



RACCOMANDAZIONI SENONETWORK DI BUONA PRATICA CLINICA NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

Gruppo di Lavoro Linee Guida Senonetwork

Cynthia Aristei (AIRO)	Pietro Panizza (S.I.R.M.)
Isabella Castellano (SIAPEC-IAP)	Giovanni Pappagallo (AIOM)
Luigi Cataliotti (Senonetwork)	Gianni Saguatti (GISMa)
Alfio Di Grazia (AIRO)	Donatella Santini (SIAPEC)
Lucio Fortunato (Senonetwork)	Francesco Sardanelli (S.I.R.M.)
Elita Giardina (SIAPEC)	Mario Taffurelli (GISMa)
Livia Giordano (GISMa)	Daniela Terribile (A.N.I.S.C.)
Stefania Gori (AIOM)	Corrado Tinterri (Senonetwork)
Alberto Luini (F.O.N.Ca.M)	Cristiana Vidali (AIRO)
Lorenza Marotti (Senonetwork)	Chiara Zuiani (S.I.R.M.)
Sandra Orrù (SIAPEC)	

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

CORE BIOPSY B5 a	PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE	CHIRURGIA CONSERVATIVA /DEMOLITIVA	LS SI	RT NO	TERAPIA MEDICA SI	FOLLOW-UP
<p>1</p> <p>Carcinoma lobulare in situ pleomorfo LIN3</p> <p>Estesa iperplasia intraduttale atipica Carcinoma duttale in situ di basso grado nucleare DIN1c</p> <p>Carcinoma duttale in situ di grado nucleare intermedio DIN2</p> <p>Carcinoma duttale in situ di alto grado nucleare DIN3</p>	<p>MDM PREOPERATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Rapporto tra dimensione del seno e volume della lesione ❖ Storia clinica della paziente ❖ Multicentricità <p>MDM POSTOPERATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Margini <2 mm ❖ Stato di ER ❖ Tipo di intervento 	<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Rapporto sfavorevole tra dimensioni del seno e volume della lesione ❖ Controindicazioni alla RT ❖ Multicentricità ❖ Margini < 2 (da valutare caso per caso) 	<p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Se mastectomia ❖ Se la escissione della lesione compromette un successivo LS (es.prolungamento ascellare) 	<p>4</p> <p>Dopo corretta informazione della paziente se</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Malattia unicentrica ❖ Basso grado ❖ Margini ≥ 3 mm 	<p>5</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ ER positivi ❖ Chirurgia conservativa e Radioterapia <p>TAM 20mg/die x 5 a</p>	<p>6</p> <p>MAMMO ± ECO</p> <p>Ogni 12 mesi X 10 anni</p>

1 Terminologia

La terminologia DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) e LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia), nell'ultima edizione WHO del 2012 (1), non è stata accettata. Questo può essere il risultato della mancata introduzione di nuovi criteri diagnostici e della variazione terminologica, che non hanno aiutato a ridurre la variabilità inter-osservatore, ma tuttavia è ampiamente utilizzata nella pratica clinica in quanto non utilizza il termine carcinoma di più difficile impatto clinico.

Sebbene gli studi riguardo i diversi approcci terapeutici siano pochi, e manchino dati di follow up a lungo termine, in considerazione delle caratteristiche biologiche e dei possibili problemi di diagnosi differenziale con il carcinoma duttale in situ (DIN), è stato suggerito da alcuni autori di considerare il LIN3 alla stessa stregua del DIN.

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

Rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante

Il livello di rischio per lo sviluppo successivo di carcinoma mammario infiltrante del DIN/LIN3 è 8-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Studi immunofenotipici e molecolari hanno fornito nuove informazioni indicando che la nozione di progressione lineare da epitelio normale a iperplasia, iperplasia atipica, carcinoma in situ e carcinoma infiltrante è troppo semplicistica e che ci sono interconnessioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante. L'obiettivo principale del trattamento locale e sistemico del DIN è quello di prevenire l'insorgenza di un carcinoma invasivo ma al momento mancano studi prospettici sulle sue diverse potenzialità evolutive dei DIN in funzione di parametri bio-patologici.

Core Biopsy

La sottostima della componente invasiva o micro-invasiva in caso di DIN diagnosticato alla VAB (Vacuum-assisted Biopsy) è circa l'11-39% (2). Se non si usa la terminologia DIN è consigliato specificare l'architettura, il grado, la presenza di necrosi comedonica e/o tipo e sede delle microcalcificazioni. DIN ad alto grado, o casi con maggior volume di estensione delle microcalcificazioni (>2 cm) sembrano essere associati a una maggiore incidenza di componente invasiva o micro-invasiva all'esame istologico definitivo (3,4).

2 Chirurgia conservativa/ chirurgia demolitiva

La chirurgia conservativa seguita da RT, o con omissione della RT in casi selezionati, o la chirurgia demolitiva sono tre opzioni per pazienti con diagnosi di DIN. Donne con un rapporto sfavorevole tra volume di malattia e dimensioni del seno, o donne con contro-indicazione alla RT (sclerodermia e malattie del collagene in fase attiva, pregressa RT degli stessi volumi, incapacità a mantenere la posizione di esecuzione del trattamento) come pure la multicentricità e le microcalcificazioni diffuse, possono essere candidate alla mastectomia. La mastectomia Nipple Sparing con ricostruzione immediata è sempre da considerare in questo ambito se il margine di resezione retro-areolare è considerato negativo (5).

Le linee guida NCCN, versione 2.2017 (6), considerano il margine negativo se la lesione non è presente sulla superficie inchiostrata "No ink on the tumor" anche per il carcinoma duttale in situ. Recentemente, una Metaanalisi (7) e una Consensus Conference (8) hanno concluso che i margini di 2mm come standard nel DIN trattato con la chirurgia conservativa e la radioterapia adiuvante è associato a una bassa incidenza di recidive locali, ha la potenzialità di diminuire le riescissioni, di ottimizzare i risultati estetici e i costi sanitari. Non ci sono evidenze sulla utilità di avere margini superiori a 2 mm. Con margini negativi, ma inferiori a 2 mm, la riescissione deve essere attentamente valutata dal team multidisciplinare.

La presenza di DIN ad alto grado, l'età giovanile, la presenza di microinvasione o altri fattori sfavorevoli non dovrebbe alterare le considerazioni espresse sopra.

La presenza di carcinoma lobulare in situ ai margini di escissione non rappresenta un'indicazione alla riescissione. Il significato del LIN3 (carcinoma lobulare in situ pleomorfo) ai margini di resezione non è chiaro allo stato attuale (6).

I parametri patologici da condividere sono: *Dimensioni* (quando possibile). Quando la diagnosi è su CB-VAB, sul pezzo operatorio residuo è difficile valutare l'estensione se non più presenti residui neoplastici. In questi casi il T è quello rilevabile all'imaging.

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

Nelle forme estese e/o multicentriche di DIN possono essere talvolta identificati a posteriori con l'esame istologico del pezzo chirurgico focolai di microinvasione e/o infiltrazione, questo può richiedere campionamento con correlazione con l'imaging.

Grado; tipo di necrosi; stato dei margini. Il margine è negativo quando non è presente tumore sul margine inchiostroato ma è necessario indicare la distanza della lesione dal margine più vicino specificando il margine e l'estensione.

La valutazione dello stato di ER è raccomandata, ma a causa delle incertezze sulla sua utilità, la loro determinazione è rimandata alla discussione multidisciplinare. Quando valutato, ER (non evidenze della necessità di PgR, Ki-67 ed HER2) cut-off di positività >1% con qualunque intensità;

3 Linfonodo sentinella

La Biopsia del LS non è indicata di routine in caso di DIN, perché l'incidenza di positività è molto bassa (circa 1%) (9). Tuttavia l'incidenza di positività del linfonodo sentinella nei casi di DIN diagnosticati alla VAB, ma infiltranti alla biopsia definitiva è del 7-14% (9-11). Pertanto, la biopsia del LS dovrebbe essere fortemente considerata nei casi di DIN trattati con mastectomia, o nei casi in cui l'escissione nella localizzazione anatomica della malattia potrebbe compromettere una successiva escissione del LS.

4 Radioterapia

La radioterapia dopo chirurgia conservativa riduce il rischio relativo di recidiva locale del 50%, con un decremento del rischio assoluto di eventi omolaterali del 15,2% a 10 anni.

I fattori che favoriscono la recidiva locale sono: l'alto grado, la presenza di un nodulo palpabile, i margini positivi e l'età delle pazienti < 50 anni.

L'omissione di RT, opportunamente discussa e condivisa con la paziente, può essere considerata nella malattia unicentrica, di basso grado e con margini negativi, ≥ 3 mm.

Il sovradosaggio sul letto operatorio ha determinato un miglior controllo locale, particolarmente nelle pazienti più giovani (12). Pertanto, in attesa dei risultati degli studi randomizzati di fase III in corso (BIG 3-07/TOG 07.01, BONBIS), l'impiego del boost può essere proposto alle pazienti di età < 45-50 anni con DCIS di alto grado nucleare.

5 Terapia medica nel DCIS

Nelle pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia, può essere preso in considerazione il trattamento con tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) (Linee guida AIOM 2016).

Le evidenze di tale opzione terapeutica derivano dai risultati dello studio NSABP B-24 (13), in cui 1.804 donne con diagnosi di DCIS sono state randomizzate a ricevere, dopo chirurgia conservativa e trattamento radioterapico adiuvante, tamoxifene per 5 anni o placebo. Dopo un follow-up mediano di 74 mesi, l'utilizzo di tamoxifene ha ridotto l'incidenza di eventi mammari (invasivi e non invasivi) a 5 anni rispetto a placebo (8,2% vs 13,4%; $p=0,0009$). L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi mammari invasivi nel gruppo tamoxifene è stata del 4,1% a 5 anni: 2,1% nella mammella omolaterale, 1,8% nella mammella controlaterale. L'analisi più aggiornata dello studio (14) a un follow-up mediano di 163 mesi, ha confermato il beneficio dell'utilizzo di tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante, con una riduzione del 32% sia nel rischio di recidiva ipsilaterale invasiva (HR=0,68; 95% CI 0,49-0,95; $p=0,025$) che in quello di recidiva controlaterale (invasiva e non invasiva) (HR=0,68; 95% CI 0,48-0,95; $p=0,023$). L'incidenza cumulativa a 15 anni di recidiva invasiva ipsilaterale è risultata di 8,5% nel gruppo con

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

tamoxifene vs 10% nel gruppo con placebo, mentre quella di recidiva invasiva e non invasiva controlaterale è stata di 7,3% nelle pazienti trattate con tamoxifene e di 10,8% in quelle con placebo. Non sono state invece evidenziate differenze statisticamente significative in termini di recidiva non invasiva ipsilaterale nei due bracci di trattamento (7,5% vs 8,3%; HR=0,84; 95% CI 0,60-1,19; p=0,33). Anche una metanalisi pubblicata nello stesso anno (15) ha concluso che il trattamento con tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia per DCIS determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di insorgenza di carcinoma mammario invasivo ipsilaterale (pooled RR 0,61; 95% CI 0,41-0,92) e non invasivo controlaterale (RR 0,40; 95% CI 0,16-0,96) e che tale beneficio è indipendente dall'età, sebbene non sia stato evidenziato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale né di mortalità specifica per carcinoma mammario.

La decisione se proporre o meno il tamoxifene in questo setting di pazienti deve pertanto sempre essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente.

Limitati sono i dati relativi all'efficacia degli inibitori dell'aromatasi nel trattamento del DCIS, derivanti da tre studi randomizzati di fase III: lo studio NSABP B-35, l'IBIS-II DCIS e lo studio NCIC CTG MAP.3.

Nello studio NSABP B-35 (16), tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) è stato confrontato con anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) in 3.104 pazienti in post-menopausa, con diagnosi di DCIS ER-positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia. Le pazienti sono state stratificate in base all'età (<60 versus ≥60 anni). Dopo un follow-up mediano di 9 anni, il trattamento con anastrozolo ha migliorato in modo statisticamente significativo il breast cancer free interval (invasivo e non invasivo) (90 eventi nel braccio con anastrozolo vs 122 in quello con tamoxifene; HR 0,73; 95% CI 0,56-0,96; p=0,023). E' stata inoltre evidenziata un'interazione significativa tra i due trattamenti in funzione dell'età, dimostrando un mantenimento del vantaggio per anastrozolo solo nelle pazienti <60 anni (HR 0,52; p=0,03).

Dati simili sono emersi dallo studio IBIS-II DCIS (17), in cui 2.980 donne in post-menopausa con diagnosi di DCIS ER-positivo, sono state randomizzate, dopo intervento chirurgico conservativo, a ricevere anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) o tamoxifene (20 mg/die per 5 anni). A un follow-up mediano di 7,2 anni, non vi sono state differenze in termini di tasso di riprese di carcinoma mammario (ipsilaterale e controlaterale; invasiva e non invasiva) tra i due gruppi di trattamento, con un totale di 144 riprese di carcinoma mammario: 67 (pari al 5% tra le 1.449 donne del braccio anastrozolo) vs 77 (pari al 5% tra le 1.489 donne del braccio tamoxifene); HR 0,89; HR 0,64-1,23. Di queste 144 riprese, 59 sono state di DCIS: 29 (pari al 2% tra le 1.449 donne del braccio anastrozolo) vs 30 (pari al 2% tra le 1.489 donne del braccio tamoxifene); in entrambi i bracci oltre i due terzi di ripresa DCIS era omolaterale. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di anastrozolo nei confronti di tamoxifene in termini di recidive locali (upper 95% CI <1,25), senza tuttavia evidenziarne la superiorità (p=0,49). E' tuttavia necessario un follow-up più lungo per valutare le reali differenze tra i due trattamenti.

Nel terzo studio, NCIC CTG MAP.3 (18), è stato infine valutato il ruolo di exemestane (25 mg/die per 5 anni) vs placebo per 5 anni in 4.560 pazienti in post-menopausa e aumentato rischio di carcinoma mammario (età ≥60 anni, rischio a 5 anni calcolato secondo il modello di Gail >1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica e/o LCIS e storia di DCIS trattato con mastectomia). Ad un follow-up mediano di 35 mesi, è stata evidenziata nel gruppo exemestane una riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95% CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma invasivo rispetto a placebo. L'incidenza cumulativa annuale di carcinoma invasivo e non invasivo è stata dello 0,35% nel gruppo trattato con exemestane e dello 0,77% in quello con placebo (HR=0,47; 95% CI 0,27-0,79; p=0,004).

In Italia non è autorizzato l'utilizzo di antiaromatasi nelle pazienti in postmenopausa con diagnosi di DCIS.

In pazienti con diagnosi di DCIS e documentata espressione dei recettori estrogenici, dopo chirurgia conservativa più radioterapia, la terapia antiestrogenica con tamoxifene, alla dose di 20 mg al giorno, può essere proposta per una durata di 5 anni (AIOM 2015 pag. 32).

6 Quale follow-up

Il follow-up di donne affette da tali patologie (B3 e in situ), da considerarsi nella maggior parte delle situazioni "donne a rischio intermedio" (ovviamente qs va costantemente verificato con riesame dell'anamnesi familiare e personale), dovrebbe entrare nell'ambito dei programmi di screening, essendo peraltro gestito in maniera "dedicata" con la possibilità, se del caso, di effettuare tutte le indagini di "completamento" contestualmente (o comunque tempestivamente) alla mammografia.

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

La durata del follow-up, per altro da correlarsi all'età della donna, dovrebbe essere almeno di 10 anni (19).

Non ci sono evidenze attualmente sulla periodicità ma, è consuetudine fra gli esperti, considerata la sostanziale condizione di rischio intermedio, l'indicazione al controllo strumentale annuale per 10 anni.

Bibliografia:

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. WHO classification of tumours of the breast. Lyon, France: IARC 2012
2. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ on vacuum-assisted core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1364–71.
3. Francis A, Haugen CE, Grimes LM, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol* (2015) 22:4270–4279
4. Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3853–3860
5. 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
6. NCCN guidelines Version 2.2017. www.nccn.org
7. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3811-3821.
8. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Sep-Oct;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
9. Francis A, Haugen CE, Grimes LM, et al: Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol* (2015) 22:4270–4279
10. Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, et al: The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast Treated by Mastectomy: The Cinnamome Prospective Multicenter Study *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3853–3860
11. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ on vacuum-assisted core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1364–71.
12. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*. 2006 Aug;7(8):652-6.
13. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifene in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
14. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478-488.

NEOPLASIE NON INVASIVE (Stadio 0 TIS, N0, M0)

15. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 2011; 100: 195-199.
16. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-856.
17. Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-873.
18. Goss PE, Ingle JN, Alès-Martínez JE et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-2391.
19. Bucchi L, Belli P, Benelli E, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM). *Radiol Med*. 2016 Dec; 121(12):891-896. Epub 2016 Sep 6.