

FOCUS ON SENONETWORK

AUTORI

Coordinatore: Alfonso Frigerio

Responsabili scientifici: Smeralda De Fazio, Daniela Terribile

GRUPPO DI LAVORO

Mario Airoidi, Oncologo

Lucia Del Mastro, Oncologa

Michela Donadio, Oncologa

Lucio Fortunato, Chirurgo

Maria Piera Mano, Chirurgo

Laura Martincich, Radiologo

Caterina Marchio, Anatomo Patologa

Lorenza Marino, Radioterapista

Luigia Nardone, Radioterapista

Francesca Pietribasi, Anatomo Patologa

Fabio Puglisi, Oncologo

Donatella Santini Anatomo Patologa

Corrado Tinterri, Chirurgo

TITOLO: Trattamento dopo chemioterapia primaria o neoadjuvant chemotherapy (NAC)

MODALITÀ DI LAVORO

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

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

Ogni sottogruppo di specialisti di settore ha elaborato un testo in relazione alla letteratura valutata e, dopo discussione collegiale, si è concordato di formulare un decalogo di rapida consultazione sui punti salienti, presentato in occasione di una riunione plenaria di Senonetwork.

Prima dell'elaborazione del testo conclusivo sulle basi di questo "decalogo" è avvenuta una discussione tra i vari componenti ai fini di una condivisione delle principali indicazioni. È stato elaborato poi un testo con una condivisione della stesura finale da parte dei collaboratori che hanno partecipato ai lavori.

La Chemioterapia primaria o Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) si è velocemente e progressivamente diffusa negli ultimi anni, soprattutto in donne giovani. Viene utilizzata oggi in oltre il 10% delle donne con cancro della mammella a scopo sia citoriduttivo che curativo. Tale approccio consente una valutazione “in vivo” della sensibilità al trattamento attuato, favorendo la conoscenza scientifica su biologia, prognosi e trattamenti; permette una migliore attuazione della fase chirurgica nonché una occasione di fruttuosa collaborazione multispecialistica. L’impiego della chemioterapia primaria ha ormai ottenuto il consenso della comunità scientifica e riveste un ruolo consolidato nel management del tumore della mammella.

Le pazienti candidate a chemioterapia primaria rappresentano attualmente un gruppo eterogeneo e pertanto differenti sono i risultati in termini di conversione in operabilità, conservazione del seno, percentuale di risposta completa in rapporto anche ai diversi schemi terapeutici somministrati e alla sensibilità della malattia.

In particolare, nelle donne con tumore mammario operabile alla diagnosi, scopo di questo approccio è raggiungere la Risposta Patologica Completa (pCR) prima dell’intervento chirurgico in quanto essa è associata ad un aumento della sopravvivenza e del tempo libero da malattia. Candidati ideali a tal fine risultano essere alcuni tipi di tumori quali i tripli negativi, gli Her2 positivi e i Luminal B ad alto indice proliferativ/PGRnegativi. Non altrettanto evidente sembra essere la correlazione tra Risposta Completa e sopravvivenza nelle pazienti Luminal A e ER+/Her2+.

Ulteriore obiettivo della NAC è la riduzione della massa tumorale al fine di diminuire l’aggressività dell’intervento chirurgico a livello mammario e ascellare come convertire la mastectomia programmata alla diagnosi in un intervento chirurgico di tipo conservativo con ottimale risultato estetico oppure effettuare la sola biopsia del linfonodo sentinella in luogo di una linfadenectomia ascellare radicale. Donne con neoplasie non candidabili alla conservazione mammaria (ad esempio con malattia multicentrica) ma con sottotipi molto responsivi alla NAC potrebbero essere considerate idonee per tale procedura dopo discussione multidisciplinare e usufruire di mastectomie conservative con ricostruzione immediata (Skin o Nipple Sparing Mastectomy). Inoltre, talvolta, l’anticipazione della terapia sistemica in sottogruppi bio-patologici più aggressivi, può ridurre il rischio di ritardo nell’attuazione di terapie adiuvanti a causa di possibili complicanze più frequenti dopo interventi ricostruttivi più complessi.

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

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

Punto 1

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

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

Le pazienti candidate ad un trattamento chemioterapico primario necessitano un’accurata messa a punto della situazione pre-trattamento clinica e strumentale.

Il gruppo chirurgico di riferimento deve avere una consolidata collaborazione con i radiologi, sia per

l'analisi iconografica della fase diagnostica, sia per determinare tempi e modalità di localizzazione dell'area tumorale nel probabile caso di una risposta maggiore.

Tutti gli specialisti coinvolti nel processo decisionale devono collaborare ai fini della miglior definizione dell'iter terapeutico del caso.

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

Appare inoltre opportuno considerare di routine il supporto dello psico- oncologo per valutare l'effettiva compliance della paziente ad un trattamento che pospone l'approccio chirurgico e prevede la convivenza con il tumore per un certo numero di mesi prima dell'exeresi.

Punto 2

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

Il trattamento per la preservazione della funzionalità ovarica va discusso con tutte le pazienti prima dell'inizio della chemioterapia e vanno considerate le diverse opzioni anche sulla base del tempo necessario per attuarle.

Punto 3

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

La PET non è considerabile come metodica standard.

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

Uno studio prospettico in pazienti allo stadio IIB-III, nella malattia > 3cm, ha mostrato una sottostima del coinvolgimento linfonodale locoregionale.

Punto 4

- **Il Centro di Senologia, che prende in carico la paziente, deve effettuare una revisione del materiale cito-istologico se eseguito altrove.**
- **Il campionamento micro-istologico pre-trattamento deve essere adeguatamente rappresentativo della lesione/lesioni.**

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

Ai fini di disporre di referti uniformi, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto opportuno riferirsi al documento approvato dai patologi del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPaM) 2015-16 del quale si riportano di seguito i punti specifici al tema trattato.

Requisiti della Refertazione su Core Biopsy prima del Trattamento Neoadiuvante

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

La diagnosi su core/biopsy deve comprendere:

1. Numero di frustoli diagnostici
2. Istotipo
3. Grado istologico (se non è possibile, valutare il grado nucleare)
4. Cellularità (espressa come % di area occupata dal carcinoma invasivo)
5. Presenza o assenza di invasione vascolare, se valutabile
6. Necrosi se presente
7. Presenza di carcinoma in situ
8. Infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intra-tumorali (nei carcinomi TN e Her 2 pos) (opzionale)
9. Tipo di stroma (sclerotico vs edematoso) (opzionale)
10. ER, PgR, Ki-67 ed HER2
11. In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica.

Punto 5

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

È necessario eseguire una adeguata valutazione del cavo ascellare (Ecografia ed eventuale agoaspirato in caso di sospetto)

Nella valutazione della risposta tumorale in caso di chemioterapia primaria, l'imaging riveste un ruolo fondamentale in quanto deve fornire una precisa stadiazione loco-regionale di malattia prima del trattamento e un'altrettanta accurata valutazione della risposta al termine del trattamento. L'imaging pre-trattamento deve includere esame mammografico ed ecografico comprensivo della valutazione ascellare. Qualora il Team multidisciplinare abbia dato indicazione all'RM, tale indagine deve essere eseguita prima e dopo trattamento con tecnologia allo stato dell'arte e con i requisiti riportati in letteratura.

L'esecuzione della biopsia del sentinella pre-trattamento risponde alla finalità di stadiazione più precisa possibile dello status linfonodale pre- trattamento. Per questo motivo è stata inizialmente adottata in numerosi Centri nel contesto delle procedure pre-trattamento in grado anche di indicare l'approccio chirurgico a livello ascellare post-chemioterapia e, nei casi di linfonodo sentinella positivo pre-NAC, vi era l'indicazione a effettuare d'emblée la dissezione ascellare radicale al termine del trattamento. D'altro canto l'attuazione di una seconda procedura di biopsia del linfonodo sentinella al termine del trattamento ha mostrato una scarsa attendibilità e accuratezza della metodica ed è ritenuta quindi non raccomandabile. L'impiego della biopsia del linfonodo sentinella pre-trattamento, oltre a dover sottoporre tutte le pazienti a due interventi, non consente di sfruttare questa metodica correttamente in caso di downstaging ascellare. Attuare la biopsia del linfonodo sentinella preNAC priva cioè della possibilità di evitare la linfadenectomia ascellare in caso di risposta la terapia e di ridurre la morbilità relativa ad essa.

In relazione a ciò e al fatto che con l'impiego dei farmaci biologici la possibilità di risposta completa a livello ascellare è nettamente aumentata, l'orientamento del timing della biopsia del linfonodo sentinella è certamente più spostato sulla sua attuazione post-trattamento neoadiuvante. Al fine di ridurre l'incidenza dei falsi negativi è stata riportata la potenziale utilità della marcatura del linfonodo patologico con clip al fine di una sua resezione post-chemioterapia neoadiuvante, con una riduzione dei falsi negativi al 4.2%.

Punto 6

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

Il continuo miglioramento dell'efficacia dei farmaci chemioterapici classici e l'introduzione di terapie target hanno significativamente incrementato il tasso di pCR, pertanto il reperimento pre-trattamento della neoplasia appare raccomandato in quanto il downstaging chemio-indotto potrebbe rendere non più identificabile la sede della progressa neoplasia.

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

Non vi è univocità in letteratura a riguardo della tipologia dei materiali in termini di reperimento pre-NAC. Le clips amagnetiche radio- opache/ecovisibili o marcate con tracciante radioattivo, sono quelle più utilizzate nella pratica clinica, mostrando buoni e sovrapponibili risultati in termini di bilancio tra volume esciso e radicalità dell'intervento. Dall'evidenza in letteratura si evince dunque che la localizzazione della lesione e/o marcatura del letto tumorale pre-NAC è da eseguirsi routinariamente nei soggetti con lesione avanzata unifocale o multifocale alla diagnosi

Analogamente, non essendo ancora del tutto definite le strategie chirurgiche postNAC, specie in caso di pCR (asportazione del solo residuo tumorale versus escissione dell'intero letto tumorale), non risulta essere chiaro se il reperimento debba essere centro-lesionale o delimitare l'intero letto tumorale.

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

Punto 7

La valutazione clinica dovrebbe essere effettuata dall'equipe ad ogni ciclo, per poter cogliere l'eventuale progressione e anticipare la revisione multidisciplinare

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

A fine percorso è da prevedere la rivalutazione clinico-strumentale e la discussione nella riunione multidisciplinare per la definizione del trattamento loco-regionale

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

Al di fuori di studi clinici, nella pratica corrente, la valutazione strumentale in corso di trattamento deve considerare in primis l'ecografia e, se necessario, una RM soprattutto nei casi di apparente scarsa/nulla risposta al trattamento. Eventuali fenomeni necrotico-colliquativi potrebbero infatti inficiare la sola valutazione clinica.

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

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

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

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

Nel classificare la risposta radiologica completa mediante RM, la presenza di tenue "enhancement" residuo nella sede della pregressa neoplasia, rappresenta la scelta più vantaggiosa in termini di bilancio fra sensibilità e specificità.

In termini di affidabilità della RM nel valutare la risposta tumorale al termine del trattamento, l'indagine risulta meno accurata (anche se comunque migliore rispetto all'imaging convenzionale) in caso di frammentazione della massa tumorale, ed in caso di lesioni con stato recettoriale

estrogenico positivo. Viceversa la RM presenta ottima accuratezza quando la lesione va incontro a “shrinkage” concentrico ed in caso di neoplasia con stato recettoriale estrogenico negativo.

Indipendentemente dalla metodica radiologica utilizzata, nel quantificare l’entità della risposta tumorale al termine della CHT primaria (estensione del residuo tumorale) devono essere utilizzati criteri unidimensionali (RECIST) o bidimensionali (WHO).

L’esame ecografico dell’ascella risulta migliore della RM nel valutare lo stato linfonodale al termine della NAC con conseguente riduzione del tasso di falsi negativi della biopsia del linfonodo sentinella. Come precedentemente riportato, l’imaging dopo CHT primaria deve fornire informazioni utili alla pianificazione chirurgica in termini di trattamento chirurgico conservativo vs mastectomia. Purtroppo il reale impatto dell’imaging ed in particolare della RM in tal senso rimane non del tutto definito, essendo molteplici, ed in molti casi ancora soggettivi, i criteri con cui viene pianificata la strategia chirurgica post NAC.

Punto 8

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

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

In generale è raccomandato che l’intervento chirurgico venga effettuato entro otto settimane dalla fine della NAC, in quanto un tempo di attesa superiore è associato, in alcuni studi, ad una sopravvivenza diminuita.

Gli schemi attuali, soprattutto con l’introduzione di farmaci biologici e l’estensione a categorie di pazienti con fattori prognostici sfavorevoli ma dotati di alta sensibilità per le terapie farmacologiche, hanno portato a tassi di risposta completa fino al 65 % (Her2+) e all’83% (tripli negativi).

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

Per consentire una definizione dell’exeresi in presenza di risposta clinica e strumentale completa è indispensabile disporre di un’accurata valutazione pre-trattamento. L’exeresi si basa dunque sulla regione circostante la clip posta al centro della lesione o ai due estremi o in assenza di questo sulla ricostruzione clinico–strumentale. Non vi sono precise indicazioni sulla quantità di tessuto da asportare ma vale il criterio di non asportare tutta l’area precedentemente interessata altrimenti decadrebbe una delle prime finalità della NAC. Nei casi di residuo minimo non o scarsamente palpabile, è sempre opportuno effettuare, oltre allo scontato orientamento, l’Rx del pezzo operatorio come nei casi non palpabili d’emblée. Risulta anche opportuno posizionare al termine della chirurgia delle clips amagnetiche a delimitare la cavità. Questo è utile sia nel caso di un secondo intervento per ampliamento dei margini, sia per direzionare il boost radioterapico.

I recenti dati dello studio CALGB (Alliance) hanno riportato un tasso di conversione in chirurgia conservativa pari al 42%. Le percentuali presenti in letteratura a questo proposito sono comunque estremamente differenti (secondo una meta-analisi del 2005 dal 28 al 98%), perché sono correlate a diverse variabili, tra cui la selezione delle pazienti sottoposte a NAC (proporzione di pazienti con

tumore triplo negativo o Her2+ o istotipo lobulare).

Alcuni studi hanno evidenziato che vi è ancora una parte consistente di donne che dopo NAC viene ancora sottoposta a mastectomia nonostante la possibilità di optare per una chirurgia conservativa. Numerosi sono i fattori legati a questo fenomeno: oltre ai già citati criteri di selezione pre-NAC e ai fattori biologici e immunoistochimici, vi sono quelli relativi al tipo di risposta (concentrica o frammentata), al diametro del tumore residuo, alla multifocalità e multicentricità, alla presenza di estese microcalcificazioni, alla storia familiare, allo stato di portatrice di mutazione BRCA1-2, alla disponibilità/controindicazioni/rifiuto della radioterapia, al desiderio della paziente, allo stato socio-economico e culturale ed infine all'input derivante dal chirurgo stesso.

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

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

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

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

Il tipo di chirurgia non altera la sopravvivenza libera da malattia delle pazienti. È importante altresì ricordare che i fattori di rischio per la recidiva locale dopo terapia conservativa sono predittivi di recidiva locale anche dopo mastectomia (dimensione del T iniziale e quello post NAC, status linfonodale, invasione perilinfatica, pattern multifocale, caratteristiche immunoistochimiche).

La NAC sembra anche avere un'influenza sul risultato estetico, poiché può consentire di ridurre la quantità di tessuto mammario necessario da asportare in sede chirurgica; questo può avvenire anche in pazienti che sono già candidate alla conservazione mammaria ma con rapporto sfavorevole tra dimensioni del seno e dimensioni del tumore.

Le tecniche oncoplastiche si stanno rapidamente diffondendo e sono decisamente più utilizzate in questo ambito rispetto a quando si attua una chirurgia primaria. Una survey su 13.762 donne trattate in Francia nel 2010 ha evidenziato che circa il 14% delle pazienti beneficiano di questo trattamento. Le tecniche oncoplastiche permettono ampie resezioni compresa l'exeresi di cute quando necessario e pertanto possono aumentare la percentuale di conservazione mammaria con margini liberi di resezione.

In caso di mastectomia, la ricostruzione mammaria è auspicabile nella maggior parte delle donne che sono sottoposte a chemioterapia neoadiuvante. La mastectomia con conservazione del capezzolo (Nipple Sparing Mastectomy) sta emergendo come tecnica di mastectomia conservativa che può essere offerta anche in casi selezionati di malattia avanzata, multicentrica o dopo NAC, atteso che il margine di resezione retroareolare sia libero da malattia alla verifica istologica intraoperatoria, in assenza di evidenze cliniche e/o radiologiche di interessamento del complesso areola-capezzolo.

Le iniziali osservazioni su un maggior tasso di complicanze delle procedure chirurgiche post-NAC rispetto alle pazienti trattate con chirurgia primaria dovute ad una presunta fragilità immunitaria

sono state ridimensionate e attualmente è riportata la sola evidenza di una modesta differenza nelle pazienti sottoposte a mastectomia e ricostruzione immediata.

In previsione di una possibile radioterapia post-operatoria la ricostruzione immediata non dovrebbe comunque essere omessa, poiché la possibilità di una ricostruzione successiva alla RT in tali casi è compromessa da una maggiore incidenza di effetti collaterali e da un risultato estetico non sempre ottimale. Ciò richiede una profonda comunicazione e uno scrupoloso planning tra chirurgo senologo, chirurgo plastico, oncologo- medico e radioterapista e una chiara e veritiera informazione della paziente.

Management dei linfonodi

Una recente meta-analisi ha confermato l'affidabilità della biopsia del linfonodo sentinella post-chemioterapia nei casi inizialmente negativi ma certamente l'attenzione è maggiormente concentrata sui casi cN+ in fase pre-NAC che successivamente vanno incontro a negativizzazione clinica.

Diversi studi hanno dimostrato che pazienti inizialmente cN+ sottoposte a NAC hanno presentato una pCR ascellare fino al 40%. In pazienti con tumori HER2+, l'aggiunta di agenti anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab) ha ulteriormente migliorato la pCR e il downstaging ascellare sino al 65%.

Già uno studio aveva dimostrato su una piccola casistica un tasso di falsi negativi, un valore predittivo negativo e una precisione della biopsia del linfonodo sentinella (BLS) rispettivamente del 5,1%, 91,3% e 96,7%. Tutti questi valori sono simili a quelli riscontrati per la BLS nel carcinoma mammario in stadio precoce

Lo studio SENTINA prospettico e multicentrico comprendente 1737 pazienti, pubblicato nel 2013, conclude che la BLS è un metodo diagnostico affidabile prima della NAC. Dopo il trattamento sistemico, la procedura ha un tasso di rilevazione più basso e un tasso di falsi negativi più elevato rispetto alla biopsia del linfonodo sentinella effettuata prima della NAC. In realtà questo studio ha alcune criticità: non è stato infatti possibile confrontare direttamente i tassi di falsi negativi prima e dopo NAC, in quanto nelle pazienti del braccio A non è stata effettuata la dissezione ascellare, quindi non c'è una totale attendibilità nei risultati dei tassi di falsi negativi della BLS.

I dati di una meta-analisi riguardante 72 studi e 7451 pazienti definiscono come "ragionevole compromesso" l'attuazione della biopsia del linfonodo sentinella rispetto alla dissezione ascellare radicale routinaria con innegabili risvolti favorevoli in termini di morbidità, stress psicologico e costi per il sistema socio-sanitario nelle pazienti cN0 alla diagnosi. Interessante seppure di valore molto limitato in relazione all'esiguità dei dati sembra essere lo studio retrospettivo esperienza di un singolo istituto, comprendente 396 pazienti cN0, cN1 e alcuni cN2 pre-NAC, che hanno ricevuto la biopsia del linfonodo sentinella al termine della chemioterapia e se negativi non sottoposte a dissezione ascellare. Lo studio ha mostrato che nel 48% delle pazienti cN+ (70/147) il LS si era negativizzato e conclude che la BLS può essere attuata in pazienti inizialmente cN1 che diventano cN0 dopo NAC, in particolare nelle pazienti senza malattia residua anche nella mammella.

In conclusione i vari studi analizzati evidenziano che, nei casi in cui è confermato un downstaging ascellare post-NAC, attraverso un accurato studio post-trattamento (ecografia ascellare ed eventuale ripetizione di ago aspirato), la biopsia del linfonodo sentinella può essere effettuata sebbene i falsi negativi possano avere un'incidenza più alta del normale.

Al fine di ridurre l'incidenza dei falsi negativi è stata riportata la potenziale utilità della marcatura del linfonodo patologico con clip al fine di una sua resezione post-chemioterapia neoadiuvante, con una riduzione dei falsi negativi al 4.2%.

Il significato clinico rimane tuttavia poco chiaro dal momento che gli studi gravati da tassi fino al 10% di falsi negativi hanno riportato nel follow up la comparsa di malattia a livello ascellare di circa 1% nel braccio con sola biopsia del linfonodo sentinella.

Nell'esperienza del Memorial Sloan Kettering di New York, nel corso di una recente valutazione di casi sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, la dissezione ascellare è stata evitata nel 48% dei casi cN+, supportando il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella nel ridurre la necessità di ricorso alla dissezione ascellare in casi originariamente cN+ pre trattamento neoadiuvante.

Nel contesto del Consensus Meeting di San Gallo del 2015 il 90 % del panel ha ritenuto appropriata la BLS nei casi cN+ negativizzati dopo trattamento neoadiuvante.

Le linee guida NCCN 2.2016 confermano la possibilità di offrire la sola BLS nei casi di cN+ che al termine della NAC risultino negativi a livello clinico-strumentale in alternativa alla linfadenectomia ascellare.

Pertanto, alla luce di quanto esposto e riportato in letteratura, nell'attuare la BLS nelle pazienti inizialmente cN+ si consiglia di:

- considerare i casi a più alta probabilità di pCR alla NAC (casi Her2+ e TNBC)
- includere le pazienti con studio ecografico del cavo ascellare negativo
- se possibile impiegare modalità di imaging avanzate (USPIO RM)
- marcare con clip il linfonodo positivo
- utilizzare la doppia metodica di identificazione del LS
- asportare più di 2 LS
- esaminare accuratamente a livello istologico il LS per evidenziare eventuali ITC e micro metastasi
- incoraggiare programmi di ricerca su questo tema.

Punto 9

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

Ai fini di disporre di referti uniformi soprattutto in termini di informazioni sulla risposta al trattamento, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto opportuno riferirsi al documento approvato dai patologi del Gruppo Italiano di Patologia Mammaria (GIPaM) 2015-16 del quale si riportano di seguito i punti salienti relativi alla gestione ed elaborazione della valutazione anatomo-patologica dopo chemioterapia neoadiuvante ed al quale si rimanda per approfondimenti.

Valutazione Macroscopica e Campionamento

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

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

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

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

A - Qualora la neoplasia sia ancora visibile (**risposta patologica completa assente**), si procede secondo le indicazioni usuali per lesione maligna.

B - Nel caso di **risposta** clinico-strumentale **parziale** il residuo di malattia può apparire nodulare, parzialmente sclerotico o a focolai multipli che contornano una area edematosa e/o sclerotica. Alla palpazione i residui neoplastici hanno consistenza soffice.

Vanno descritte, misurate e campionate tutte le lesioni evidenti: se il residuo è inferiore a cm 3 va incluso in toto, se superiore a cm 3 viene consigliato ampio campionamento (possibilmente con inclusione in toto dell'area sospetta).

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

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

Linfonodo Sentinella e Linfonodi Ascellari

Tutti i linfonodi rimossi chirurgicamente dovrebbero essere sezionati ad intervalli di 2 mm

Refertazione Microscopica

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

1) Dimensioni della neoplasia residua

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

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

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

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

2) Valutazione della Cellularità della neoplasia residua

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

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

3) Studio dei Linfonodi

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

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

Inoltre è richiesto di:

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

Dati discordanti sono stati riportati per l'applicazione della metodica OSNA dopo terapia neoadiuvante; è da notare che l'utilizzo della metodica OSNA non consente la valutazione della risposta istologica post- trattamento e il sistema non è tarato per rilevare ITC.

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

Non avendo dati scientifici univoci sulla modificazione o meno dell'espressione di ER, PgR e Ki-67 e sullo stato di HER2 dopo NAC, questi parametri debbono essere determinati nuovamente sulla neoplasia residua presente nel campione chirurgico con risposta parziale (pPR) o senza risposta (pNR) (anche per valutare la modificazione del ki67).

In caso di conversione dell'esito da positivo a negativo e viceversa, sia per i recettori ormonale che per HER2, è opportuna la ripetizione delle colorazioni sia sulla core-biopsy che sul pezzo operatorio in un'unica sessione di colorazione e testare HER2 anche con ISH (l'opportunità di questa valutazione va discussa con l'oncologo)

5) Stadiazione patologica secondo TNM VII edizione 2010 aggiungendo il prefisso "y" a pT ed a pN.(11)

Referto Sulla Risposta Tumorale

Sono stati pubblicati vari sistemi di grading per valutare la risposta neoplastica alla NAC e attualmente non vi è consenso unanime su quale abbia il miglior impatto prognostico.

Di solito viene proposto il sistema recentemente elaborato da Pinder e che è stato adottato dalle Linee Guida Europee (aggiornamento 2012)

Buoni metodi alternativi e variamente diffusi ed utilizzati sono quelli:

- a) Miller-Peyne - Breast. 2003 Oct;12(5):320-7.
- b) Residual Cancer Burden. - J Clin Oncol 2007; 25: 4414-4422/ http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

Risposta tumorale

1. . Risposta tumorale completa, suddivisa in:
 - i) assenza di carcinoma residuo
 - ii) assenza di carcinoma infiltrante residuo, ma presenza di carcinoma in situ.
2. Risposta parziale alla terapia, suddivisa in:
 - i) minimo residuo neoplastico (<10% della totale area neoplastica)
 - ii) evidenza di risposta alla terapia, ma con residuo neoplastico pari al 10- 50% della neoplasia
 - iii) residuo neoplastico > 50% del tumore e presenza di aree di fibrosi, flogosi, macrofagi con emosiderina.
3. Non evidenza di risposta alla terapia.

Risposta a livello linfonodale:

1. Non evidenza di depositi metastatici e non evidenza di modificazioni a carico del parenchima linfonodale.
2. Non evidenza di depositi metastatici ma evidenza di modificazioni (fibrosi, flogosi ecc) che indicano un downstaging legato alla NAC.
3. Presenza di depositi metastatici associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.
4. Presenza di depositi metastatici non associati a modificazioni indicative di risposta parziale alla terapia.

Punto 10

In caso di risposta patologica completa (pCR) il trattamento radioterapico potrebbe essere considerato non sulla situazione pre trattamento ma sulla base della risposta ottenuta, a seconda della specifica situazione.

A questo riguardo, ed in generale sull'approccio radioterapico dopo NAC, il minigruppo dei radioterapisti ha esposto la linea di tendenza riportandosi a quanto presente nei documenti di linee guida ad oggi disponibili.

Linee Guida e Documenti di Consenso

Le linee guida (LG) e i documenti di consenso (DdC) nazionali, europei e internazionali mostrano alcune differenze riguardo le indicazioni alla radioterapia dopo chemioterapia primaria, sia a seguito di interventi conservativi sia dopo mastectomia. Inoltre esistono differenze nelle indicazioni, dopo le diverse scelte chirurgiche, in termini di BLS positiva o negativa, pre e post chemioterapia, e linfadenectomia (ALND) eseguita o omessa.

Conseguentemente anche le indicazioni radioterapiche dovranno tener conto delle scelte chirurgiche oltre che dell'istologia e dei parametri biomolecolari del tumore.

Tutte le indicazioni ovviamente sono concordi sulla necessità di irradiare la ghiandola mammaria residua dopo chirurgia conservativa.

Le opzioni iniziano a diversificarsi dopo intervento di mastectomia, con o senza ricostruzione, e in rapporto allo stato linfonodale.

Le più diffuse LG nord-americane del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sottolineano che le indicazioni per la radioterapia e l'estensione dei volumi da irradiare dovrebbero essere basati sulla peggiore condizione di rischio presentata dalla paziente, sia essa pre o post-NAC.

L'elemento fondamentale della diversificazione delle raccomandazioni è rappresentato dalla stadiazione all'esordio della neoplasia tra forme iniziali (stadio I-IIA-B e T3N1) e forme localmente avanzate (stadio III tranne T3N1).

In particolare, in caso di risposta maggiore alla chemioterapia nella malattia in fase avanzata, molte LG prevedono anche la possibilità di una chirurgia conservativa, laddove tecnicamente possibile con margini di resezione prevedibilmente indenni. In questi casi il trattamento radiante sulla ghiandola residua dopo l'intervento è indiscutibile.

La RT deve essere necessariamente eseguita sulla mammella/parete (con o senza ricostruzione) e sui linfonodi infra e sopraclaveari (+ linfonodi della catena mammaria interna se clinicamente interessati o fortemente consigliata senza certa positività) in caso di neoplasia localmente avanzata e/o ≥ 4 linfonodi interessati. L'irradiazione è fortemente consigliata anche in caso di 1-3 linfonodi positivi.

Infine la RT è da considerare su parete in caso di linfonodi negativi ma con tumori inizialmente >5 cm o in presenza di margini positivi o < 1 mm.

Le indicazioni dell'NCCN, la mancanza di dati derivanti da studi prospettici randomizzati, consigliano cautela nella scelta di omettere la RT, anche in pazienti con buona risposta alla chemioterapia primaria, con l'unica eventuale eccezione per pazienti con linfonodi negativi alla diagnosi (cN0 pre NAC) associati a tumori ≤ 5 cm e margini >1 cm.

Alla "Consensus Conference di San Gallen" del 2015, il panel di esperti concorda globalmente con le indicazioni dell'NCCN.

La "Consensus per l'Irradiazione delle Stazioni Linfonodali Mammarie" del Gruppo di Studio per la Patologia Mammaria dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), recentemente pubblicata, e le "Indicazioni e Criteri Guida" per la Radioterapia dei Tumori della Mammella, specificano in dettaglio indicazioni cliniche e volumi da irradiare (con o senza inclusione delle stazioni linfonodali), in rapporto alle diverse presentazioni cliniche pre e post-operatorie e al tipo di trattamento chirurgico dell'ascella o sola biopsia del linfonodo sentinella.

Indicazioni dopo Risposta Patologica Completa

Un'importante questione clinica è determinare quali pazienti, con risposta patologica completa dopo il trattamento neo-adiuvante, necessitano di radioterapia, per poter evitare un eventuale over-treatment ad un gruppo, anche se limitato, di pazienti, ma al tempo stesso evitare un più elevato rischio di recidiva.

I dati retrospettivi dell'MD Anderson Cancer Center tra le 106 pazienti irradiate e non-irradiate, con molte limitazioni statistiche la mancanza di randomizzazione dello studio, non dimostra significative differenze in termini di incidenza di recidiva loco-regionale (LRR) tra i due gruppi (10% no-RT vs 5% RT $p=0.4$), benché fra quelle irradiate ci fosse una presentazione della malattia in fase più avanzata. Nessuna LRR è stata osservata in pazienti con stadio iniziale I e II, indipendentemente dall'essere state sottoposte o meno a RT. Tuttavia nelle pazienti con presentazione iniziale in stadio III tutti gli indicatori di esito sono risultati più sfavorevoli nelle pazienti non irradiate: LRR (7,3% vs 33,3%), sopravvivenza libera da metastasi (DMFS 87,9% vs 40,7%), sopravvivenza cancro-specifica (CSS 87%) e sopravvivenza globale (OS 77,3% vs 33,3%).

I risultati di questo studio hanno avuto grande peso nelle raccomandazioni alla RT, anche in caso di risposta completa dopo chemioterapia neo-adiuvante nelle forme localmente avanzate.

L'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27, relativi a pazienti in Stadio T1-3N0-1 sottoposte a NAC, senza l'uso della RT dopo ha dimostrato che in caso di risposta patologica completa sia sulla mammella sia sui linfonodi (ypT0 ypN0) l'incidenza della LRR è inferiore al 10% e la percentuale

delle sole recidive linfonodali risulta inferiore al 2%. Tuttavia anche in questa valutazione il numero di pazienti è estremamente piccolo.

La recente pubblicazione della meta-analisi di 12 studi prodotta dal Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC) ha fornito informazioni sui parametri biologici da prendere in considerazione nelle pazienti con pCR, allo scopo di ottimizzare il trattamento successivo.

Complessivamente i sottotipi molecolari più aggressivi hanno la più alta percentuale di pCR (33.6% per i tripli-negativi e fino al 50.3% per HER2-positivi/HR negativi trattate con trastuzumab) e anche la minore incidenza di LRR (6.2% e 4.1% rispettivamente). Queste pazienti potrebbero essere le candidate ideali per un trial di omissione della RT.

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

Il primo studio NSABP B51/RTOG 1304 è progettato per verificare se la RT linfonodale migliora il tasso di intervallo libero da recidiva (intesa come recidiva locale, loco-regionale o a distanza e mortalità) nelle donne con malattia T1-T3 N1 clinica (N+ documentato con citologia per aspirazione o core-biopsy). Le donne sottoposte a mastectomia sono randomizzate ad osservazione o a RT su parete toracica e linfonodi (ascella non dissecata + CMI e fossa SCL omolaterale) mentre le donne sottoposte a chirurgia conservativa sono randomizzate a RT solo mammaria versus irradiazione mammaria e linfonodale.

Lo studio Alliance A011202 (NCT01901094) ha gli stessi criteri di arruolamento come NSABP B51/RTOG 1304, ma richiede la BLS al momento dell'intervento chirurgico. Le donne che hanno ypN+ sulla BLS sono randomizzate a ALND+RT linfonodale versus sola RT linfonodale. Le donne con malattia cN+ che si converte in ypN0 sono ammissibili sia per lo studio Alliance sia anche per lo studio NSABPB51 / RTOG 1304.

Conclusioni

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

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

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

Anche la recente Consensus ASCO-ASTRO-SSO di giugno 2016 conferma che le pazienti con coinvolgimento dei linfonodi ascellari che persiste dopo NAC e sottoposte a mastectomia (±ricostruzione) dovrebbe ricevere RT anche sui linfonodi.

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

Per le donne in stadio II-III A con linfonodi positivi che dopo neo-adiuvante sono convertite a pCR

(ypT0 ypN0), alla luce dei dati peraltro numericamente piccoli oltre che sempre retrospettivi, il ruolo della RT potrebbe essere messo in discussione, preferibilmente indirizzando le pazienti in studi clinici prospettici randomizzati.

Sarà necessario tuttavia attendere i risultati di studi prospettici, come i trials Alliance A011202 e NSABP B-51 in corso, per definire eventuali sottogruppi biomolecolari specifici di donne con linfonodi istologicamente negativi dopo NAC che potrebbero anche beneficiare di una astensione dalla RT.

Ad oggi quindi, al di fuori degli studi clinici, la decisione di omettere la RT deve essere individualizzata e discussa nel team multidisciplinare secondo le caratteristiche clinico-biopatologiche della neoplasia e condivisa con la paziente rispettandone preferenze, dopo adeguato e dettagliato consenso informato.

Al momento non vi sono dati certi circa l'utilità di un trattamento adiuvante sistemico dopo risposta patologica non ottimale a chemioterapia neoadiuvante.

Sono stati condotti degli studi in cui l'aggiunta di un trattamento chemioterapico quale CMF risultava sperimentale, ma trattandosi di uno studio retrospettivo è possibile che siano intervenuti dei bias di selezione (sono state trattate pazienti a rischio più elevato di ricaduta)

Sono tuttora in corso degli studi che valutano l'impiego di altri farmaci, quali la Capecitabina oppure l'Eribulina in questo setting.

Bibliografia di riferimento per la Chirurgia

1. Boughy JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–1461.
2. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): Balmativila D Breast Cancer Res Treat (2014) 148:511–523
3. Kim MK, Han W, Moon HG, et al: Nomogram for Predicting Breast Conservation after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2015;47(2):197-207
4. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): effect of primary systemic therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21:34a abstract 132
5. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up — Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol*. 1999;10:47–52.
6. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998; 16:93–100.
7. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997; 15:2483–93.
8. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:228
9. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ: Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD005002.

10. Eric C. Burdge, MD, PhD, FACS^{1,2}, James Yuen, MD, FACS⁴, Matthew Hardee, Nipple Skin-Sparing Mastectomy is Feasible for Advanced Disease *Ann Surg Oncol* (2013) 20:3294–3302
11. Anne Warren Peled, MD^{1,2}, Frederick Wang, MD², Robert D. Foster Expanding the Indications for Total Skin-Sparing Mastectomy: Is It Safe for Patients with Locally Advanced Disease? *Ann Surg Oncol* DOI10.1245/s10434-015-4734-6
12. Judy C. Boughey, MD,* Linda M. McCall, MS,† Karla V. Ballman Tumor Biology Correlates With Rates of Breast-Conserving Surgery and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer; *Ann Surg* 2014;260:608–616
13. Wagner J, Boughey J, Garrett B, et al.: Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *Am J Surg* 2009;198:387–391.
14. Eleftherios P. Mamounas, Stewart J. Anderson, James J. Dignam - 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* VOLUME 30 _ NUMBER 32 _ NOVEMBER 10 2012
15. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24:1940–9.
16. Rachel A. Sanford, MD¹, Xiudong Lei, PhD², Carlos H. Barcenas Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-015-5020-3
17. Anne Warren Peled, MD^{1,2}, Frederick Wang, MD², Robert D. Foster Expanding the Indications for Total Skin-Sparing Mastectomy: Is It Safe for Patients with Locally Advanced Disease? *Ann Surg Oncol* (2016)23:87–91
18. W. Truin, MD¹, G. Vugts, MD^{2,3}, R. M. H. Roumen, MD - Differences in Response and Surgical Management with Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Lobular Versus Ductal Breast Cancer *Ann Surg Oncol* (2016) 23:51
19. Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a metaanalysis of published trials including 1764 lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:227–35.
20. Loibl S, Volz C, Mau C, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:53–16
21. Antonin Levy, MD,* Isabelle Borget, PhD,† Manel Bahri Loco-regional Control After Neo-adjuvant Chemotherapy and Conservative Treatment for Locally Advanced Breast Cancer Patients . *The Breast Journal* DOI:10.1111/tbj.12277
22. Mariana Chavez-MacGregor, MD, MSc^{1,2}; Christina A. Clarke, PhD, MPH³; Daphne Y. Lichtensztajn, Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer *JAMA Oncol*. Published online December 10, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856
23. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*.2012;19:901–7.
24. Beyhan Ataseven, MD¹, Bianca Lederer, MD², Jens U. Blohmer Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1118–1127
25. Peter J. Graham, MD¹, Mantaj S. Brar, MD², Tianne Foster Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer, Is Practice Changing? A Population-Based Review of Current Surgical Trends. *Ann Surg Oncol* (2015)22:3376–3382

26. Barry M, Kelly MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;27:15–22.
27. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol.* 2003;39:724
28. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol.* 1998;16:93-100.
29. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
30. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 2001;19:4224-37.
31. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001:96-102.
32. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-85.
33. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:640-7.
34. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol.* 2006;24:2673-8.
35. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1999;230:72-8.
36. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:9304-11.
37. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, Del Mastro L, Levaggi A, Rossello C, Spinaci S, Bruzzi P, Catturich A. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Aug;37(8):688-94. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.012. Epub 2011 Jun 22.
38. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15.
39. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015 May;2015(51):11-4. doi: 10.1093/jncimonographs/lgv020.
40. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Flippo-

- Morton TS, Kuerer HM, Bowling M, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2015 Mar;261(3):547-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000000551.
41. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Flippo-Morton T, Hunt KK. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014 Oct;260(4):608-14; discussion 614-6. doi: 10.1097/SLA.0000000000000924.
 42. Debled M1, MacGrogan G2, Breton-Callu C3, Ferron S4, Hurtevent G4, Fournier M5, Bourdarias L5, Bonnefoi H6, Mauriac L6, Tunon de Lara C5. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur J Cancer.* 2015 Apr;51(6):697-704. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.063. Epub 2015 Feb 19.
 43. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol.* 2013 Sep;39(9):924-30. doi: 10.1016/j.ejso.2013.06.005. Epub 2013 Jul 8.
 44. Hayes DF, Schott AF2. Neoadjuvant Chemotherapy: What Are the Benefits for the Patient and for the Investigator? *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015 May;2015(51):36-9. doi: 10.1093/jncimonographs/lgv004.
 45. Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, Cavrot C, Flipo B, Follana P, Peyrottes I, Chapellier C, Ferrero JM, Ithrai T. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer.* 2015 Oct;15(5):e231-5. doi: 10.1016/j.clbc.2015.03.001. Epub 2015 Mar 18.
 46. Mittendorf EA1, Caudle AS, Yang W, Krishnamurthy S, Shaitelman S, Chavez- MacGregor M, Woodward WA, Bedrosian I, Kuerer HM, Hunt KK. Implementation of the American college of surgeons oncology group z1071 trial data in clinical practice: is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2014 Aug;21(8):2468-73. doi: 10.1245/s10434-014-3775-6. Epub 2014 May 20.
 47. Cureton EL, Yau C, Alvarado MD, Krontiras H, Ollila DW, Ewing CA, Monnier S, Esserman LJ. Local recurrence rates are low in high-risk neoadjuvant breast cancer in the I-SPY 1 Trial (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol.* 2014 Sep;21(9):2889-96. doi: 10.1245/s10434-014-3721-7. Epub 2014 May 1.
 48. Geng C, Chen X, Pan X, Li J. The Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Initially Clinically Node-Negative Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Sep 8;11(9):e0162605. doi: 10.1371/journal.pone.0162605. eCollection 2016.
 49. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016 Jan 15;138(2):472-80. doi: 10.1002/ijc.29644. Epub 2015 Jul 30.
 50. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, Naninato P, Caldarella P, Iorfida M, Colleoni M, Viale G, Grana CM, Rotmensz N, Luini A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Mar;42(3):361-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.019. Epub 2015 Dec 25.
 51. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, El-Tamer M, Gemignani ML, Heerdt AS, Sclafani LM, Sacchini V, Cody HS 3rd, Patil S, Morrow M. How Often Does Neoadjuvant

- Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3467-74. doi: 10.1245/s10434-016-5246-8. Epub 2016 May 9.
52. Brackstone M, Fletcher GG2, Dayes IS, Madarnas Y, SenGupta SK, Verma S; Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2015 Mar;22(Suppl 1):S54-66. doi: 10.3747/co.22.2316.
53. Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay JR, Giard S, Verhaeghe JL, Houvenaeghel G, Flipo B, Dauplat J, Dorangeon PH, Classe JM, Rouzier R, Bonnier P. Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(11):3504-11. doi: 10.1245/s10434-015-4378-6. Epub 2015 Feb 10.
54. Mazouni C, Naveau A, Kane A, Dunant A, Garbay JR, Leymarie N, Sarfati B, Delalogue S, Rimareix F. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast.* 2013 Dec;22(6):1189-93. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.055. Epub 2013 Sep 19.
55. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, Bedrosian I, Shaitelman SF, Litton JK, Smith BD, Caudle AS, Kuerer HM, Mittendorf EA. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):749-56. doi: 10.1245/s10434-015-4921-5. Epub 2015 Oct 28.
56. Chaudry M, Lei X, Gonzalez-Angulo AM, Mittendorf EA, Valero V, Tripathy D, Hortobagyi GN, Chavez-MacGregor M. Recurrence and survival among breast cancer patients achieving a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):417-23. doi: 10.1007/s10549-015-3533-x. Epub 2015 Aug 14.
57. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, Mauri M, Scavina P, Santini E, De Paula U, Toto V, Fortunato L. "Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy". *Breast.* 2015 Oct;24(5):661-6. doi: 10.1016/j.breast.2015.08.001. Epub 2015 Sep 3.
58. Takamoto K. "One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy." *Ann Surg Oncol.* 2016 Jan;23(1):78-86. doi: 10.1245/s10434-015-4693-y. Epub 2015 Jul 8.
59. Vieites B. "CK19 expression in breast tumours and lymph node metastasis after neoadjuvant therapy." *Histopathology.* 2016 Aug;69(2):239-49. doi: 10.1111/his.12924. Epub 2016 Feb 25.

Bibliografia di riferimento per la Radiologia

60. Kong X, Moran MS, Zhang N, et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2011;47:2084-90
61. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010 May;46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015.
62. Boguey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical

- Trial. Ann Surg. 2014;260:608–14; discussion 614–6
63. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, Colin C, Cornford E, Evans A, Fallenberg E, Forrai G, Fuchsjäger MH, Gilbert FJ, Helbich TH, Heywang- Köbrunner SH, Camps-Herrero J, Kuhl CK, Martincich L, Pediconi F, Panizza P, Pina LJ, Pijnappel RM, Pinker-Domenig K, Skaane P, Sardanelli F; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information Eur Radiol. 2015 Dec;25(12):3669- 78. doi: 10.1007/s00330-015-3807-z. Epub 2015 May 23.
 64. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ et Al, Placement of Radiopaque Clips for Tumor Localization in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Breast Conservation Therapy *CANCER* December 1, 2007 / Volume 110 / Number 11
 65. Donker M, Drukker CA, Valde's Olmos RA et Al. Guiding Breast-Conserving Surgery in Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer: A Comparison of Radioactive Seed Localization with the ROLL Technique *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2569-75. doi: 10.1245/s10434-013-2921-x
 66. Espinosa-Bravo M1, Sao Avilés A, Esgueva A, Córdoba O, Rodriguez J, Cortadellas T, Mendoza C, Salvador R, Xercavins J, Rubio IT. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Dec;37(12):1038-43. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.136. Epub 2011 Sep 21
 67. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol*. 2006 Nov;16(11):2549-58.
 68. Dialani V, Chadashvili T, Slanetz PJ et Al Role of Imaging in Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1416–1424 DOI 10.1245/s10434-015-4403-9
 69. Adrada BE, Huo L, Lane DL et Al. Histopathologic Correlation of Residual Mammographic Microcalcifications After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer *Ann Surg Oncol* (2015) 22:1111–1117 DOI 10.1245/s10434-014-4113-8
 70. Balu-Maestro C, Chapellier C, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits in MRI. *Breast Cancer Res Treat* (2002) 72:145–152
 71. Schott ZF, Roubidoux MA, Helvie MA et al. Clinical and radiological assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* (2005)92:231–238.
 72. Roubidoux MA, Le Carpentier GL, Fowles JB et al (2005) Sonographic evaluation of early-stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy. *J Ultrasound Med* 24:885–895.
 73. Montermurro F. Dynamic contrast-enhanced MRI and sonography in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer. *Eur Radiol* (2005) 15: 1224–1233.]
 74. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Flippo-Morton TS, Kuerer HM, Bowling M, Hunt KK; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):547-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000000551.
 75. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, Guarneri V, Partridge SC, Wright FC, Choi JH, Bhattacharyya M, Martincich L, Yeh E, Londero V, Houssami N. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015 Oct 8;15:662. doi: 10.1186/s12885-015-1664-4.
 76. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, von Minckwitz G, Brennan ME, Ciatto S. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual

- breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Mar 6;105(5):321-33. doi: 10.1093/jnci/djs528
77. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R, Beets-Tan RG, Wildberger JE. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging.* 2013 Apr;4(2):163-75. doi: 10.1007/s13244-013-0219-y
78. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, Gilhuijs KG. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):660-6. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1258
79. Charehbili A, Wasser MN, Smit VT, Putter H, van Leeuwen-Stok AE, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, Liefers GJ, van de Velde CJ, Nortier JW, Kroep JR. Accuracy of MRI for treatment response assessment after taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Oct;40(10):1216-21. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.036
80. Hylton N. M. Locally Advanced Breast Cancer: MR Imaging for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy—Results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* (2012); 263(3):663-672.
81. Woodhams R. Diffusion-weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. *Radiographics* (2011); 31:1059-1084.
82. O'Flynn E. Functional magnetic resonance: biomarkers of response in breast cancer. *Breast Cancer Research* (2011); 13:204
83. Lee C.K. Prospective Early Response Imaging Biomarker for Neoadjuvant Breast Cancer Chemotherapy, *Clin Cancer Res* (2007); 13(2):443-450
84. Park S.H. Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Radiology* (2010);
85. Richard R. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* (2013) 23:2420–2431
86. Bui E. Role of the Apparent Diffusion Coefficient in the Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* (2015); 15(5):370-80.
87. Tsushima Magnetic Resonance (MR) Differential Diagnosis of Breast Tumors Using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) on 1.5-T. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging* (2009); 30:249–255
88. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S, Hatabu H, Kan S, Mountford C. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology.* 2010 Feb;254(2):357-66. doi: 10.1148/radiol.2542090405
89. Chen JH, Feig BA, Hsiang DJ, Butler JA, Mehta RS, Bahri S, Nalcioglu O, Su MY. Impact of MRI-evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg.* 2009 Mar;249(3):448-54. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a6e01.]

Bibliografia di riferimento per la Radioterapia

90. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer ver 2 2016

91. A. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, 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) May 4 doi: 10.1093/annonc/mdv221
92. AIOM Linee Guida Neoplasie della mammella Edizione 2015 Aggiornamento al 16 settembre 2015
93. Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria. La radioterapia dei tumori della mammella - indicazioni e criteri guida. [Http://radioterapiaitalia.it/allegato_1222_796.Phtml](http://radioterapiaitalia.it/allegato_1222_796.Phtml) 2013.
94. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Sautter-Bihl ML1, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, Haase W, Dunst J, Wenz F, Sauer R. *Strahlenther Onkol.* 2008 I;184(7):347-53.
95. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III - radiotherapy of the lymphatic pathways. Sautter-Bihl ML1, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Fussl C, Haase W, Harms W, Piroth MD, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol.* 2014 Apr;190(4):342-51.
96. Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015;93:180-189.
97. NSABP B18 + B27
98. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: a review of the evidence. *Oncology (Williston Park).* 2015;29:657-66.
99. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy with early stage breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *JCO* 2014;13:1365-82
100. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425-1433
101. Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1434-1440
102. Daveau C, Stevens D, Brain E et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2):337-42
103. Daveau C, Stevens D, Labib A, et al. Role of lymph node irradiation in breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy: the René-Huguenin Cancer Center experience. *Cancer Radiother.* 2010 Dec;14(8):711-7
104. Yang TJ, Morrow M, Modi S, et al. The effect of molecular subtype and residual disease on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Ann Surg Oncol.* 2015 July 1. [Epub ahead of print]
105. Mamounas EP, Cortazar P, Zhang L, et al. Locoregional recurrence (LRR) after neoadjuvant chemotherapy (NAC): pooled-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 26):abstr 61.
106. Braunstein LZ, Niemierko A, Shenouda MN, et al. Outcome following local- regional recurrence in women with early-stage breast cancer: impact of biologic subtype. *Breast J.* 2015;21:161-7.
107. Jose G Bazan and Julia R. White. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with Breast cancer responding to neoadjuvant chemotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2015 26:51-58.
108. White R, Dinneen T, Makris A. Local radiotherapy alone following neoadjuvant chemotherapy and surgery in combined clinical stage II and III breast cancer. *Radiat Oncol.* 2016 Jul 26;11:93. doi: 10.1186/s13014-016-0670-2.
109. Haffty BG, McCall LM, Ballman KV, et al. Patterns of Local-Regional Management Following

- Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 1;94(3):493-502. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.005. Epub 2015 Nov 10.
110. Liu J, Mao K, Jiang S, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):24848-59. doi: 10.18632/oncotarget.6664.
111. Bazan JG, White JR. The Role of Postmastectomy Radiation Therapy in Patients With Breast Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2016 Jan;26(1):51-8. doi: 10.1016/j.semradonc.2015.08.001. Epub 2015 Aug 29. Review.
112. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):818-27. doi: 10.1093/annonc/mdw046. Epub 2016 Feb 9.

Bibliografia di riferimento per l'Anatomia Patologica

113. Marchiò C, Sapino A. The pathologic complete response open question in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2011;2011(43):86-90
114. WHO Classification of Tumours of the Breast. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. IARC, Lyon 2012
115. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-71
116. Raccomandazioni GIPAM/SIAPEC 2015 (<http://www.siapec.it/content/file/3584/Raccomandazioni%20GIPaM%202015.pdf>)
117. Marchiò C, Maletta F, Annaratone L, Sapino A. The Perfect Pathology Report After Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015 May;2015(51):47-50
118. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G et al. Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015 Sep;28(9):1185-201
119. Balmativola D, Marchiò C, Maule M et al. Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Dec;148(3):511-23
120. Update 2012 "European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening Diagnosis". Fourth edition. European Communities 2006
121. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22
122. Takamoto K, Shimazu K, Naoi Y, et al. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):78-86
123. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. Springer, New York, 2010. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 50:409-417;2007
124. Vieites B, López-García MÁ, Castilla C, Hernández MJ, Biscuola M, Alfaro L, Atienza MR, Castilla

MÁ, Palacios J. CK19 expression in breast tumours and lymph node metastasis after neoadjuvant therapy. *Histopathology*. 2016 Aug;69(2):239-49

Bibliografia di riferimento per l'Oncologia

125. Yardley DA et al. A phase 2 study of eribulin in breast cancer not achieving a pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy (NAC). 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium
126. Promberger R, Dubsy P, Mittlböck M, Ott J, Singer C, Seemann R, Exner R, Panhofer P, Steger G, Bergen E, Gnant M, Jakesz R, Bago-Horvath Z, Rudas M, Bartsch R. Postoperative CMF Does Not Ameliorate Poor Outcomes in Women With Residual Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Epirubicin/Docetaxel Chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):505-11. doi: 10.1016/j.clbc.2015.06.007. Epub 2015 Jun 18
127. Toi M, Lee S-J, Lee ES, Ohtani S et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04). 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium