



RACCOMANDAZIONI SENONETWORK DI BUONA PRATICA CLINICA NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Gruppo di Lavoro Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica

Cynthia Aristei (AIRO)	Sandra Orrù (SIAPEC-IAP)
Marco Bellani (SIPO)	Pietro Panizza (S.I.R.M.)
Isabella Castellano (SIAPEC-IAP)	Giovanni Pappagallo (AIOM)
Luigi Cataliotti (Senonetwork)	Gianni Saguatti (GISMa)
Antonella Ciabattoni (AIRO)	Donatella Santini (SIAPEC-IAP)
Emanuela Lucci Cordisco (SIGU)	Francesco Sardanelli (S.I.R.M.)
Roy De Vita (SICPRE)	Mauro Schiavon (SICPRE)
Alfio Di Grazia (AIRO)	Samantha Serpentine (SIPO)
Lucio Fortunato (Senonetwork)	Mario Taffurelli (GISMa)
Elita Giardina (SIAPEC-IAP)	Daniela Terribile (A.N.I.S.C.)
Livia Giordano (GISMa)	Corrado Tinterri (Senonetwork)
Stefania Gori (AIOM)	Liliana Varesco (SIGU)
Alberto Luini (F.O.N.Ca.M)	Cristiana Vidali (AIRO)
Lorenza Marotti (Senonetwork)	Chiara Zuiani (S.I.R.M.)

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

CORE BIOPSY B5 b	Parametri da analizzare in sede multidisciplinare (MMD PRÉTERAP)	COMUNICAZ. STRATEGIA TERAPEUTICA	CHIRURGIA		Parametri da analizzare in sede multidisciplinare (MMD POSTOP. O POST TSP)	RT	TERAPIA SISTEMICA	FOLLOW UP
			MAM	ASCELLA				
Comprende le diverse forme di carcinoma invasivo	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Storia clinica della pz. ❖ Storia famigliare e esito di eventuali precedenti test genetici ❖ Rapporto tra dimensione del seno e volume della lesione ❖ Multicentricità ❖ Elementi diagnostici prognostico predittivi ❖ Distress (ansia-depressione) della pz ❖ Terapia sistemica neoadiuvante SI/NO ❖ Fertilità ❖ RT SI/NO ❖ Linfonodi ascella +/- ❖ LS o DA ❖ Criostato su LS SI/NO 		<ul style="list-style-type: none"> ❖ Chirurgia conservativa demolitiva ❖ Chirurgia oncoplastica ❖ Tipo di mastectomia ❖ Ricostruzione o 2 tempi 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ LS ❖ DA 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Parametri analizzati al MDM preoperatorio ❖ Tipo di intervento mammella e ascella ❖ Margini ❖ Marker lasciati ❖ Contenuto del referto istopatologico ❖ Fattori prognostico predittivi 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ WBRT ❖ APBI ❖ PMRT su stazioni di drenaggio e/o su parete 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ormonale ❖ Chemioterapica ❖ Terapie biologiche 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Controllo clinico semestrale per i primi 5 anni poi annuale ❖ Mammo ± Eco annuale x per 10 anni ❖ Screening psicologico

TERMINOLOGIA

B5b carcinoma invasivo, lesione neoplastica maligna: comprende le diverse forme di carcinoma invasivo.

Altre neoplasie di meno frequente riscontro (linfomi, sarcomi, ecc.) possono rientrare nella categoria

Indicatori:

Proporzione di casi di carcinoma mammario invasivo con una diagnosi preoperatoria definitiva (C5 o B5): standard minimo $\geq 80\%$

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE (MMD PRETERAPEUTICO)

La valutazione della paziente deve essere effettuata nell'ambito di incontri multidisciplinari da un gruppo di specialisti dedicati all'interno di un centro di senologia, che possieda tutti i requisiti richiesti dalle "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia" (1).

Sia i casi pre- che postoperatori devono essere discussi nel meeting multidisciplinare, allo scopo di individuare: 1) il trattamento ottimale per ciascuna paziente, finalizzato anche all'ottenimento di un risultato estetico soddisfacente, 2) di selezionare le pazienti che possono essere arruolate all'interno di trial clinici e 3) di documentare i trattamenti proposti (2,3).

La paziente deve essere coinvolta nella scelta della strategia terapeutica. Il Consenso è obbligatorio e può derivare solo da una corretta informazione sulle opzioni terapeutiche, sulle fasi del trattamento, sui rischi di tossicità e sui risultati. La valutazione multidisciplinare dovrà anche considerare eventuali fattori di rischio individuale.

Il trattamento proposto e condiviso dal team deve essere verbalizzato.

Radiologo

ESAMI OBBLIGATORI SE NON GIA' ESEGUITI IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

- Mammografia ed ecografia mammaria bilaterale (4,5)
- Ecografia dell'ascella
 - Linfonodi sospetti: eseguire agoaspirato o CNB sotto guida ecografica
 - Positivo per localizzazione secondaria di malattia → carcinoma infiltrante metastatico
 - Negativo → indicata successiva ricerca del linfonodo sentinella
 - Linfonodi NON sospetti → indicata successiva ricerca del linfonodo sentinella

ESAMI OPZIONALI SE NON GIA' ESEGUITI IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

- RM mammaria con Mdc → solo in casi selezionati di donne con tumore delle dimensioni < 3 cm candidate alla quadrantectomia/escissione chirurgica e successiva radioterapia locoregionale, con i seguenti requisiti (6- 8):
 - Diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante
 - Discrepanza dimensionale tra ecografia e mammografia > 1cm in donne di età < 60 anni, per pianificazione di adeguato intervento chirurgico
 - Pazienti eleggibili a partial breast irradiation (PBI)
 - Pazienti ad alto rischio con diagnosi di carcinoma

Pazienti eleggibili per la chemioterapia primaria (prima, durante e dopo il trattamento al fine di pianificare correttamente l'intervento chirurgico successivo)

- Tomosintesi bilaterale: in alternativa alla RM qualora fosse controindicata, assieme ad ecografia (9,10).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

LOCALIZZAZIONE PRE-OPERATORIA SE NON GIA' ESEGUITA IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

La localizzazione preoperatoria delle lesioni è necessaria in caso di reperti non palpabili in pazienti candidate ad intervento conservativo, al fine di garantire una completa asportazione della lesione ed ottenere dei margini di resezione liberi da malattia. Le possibilità, sia sotto guida ecografica che mammografica/tomosintesi, sono:

- Posizionamento di uno o più reperi metallici, in sede di lesione o in corrispondenza di clip metallica posizionata in precedenza nella sede della biopsia o di ematoma post biotico. Al termine della procedura è necessario acquisire due proiezioni mammografiche ortogonali, per documentare la corretta localizzazione (11).
- Localizzazione con radiotracciante iniettato in corrispondenza della lesione o in corrispondenza di clip metallica posizionata in precedenza nella sede della biopsia o di ematoma post biotico (11). Metodi alternativi di localizzazione utilizzabili sono anche la traccia con sospensione di carbone, i semi radioattivi e le clip metalliche da localizzare con un magnetometro.

STADIAZIONE SE NON GIA' ESEGUITA IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

Nelle pazienti in stadio I e II asintomatiche non è necessario eseguire alcun imaging di stadiazione per la ricerca di metastasi a distanza (1,2,12).

Nelle pazienti in stadio III asintomatiche è fortemente raccomandata l'esecuzione di TC total body e di scintigrafia ossea o in alternativa FDG-PET/CT. La sensibilità di queste ultime metodiche è maggiore (sensibilità media 98,7% range 78-100%) rispetto alle metodiche convenzionali (sensibilità media 70% range 37,5-85,9%) ma la specificità è molto variabile. (3)

Patologo

Elementi diagnostici prognostico-predittivi su Core Biopsy (CB) / Vacuum Assisted Breast Biopsy (VABB)

- Tipo istologico
- Grado istologico (se il campione non permette una adeguata valutazione score si può dare il grado nucleare)
- LVI (se valutabile e certa)
- TILs infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intratumorali (opzionale) secondo Salgado (International TILs Working Group 2014)
- In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica

Marcatori immunoistochimici prognostici: ER, PgR, Ki-67, HER2 (13)

Si può decidere di effettuare su CB/VABB la valutazione delle caratteristiche biologiche della neoplasia (ER, PgR, Ki67, HER2), in questi casi non sarà necessario ripetere il bioprofilo nel pezzo operatorio.

Tuttavia anche se il bioprofilo è stato già eseguito su CB se ne raccomanda la ripetizione nel pezzo operatorio solo in casi particolari:

- Tumore morfologicamente diverso /eterogeneo rispetto a quello diagnosticato in pre-operatoria
- Tumori grandi > 3cm + Tumore multifocale;
- Terapia sistemica primaria (TSP);
- Scarsa quantità componente invasiva nella CB;
- HER2 e/o profili biologici con risultati insoliti IIC /ISH;

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

- CB con valore HER2 equivoco “negativo” (si rimanda l’eventuale rideterminazione su pezzo operatorio a casi particolari come descritto dalle raccomandazioni ASCO/CAP 2018)

Le diagnosi su agobiopsia, CB/VABB, deve essere parte integrante dell’approccio multidisciplinare clinico-radiologico integrato e per un corretto management, tutti i casi, devono essere oggetto di valutazione multidisciplinare con una stretta correlazione fra dato patologico e radiologico.

Requisiti specifici per la diagnosi finalizzata alla TSP

- Necessaria almeno una CB di 1 cm di tumore.
- 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 CB e si ha a disposizione un solo frustolo, sarebbe auspicabile ripetere i prelievi prima del trattamento per avere più materiale a disposizione (i motivi sono riconducibili all’eterogeneità della lesione e al fatto che, in caso di risposta patologica completa, la CB è l’unico materiale che si ha a disposizione!).

Sul referto istologico che precede la TSP vanno riportati:

- Numero di frustoli diagnostici;
- Istotipo;
- Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare);
- Cellularità (espressa come % dell’area occupata dal carcinoma invasivo); opzionale;
- Presenza o assenza di invasione vascolare, se valutabile;
- Necrosi se presente;
- Presenza di carcinoma in situ;
- Infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intratumorali (nei carcinomi triplo negativi (TN) e HER2+) secondo Salgado (International TILs Working Group 2014) opzionale tipo di stroma (sclerotico vs edematoso) opzionale;
- ER, PgR, Ki-67 ed HER2 (13)

Chirurgo +/- Chirurgo plastico

Il consulto multidisciplinare preoperatorio per tutte le donne con tumore al seno permette di: 1) decidere il trattamento ottimale per la paziente basato sia sui criteri clinici che sulle linee guida nazionali ed internazionali, 2) selezionare le pazienti per trattamenti chirurgici/medici non standard in base ai bisogni individuali della paziente e/o a fattori correlati al tumore (ad esempio pazienti anziane con carcinoma mammario a basso rischio) e 3) selezionare eventuali pazienti per gli studi clinici.

- Valutazione dell’imaging, in presenza del radiologo specialista
Permette di ridurre il tasso di più interventi chirurgici dove una singola operazione può essere sufficiente; un ottimale imaging preoperatorio permette di decidere il miglior trattamento preoperatorio ed intraoperatorio, l’eventuale uso di tecniche di oncoplastica anche per la chirurgia conservativa. Secondo diversi studi in letteratura i reinterventi dopo la chirurgia conservativa del seno influenzano negativamente il risultato cosmetico e sono motivo di ulteriore stress per pazienti e famiglie.
- Rapporto tra dimensione del seno e volume/sede della lesione

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

In base alla dimensione del seno e/o della lesione (utile la foto della paziente) va decisa, in presenza del chirurgo plastico, la tecnica di chirurgia conservativa o il tipo di mastectomia e di ricostruzione (espansore vs protesi definitiva, lembi cutanei) per garantire un migliore risultato cosmetico che influenzerà la qualità della vita della paziente

Nel caso di lesioni di grandi dimensioni e/o interessamento linfonodale da valutare l'esito della CB completa di fattori biologici e discutere la possibilità di eseguire una TSP.

Genetista

Al momento della diagnosi di neoplasia mammaria invasiva la consulenza genetica ed il test genetico non sono generalmente indicati per la definizione delle strategie terapeutiche della malattia in essere ma possono essere presi in considerazione per una più completa valutazione del rischio di successivi cancro nei successivi anni di vita. Fanno eccezione i casi in cui il team multidisciplinare può prendere decisioni diverse in presenza di varianti patogenetiche BRCA (es. TSP nei TN).

La proposta di consulenza e test genetico alla diagnosi in tempi brevi, può portare all'identificazione di donne ad alto rischio di cancro controlaterale che giustifica la proposta di una chirurgia più estesa a scopo profilattico. Tuttavia, la prognosi della malattia in essere e le preferenze della paziente devono essere gli elementi guida della decisione sulla tempistica di una chirurgia addizionale volta alla riduzione del rischio di futuri cancro (14).

Elementi della storia personale/famigliare che depongono per una maggiore probabilità di presenza di un rischio genetico sono: età < 40 anni, tumore triplo negativo, tumori primitivi multipli, storia familiare di cancro mammario e/o cancro ovarico. In assenza di linee guida nazionali l'accesso alla consulenza e al test genetico deve essere concordato con la struttura di genetica di riferimento (15).

Psico-oncologo

Ad oggi, il *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* definisce il *distress* nei pazienti oncologici come un'esperienza emozionale spiacevole, multifattoriale, di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emotiva), sociale e/o spirituale e fisica, che può interferire negativamente con la capacità di affrontare efficacemente il cancro, i suoi sintomi fisici e il suo trattamento. Il *distress* si estende lungo un continuum che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come depressione, ansia, panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale (12).

Dal punto di vista clinico, il *distress* (ansia, depressione) deve essere considerato come il 6° parametro vitale al pari di temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e dolore (12,16).

Gli standard di cura pubblicati prevedono che:

- Il *distress* deve essere riconosciuto, monitorato, documentato e trattato in tutti gli stadi di malattia e in tutti i setting di cura.
- La valutazione di screening deve identificare i livelli e la natura del *distress* e lo screening deve essere attuato secondo i cinque passi previsti da APOS (2014).
- Tutti i pazienti devono essere valutati in relazione al *distress* durante la prima visita, ad appropriati intervalli di tempo, in base alle indicazioni cliniche e specialmente in caso di cambiamenti della malattia, quali remissioni, recidive e progressioni.
- Il *distress* deve essere valutato e gestito secondo le linee guida della pratica clinica (12).

Durante il percorso di consulenza onco-genetica, la donna con alto rischio eredo-familiare e i suoi familiari ricevono il necessario supporto nel processo decisionale per la scelta della migliore modalità di riduzione del rischio di tumore mammario e ovarico e per favorire l'elaborazione delle

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

informazioni ricevute, con particolare riguardo alle implicazioni delle diverse scelte sulla vita personale, familiare e di coppia; la donna viene altresì sottoposta a valutazione ed eventuale trattamento dei quadri di *distress*, ansia e depressione conseguenti.

Oncologo Medico

Vedi capitolo 6 “terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile” Linee Guida Neoplasie della mammella AIOM (10).

La possibile comparsa di infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psico-sociale ad essa legato sono temi sempre più importanti nella pratica clinica delle donne in età fertile con cancro della mammella (17,18).

A tutte deve essere data la possibilità, al momento della diagnosi, di effettuare un counseling riproduttivo presso un centro specializzato per la fertilità che sia in collaborazione con un Centro di Senologia. Se la donna, adeguatamente informata, desidera preservare la fertilità per una futura gravidanza deve essere attivato subito il percorso individuato e integrato con il trattamento per la neoplasia.

E' necessario indirizzare i pazienti ai servizi di psico-oncologia se i problemi di infertilità sono causa di *distress* (ansia, depressione), nella donna, nella coppia o nella famiglia.

Oncologo Radioterapista

L'Oncologo Radioterapista assicura il trattamento radiante nel contesto dei trattamenti integrati, in funzione dei dati relativi alla chirurgia, ai fattori prognostici e alle terapie sistemiche proposte. Il suo ruolo clinico è più ampio rispetto a quello, pur fondamentale, connesso con la realizzazione tecnica del trattamento radioterapico (19). E' infatti opportuna la valutazione clinica congiunta della paziente prima di avviarla al percorso terapeutico, sia per definire l'estensione di malattia, sia per rendere consapevole la stessa paziente dell'importanza della condivisione multidisciplinare, pur nella specificità delle competenze individuali.

Nell'ambito del team multidisciplinare l'Oncologo Radioterapista deve considerare le indicazioni e le possibili controindicazioni alla RT, distinte in generali e specifiche, come sintetizzato nella Tabella 1.

In fase preoperatoria è tenuto a valutare quelle che sono le indicazioni standard sia dopo chirurgia conservativa, sia dopo mastectomia e la possibilità di una de-escalation del trattamento radiante nei casi a basso rischio (20), proponendo eventualmente il trattamento di PBI con le tecniche disponibili presso il proprio Centro. Per le pazienti che saranno sottoposte a chirurgia ricostruttiva (sia nei casi in cui è prevista la mastectomia d'emblée che in quelli da sottoporre a TPS), le eventuali indicazioni alla RT postoperatoria dovranno essere discusse, allo scopo di indirizzare il Chirurgo Plastico verso la scelta ricostruttiva più opportuna (21). È necessario che l'Oncologo Radioterapista valuti l'interferenza del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita (21). L'irradiazione infatti generalmente comporta effetti collaterali e peggiora il risultato estetico, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata. Gli effetti che possono verificarsi sono:

- con protesi: fibrosi, contrattura capsulare, necessità di revisione chirurgica e fallimenti ricostruttivi;
- con lembo: fibrosi, contrazione volumetrica, necessità di revisione chirurgica (22,23).

Alcuni fattori sembrano essere associati a maggiore incidenza di complicanze: la somministrazione di chemioterapia e/o ormonoterapia, il fumo, l'obesità, il diabete e le malattie vascolari periferiche (2). L'età > 65 anni sembra correlata ad un peggior risultato cosmetico e a complicanze più frequenti, senza rappresentare comunque un fattore limitante le procedure ricostruttive rispetto alle pazienti più giovani (2).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

In pazienti con tumore della mammella la Radioterapia può svolgere anche un ruolo palliativo, nei casi definiti inoperabili per estensione locale o loco-regionale e nelle pazienti con recidiva loco-regionale non resecabile.

Tabella 1. **Controindicazioni alla RT**

Generali

- impossibilità ad accedere ambulatoriamente e quotidianamente al Centro di Radioterapia (performance status fisico, psichico e situazione logistica.) (in questi casi la PBI, ove indicata, può rappresentare una opzione terapeutica)

Specifiche Assolute

- gravidanza
- incapacità a mantenere la posizione di esecuzione del trattamento
- malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase attiva

Specifiche Relative (possono, ma non necessariamente, essere causa di non indicazione al trattamento radiante. Devono essere attentamente valutate e discusse nel team multidisciplinare e con la paziente)

- malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase quiescente
- pregressa radioterapia degli stessi volumi (valutare la APBI)
- severa comorbidità cardio-polmonare (valutare la APBI)

COMUNICAZIONE E STRATEGIA TERAPEUTICA

La malattia oncologica è, per sua natura, una complessa e pesante esperienza che il paziente deve affrontare. Le paure e le ansie ad essa legate si possono riflettere, però, anche sul medico curante, il quale può trovarsi in difficoltà nel rispondere alle richieste del malato.

Di fondamentale importanza è una comunicazione chiara sulla condizione medica del paziente, sulle possibilità di cura (tradizionali e sperimentali) e su quali benefici ed effetti collaterali queste comportino; il medico deve, inoltre, assicurarsi che il paziente abbia effettivamente compreso le informazioni ricevute. Risulta, anche, opportuno che si instauri una relazione di confidenza e fiducia tra medico curante e paziente, e che vi sia comunicazione empatica e attenta alle necessità del malato.

Una buona capacità di comunicazione tra operatori e paziente è fondamentale durante tutto il decorso della malattia, a partire dal momento della diagnosi. Per tale ragione è necessario che tutti gli operatori coinvolti nella cura del paziente oncologico ricevano un'adeguata formazione sulle strategie comunicative, nonché sullo sviluppo delle capacità empatiche (24).

Secondo una recente review sistematica (25), la prevalenza di depressione in donne con cancro al seno e sottoposte ai trattamenti clinici varia dal 9.4% al 66.1% (v.m.: 39.9%); i sintomi di depressione severa hanno una prevalenza che va dal 3.0% al 41.7% (v.m. 21.2%).

La prevalenza dei sintomi di ansia varia dal 17.9% al 33.3% (v.m.: 27.2%); sintomi severi di ansia sono presenti in un range compreso tra 9.4% e 19.2% (v.m. = 12.6%) (25).

Tutte le pazienti devono ricevere un adeguato supporto psicologico al momento della comunicazione della diagnosi e, comunque, essere sottoposte a screening per il *distress*, per la depressione e per lo spettro dei disturbi d'ansia, al termine della sessione diagnostica clinico-strumentale e prima di intraprendere il programma terapeutico (26).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

In presenza di indicatori di *distress* e/o di livelli clinicamente significativi di ansia/depressione, devono essere attivati differenti percorsi di approfondimento clinico, nei tempi e nei modi appropriati, al termine dei quali, a seconda degli esiti, la donna potrà essere indirizzata ad interventi di I livello (counseling o programmi psico-educazionali) o di II livello (interventi psicoterapeutici individuali o di gruppo).

Valutazioni successive verranno effettuate, qualora appropriate nel percorso di cura, ad intervalli adeguati in occasione delle visite di *follow-up* e, in particolare modo, quando si modifichino le condizioni cliniche (ricidiva/progressione; fase avanzata/terminale), così da assicurare che la paziente possa tempestivamente ricevere i trattamenti più idonei o essere inviata ai servizi specialistici di cui necessita.

Analogo percorso diagnostico e terapeutico viene garantito alle donne in fase di remissione di malattia o lungo sopravvivenuti per un pieno recupero psico-sociale, anche attraverso idonei contatti con la rete dei servizi territoriali di competenza (26, 27).

I familiari dovrebbero essere informati della possibilità di ricevere un supporto psicologico in tutte le fasi della malattia oncologica.

Dove se ne ravvisi la necessità o su richiesta degli interessati, si raccomanda di attuare interventi psico-educazionali o psicoterapeutici sulla famiglia, date le ripercussioni che la malattia ha sull'intero sistema relazionale. Particolare attenzione va altresì rivolta alle problematiche di coppia e alla gestione dei figli minori (24).

CHIRURGIA MAMMELLA

Obiettivo della chirurgia è quella di rimuovere la neoplasia ottenendo una negatività dei margini, dove per margini negativi si intende “no ink on tumor” (28).

Nelle pazienti con carcinoma invasivo allo stadio I-II (e in casi selezionati anche più avanzati), la chirurgia conservativa associata alla radioterapia complementare è considerato trattamento di prima scelta (29-31).

Indicatori:

Intervento conservativo in carcinomi invasivi fino a 3 cm (inclusa eventuale componente non invasiva): standard minimo $\geq 70\%$

Benché alcuni sottotipi tumorali, ovvero tumori in donne giovani (<40 anni) siano associati a una maggiore incidenza di recidive locali, la chirurgia conservativa, se tecnicamente indicata, rimane universalmente riconosciuta come approccio adeguato e di prima scelta senza esclusioni di sottogruppi;

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs. conservativa) sarà fatta in accordo tra Chirurgo Oncologo e Chirurgo Plastico e dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche dell'imaging, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia;

Il pezzo operatorio deve essere sempre orientato per il patologo e il radiologo con due o tre reperi; nelle lesioni non palpabili nel corso del tempo chirurgico, al fine di accertare la completa rimozione della lesione e la sua inclusione nel pezzo operatorio si ritiene utile eseguire una radiografia in due proiezioni ortogonali e/o ecografia dello stesso. Nel referto si raccomanda di riportare l'eventuale presenza della lesione e la sua distanza dai margini del pezzo operatorio (11).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Indicatori:

Radiografia del pezzo operatorio in due proiezioni ortogonali nei casi con sole microcalcificazioni: standard minimo $\geq 90\%$.

In caso di neoplasie più voluminose o multifocali, ovvero quando il rapporto volume tumorale/mammella non è favorevole, ovvero in donne giovani o in presenza di tumori in localizzazioni più sfavorevoli (quadranti interni e inferiori), è consigliabile l'ampio utilizzo di tecniche oncoplastiche per garantire una più ampia escissione con margini negativi, minimizzare la possibilità di una ri-escissione e ottenere un buon risultato estetico. La chirurgia oncoplastica è oncologicamente sicura anche per tumori di dimensioni superiori a 2 cm di diametro, se la consultazione pre-operatoria permette di valutare la sua applicabilità (32).

In caso di malattia multicentrica, dopo appropriata stadiazione locale radiologica, la chirurgia conservativa in pazienti selezionate può essere considerata se le lesioni sono rimosse con margini adeguati e con un soddisfacente risultato estetico (33,34).

Indicatori:

Unico intervento chirurgico per il trattamento del carcinoma invasivo (escludendo eventuali interventi ricostruttivi): standard minimo $\geq 80\%$

La ricostruzione immediata post mastectomia può essere effettuata in 1 o 2 tempi con espansore e protesi o direttamente con protesi associata generalmente ad una membrana biologica posizionando la protesi in sede retro o pre-pettorale, ovvero con tessuti autologhi (lombi o trasferimento di grasso);

L'eventuale radioterapia post-operatoria non pregiudica, nella maggior parte dei casi la ricostruzione immediata, ma nei casi in cui è prevedibile una RT postoperatoria devono essere prese in considerazione e offerte alla paziente le differenti opzioni ricostruttive in relazione ad una maggiore incidenza di complicanze della ricostruzione protesica più RT.

Indicatori:

Percentuale di pazienti operate di mastectomia che vengono sottoposte a ricostruzione immediata: standard minimo $\geq 60\%$

La mastectomia Nipple Sparing (NSM) è associata a bassa incidenza di recidiva nell'area del complesso areola capezzolo (NAC) nella maggior parte delle esperienze pubblicate in letteratura; pertanto, le uniche controindicazioni al suo utilizzo sono un coinvolgimento clinico, radiologico o istologico del NAC, o una sua immediata prossimità, ovvero la presenza di sanguinamento persistente e spontaneo dal capezzolo; una pregressa chirurgia e/o radioterapia, per sé, non rappresentano controindicazioni assolute alla effettuazione di una NSM (35-38). Infine per aumentare le indicazioni alla NSM e ridurre le eventuali complicanze vengono suggerite tecniche di intervento in due tempi preparando in un primo momento il NAC ed effettuando la NSM dopo 2-3 settimane (39).

Indicatori:

Percentuale di pazienti operate di mastectomia che siano state sottoposte a skin- o nipple -sparing mastectomy: standard minimo $\geq 50\%$

Percentuale di impianti perduti a 6 mesi dopo una ricostruzione mammaria immediata: standard minimo $\leq 9\%$

CHIRURGIA ASCELLA

Nel carcinoma della mammella operabile, in presenza di linfonodi ascellari clinicamente e radiologicamente negativi, la Biopsia del Linfonodo Sentinella, (BLS) non seguita da ulteriore atto, in caso di negatività dell'esame istologico del linfonodo, è da considerare lo standard di cura. La dissezione ascellare non è più raccomandabile in tali pazienti ma aggiunge morbilità senza alcun vantaggio prognostico o terapeutico (40).

La presenza di micrometastasi nel LS, sia in caso di chirurgia conservativa che di mastectomia, non comporta l'esecuzione della linfadenectomia ascellare (41,42).

Nei casi di tumori T1-T2 con linfonodi clinicamente e radiologicamente cN0 in cui sia prevista una chirurgia conservativa seguita da RT sull'intera mammella residua e dalla terapia sistemica ritenuta indicata, in presenza di LS macrometastatico (1 o 2 su 3) o di LS negativo all'es. intraoperatorio e macrometastatico all'esame definitivo, l'omissione della dissezione ascellare può esser presa in considerazione - in ambito di riunione multidisciplinare- anche in relazione ad elementi clinici (età comorbidità, bioprofilo del tumore) e in base ai risultati di trial clinici, quale l'ACOSOG Z0011 e a linee guida internazionali (43-45).

La necessità quindi di conoscere intraoperatoriamente lo stato del LS, al fine di evitare alla paziente un secondo intervento di radicalizzazione delle stazioni linfonodali ascellari, viene messa in discussione nella chirurgia conservativa. (46). Si considera quindi la possibilità di non effettuare l'esame estemporaneo su LS nei tumori T1-T2, operati con chirurgia conservativa ed in cui è prevista la successiva radioterapia mammaria.

Nella chirurgia demolitiva le indicazioni internazionali non trovano ancora un consenso unanime nella conservazione dell'ascella in caso di positività del LS per macrometastasi (>2 mm). Non viene invece raccomandata la dissezione ascellare se il LS è negativo o micrometastatico. Con queste premesse il dato intraoperatorio su LS fornito dal patologo è utile al chirurgo per procedere direttamente alla dissezione, in caso di positività per macrometastasi del LS o di astenersi dal trattamento in caso di negatività o presenza di micrometastasi nel LS stesso.

Si considera quindi l'utilità di effettuare l'esame estemporaneo su LS nei tumori mammari operati con chirurgia demolitiva ed in cui non è prevista la successiva radioterapia. Può essere discussa l'omissione della linfadenectomia in casi selezionati (43,47).

La BLS può essere offerta nei casi cN0 sottoposti a TSP e rimasti tali dopo il trattamento (20,43,45).

L'attuazione di BLS nei casi cN+ sottoposti a TSP e negativizzati al termine del trattamento è controversa e può essere offerta in casi selezionati, tenendo presente che ci può essere una percentuale di falsi negativi superiore al 10% riducibile con l'impiego del doppio tracciante, asportando più di 2 LS e marcando i linfonodi biopsiati prima della TSP (20,43,45,48,49). Si considera pertanto l'utilità di effettuare l'esame estemporaneo su LS nei tumori mammari sottoposti a TSP indipendentemente dal tipo di approccio chirurgico sulla mammella.

La BLS può essere attuata in caso di precedente chirurgia mammaria (43,49) e nel caso di neoplasie multifocali/multicentriche (3,50).

Nell'evenienza di un secondo tumore ipsilaterale la BLS può essere ripetuta in caso di precedente BLS o sampling informando la paziente di una maggiore difficoltà di identificazione del LS e di necessità di una linfadenectomia ascellare in caso di mancata identificazione del LS (51).

In caso di gravidanza alcuni studi non randomizzati mostrano la possibilità di attuare la BLS adottando la procedura del radiotracciante (49,52,53) anche se le linee guida ASCO update 2017 non lo ritengono raccomandabile.

Nei carcinomi della mammella maschile è considerabile l'attuazione della BLS secondo i criteri esposti per le neoplasie femminili (54).

Il ricorso a BLS non è indicato in caso di mastectomia profilattica.

La linfadenectomia ascellare, oltre alle situazioni già citate, rimane l'opzione elettiva (17,20,45) nei casi di:

- Tumori localmente avanzati T3 T4

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

- Carcinoma infiammatorio
- Linfonodi clinicamente positivi
- LS positivo (ITC micro o macrometastatico) dopo TSP
- Mancato reperimento di linfonodo sentinella (in corso di rivisitazione)

Attualmente si ritiene indicato un minimo di 10 linfonodi asportati ed è sufficiente una linfadenectomia di I e II livello tranne nei casi di esteso coinvolgimento del II livello in cui la dissezione è estesa sino al III livello di Fisher/Berg.

La diagnosi intraoperatoria su LS può essere effettuata mediante metodiche: Criostatiche, Citologiche (imprint), Molecolari (metodo OSNA-Sysmex®).

Si rimanda al singolo centro di Anatomia Patologica la scelta della metodica più idonea, sulla base della propria esperienza.

Si ribadisce tuttavia che per quanto riguarda la diagnostica sul LS dopo TSP devono essere riportati nel referto anatomico-patologico alcune caratteristiche morfologiche riguardo l'eventuale presenza di fibrosi/cellule tumorali residue, per il corretto inquadramento della risposta alla terapia a livello linfonodale. Tali caratteristiche sono fondamentali anche per l'utilizzo dei sistemi di stadiazione da associare al TNM, quali il Residual Cancer Burden, la classificazione di Pinder ecc, utili all'oncologo dal punto di vista prognostico e predittivo.

In caso di TSP non appare pertanto raccomandabile l'esame molecolare mediante metodica OSNA, in quanto non prevede un'analisi morfologica di LS e non evidenzia le ITC.

Indicatori:

Esame solo del linfonodo/i sentinella nei casi che poi risulteranno pN0: standard minimo $\geq 80\%$

Asportazione di non più di 3 linfonodi nella procedura di esame dell'ascella con linfonodo sentinella: standard minimo $\geq 80\%$

Almeno 10 linfonodi asportati nella dissezione ascellare (escluso sampling): standard minimo $\geq 80\%$

PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE (MMD POSTOPERATORIO E POST TSP)

Chirurgo:

Il meeting del Team Multidisciplinare postoperatorio rappresenta la fase di sintesi dopo il trattamento chirurgico sia che la paziente sia stata trattata con terapia chirurgica primaria che dopo terapia sistemica primaria.

Dall'analisi dell'esame istologico si definisce la radicalità dell'intervento chirurgico: in particolare dopo chirurgia conservativa mediante la valutazione dei margini circonfenziali.

Margini indenni: No ink on tumor. Il *margin close* non è più considerato come un'entità singola, sia in Linee guida internazionali che nel documento di Senonetwork (28,45,55). *Margine positivo:* rescissione (allargamento fino a mastectomia dopo discussione multidisciplinare, in considerazione di età, entità dell'interessamento se focale o esteso, sede delle lesioni, scelta della paziente dopo ampio colloquio, dimensioni della mammella per valutare il risultato estetico dopo rescissione)

In casi selezionati (sentito il parere dell'Oncologo Radioterapista) la scelta può cadere non sull'allargamento, ma sull'esecuzione di un sovradosaggio (boost) con dose maggiore sul letto operatorio (28,56-58).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Dopo chirurgia conservativa anche dopo TSP il chirurgo deve lasciare delle clip radiopache che consentano all'Oncologo Radioterapista, nella pianificazione del trattamento radiante, di identificare adeguatamente il letto tumorale.

Nell'evenienza che si rimandi la diagnosi del linfonodo sentinella all'esame istologico definitivo della neoplasia e che questo, nelle pazienti cN0 dopo chirurgia conservativa, risulti macrometastatico all'esame istologico definitivo, in ambito multidisciplinare sarà possibile decidere se eseguire o meno la dissezione ascellare sulla base di elementi clinici (età, comorbidità) e di bioprofilo della neoplasia in considerazione dei risultati del trial ACOSOG Z0011 (43,44).

E' bene però ribadire che, non essendo ancora chiara la posizione Italiana in merito al dibattito dissezione verso conservazione dell'ascella, si ritiene opportuno segnalare all'esame istologico del LS alcuni parametri morfologici correlati col rischio di avere ulteriori localizzazioni metastatiche ascellari:

- Estensione della metastasi;
- Superamento capsulare.

Tali dati, insieme alle caratteristiche biologiche del tumore primitivo, dovranno essere prese in considerazione dal team multidisciplinare per raggiungere il consenso sul trattamento ascellare, che può prevedere, in alcuni casi ritenuti maggiormente a rischio, anche la dissezione completa.

Potrà essere presa anche in considerazione, sempre dopo discussione multidisciplinare, di eseguire radioterapia sull'ascella sulla base dei risultati dei trials AMAROS e OTOASOR (59,60). Stessa situazione nel caso in cui il linfonodo sentinella risulti negativo all'esame istologico intraoperatorio e poi macrometastatico all'esame istologico definitivo.

In entrambi le situazioni in caso di linfonodo sentinella con cellule tumorali isolate (ITC) o micrometastatico non si procederà alla dissezione ascellare sulla base dei risultati dello studio IBCSG 23-01 (41,61).

Se queste evenienze (linfonodo sentinella valutato solo all'esame istologico definitivo o linfonodo sentinella negativo all'esame intraoperatorio, ma macrometastatico al definitivo) avvengono dopo mastectomia l'indicazione attuale è quella di eseguire la dissezione ascellare. La discussione multidisciplinare, in casi selezionati, può evitare tale reintervento (43).

Patologo:

La lesione maligna invasiva non metastatica è costituita nella maggior parte di casi da carcinomi invasivi. Solo una piccolissima parte può essere costituita da sarcomi, da tumori filloidi maligni e da linfomi primitivi della mammella.

Nel caso di carcinoma invasivo della mammella in sede multidisciplinare, postoperatoria sono da considerare:

- Istotipo (WHO 2012) Segnalare se eventuale eterogeneità morfologica e/o aspetti speciali oltre quello principale es. aree di tipo tubulare o mucinoso (se presenti in percentuale maggiore del 10)
- Grado istologico (sec. Elston Ellis 1991)
- Presenza di componente in situ valutandone la percentuale e/o l'estensione rispetto all'area tumorale.
- Multifocalità del tumore (segnalando se si tratta di istotipi differenti o di grado differente)
- Presenza (focale /estesa) o non evidenza di invasione vascolare peritumorale
- Se presente, invasione perineurale peritumorale(opzionale).

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

- Determinazione dell'infiltrato linfocitario intratumorale (TILs) in caso di tumori triplo negativi seguendo le Raccomandazioni Internazionali per lo score (Salgado International TILs Working Group 2014). Tale determinazione è attualmente opzionale per tumori diversi da quelli triplo negativi.
- Eventuali lesioni associate (opzionale)
- Stato dei margini da indicare sempre per gli interventi conservativi ed in modo opzionale per le mastectomie. Specificare di quale margine si tratta. La distanza della neoplasia dai margini di resezione va specificata anche a livello microscopico specie nei casi in cui sia diversa da quella della descrizione macroscopica. Per la componente in situ va segnalato se la distanza è inferiore a 2 mm. Per la componente infiltrante il margine viene considerato positivo solo se la lesione raggiunge il colore
- Stato del o dei linfonodi sentinella, (se non refertati separatamente) o dei linfonodi ascellari se è stata effettuata la linfadenectomia. Nel caso in cui il LNS venga refertato separatamente è opportuno fare riferimento all'esame del LNS. Per i linfonodi ascellari è necessario riportare il numero dei linfonodi positivi rispetto al totale dei linfonodi esaminati.
- Diametro della componente infiltrante. Questo va riportato nel caso sia diverso da quello riportato nel reperto macroscopico.

La stadiazione TNM (TNM patologico) deve essere sempre riportata a chiusura del referto. E' bene sottolineare che la nuova AJCC 2018, contrariamente all'UICC 2017, abolisce la definizione di pTis nel caso in cui il tumore sia composto unicamente da una "neoplasia lobulare in situ".

Fattori prognostico predittivi:

In tutti i casi di carcinoma va sempre riportata la presenza (e relativa percentuale di positività nelle cellule neoplastiche) o l'assenza, di recettori per estrogeni (ER) e progesterone (PgR). In caso di assenza di espressione recettoriale, va comunque indicata la presenza del controllo positivo della reazione immunoistochimica (tessuto normale vicino al tumore o se non possibile, controllo esterno su medesima sezione, in linea con quanto riportato dalle linee guida ASCO/CAP 2020).

La percentuale di cellule proliferanti, Ki-67 positive.

La percentuale di cellule neoplastiche che presentano iperespressione di HER2 e lo score relativo. In tutti i casi in cui questo venga valutato "2+" (Linee Guida ASCO-CAP 2013 e relative modifiche Raccomandazioni 2018) è necessario procedere con la valutazione dello stato di HER2 con metodica ISH.

Nei tumori ER positivi, HER2 negativi (luminal B like) e con linfonodi ascellari negativi o positivi in numero massimo di 3 possono essere utilizzati test genomici a scopo prognostico e/o predittivo.

I test più utilizzati sono:

Endopredict (analisi di 12 geni su tessuto paraffinato): 2 gruppi prognostici: rischio di ripresa.

Oncotype DX analisi di (21 geni, su tessuto paraffinato), 3 gruppi, in rapporto al rischio di ripresa. ("recurrence score").

Mammaprint (70 geni su tessuto congelato). 2 gruppi: basso/alto rischio di ripresa di malattia entro 10 anni.

Attualmente in Italia questi tests non sono ancora rimborsabili in quanto non rientrano nei LEA.

Indicatori:

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Proporzione di casi di carcinoma invasivo nei quali siano disponibili le informazioni relative a tipo istologico,grading,stato recettoriale ER/PR stadio e dimensioni patologiche,stato recettori HER 2, valore Ki67,presenza di invasione vascolare peritumorale,distanza minima dal margine libero: standard minimo $\geq 90\%$.

Diagnostica dopo TSP

In base alla risposta valutata con metodiche clinico-strumentali, le pazienti vengono sottoposte a chirurgia (mastectomia o quadrantectomia), associata o meno a chirurgia sul cavo ascellare.

L'obbiettivo "ideale" della TSP è ottenere una pCR sia sul tumore che sui linfonodi metastatici; questo avviene nel 15-40% dei casi. Vi può essere una risposta patologica parziale, con riduzione, in proporzioni variabili, della malattia, o nessuna risposta. La risposta patologica del tumore e quella delle metastasi linfonodali non sempre sono simili.

Le dimensioni e le caratteristiche del tumore residuo e lo stato dei linfonodi dopo TSP sono un fattore prognostico d'intervallo libero da malattia:

1. una risposta patologica completa (pCR) sul tumore e sui linfonodi ha prognosi migliore
2. una risposta patologica completa con Tis residuo non modifica la prognosi
3. una risposta patologica parziale sul T con minima malattia residua (< al 10%) è assimilabile alla risposta patologica completa
4. ypN0i+ o minima malattia residua sui linfonodi non è dissimile da una risposta patologica completa linfonodale
5. Una risposta patologica parziale sul T e completa su N ha prognosi più favorevole rispetto a una risposta patologica completa su T e parziale su N
6. La persistenza di emboli neoplastici angiolinfatici è un fattore prognostico peggiorativo.

Notizie cliniche

La richiesta di esame istologico in questi casi deve sempre riportare,oltre all'anagrafica,anche:

- Dati identificativi della paziente
- Tipo di chemioterapia
- Stadiazione prima del trattamento su T ed N
- Tipo di procedura diagnostica (radiologica e biptica) precedente
- Presenza di plurifocalità
- Presenza di microcalcificazioni
- Risposta clinico/radiologica alla terapia (completa, parziale, minima)
- Tipo di chirurgia ed indicazione dei vari reperi di orientamento del pezzo operatorio

Valutazione istologica della mammella

Nella valutazione istologica bisogna tenere conto, che:

- Il tumore presenta nella maggioranza dei casi riduzione di volume di grado variabile, con fibrosi sostitutiva. Le calcificazioni persistono.
- La cellularità e l'indice mitotico appaiono ridotti a seconda dell'entità della risposta. La cellularità della neoplasia dovrebbe essere valutata,quando possibile, comparando il campione chirurgico con la biopsia pre -TSP, quando possibile, ed è espressa come % di cellularità rispetto al tessuto fibroso.A questo proposito,per una descrizione dettagliata e per il calcolo della cellularità residua,fare riferimento al sito web: <http://www.mdanderson.org/breastcancer-RCB>

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

- La chemioterapia può indurre alterazioni regressive citologiche nelle cellule neoplastiche.
- La componente in situ mostra scarsa risposta alla chemioterapia. Le atipie cito-nucleari chemio-indotte sono da tener in considerazione nella diagnosi differenziale tra LCIS e DCIS.
- Gli emboli neoplastici endovascolari sembrano rispondere poco alla chemioterapia e possono andare incontro alle modificazioni cito-nucleari su descritte.

Valutazione istologica dei linfonodi

Analogamente al tumore le metastasi linfonodali possono regredire parzialmente o totalmente.

Valutazione dei fattori prognostici predittivi

Il grading rimane un fattore prognostico e deve essere confrontato con la CB (opzionale).

E' importante ripetere la valutazione dei fattori predittivi sulla malattia residua e confrontare i risultati con quanto rilevato nella CB pre-TSP.

Quantificazione della regressione tumorale

Molteplici sono le proposte in letteratura per graduare il residuo neoplastico dopo chemioterapia, ma nessuna sembra accogliere consenso unanime. I sistemi che quantificano la risposta sia sul tumore primitivo che sui linfonodi sembrano essere più attendibili nel predire l'outcome.

La valutazione del grado di risposta alla terapia va sempre riportata nella diagnosi.

Attualmente le due classificazioni più utilizzate in Italia sono: la classificazione RCB secSymmonds:
<http://www.mdanderson.org/breastcancer-RCB>

e la classificazione sec. Pinder 2007. Quest'ultima, ripresa dalle Linee Guida Europee IV, appare oggi quella più facilmente riproducibile.

Risposta tumorale

- Risposta patologica completa (pCR): suddivisa in:
 - assenza di carcinoma residuo;
 - assenza di carcinoma infiltrante residuo ma presenza di carcinoma in situ.
- Risposta patologica parziale (pPR): presenza di risposta parziale alla terapia suddivisa in:
 - minima malattia residua (inferiore del 10% della totale area neoplastica);
 - presenza di residuo di neoplasia tra 10-50%;
 - residuo di malattia superiore al 50%.
- Nessuna evidenza di risposta alla terapia: malattia stabile (pSD)

Risposta linfonodale

- Non evidenza di metastasi né di modificazioni a carico del parenchima linfonodale
- Non evidenza di metastasi con presenza di segni di risposta (fibrosi, etc) che indicano un down-staging legato alla TSP
- Presenza di metastasi associate a segni di risposta
- Presenza di metastasi senza segni di risposta

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Stadiazione ypTNM

La misurazione del tumore infiltrante residuo è molto discussa. I parametri prognostici più importanti sono il grado di regressione e l'indice proliferativo della malattia residua.

- Se presente un'unica localizzazione residua vanno misurate le dimensioni ed il grado di regressione.
- In presenza di focolai multipli attorno o nel contesto dell'area di regressione, misurare il focolaio maggiore di cellule tumorali contigue segnalando la presenza di focolai multipli
- In caso di presenza di malattia residua costituita da isolate cellule tumorali nell'area di sclerosi o da residua angioinvasione con regressione completa del carcinoma infiltrante può essere utilizzato ypTX, associando il grado di regressione tumorale.

All'indicazione ypT deve essere sempre associato il grado di regressione.

Analoga valutazione va fatta sui linfonodi classificando come:

- ypN0 linfonodi esenti da metastasi e assenti segni di risposta;
- ypN0 (pCR) linfonodi esenti da metastasi ma con segni di risposta;
- ypN1, 2,3 (pPR) linfonodi con metastasi e segni di risposta;
- ypN1,2,3 (pSD) linfonodi con metastasi senza segni di risposta.

Refertazione

1 carcinoma infiltrante/in situ con dimensioni, modificazioni morfologiche, istotipo e grading

2 multifocalità

3 presenza/assenza di angioinvasione

4. presenza di fibrosi e sue dimensioni ove possibile

5. presenza di necrosi ed infiltrato infiammatorio

6. stato dei margini

7. stato della cute

8. numero dei linfonodi repertati, numero dei linfonodi metastatici con/senza segni di regressione

-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 ITCyN0 (i+) non è da considerare pCR

9. ypTNM

10 score/grado di regressione del tumore e dei linfonodi.

11 valutazione dell'espressione di ER e PgR, Ki67 e stato di HER2

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno della espressione di ER, PgR e Ki67 e sullo stato di HER2 dopo TSP, 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 ormonali che per HER2, è opportuna la ripetizione delle colorazioni sia sulla CB 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)

RADIOTERAPIA

Indicazioni al trattamento radiante dopo chirurgia conservativa

Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di trattamento chirurgico conservativo associato a radioterapia (RT) postoperatoria sull'intera mammella residua (WBRT) +/- drenaggi linfonodali. Studi randomizzati hanno evidenziato che il trattamento conservativo è equivalente alla mastectomia in termini di sopravvivenza globale e cancro specifica (2,30).

La RT dopo chirurgia conservativa determina una riduzione statisticamente significativa di ogni recidiva rispetto alla sola chirurgia e impatta, in particolare nelle pazienti con positività linfonodale, sulla riduzione assoluta della mortalità per malattia e per ogni causa (2,62).

L'erogazione di un sovradosaggio (boost) al letto operatorio, sede nella quale si presenta la maggior parte delle recidive, ne riduce l'incidenza in tutte le età, con effetto più evidente nelle pazienti di età < 40 anni (63). Il boost può essere omesso in assenza di fattori di rischio di recidiva locale, in particolare nel gruppo di pazienti di età > 60 anni, in cui il reale impatto clinico è minimo (63). Il boost può essere somministrato mediante irradiazione esterna, con fotoni o elettroni, come più frequentemente avviene, o, con brachiterapia o IORT (in quest'ultimo caso boost anticipato). Il boost mediante irradiazione esterna può essere erogato in tempi diversi rispetto al trattamento dell'intera ghiandola mammaria: al termine (boost sequenziale), in concomitanza (boost concomitante) o nella stessa seduta (boost simultaneo integrato).

Indicatori:

Radioterapia dopo intervento conservativo: standard minimo \geq 80%

In pazienti a basso rischio adeguatamente selezionate (64,65), sono state esplorate alternative alla WBRT con tecniche di PBI, cioè l'irradiazione della sede iniziale di malattia, con un margine di sicurezza intorno (66). Per l'irradiazione parziale possono essere utilizzate diverse tecniche: la brachiterapia interstiziale o endocavitaria, la RT intra-operatoria (IORT) con elettroni o fotoni di bassa energia, la RT a fasci esterni 3-D Conformazionale o ad intensità modulata (IMRT) (66,67). Tutte le tecniche risultano valide purché adeguatamente selezionate. Deve essere considerata la sede della neoplasia, il volume mammario nella sua interezza e il rapporto tra volume ghiandolare e volume del tumore. L'esperienza e le disponibilità tecniche del singolo Centro orientano la scelta del trattamento. Il trattamento viene generalmente somministrato con schemi ipofrazionati, o ipofrazionati-accelerati (APBI).

Attualmente la PBI può essere impiegata nella pratica clinica al di fuori di studi clinici controllati nelle pazienti a basso rischio, con fattori prognostici favorevoli (64,65) e che trova conferma negli studi randomizzati di fase III di non inferiorità del GEC-ESTRO, UK Import-low e RAPID (67,68,69). I risultati dello studio NSABP B-39/RTOG 0413 (70) non hanno confermato una equivalenza di risultati tra i due gruppi di pazienti, arruolate nei bracci APBI o WBRT. Tuttavia, in considerazione della differenza assoluta di incidenza cumulativa di recidiva tra i due bracci dello 0.7%, gli autori concludono che la APBI può essere considerata un'opzione in pazienti selezionate. Quando il trattamento viene effettuato con fasci esterni, i dati di letteratura sembrano suggerire di evitare frazionamenti accelerati (68,69,71).

Non sono a tutt'oggi disponibili dati per estrapolare un sottogruppo di pazienti nel quale la RT possa essere omessa con certezza. Tuttavia, alla luce dei dati disponibili, in pazienti selezionate a prognosi favorevole, a basso rischio di ripresa di malattia (età \geq 70 anni, neoplasia T1N0, recettori per estrogeni positivi, caratterizzazione biopatologica favorevole) e sottoposte a ormonoterapia adiuvante può essere proposta l'astensione dalla RT

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

postoperatoria (72), condivisa con il team multidisciplinare e con la paziente stessa. In quest'ottica è fondamentale l'individualizzazione del trattamento, anche in base allo stato di salute della paziente e al rischio di mortalità per cause competitive e quindi dell'aspettativa di vita.

Nelle pazienti con malattia pT1-2 e pN1mac dopo BLS (con 1-2 linfonodi positivi), in assenza di fattori prognostici sfavorevoli, lo svuotamento ascellare può essere omesso, se viene irradiata l'intera mammella. In presenza di fattori prognostici sfavorevoli, l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla dissezione ascellare (2,44,73).

Dopo dissezione linfonodale ascellare è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali locoregionali in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi (61).

Quando sono positivi 1-3 linfonodi ascellari, l'irradiazione delle stazioni linfonodali va presa in considerazione in base alla presenza di due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli (età \leq 40-45 anni, dimensioni tumorali \geq 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escisi $>$ 20-25%) (73).

Dosi, Volumi e Tecniche di irradiazione si rimanda ai Documenti AIRO (2,73)

Indicazioni al trattamento radiante dopo mastectomia

Le indicazioni alla radioterapia (RT) presenti in letteratura sono desunte dall'analisi di pazienti sottoposte a mastectomia semplice, radicale e radicale modificata. Considerata l'attuale varietà di modalità chirurgiche, quali la mastectomia skin sparing e nipple sparing, acquisisce sempre maggior importanza la condivisione delle scelte terapeutiche in ambito multidisciplinare e la completa informazione della paziente (20).

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale è indicata nei seguenti casi:

a) Neoplasie T1-2 con linfonodi positivi da 1 a 3. La radioterapia può essere proposta in presenza di fattori prognostici sfavorevoli. Si può invece considerare di ometterla qualora il rischio di recidiva sia relativamente basso, sulla base delle caratteristiche delle pazienti e del profilo istopatologico e biologico del tumore:

- Caratteristiche delle pazienti (età $>$ 40-45 anni, aspettativa di vita limitata a causa di età avanzata o comorbidità, o altre condizioni che possono aumentare il rischio di complicanze)
- Caratteristiche patologiche associate ad un minor carico tumorale (pT1, assenza di invasione linfovaskolare, presenza di un solo linfonodo positivo e/o metastasi linfonodali di piccole dimensioni)
- Caratteristiche biologiche che permettano di ipotizzare una prognosi migliore e/o una maggiore efficacia della terapia sistemica (basso grading, recettori ormonali altamente espressi) (20, 74).

b) Neoplasie T3N0. La radioterapia sulla parete toracica è indicata quando sono presenti almeno due fattori di rischio (età \leq 40-45 anni, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato) (74-76).

c) Neoplasie T3N+ e T4 con qualsiasi N (74,77).

d) Neoplasie con \geq 4 linfonodi ascellari metastatici e tumore di qualunque dimensione (74,77)

e) **Presenza di margini positivi**, qualora non venga eseguita la ri-escissione chirurgica, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, anche se i dati della letteratura non sono conclusivi (2,78,79).

Timing e sequenza ottimali di mastectomia-ricostruzione-chemioterapia-RT non sono ad oggi chiaramente stabilite e condivise (21,22). La scelta tra le diverse opzioni dipende dalle caratteristiche fisiche e dalla preferenza delle pazienti, dalla fattibilità ed inoltre dalla esperienza dell'equipe chirurgica e dall'organizzazione di ciascun Centro.

Le strategie principali sono le seguenti:

- In pazienti operate di mastectomia seguita da ricostruzione con espansore/protesi e chemioterapia adiuvante: espansore → chemioterapia → RT → protesi oppure espansore → chemioterapia → protesi → RT, quest'ultima seguita in pochi Centri (80,81);
- In pazienti sottoposte a TSP e mastectomia con previsione di successiva ricostruzione con espansore/protesi: espansore → RT → protesi, anche al fine di evitare di dilazionare l'inizio del trattamento radioterapico (82,83);
- In pazienti operate di mastectomia seguita da ricostruzione con lembo autologo e chemioterapia adiuvante: mastectomia → chemioterapia → RT → lembo autologo (83). Lo svantaggio è di sottoporre la paziente a due interventi chirurgici.

Dosi, Volumi e Tecniche di irradiazione si rimanda ai Documenti AIRO (2,73)

Indicatori:

Radioterapia postmastectomia nei casi pN2a+: standard minimo $\geq 80\%$

Radioterapia dopo TSP

Dopo il completamento della terapia primaria, in rapporto allo stadio di presentazione iniziale di malattia, alla risposta al trattamento e al tipo di chirurgia, il radioterapista oncologo deve valutare l'indicazione alla RT. Sulla base dei dati ad oggi disponibili, non supportati da studi randomizzati di fase III, si ritiene di poter dare le seguenti indicazioni:

Radioterapia dopo TSP e chirurgia conservativa nella malattia cT1-cT2 –cN1 Dopo chirurgia conservativa, nelle situazioni cT1-T2, cN1 la RT è sempre indicata a livello della ghiandola mammaria e l'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere valutata considerando la risposta alla TSP (84).

Radioterapia dopo TSP e mastectomia nella malattia cT1-cT2 cN1

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali dovrebbe essere considerata in pazienti con pCR/ypN0, in presenza di fattori di rischio (giovane età, ER/PR negativi, invasione linfovaskolare) (84). In presenza di tumore mammario residuo e in caso di persistenza di malattia nelle stazioni linfonodali, la radioterapia dovrebbe essere effettuata indipendentemente dai fattori di rischio (85).

Radioterapia dopo TSP e mastectomia nella malattia cT3- cN0

Anche in presenza di remissione completa, la radioterapia sulla parete toracica dovrebbe essere presa in considerazione in presenza di fattori di rischio (14,15).

Radioterapia nella malattia localmente avanzata dopo TSP e mastectomia: cT3 cN1 – qualunque T cN2 - cT4 qualunque N

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Si tratta di una situazione clinica ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a distanza. Nei casi in cui il trattamento sistemico preoperatorio abbia consentito di ottenere l'operabilità, è sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali (83).

Radioterapia in pazienti non responsivi o in progressione dopo TSP

In caso di impossibilità a procedere all'intervento chirurgico deve essere tenuta in considerazione la RT con il fine, soprattutto se associata a chemioterapia, di raggiungere l'operabilità o con intento palliativo al fine di migliorare il controllo locale (45).

Una particolare situazione emergente è quella di pazienti con linfonodo sentinella negativo dopo TSP. In questi casi la decisione clinica sul ruolo della RT dovrebbe essere condivisa in ambito multidisciplinare. Tuttavia, in attesa dei risultati di due studi randomizzati in corso, disegnati a tale scopo, (NSABP B-51/RTOG 1304 e ALLIANCE A0111202), si ritiene di poter evitare l'irradiazione delle stazioni linfonodali.

Radioterapia palliativa

La Radioterapia con intento palliativo trova indicazione nei casi definiti inoperabili per estensione locale o loco-regionale con segni e sintomi che incidono pesantemente sulla qualità di vita, quali la presentazione a corizza, i noduli cutanei multipli e le ulcerazioni/necrosi della cute e dei tessuti molli, accompagnati da dolore, sanguinamento, infezioni. L'approccio multidisciplinare è sempre di fondamentale importanza per definire il migliore iter terapeutico in questo gruppo estremamente eterogeneo di pazienti. Nei casi di tumore mammario localmente avanzato inoperabile, che rimane tale o progredisce dopo TSP la radioterapia loco-regionale può essere presa in considerazione sia con intento palliativo locale, per ottenere il controllo dei sintomi (19), sia con intento neoadiuvante, consentendo di condurre le pazienti all'operabilità (20, 21). Nonostante la prognosi severa, la sopravvivenza a 2 e 5 anni nelle pazienti con malattia localmente avanzata chemio-resistente, trattate con radioterapia di salvataggio e successiva chirurgia, è del 75% e 35%, rispetto al 40% e 10% delle pazienti che rimangono inoperabili anche dopo il trattamento radioterapico (20), con l'eccezione delle pazienti con malattia triplo negativa, che mostrano una precoce tendenza alla metastatizzazione, indipendentemente dalla buona risposta locale. Nelle pazienti con recidiva loco-regionale non resecabile, la radioterapia consente percentuali di sopravvivenza e di controllo locale a 5 anni rispettivamente del 34% e 63%. Le pazienti che ottengono una remissione completa di malattia dopo radioterapia hanno comunque una sopravvivenza a 5 anni del 62%, rispetto al 27% delle pazienti con risposta parziale (24).

Dosi, Volumi e Tecniche di irradiazione si rimanda ai Documenti AIRO (2,73)

Nei casi di diffusione multipla e/o nell'impossibilità o non indicazione alla radioterapia può essere presa in considerazione l'Elettrochemioterapia (con bleomicina) che sfruttando l'elettroporazione della membrana cellulare della cellula neoplastica favorisce la penetrazione del farmaco nella stessa con positivi effetti citoriduttivi.

TERAPIA SISTEMICA

Vedi capitolo 5.2 "trattamenti sistemici adiuvanti" Linee Guida Neoplasie della mammella AIOM 2019 (10).

Indicatori:

Effettuazione di una terapia ormonale adiuvante nei casi di carcinomi invasivi endocrinosensibili: standard minimo $\geq 80\%$.

Effettuazione di una chemioterapia adiuvante nei casi di carcinomi invasivi ER- (T>1cm o N+): standard minimo $\geq 80\%$.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Effettuazione di una terapia con Trastuzumab nei casi trattati con chemioterapia per carcinomi invasivi N+ o N- T>1cm HER 2 +: standard minimo $\geq 80\%$.

FOLLOW UP

Controllo clinico ogni 6 mesi nei primi 5 anni e poi annuale.

Mammografia bilaterale da eseguire a distanza di 12 mesi dall'imaging diagnostico pre-trattamento e almeno 6 mesi dopo la conclusione della radioterapia loco-regionale (11,86) e successivamente da eseguire con cadenza annuale (8,10,86,87). In alternativa alla mammografia si può usare la tomosintesi digitale (8,10). Potrebbe essere utile eseguire RM mammaria con MdC nel caso di sospetto di recidiva locoregionale di malattia in caso di mammografia ed ecografia inconcludenti e l'impossibilità di eseguire una CB (8).

RM mammaria bilaterale nelle donne ad alto rischio (mutazioni genetiche note, per esempio BRCA1 e 2 e p53, o storia familiare fortemente suggestiva per la loro presenza, pazienti trattate in giovane età con radioterapia mediastinica) (10,88).

Altri esami strumentali e/o di laboratorio vanno richiesti a seconda dell'iter terapeutico eseguito dalla paziente.

Il benessere psicologico della paziente deve essere verificato regolarmente, in particolare durante i periodi critici quali (89):

- Il momento della diagnosi
- Nel corso del trattamento
- Alla fine del trattamento
- In caso di recidiva
- Al passaggio alle cure di fine vita

In particolare è necessario riconoscere l'importanza di uno screening psicologico del paziente oncologico anche in seguito al buon termine del trattamento della malattia, parallelamente ai follow-up clinici, e non solo durante il corso della malattia stessa. La fine del trattamento è spesso caratterizzata da vissuti psicologici depressivi e ansiosi, relativi sia alle conseguenze fisiche del cancro e delle cure, sia ai timori di recidive (90).

Un intervento psicologico tempestivo e adeguato può incrementare la QoL e apportare benefici psicologici come la riduzione degli stati ansiosi e depressivi, ma anche dei sintomi fisici (fatica, dolore) e psichiatrici, nonché l'aumento delle capacità di *coping*.

Le linee guida NICE (89) propongono un modello di supporto psicologico a quattro livelli; per ogni livello sono specificati gli operatori coinvolti, il tipo di *assessment* psicologico e il tipo di intervento possibile:

Livello	Gruppo	Assessment	Intervento
1	Tutti gli operatori sanitari e sociali	Riconoscimento dei bisogni psicologici	Fornire le informazioni in modo efficace, comunicazione empatica e supporto psicologico generale
2	Operatori sanitari e sociali con maggiore esperienza	Screening per verificare la presenza di distress psicologico	Tecniche psicologiche come <i>problem solving</i> ,...
3	Professionisti accreditati	Assessment di <i>distress</i> psicologico e diagnosi di psicopatologie	Counselling e interventi psicologici specifici CBT,...
4	Specialisti della salute mentale	Diagnosi di psicopatologie	Interventi psicologici e psichiatrici specifici, interventi psicoterapici (compresa CBT)

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

Il cambiamento fisico e della propria immagine corporea conseguente alla malattia rappresenta un importante e frequente problema tra le pazienti con cancro al seno nei mesi successivi alla diagnosi (91), in particolare tra le pazienti più giovani (92). L'alterazione della propria immagine corporea può essere causata dalla perdita del seno in seguito a chirurgia, dalla presenza di cicatrici, dalla perdita dei capelli, dall'aumento di peso e dai problemi sessuali e di fertilità, e può provocare un decremento della QoL. La chirurgia oncoplastica e ricostruttiva così come parrucche e accessori per compensare la perdita dei capelli contribuiscono a ripristinare un'immagine positiva del proprio corpo. Nel caso in cui questo non fosse sufficiente le pazienti devono essere indirizzate a gruppi di supporto e terapie psicologiche specifiche, che possano fornire il necessario supporto e migliorare le abilità di coping delle pazienti (93).

La paura della recidiva è una delle più frequenti preoccupazioni nei malati di cancro e può persistere anche per alcuni anni dopo la conclusione delle terapie (93,94).

È importante l'identificazione precoce del disturbo e delle sue diverse componenti e l'invio per i trattamenti psicologici del caso (95).

I problemi inerenti la sessualità sono molto frequenti nelle donne operate al seno (disturbi del desiderio, diminuzione della libido, secchezza vaginale, difficoltà a raggiungere l'orgasmo, dispaurenia (96) con compromissione della QoL e della relazione di coppia. Tutte le donne con problemi sessuali e compromissione del loro stato di benessere psichico dovrebbero accedere (individualmente o in coppia) agli specialisti per una valutazione e l'attuazione delle necessarie terapie (93).

RECIDIVE LOCOREGIONALI

Circa il 10-30% delle donne trattate per carcinoma mammario sviluppa recidive loco-regionali, l'80% delle quali si manifesta entro i primi due anni dal termine della terapia (97). Circa un terzo delle recidive locali dopo mastectomia e il 10% di quelle dopo chirurgia conservativa possono presentarsi con contemporanea metastatizzazione a distanza. In generale le pazienti con recidiva regionale hanno una prognosi peggiore rispetto a quelle con sola recidiva locale (17).

RECIDIVA LOCALE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA

La percentuale di recidiva locale dopo terapia conservativa è del 2 - 4,5% a 5 anni e del 7 - 8,4% a 10 anni; dopo 10 anni essa si stabilizza a circa 0,87 per anno (98). Le pazienti con neoplasia TN sono quelle che presentano percentuali maggiori di recidive loco-regionale (4,99).

Trattamento RT

L'iter terapeutico deve essere valutato da un team multidisciplinare. In assenza di metastasi a distanza, il trattamento standard, quando possibile, è rappresentato dalla chirurgia. La mastectomia con eventuale ricostruzione è da considerare lo standard (4,100).

La possibilità terapeutica della ri-resezione potrebbe essere presa in considerazione in situazioni selezionate nelle quali è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini liberi: pazienti con recidiva insorta tardivamente, diametro della lesione limitato, basso grading, previa adeguata informazione alla paziente sugli effetti collaterali di una re-irradiazione (101). Dopo la ri-resezione, in caso di pregressa WBRT, potrebbe essere valutata la possibilità di effettuare una PBI,

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

utilizzando la RT a fasci esterni o, dove disponibile, la IORT o la brachiterapia. L'incidenza di ulteriore recidiva in questi casi è compresa, nelle diverse casistiche, tra il 14% e il 26% ed i risultati cosmetici sono buoni nella maggior parte dei casi (102).

RECIDIVA LOCO-REGIONALE DOPO MASTECTOMIA

La probabilità di recidiva loco-regionale a 10 anni in pazienti sottoposte a mastectomia e non sottoposte a RT adiuvante è circa 13% (range 9-26%) (97), con frequenza diversa nelle sedi di insorgenza:

- 4%-5% su parete toracica e fossa sovraclaveare
- 1%-2% in ascella e catena mammaria interna
- 2.5% in più sedi (linfonodali e superficiali).

In circa 1/3 delle pazienti la recidiva loco-regionale si associa a metastasi a distanza sincrone o metacrone. La sede di comparsa della recidiva è tra i fattori prognostici più importante nel determinare la prognosi: infatti migliori sopravvivenze globali si osservano in pazienti con recidiva sulla parete toracica dove vengono riportati risultati a 5 anni tra 20 e 50% e, in condizioni potenzialmente favorevoli (intervallo libero post mastectomia > 2 anni, NO alla diagnosi, lesione isolata della parete toracica, diametro < 3 cm, possibilità di escissione completa), sopravvivenze superiore al 70% (103). Risultano invece fattori prognostici negativi la molteplicità dei siti metastatici (parete e linfonodi) e le dimensioni della recidiva. Nonostante l'uso di terapie aggressive la prognosi a 10 anni è scarsa con tassi di OS del 22-26% (97). Anche in questo caso i fattori prognostici più frequentemente riportati nelle varie casistiche sono l'estensione del tumore primitivo, lo stadio e l'interessamento linfonodale iniziale (97).

La terapia si basa su un approccio multidisciplinare che comprende chirurgia, radioterapia, chemioterapia e/o terapia endocrina (104). In pazienti ben selezionate si può prendere in considerazione una eventuale re-irradiazione locale, eventualmente associata a ipertermia, elettro-chemioterapia e terapie sistemiche (104,105).

BIBLIOGRAFIA

1. Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia, Ministero della Salute, 18 dicembre 2014. Senonetwork –documenti-riferimenti normativi
2. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella. Gruppo di Studio AIRO Mammella (2019).
3. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2017; 86: 59-81
4. ESMO Guidelines Committee, "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30 (2015)
5. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E et al. "Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology" J Natl Compr Cancer Netw 2018 Nov; 16 (11): 1362-1389
6. Sardanelli F, Boetes C, Borish B et al. "Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group" European Journal of Cancer (2010) 46: 1296-1316

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

7. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA et al. "Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information" *Eur Radiol* (2015) 25:3669–3678
8. Moy L, Bailey L, D'Orsi C et al ACR Appropriateness Criteria "Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women" (2019) *J Am Coll Radiol* 2017 May 14 (55):5282-5292
9. Bernardi D, Belli P, Benelli E et. al "Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa)" *Radiologia medica, Breast Radiology* (2017)
10. Linee guida AIOM "Neoplasia della Mammella" (2019)
11. ACR practice parameter for the imaging management of DCIS and invasive breast carcinoma (2013)
12. NCCN Guidelines Version 3.2019 – Distress Management
13. Raccomandazioni GIPAM Gruppo Italiano dei Patologi della mammella. Senonetwork-documenti-documenti scientifici, 2015.
14. Kuchenbaecker KB Risks of Breast, Ovarian, and contralateral breast cancer for Brca1 and Brca2 mutazion carriers *JAMA* 2017; 317 (23) : 2402-2416
15. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et Al Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 169-180.
16. IPOS, 2009-2017.
17. Gradishar W, Salerno K E. NCCN Guidelines update:breast cancer .*J Natl Compr Canc Netw* 2016, May; 14(5 suppl):641-644
18. AIOM Linee guida preservazione della fertilità nei pazienti oncologici Edizione 2018
19. Linee guida AIRO sulla garanzia di qualità in radioterapia 2015.
20. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: the St Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-1712.
21. Aristei C, Kaidar-Person O, Arenas M, et al. The 2016 Assisi Think Tank Meeting on breast cancer: white paper. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160 (2): 211-221.
22. Aristei C, Kaidar-Person O, Tagliaferri L, et al. The Assisi Think Tank Meeting and Survey of post Mastectomy Radiation Therapy after breast reconstruction: The ATTM-SMART report. *Eur J Surg Oncol*; 2018 44:436-443.
23. Fontanilla HP, Woodward WA, Lindberg ME, et al. Current clinical coverage of Radiation Therapy Oncology Group defined target volumes for post-mastectomy radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2: 201-209.
24. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(31):3618-3632.
25. Maas SW, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PF, DeBock GH The prevalence of long terms symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review *Maturitas* 2015; 82: 100-108.
26. Andersen B, DeRubeis R, Berman BS et al. Screening, Assessment, and Care of Anxiety and Depressive Symptoms in Adults with Cancer: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1605-1619.
27. Runowicz CD, Leach C, Henry LN et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 43-73.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

28. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):704-716
29. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241
30. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS et al: Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:412-419.
31. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232
32. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V et al: Oncoplastic breast-conserving surgery for tumors larger than 2 centimeters: is it oncologically safe? A matched-cohort analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1852-1859.
33. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence *Oncologist.* 2013;18(11):1167-73.
34. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al: Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer *Breast Cancer Res Treat* (2009) 113:577–583.
35. De La Cruz L, Moody A, Tappy E, et al: Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3241–3249.
36. De Vita R, Zoccali G, Buccheri EM, Costantini M, Botti C, Pozzi M. Outcome Evaluation after 2023 Nipple-Sparing Mastectomies: Our Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Feb;139(2):335e-347e.
37. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V et al. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single center experience of 1989 patients *Ann Surg. Oncol* 2018 Dec; 25(13): 3849-3857.
38. Corso G, De Lorenzi F., Vicini E, et al. Nipple-sparing mastectomy with different approaches: surgical incisions, complications and cosmetic results. Preliminary results of 100 consecutive patients at a single center *J. Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018 Dec; 25(13): 3849-3857.
39. Zarba Meli E., Cattin F., Curcio A., et al. Surgical delay may extend the indications for nipple-sparing mastectomy: a multicentric study. *Eur J Surg Oncol.* 2019 ; 45: 1373-1377.
40. Bromhan N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2017;04 (1) CD004561.
41. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel node micrometastases (IBCSG 23-01): 10 year follow-up of a randomised controlled phase 3 trial *Lancet Oncol* 2018; 19(10):1385-1393.
42. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015 Aug; 26(8):1533-46.
43. Lyman GH, Somerfield R, Bosserman LD et al..Sentinel Lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update JCO* 2017 35(8): 561-64
44. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al..Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA* 2017; 318 (10): 918-26.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer - Version 3- 2019 September 6, 2019
46. Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer. A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast*. 2017 Dec; 36:14-19.
47. Goyal A, Dodwell D. POSNOC A randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macrometastases. *Clin Oncol R Coll Radiol G. B* 2015 Dec;27(12):692e5.
48. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017 May;163(1):103e10.
49. Charalampoudis P, Markopoulos C, Kovacs T. Controversies and recommendations regarding sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: A comprehensive review of current data. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jan; 44(1):5-14.
50. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006 Jul 20; 24(21):3374-80.
51. Vugts G, Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015 Oct; 153(3):549-56.
52. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: Adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol* 2015 Nov;1(8):1145-53.
53. Vincent L, Marguerite F, Uzan J et al. Review of national and international guidelines for sentinel lymph node biopsy and complementary axillary dissection in breast cancer. *Bull Cancer* 2017; 104(4):356-62.
54. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013 Oct;13(5):309-14.
55. Senonetwork. Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa. Documenti-raccomandazioni Senonetwork, 2013.
56. Fisher S, Yasui Y, Dabbs K, et al. Re-excision and survival following breast conserving surgery in early breast cancer: a population-based study *BMC Health Serv Res* 2018, 18(1): 94.
57. Tyler S, Truong PT, Lesperance M, et al. Close margins less than 2 mm are not associated with higher risk of 10-year local recurrence and breast cancer mortality compared with negative margins in women treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2018 Jul 1; 101(3): 661-670.
58. Angarita FA, Acuna SA, McCready DR, et al. Management of positive margins after initial lumpectomy in elderly women with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018 Jul; 44 (7): 1048-1053.
59. Donker M, Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter open label phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014, 15(12): 1303-10.
60. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al.. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment of the Axilla - surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017 Apr; 43(4):672-79.
61. NICE Patways 2018 Early and locally advanced breast cancer. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer>. NICE Pathway last updated: 12 March 2018.
62. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

63. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*.2015; 16:47-56.
64. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(2):73-79.
65. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-73.
66. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 90. doi: 10.1186/1748-717X-5-90.
67. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-238.
68. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial: *Lancet* 2017; 390:1048-1060.
69. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomized controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 2165-2172.
70. Vicini FA, Cecchini RS, Whitew JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomized, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019; 394: 2155-2164.
71. Meattini I, Saieva C, Lucidi S, et al. Accelerated partial breast or whole breast irradiation after breast conservation surgery for patients with early breast cancer: 10-year follow up results of the APBI IMRT Florence randomized phase 3 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 10-14, 2019; San Antonio, TX. Abstract GS4-06. bit.ly/34dV67F.
72. Chesney TR, Xin Yin J, Rajaei N, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017; 123:1–9.
73. Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie. AIRO - Position Paper. V.01-2016.
74. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update *Ann Surg Oncol* 2017; 24(1): 38-51.
75. Wenz F, Budac W. Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017 National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations. *Strahlenther Onkol* 2017; 193:601–603.
76. Wenz F, Sperk E, Budach W et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV: radiotherapy following mastectomy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 705–714.
77. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-2827.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

78. Al-Himdani S, Timbrell S, Tan KT, et al. Prediction of margin involvement and local recurrence after skin-sparing and simple mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 935-941.
79. Bryan ML, D'Agostino RB, Brown DR, et al. Is Postmastectomy Radiation Therapy Indicated in Patients with Close or Positive Margins? *Advances in Breast Cancer Research* 2016; 5: 66-73.
80. Vargo JA, Beriwal S. RTOG Chest Wall Contouring Guidelines for Post-Mastectomy Radiation Therapy: Is It Evidence-Based? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93:266-267.
81. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(1): 59-68.
82. Schott A F, Hayes D F. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer *J Clin Oncol* 2012;30:1747-1749.
83. Budach W, Matuschek C, Bölke E, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol*. 2015; 191(8): 623-633.
84. 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): 3960-3966.
85. 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.
86. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E et. al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol* 2012; 31:961-965
87. Bucchi L, Belli P, Benelli E Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer : position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMA) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med*. 2016 Dec; 121 (12):891-896
88. Mariscotti G, Belli P, Bernardi D Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiol Med* 2016 Nov; 121(11):834-837
89. NICE Guide Lines on Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer, 2004.
90. Bloom, J. R. Surviving and thriving? *Psychooncology* 2002; 11(2), 89-92.
91. Fobair P, Stewart SL, Chang S et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15(7): 579-94.
92. Partridge AH. Cancer Survivorship and the Young Breast Cancer Patient: Addressing the Important Issues. *The Oncologist* 2013; 18: e19-e20.
93. Runowicz CD, Leach C, Henry LN et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 43-73.
94. Simonelli LE, Siegel SD, Duffy NM. Fear of cancer recurrence: a theoretical review and its relevance for clinical presentation and management. *Psycho-Oncology* 2017; 26: 1444-54.
95. Simard S, Thewes B, Humphris G et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv* 2013; 7: 300-322.

NEOPLASIE INVASIVE NON METASTATICHE

96. Stan D, Loprinzi C, Ruddy KJ. Breast Cancer Survivorship Issues. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013; 27:805-827.
97. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:67-82.
98. Kunkler IH, Kerr GR, Thomas JS et al. Impact of screening and risk factors for local recurrence and survival after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer: results from a large series with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 829-838.
99. Chang JS, Byun HK, Kim JW, et al. Three-dimensional analysis of patterns of locoregional recurrence after treatment n breast cancer patients: Validation of the ESTRO consensus guideline on target volume. *J Clin Oncol* 2017; 122: 24–29.
100. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:845-851.
101. Fodor J, Major T, Polgar C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 2008; 17:302-308.
102. Wadasadawala T, Vadgaonkar R, Bajpai J Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clinical Breast Cancer* 2017; 17: 493-502.
103. Schuck A, Konemann S, Matthees B, et al. Radiotherapy in the treatment of locoregional relapses of breast cancer. *Br J Radiol* 2002; 75:663-669.
104. Marta JN, Hijal T, de Andrade Carvalho H. Reirradiation for locally recurrent breast cancer. *Breast* 2017; 33:159-165.
105. Chand AR, Ziauddin MF, Tang SC. Can Locoregionally Recurrent Breast Cancer Be Cured? *Clin Breast Cancer* 2017 Aug; 17(5): 326-35.