pazienti che hanno linfonodi clinicamente negativi pre NAC o che hanno una risposta patologica completa (su T ed N) post-NAC. Tuttavia, attualmente non ci sono dati sufficienti per raccomandare se la PMRT debba essere somministrata o possa essere omessa routinariamente in questi gruppi.

Per le donne in stadio II-III A con linfonodi positivi che dopo NAC presentano una pCR (ypT0 ypN0), alla luce di dati peraltro numericamente limitati oltre che sempre retrospettivi, il ruolo della RT potrebbe essere messo in discussione, preferibilmente indirizzando le pazienti a studi clinici randomizzati [165]–[167]. Nell’omissione della PMRT in presenza di una pCR sono da valutare

sempre attentamente i fattori di rischio citati e i sottotipi molecolari che correlano con un tasso maggiore di LRR [168].

Sarà necessario tuttavia attendere i risultati di studi prospettici in corso, per definire eventuali sottogruppi biomolecolari specifici di donne con linfonodi istologicamente negativi dopo NAC che potrebbero anche beneficiare di una astensione dalla RT.

Ad oggi, al di fuori degli studi clinici, la decisione di omettere la RT deve essere individualizzata e discussa nel team multidisciplinare secondo le caratteristiche clinico-bio-patologiche della neoplasia, oltrechè condivisa con la paziente, dopo adeguato e dettagliato consenso informato [169]–[172].

Sotto il profilo delle terapie adiuvanti sistemiche in base alla risposta ottenuta, nel contesto della riunione multidisciplinare l'oncologo valuterà l'opportunità di effettuare o meno terapia sistemica adiuvante, lo schema o l'eventuale inserimento della paziente in protocolli sperimentali. Questo anche in relazione agli incoraggianti risultati di recenti trials relativi all'impiego di capecitabina o TDM1, rispettivamente nei tumori triplo negativi o Her2 positivi, con residuo neoplastico post NAC [173]–[175].

In conclusione, l'impiego di un approccio neoadiuvante in una paziente con tumore della mammella rappresenta un ottimo modello di attività di una moderna Unità di Senologia/ Breast Unit attraverso l'interazione di un gruppo multidisciplinare sempre più allargato e affiatato. Ciò richiede inevitabilmente l'esistenza di precisi percorsi consolidati e definiti a livello aziendale per garantire tempistiche adeguate e una condivisione di obiettivi e strategie.

## Bibliografia

- [1] Burstein H J, Curigliano G, Loibl S et al ; "Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019," *Ann Oncol* 2019;30 (10): 1541-1557 .
- [2] Graham P J, Brar M S, Foster T et al., "Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer, Is Practice Changing? A Population-Based Review of Current Surgical Trends," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015; 22 (10): 3376-82
- [3] "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 4.2020." [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (accessed Jul. 12, 2020).
- [4] Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B, "Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18.," *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2001 ; 30: 96-102
- [5] Mieog J S D, Van Der Hage J A, Van De Velde C J , "Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer," *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, 18 (2)
- [6] Kaufmann M , Hortobagyi G N, Goldhirsch A et al., "Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update," *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 (12):1940-9
- [7] Mamtani A, Barrio A V, King T A et al., "How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study," *Ann. Surg. Oncol.*, 2016,; 23 (11): 3467-3474
- [8] Galow J R, Zujewski J A , Winer E, "Preoperative therapy in invasive breast cancer: Reviewing the state of the science and exploring new research directions," *J Clin Oncol*, 26 (5): 696–697,
- [9] Spring L, Greenup R, Niemierko A et al., "Pathologic complete response after neoadjuvant

- chemotherapy and long-term outcomes among young women with breast cancer,” *J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, 2017; 15 (10) : 1216–1223
- [10] Chaudry M, Lei X, Gonzales-Angulo AM *et al.*, “Recurrence and survival among breast cancer patients achieving a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy,” *Breast Cancer Res. Treat.*, 2015, 153 (2): 417-23
- [11] Von Minckwitz G, Untch M, Blomer JU *et al.*, “Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes,” *J. Clin. Oncol.* 2012 , 30 (15): 1796–1804
- [12] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) “Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials,” *Lancet Oncol.* 2018, 19 (1): 27–39
- [13] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF *et al.*, “Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy,” *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11(16):5678-85
- [14] Prat A, Fan C, Fernández A *et al.*, “Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy,” *BMC Med.*, 2015; 13: 303.
- [15] Petruolo O A, Pilewskie M, Patil S *et al.*, “Standard Pathologic Features Can Be Used to Identify a Subset of Estrogen Receptor-Positive, HER2 Negative Patients Likely to Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy,” *Ann. Surg. Oncol.*, 2017; 24 ( 9): 2556–2562,
- [16] Whitworth P, Beitsch P, Millowsky A *et al.*, “Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping,” *Ann. Surg. Oncol.* 2017 ; 24(3) : 669–675
- [17] Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E *et al.*, “Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy,” *Clin. Breast Cancer*, 2015; 15 (5): 231-35
- [18] Mittendorf E A, Caudle A S, Yang W *et al.*, “Implementation of the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy?,” *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (8): 2468-73
- [19] Wengler C A, Valente S A, Al-Hilli Z *et al.*, “Determinants of short and long term outcomes in patients undergoing immediate breast reconstruction following neoadjuvant chemotherapy,” *J. Surg. Oncol.*, 116 ( 7) 797–802,
- [20] Müller C, Juhasz-Boss I, Schmidt G *et al.*, “Factors influencing the time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients,” *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 301 (4): 1055–1059,
- [21] Simons J M, Koppert L B, Luiten E J T *et al.*, “De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study,” *Breast Cancer Res. Treat.*, 2020; 180, (3): 725–733
- [22] Wittmann V, Látos M, Horvath Z *et al.*, “Complex supportive care of patients with breast cancer: The preliminary results of a psychological intervention study,” *Orv. Hetil.*, 2019 ; 160 (18) 700–709
- [23] de Groot S, Lugtemberg RT, Cohen D *et al.*, “Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial,” *Nat. Commun.* 2020 ; 11, (1) : 3083
- [24] Longo VD , M. P. Mattson, “Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications,” *Cell Metab* 2014; 19 ( 2) : 181–192
- [25] Meynet O , Ricci JE, “Caloric restriction and cancer: Molecular mechanisms and clinical

- implications," *Trends Mol Med* 2014; 20 ( 8): 419–427
- [26] Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL *et al.*, "Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials, *JAMA Oncol.* 2015; 1( 5) 611–621.
- [27] Schiavon CC, Vieira FG, Ceccatto V *et al.*, "Nutrition Education Intervention for Women With Breast Cancer: EFFECT on Nutritional Factors and Oxidative Stress," *J. Nutr. Educ. Behav.* 2015 47(1): 2–9
- [28] Simone BA, Palagani A, Strickland K *et al.*, "Caloric restriction counteracts chemotherapy-induced inflammation and increases response to therapy in a triple negative breast cancer model," *Cell Cycle* 2018; 17(13) :1536–1544
- [29] Chirol A, Debled M, Fournier M *et al.*, "Oncofertilité du cancer du sein: d'où vient-on, où allons-nous ?," *Bull. Cancer* 2015; 102 (6) :489–496
- [30] Walsh SK, Ginsburg ES, L. S. Lehmann LS, Partridge AH, "Oncofertility: Fertile Ground for Conflict Between Patient Autonomy and Medical Values," *Oncologist* 2017; 22 (7) : 860–863
- [31] Lambertini M, Anserini P, Fontana V *et al.*, "The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: An Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients," *BMC Cancer* 2017; 17 (1):346 .
- [32] Shah NM, Scott DM, Kandagatia P *et al.*, "Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26 (5) :1214–1224
- [33] Srour MK, Lee M, Wallcatt-Sapp S *et al.*, "Overuse of Preoperative Staging of Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26(10):3289–3294
- [34] "Raccomandazioni GIPAM/SIAPEC 2015 (<http://www.siapec.it/content/file/3584/Raccomandazioni%20GIPaM%202015.pdf>)."
- [35] Lokuhetty D, White V, Watanabe R, "WHO classification of breast tumours. 5th ed. Geneva," *WHO*, 2019.
- [36] Salgado R, Denkert C, Demaria S *et al.*, "The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014," *Annals of Oncology.* 2015; 26 (2): 259-71
- [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 (8): 1296–1316
- [38] Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA *et al.*, "Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information," *Eur. Radiol.* 2015; 25(12): 3669–3678
- [39] Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S *et al.*, "Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype," *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (6) :660–666
- [40] Sharma P, Connolly RM, Roussos Torres ET, Thompson A, "Best Foot Forward: Neoadjuvant Systemic Therapy as Standard of Care in Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer," *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* 2020; 40 (40). e1–e16
- [41] Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A *et al.*, "Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature," *Arch Gynecol Obstet* 2020 ; 301 (2) : 341–353
- [42] 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) : 609-18

- [43] Racz JM, Caudle AS, "Sentinel Node Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Therapy: Principles and Techniques," *Ann. Surg. Oncol.* 2019 ; 26 (10) :3040–3045
- [44] "AIOM Linee Guida Neoplasie della mammella Edizione 2019. Aggiornamento ottobre 2019."
- [45] Al-Hilli Z ,Boughey JC, "The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer," *Chinese Clin. Oncol.* 2016; 5 (3) : 8
- [46] Oh JL, Nguen G,Whitman GJ *et al.*, "Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy," *Cancer*, 2007 ;110 ( 11):2420–2427
- [47] Espinosa-Bravo M,Sao Aviles A, Esgueva A *et al.*, "Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: Comparison of two tumor localization methods," *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2011; 37(12): 1038–1043
- [48] Lee C, Bhatt A, Feimmler GP *et al.*, "How to Safely Perform Magnetic Resonance Imaging-guided Radioactive Seed Localizations in the Breast," *J. Clin. Imaging Sci.* 2020; 10 :19
- [49] J. M. Chang, J. W. T. Leung, L. Moy, S. M. Ha, and W. K. Moon, "Axillary nodal evaluation in breast cancer: State of the art," *Radiology*, 2020;295 (3): 500–515
- [50] N. Choy N, Lipson J, Porter C *et al.*, "Initial Results with Preoperative Tattooing of Biopsied Axillary Lymph Nodes and Correlation to Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015; 22 (2):377–382
- [51] J. M. Simons, T. J. A. Van Nijnatten, C. C. Van Der Pol, E. J. T. Luiten, L. B. Koppert, and M. L. Smidt, "Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *Ann. Surg.* 2019;269 (3): 432–442
- [52] Natsiopoulou I, Stavros I, Triantafyllos L *et al.*, "Axillary Lymph Node Tattooing and Targeted Axillary Dissection in Breast Cancer Patients Who Presented as cN+ Before Neoadjuvant Chemotherapy and Became cN0 After Treatment," *Clin. Breast Cancer*, 2019; 19 (3):208–215
- [53] Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A *et al.*, "Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment," *Ann. Surg. Oncol.*, 2018; 25 (3) :784–791
- [54] "Derby Hospitals NHS Foundation Trust. Pre-ATNEC—preoperative tattooing of biopsied axillary node in breast cancer and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients (NCT03640819). [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)."
- [55] "Institut Cancerologie de l'Ouest. Sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma (GANE-3) [NCT03630913]. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)."
- [56] "Kliniken Essen-Mitte. Prospective, multicenter, registry trial to evaluate utilization frequency and feasibility of targeted axillary dissection (TAD) after needle biopsy and clip placement in early breast cancer with clinically affected lymph nodes (NCT0)." "
- [57] Costa AF, van der Pol C, Maralani PJ *et al.*, "Gadolinium Deposition in the Brain: A Systematic Review of Existing Guidelines and Policy Statement Issued by the Canadian Association of Radiologists," *Can Assoc Radiol J.* 2018; 69 (4) :373–382
- [58] Tardivon AA, Ollivier L, Khoury C, Thibault F, "Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas," *Eur. Radiol.*, 2006 ; 16(11):2549-58
- [59] Montemurro F, Martinchic L, De Rosa G *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced MRI and sonography in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer," *Eur. Radiol.*, 2005; 15(6): 1224–1233
- [60] A. Laws A, Hughes ME, Hu J *et al.*, "Impact of Residual Nodal Disease Burden on Technical Outcomes of Sentinel Lymph Node Biopsy for Node-Positive (cN1) Breast Cancer Patients

- Treated with Neoadjuvant Chemotherapy," *Ann. Surg. Oncol.*,2019;26(12) 3846–3855
- [61] Marinovich ML, Macaskill P,Irwig L *et al.*, "Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: Individual patient data meta-analysis," *BMC Cancer*,2015; 15(1):1664-4.
- [62] Marinovich ML,Houssami N,Macaskil P *et al.*, "Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy," *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013;105(5):321-33
- [63] Lobbes MB, Prevos R, Smidt M *et al.*, "The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review," *Insights Imaging*, 2013; 4(2): 163–175
- [64] Adrada BE,Huo L, Lane DL, Arribas EM, Resetkova E, Yang W, "Histopathologic Correlation of Residual Mammographic Microcalcifications After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015; 22(4):1111-7
- [65] R. A. Sanford RA,Lei X,Barcenas CH *et al.*, "Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients," *Ann. Surg. Oncol.*, 2016; 23(5): 1515-21
- [66] Sutton TL, Johnson N, Schlitt A, Gardiner SK, Garreau JR, "Surgical timing following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer affects postoperative complication rates," *Am. J. Surg.*2020; 219( 5) : 741–745
- [67] Gianni L, Pienkowski T, Im YH *et al.*, "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial," *Lancet Oncol.*, 2012; 13(1): 25-32
- [68] Gianni L, Eiermann W, Semiglazow V *et al.*, "Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): Follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort," *Lancet Oncol.*, 2014; 15(6): 640-7
- [69] Rea D, Tomlins A, Francis A, "Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response?," *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9):924-30
- [70] Özkurt E,Sakai T, Wong SM, Tukenmez M,Golshan M, "Survival Outcomes for Patients With Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy: Is Omitting Surgery an Option?," *Ann. Surg. Oncol.*2019;26(10):3260–3268
- [71] Sun S, van la Parra RFD,Rauch GM *et al.*, "Patient Selection for Clinical Trials Eliminating Surgery for HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy," *Ann. Surg. Oncol.*2019; 26(10): 3071–3079
- [72] J. Heil J, Kuerer HM, Pfob A *et al.*, "Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges," *Annals of Oncology*,2020; 31(1): 61–71
- [73] Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S *et al.*, "A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy," *Ann. Surg* 2018; 267(5): 946–951
- [74] Golshan M, Cirrincione CT,Sikow WM *et al.*, "Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: Surgical results from CALGB 40603 (Alliance)," *Ann Surg* 2015; 262(3): 434–438
- [75] Karakatsanis A, Tasoulis MK, Wärnberg F, Nilsson G, MacNeill F, "Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast



- cancer," *Br J Surg*,2018; 105(5): 469–481
- [76] Criscitiello C, Golsham M,Barry WT *et al.*, "Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis," *Eur. J. Cancer*,2018; 97: 1–6
- [77] Newman LA, Buzdar AU,Singletary SE , "A Prospective Trial of Preoperative Chemotherapy in Resectable Breast Cancer: Predictors of Breast-Conservation Therapy Feasibility," *Ann. Surg. Oncol* 2002;9(3):228-34
- [78] Kim MK, Han W, Moon HG *et al.*, "Nomogram for predicting breast conservation after neoadjuvant chemotherapy," *Cancer Res. Treat.*, 2015; 47(2): 197-207.
- [79] Boughey JC, McCall LM,Ballman KV *et al.*, "Tumor biology correlates with rates of breastconserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer findings from the ACOSOG Z1071 (alliance) prospective multicenter clinical trial," *Ann Surg* 2014;260(4):608-14
- [80] Riina MD,Rashad R,Cohen S *et al.*, "The Effectiveness of Intraoperative Clip Placement in Improving Radiation Therapy Boost Targeting After Oncoplastic Surgery," *Pract. Radiat. Oncol.*2019 Dec 19:S1879-8500(19)30369-8. doi: 10.1016/j.prro.2019.12.005.
- [81] Clough KB,Acosta-Marin V,Nos C *et al.*, "Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015; 22(11): 3504-11
- [82] Mazouni C, Naveau A,Kane A *et al.*, "The role of Oncoplastic Breast Surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy," *Breast*, 2013; 22(6): 1189-93
- [83] Niinikoski L, Leidenius MHK,Vaara P *et al.*, "Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery," *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2019; 45(6): 976–982
- [84] Levy A, Borget I, Bahari M *et al.*, "Loco-regional control after neo-adjvant chemotherapy and conservative treatment for locally advanced breast cancer patients," *Breast J.*, 2014;20 (4):381-7
- [85] Truin W, Vugts G, Roumen RM *et al.*, "Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.*, 2016; 23 (1):51-7
- [86] Petrelli F, Barni S, "Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: A meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer," *Breast Cancer Res Treat* 2013 ;142(2):227-35
- [87] Wagner J,Boughey GC, Garrett B *et al.*, "Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer," *Am. J. Surg.*, 2009;198(3):387-91
- [88] Devane LA, Baban CK, O'Doherty A, Quinn C, McDermott EW, Prichard RS, "The Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Margin Re-excision in Breast-Conserving Surgery," *World J. Surg.*2020; 44(5):1547–1551
- [89] Ataseven B,Lederer B,Blohmer JU *et al.*, "Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015;22(4):1118-27
- [90] Wimmer K,Bolliger M,Bago-Horvath Z *et al.*, "Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival," *Ann. Surg. Oncol.*2020; 27(5):1700–1707
- [91] Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK *et al.*, "Evaluation of the MD Anderson prognostic index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving

- neoadjuvant chemotherapy," *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19(3):901-7
- [92] Buchholz TA, E. A. Mittendorf EA, Hunt KK, "Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: Breast conservation therapy," *J. Natl. Cancer Inst. Monogr* 2015;2015(51):11-4
- [93] Swisher SK, Vila J, Tucker SL *et al.*, "Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy," *Ann. Surg. Oncol.* 2016;23(3):749-56
- [94] Ponzone R, Montemurro F, "Extent of Breast Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer," *JAMA Surg* 2020; doi: 10.1001/jamasurg.2020.1021.
- [95] Golshan M, Loibl S, Wong SM *et al.*, "Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results from the BrighTNess Randomized Clinical Trial," *JAMA Surg.* 2020; 155(3): doi: 10.1001/jamasurg.2019.5410.
- [96] Christian N, Zabor EC, Cassidy M, Flynn J, Morrow M, Gemignani ML, "Contralateral Prophylactic Mastectomy Use After Neoadjuvant Chemotherapy," *Ann. Surg. Oncol.* 2020; 27(3): 743–749
- [97] Benson JR, Dumitru D, "Extent of Breast Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer," *JAMA Surg* 2020, doi: 10.1001/jamasurg.2020.1001.
- [98] Galimberti V, Vicini E, Corso G *et al.*, "Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications," *Breast* 2017; 34, Suppl 1: S82–S84
- [99] Peled AW, Wang F, Foster RD *et al.*, "Expanding the Indications for Total Skin-Sparing Mastectomy: Is It Safe for Patients with Locally Advanced Disease?," *Ann. Surg. Oncol.*, 2016;23(1):87-91
- [100] Santoro S, Loreti A, Cavaliere F *et al.*, "Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy," *Breast*, 2015; 24(5):661-6
- [101] Agresti R, Sandri M, Gennaro M *et al.*, "Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple–Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study," *Clin. Breast Cancer*, 2017 ;17(3):219–231
- [102] Wong SM, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Golshan M, "Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A National Cancer Database Analysis," *Ann. Surg. Oncol.* 2019;26(11):3517–3525
- [103] Wu ZY, Kim HJ, Lee JW *et al.*, "Oncologic Outcomes of Nipple-sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," *Ann. Surg.*, 2020, doi: 10.1097/sla.0000000000003798.
- [104] Burdge EC, Yuen J, Hardee M *et al.*, "Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease," *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(10):3294-302
- [105] Barry M, Kell MR, "Radiotherapy and breast reconstruction: A meta-analysis," *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1):15-22
- [106] Mitchell MP, Wagner J, Butterworth J, "Subcutaneous implant-based breast reconstruction, a modern challenge in postmastectomy radiation planning," *Pract. Radiat. Oncol.* 2018; 8(3): 153–156
- [107] 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(32):3960-6
- [108] Park S, Lee JE, Pajk HJ *et al.*, "Feasibility and Prognostic Effect of Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Cytology-Proven, Node-Positive Breast Cancer," *Clin. Breast Cancer* 2017; 17(1): e19–e29
- [109] Mougalian SS, Hernandez M, Lei X *et al.*, "Ten-year outcomes of patients with breast cancer

- with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy," *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 508–516
- [110] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T *et al.*, "Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)," *Ann. Oncol.*, 2013; 24(9):2278-84
- [111] Armer JM, Ballman KV, McCall L *et al.*, "Factors Associated with Lymphedema in Women with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Dissection," *JAMA Surg.* 2019;154(9):800–809
- [112] Kuru B, "The Adventure of Axillary Treatment in Early Stage Breast Cancer," *Eur. J. Breast Heal.* 2020;16(1):1–15
- [113] Geng C, Chen X, Pan X, Li J, "The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis," *PLoS One*, 2016;11(9): doi: 10.1371/journal.pone.0162605.
- [114] Nguyen TT, Boughey JC, "ASO Author Reflections: Rate of Axillary Lymph Node Dissection has Decreased in Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy," *Ann. Surg. Oncol.* 2018;25(3):693–694
- [115] Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D, "Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis," *Int J Canc* 2016;138(2):472-80
- [116] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA *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
- [117] Ollila DW, Cirrincione CT, Berry TA *et al.*, "Axillary Management of Stage II/III Breast Cancer in Patients Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy: Results of CALGB 40601 (HER2-Positive) and CALGB 40603 (Triple-Negative)," *J Am Coll Surg*, 2017;224(4): 688–694
- [118] Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR *et al.*, "Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members," *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24(10): 2925–2934
- [119] 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):361-8
- [120] Canavese G, Dozin B, Vecchio C *et al.*, "Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes," *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011;37(8):688-94
- [121] Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA *et al.*, "Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (alliance)," *Ann. Surg.* 2015;261(3):547-52
- [122] Tee SR, Devane LA, Evoy D *et al.*, "Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer," *Brit J Surg* 2018;105(12): 1541–1552
- [123] Boughey JC,, "Identifying Residual Nodal Disease in Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," *Ann Surg Oncol* 2019;26(12): 3794–3797
- [124] "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline," 2018. [Online]. Available: [www.nice.org.uk/guidance/ng101](http://www.nice.org.uk/guidance/ng101).
- [125] "Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des

Mammakarzinoms.”

- [126] “Axillary Surgery After Neoadjuvant Treatment - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373655>.
- [127] Dornellas de Barros ACS ,de Andrade DA, “Extended Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients who Achieve Complete Nodal Response with Neoadjuvant Chemotherapy,” *Eur. J. Breast Heal.*2020;16(2):99–105
- [128] Franceschini G, “Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendations to optimize the performance,” *Eur J Surg Oncol* 2020; 46(1): 216–217
- [129] Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC, “Localizing the Clipped Node in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Early Learning Experience and Challenges,” *Ann. Surg. Oncol.*2017;24(10):3011–3016
- [130] Kantor O, Pesce C, Liederbach E, Wang CH, Winchester DJ, Yao K, “Are the ACOSOG Z0011 Trial Findings Being Applied to Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy?,” *Breast J.*2017; 23(5):554–562
- [131] Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S *et al.*, “Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?,” *Ann Surg Oncol.*2018;25(6):1488–1494
- [132] Riogi B, Sripadam R, Barker D, Harris O, Innes H, Chagla L, “Management of the axilla following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer- A change in practice,” *Surgeon*, 2020, doi: 10.1016/j.surge.2020.01.009.
- [133] van Nijnatten TJA, Simons JM, Moosdorff M *et al.*, “Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases,” *Breast Cancer Res. Treat.*2017;163(1):159–166
- [134] Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B, “NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy,” *Contemp. Clin. Trials Commun.*2019;17:100496 doi:10.1016/j.conctc.2019.100496.
- [135] “Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
- [136] Mamounas EP, Bandos H, Julia R *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 whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathological positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC),” *J. Clin. Oncol.*2019;37(15)suppl, pp. TPS600–TPS600, May 2019, doi: 10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.tps600.
- [137] Gandhi A, Coles C, Makris A *et al.*, “Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy – Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast,” *Clin. Oncol (R Coll radiol)*. 2019 ;31(9):664–668
- [138] “American Joint Committee On Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition,” *Springer*, 2016.
- [139] Marchiò C, Sapino A, “The pathologic complete response open question in primary therapy,”

- J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2011;43:86-90
- [140] Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C *et al.*, "Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy," *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(28):4414-4422
- [141] Provenzano E, Bossuyt V, Viale G *et al.*, "Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group," *Mod Pathol* 2015; 28(9):1185-1201
- [142] Yau C *et al.*, "Abstract GS5-01: Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis," 2020, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs19-gs5-01.
- [143] Campbell JI, Yau C, Krass P *et al.*, "Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657)," *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;165(1):181-191
- [144] 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/wp-content/uploads/201909/Best-Cinical-Practice...](http://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/201909/Best-Cinical-Practice...)"
- [145] Krug D, Baumann R, Budach W *et al.*, "Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer-background for the indication of locoregional treatment " *Strahlenther Onkol*, 2018;194(9):797-805
- [146] 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
- [147] Werutsky G, Untch M, Hanusch C *et al.*, "Risk factors for locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy: Pooled analysis of prospective neoadjuvant breast cancer (BC) trials," *Ann. Oncol.*, 2019;30 suppl 5 v62-V63
- [148] McGuire SE, Gonzales-Angulo M, Huang EH *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(4):1004-9
- [149] Cho WK, Park W, Choi DH *et al.*, "Role of Elective Nodal Irradiation in Patients With ypN0 After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Breast-Conserving Surgery (KROG 16-16)," *Clin. Breast Cancer*, 2019;19(1):78-86
- [150] Kantor O, Pesce C, Singh P *et al.*, "Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy," *J. Surg. Oncol.*, 2017;115(6):668-676
- [151] Shim SJ, Park W, Huh SJ *et al.*, "The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: A multicenter, retrospective study (KROG 12-05)" *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88(1):65-72
- [152] Liu J, Mao K, Jiang S *et al.*, "The role of postmastectomy radiotherapy in clinically nodepositive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: An analysis from the NCDB," *Oncotarget*, 2016;7(17):24848-59
- [153] Cortazar P, Zhang L, Untch M *et al.*, "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis," *Lancet* 2014;384(9938):164-72
- [154] Chapman CH, Jagsi R, "Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence," *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(9):657-66
- [155] Kishan AU, McCloskey SA, "Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant

- chemotherapy: Review and interpretation of available data," *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(1):85-97
- [156] Krug D, Baumann R, Budach W *et al.*, "Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review," *Strahlenther Onkol* 2018;194(7):607-618
- [157] Bernier J, "Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review," *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):180-9
- [158] "Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie," 2016.
- [159] Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR *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(5):791-7
- [160] Krug D, Lederer B, Seither F *et al.*, "Post-Mastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Pooled Retrospective Analysis of Three Prospective Randomized Trials," *Ann. Surg. Oncol.*, 2019;26(12):3892-3901
- [161] Gerber NK, Port E, Chadha M, "The Evolving and Multidisciplinary Considerations in Nodal Radiation in Breast Cancer," *Semin Radiat Oncol* 2019;29(2):150-157
- [162] Mamounas EP, "Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22(5):1425-33
- [163] Garg AK, Buchholz TA, "Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Radiotherapy for Breast Cancer," *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22(5):1434-40
- [164] Kaidar-Person O, Vrou Offeren B, Hol S *et al.*, "ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer," *Radiother. Oncol.* 2019;137:159-166
- [165] 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
- [166] Daveau C, Stevens D, Labib A *et al.*, "Role of lymph node irradiation in breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy: The René-Huguenin Cancer Center experience," *Cancer Radiother* 2010;14(8):711-7
- [167] White R, Dinneen T, Makris A, "Local radiotherapy alone following neoadjuvant chemotherapy and surgery in combined clinical stage II and III breast cancer," *Radiat. Oncol.*, 2016;11:93.
- [168] Montero A, Ciérvidé R, Poortmans P, "When Can We Avoid Postmastectomy Radiation Following Primary Systemic Therapy?," *Curr Oncol Rep* 2019;21(12):95
- [169] Yang TJ, Morrow M, Modi S *et al.*, "The Effect of Molecular Subtype and Residual Disease on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Postmastectomy Radiation," *Ann. Surg. Oncol.*, 2015 22 suppl 3 :S495-501
- [170] Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN *et al.*, "Outcome following local-regional recurrence in women with early-stage breast cancer: Impact of biologic subtype," *Breast J.*, 2015;21(2):161-7
- [171] Haffty BG, McCall LM, Ballman KV *et al.*, "Patterns of Local-Regional Management Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance)," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;94(3):493-502
- [172] Broglio KR, Quintana M, Foster M *et al.*, "Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis," *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751-60

- [173] 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
- [174] 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
- [175] Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S *et al.*, "Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer," *Cancer*, 2020;126(13):3132–3139