

Best Clinical Practice
nella Radioterapia dei Tumori della Mammella
2019

GRUPPO DI COORDINAMENTO AIRO MAMMELLA triennio 2017-2019

Dr.ssa Antonella Ciabattoni - Coordinatore	UOC Radioterapia Oncologica, Presidio Ospedaliero S. Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma
Dr.ssa Alessandra Fozza – Vice Coordinatore	SC di Radioterapia, A.O. SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
Dr. Antonio Daidone	UO Radioterapia Villa S. Teresa, Bagheria, PA
Dr.ssa Sara Falivene	UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro, Napoli
Dr.ssa Fabiana Gregucci	UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale Regionale Generale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti, Bari
Dr.ssa Anna Morra	UOC Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Dr.ssa Daniela Smaniotto	UOC Radioterapia Oncologica Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Roma
Segretario: Dr. Raffaele Barbara	UO Radioterapia, Ospedale Oncologico A. Businco, ASL Cagliari

COORDINATORI DEI CAPITOLI

Dr.ssa Antonella Ciabattoni	Presidio Ospedaliero S. Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma
Icro Meattini	Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
Laura Lozza	Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Cristiana Vidali	Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste
Simona Borghesi	Ospedale S. Donato, Arezzo
Isabella Palumbo	Università degli Studi di Perugia, Perugia
Alessandra Huscher	Fondazione Poliambulanza, Brescia
Elisabetta Perrucci	Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

Antonella Baldissera	Ospedale Bellaria, Bologna
Giorgio Tolento	Azienda Ospedaliera Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna
Paolo Rovea	Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale San Giovanni Antica Sede, Torino
Fiorenza De Rose	Humanitas Cancer Center, Rozzano, Milano
Maria Carmen De Santis	Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Alfio M.Di Grazia	REM, Catania
Lorenza Marino	REM, Catania
Bruno Meduri	Policlinico di Modena
Francesca Cucciarelli	Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

ESTENSORI/PARTECIPANTI: Francesca De Felice, Maria Elena Rosetto, Lidia Mazzuoli, Paola Anselmo, Fabio Arcidiacono, Rosaria Barbarino, Mariateresa Martinetti, Nadia Pasinetti, Isacco Desideri, Fabio Marazzi, Anna Morra, Giovanni Ivaldi, Elisabetta Bonzano, Monica Cavallari, Vincenzo Cerreta, Vincenzo Fusco, Laura Sarno, Alessio Bonanni, Fabiana Gregucci, Mariagrazia Mangiacotti, Agnese Prisco, Antonino Daidone, Giovanna Buonfrate, Damiana Andrulli, Rita Bagnoli, Antonella Fontana, Luca Marinelli, Chiara Reverberi, Giovanna Scalabrino, Francesca Corazzi, Daniela Smaniotto, Daniala Doino, Milena Di Genesio Pagliuca, Mariagrazia Lazzari, Sara Falivene, Francesca Mascioni, Mirko Mazza, Maria Paola Pace, Pasquale Vitucci, Antonio Spera, Gabriella Macchia, Mariangela Boccardi, Giovanna Evangelista, Pierfrancesco Franco, Barbara Sola, Maria Rosa La Porta, Alessandra Fozza, Alba Fiorentino, Niccolò Gaj Levra, Edy Ippolito, Sonia Silipigni, Mattia Falchetto Osti, Marcello Mignogna, Raffaele Barbara, Marina Alessandro, Lucia Anna Ursini, Marianna Nuzzo.

COMITATO DI REVISIONE E CONSENSO

REVISORI INTERNI

Radioterapia oncologica:

Cynthia Aristei	Radioterapia Oncologica, Università di Perugia
Filippo Bertoni	Radioterapia Oncologica
Marina Guenzi	Radioterapia Oncologica IRCCS -Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST, Genova
Maria Cristina Leonardi	Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Lorenzo Livi	Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi,

Firenze

Luigia Nardone

Radioterapia Oncologica

REVISORI ESTERNI

Oncologia Medica:	Andrea Michelotti	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
	Luigi Coltelli	Azienda-Usl Toscana Nord-Ovest, Ospedale di Livorno
	Paolo Vigneri	AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Centro di Oncologia ed Ematologia Sperimentale, Università di Catania
Chirurgia Senologica:	Mario Taffurelli	Chirurgia della Mammella, Dipartimento della Donna, Bambino e Malattie Urologiche, Policlinico S.Orsola- Malpighi, Bologna
	Corrado Tinterri	Unità Operativa Breast Unit Senologia. IRCCS Humanitas Cancer Center, Rozzano, Milano
Radiologia Senologica:	Francesco Sardanelli	Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università di Milano, IRCCS, Policlinico San Donato
	Stefania Montemezzi	Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
Anatomia Patologica:	Giulia D'Amati	Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-Patologiche, Università Sapienza, Roma
	Donatella Santini	Anatomia e Istologia Patologica, Policlinico S.Orsola- Malpighi, Bologna

INDICE

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

1. STRATEGIA GENERALE

- 1.1 Introduzione
 - 1.2 Approccio multidisciplinare – Breast Unit
 - 1.3 Controindicazioni relative ed assolute
 - 1.4 Valutazione preliminare
 - 1.4.1 Dati clinici
 - 1.4.2 Dati strumentali
 - 1.4.3 Dati chirurgici
 - 1.4.4 Dati patologici
 - 1.4.5 Fattori prognostici e predittivi
 - 1.5 Stadiazione
 - 1.6 Mutazioni BRCA1 e BRCA2
 - 1.7 Pacemaker e altri Dispositivi Elettronici
- Bibliografia

2. TERAPIA SISTEMICA

- 2.1 Introduzione
- 2.2 Terapia Sistemica Primaria
 - 2.2.1 Introduzione
 - 2.2.2 Obiettivi della Chemioterapia Primaria
- 2.3 Terapia Sistemica Adiuvante
 - 2.3.1 Generalità
 - 2.3.2 Fattori Prognostico-predittivi nella scelta della Terapia Adiuvante
 - 2.3.3 Cenni sulle Combinazioni Farmacologiche
 - 2.3.4 La Chemioterapia Adiuvante e la RT nella malattia HER2 Positiva
- 2.4 Integrazione tra Terapia Sistemica e Terapia Radiante
- 2.5 Malattia Metastatica (Stadio IV)

- 2.5.1 Generalità
- 2.5.2 La Terapia Ormonale
- 2.5.3 La Chemioterapia
- 2.5.4 Le Terapie Biologiche
- 2.5.5 Terapia Medica delle Metastasi Ossee

Bibliografia

3. CLINICA

3.1 Carcinoma invasivo

3.1.1 Introduzione

3.1.2 Indicazioni alla Radioterapia Adiuvante

3.1.2.1 Radioterapia dopo Chirurgia Conservativa

3.1.2.2 Radioterapia dopo Mastectomia Totale

3.1.2.3 Indicazioni alle Sedi da Irradiare

3.1.3 Radioterapia dopo Chemioterapia Neoadiuvante

3.1.3.1 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Chirurgia Conservativa nella Malattia cT1-cT2 –cN1

3.1.3.2 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT1-cT2 cN1

3.1.3.3 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT3-cN0

3.1.3.4 Radioterapia nella Malattia Localmente Avanzata dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia: cT3 cN1, qualunque cT- cN2, cT4 qualunque cN

3.1.4 Radioterapia nel Carcinoma Infiammatorio

3.1.5 Carcinoma Occulto

Bibliografia

3.2 Carcinoma non invasivo e microinvasivo

3.2.1 Introduzione

3.2.2 Indicazioni alla Radioterapia

3.2.3 Linfonodi ascellari

3.2.4 Neoplasia lobulare in situ

3.2.5 Carcinoma microinvasivo

3.2.6 Carcinoma papillare intracistico

Bibliografia

3.3 Situazioni Particolari

3.3.1 Introduzione

3.3.2 Neoplasie Mesenchimali

3.3.2.1 Tumore Filloide

3.3.2.2 Angiosarcoma e altri Sarcomi

3.3.3 Carcinoma della Mammella Maschile

3.3.4 Carcinoma Mammario nella Donna Giovane

3.3.5 Carcinoma Mammario nella Donna Anziana

3.3.6 Carcinoma Mammario e Gravidanza

3.3.6.1 Gravidanza in Pazienti trattate in precedenza per Neoplasia Mammaria

3.3.7 Linfoma Mammario

Bibliografia

3.4 Follow up e tossicità acuta e tardiva

3.4.1 Follow-up

3.4.1.1 Introduzione

3.4.1.2 Indicazioni ad Esami Strumentali

3.4.1.3 Controlli in corso di Terapia Ormonale

3.4.1.4 Pazienti con Mutazione Genica

3.4.1.5 Raccomandazioni e Stili di Vita

3.4.1.6 Valutazione degli Effetti Collaterali

3.4.2 Effetti Collaterali da Radioterapia

3.4.2.1 Reazioni Cutanee Mammarie

3.4.2.1 (a) Aspetti Generali

3.4.2.1 (b) Fisiopatologia del Danno Cutaneo

3.4.2.1 (c) Fattori di Rischio per le Reazioni Cutanee

3.4.2.1 (d) Reazioni Cutanee Acute e Tardive

3.4.2.1 (e) Trattamento delle Reazioni Cutanee

3.4.2.1 (f) Cosmesi e Qualità di Vita

3.4.2.2 Tossicità Polmonare

3.4.2.2 (a) Aspetti Generali

3.4.2.2 (b) Fisiopatologia del Danno Polmonare

3.4.2.2 (c) Fattori che influenzano il Rischio di Tossicità Polmonare

3.4.2.2 (d) Tossicità Polmonare Acuta e Tardiva

3.4.2.2 (e) Trattamento della Tossicità Polmonare

3.4.2.3 Tossicità Cardiaca

3.4.2.3 (a) Aspetti generali

3.4.2.3 (b) Fisiopatologia del danno cardiaco

3.4.2.3 (c) Fattori che influenzano il rischio di cardi tossicità

3.4.2.3 (d) Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco

3.4.2.3 (e) Trattamento della cardi tossicità

3.4.2.4 Tecniche di trattamento per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca

3.4.2.4 (a) Tecniche correlate al ciclo respiratorio

3.4.2.4 (b) Posizionamento prono

3.4.2.4 (c) Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT)

3.4.2.4 (d) Protonterapia (PBT)

3.4.2.4 (e) Irradiazione Parziale Mammaria (PBI)

3.4.2.5 Alterazioni dell'arto superiore e della spalla

3.4.2.5 (a) Linfedema

3.4.2.5 (b) Fisiopatologia del linfedema

3.4.2.5 (c) Fattori che influenzano il rischio di linfedema

3.4.2.5 (d) Metodiche di diagnostica del linfedema

3.4.2.5 (e) Prevenzione del linfedema

3.4.2.5 (f) Terapia del linfedema

3.4.2.5 (g) Plessopatia brachiale

3.4.2.5 (h) Alterazioni della spalla

3.4.2.6 Altre complicazioni

3.4.2.6 (a) *Fratture costali indotte da radiazioni (RIRF)*

3.4.2.6 (b) *Osteoradionecrosi*

3.4.2.6 (c) *Mielite trasversa post-attinica*

3.4.2.6 (d) *Capacità di lattazione*

3.4.2.6 (e) *Ipotiroidismo*

3.4.2.7 Carcinogenesi

Bibliografia

3.5 Recidive locoregionali, malattia metastatica

3.5.1 Introduzione

3.5.2 Recidiva locale dopo Chirurgia Conservativa

3.5.2.1 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa e Radioterapia Adjuvante

3.5.2.2 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa senza Radioterapia Adjuvante

3.5.2.3 Trattamento chirurgico dell'Ascella

3.5.2.4 Terapia Sistemica

3.5.3 Recidiva loco-regionale dopo Mastectomia

3.5.3.1 Opzioni Terapeutiche

3.5.3.2 Trattamento combinato Chirurgia-Radioterapia

3.5.3.3 Re-irradiazione

3.5.3.4 Alternative Terapeutiche

3.5.4 Trattamenti Palliativi Locali

3.5.5 Carcinoma mammario metastatico

3.5.5.1 Introduzione

3.5.5.2 Metastasi ossee

3.5.5.3 Re-irradiazione ossea

3.5.5.4 La compressione midollare

3.5.5.5 Malattia oligometastatica

3.5.5.6 Metastasi cerebrali

3.5.5.6.1 Oligometastasi cerebrali

3.5.5.6.2 Metastasi cerebrali multiple

3.5.5.7 Metastasi polmonari

3.5.5.8 Metastasi epatiche

Bibliografia

4. RADIOTERAPIA: Volumi di interesse, dosi ed irradiazione parziale

4.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

4.1.1 Introduzione

4.1.2 Definizione dei volumi di irradiazione

4.1.3 Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa

Bibliografia

4.2 Radioterapia dopo mastectomia (Protesi/Espansori Ricostruzione autologa)

4.2.1 Definizione dei volumi di irradiazione e dosi

4.2.2. Introduzione – procedure ricostruttive

4.2.2.1 Tipologie di ricostruzione (breve sintesi)

4.2.2.2 Integrazione della radioterapia con la chirurgia ricostruttiva e con eventuale chemioterapia

4.2.2.3 Cenni fisico-dosimetrici

Bibliografia

4.3 Radioterapia delle stazioni linfonodali

4.3.1 Introduzione

4.3.2 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1mi/mac sottoposte a sola Biopsia del Linfonodo Sentinella

4.3.3 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1 con 1-3 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

4.3.4 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN2-3 con ≥ 4 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

4.3.5 Radioterapia delle stazioni linfonodali dopo Terapia Medica Neoadiuvante

Bibliografia

4.4 Irradiazione Parziale

4.3.1 Introduzione

4.3.2 PBI con fasci esterni di fotoni

4.3.3 PBI con Brachiterapia

4.3.4 PBI intraoperatoria

Bibliografia

5. Appendice Boost

5.1. Boost dopo intervento chirurgico conservativo

5.2. Boost dopo intervento chirurgico di mastectomia

Bibliografia

6. Appendice di Contornamento

6.1 Introduzione

6.2 Mammella e Parete Toracica

6.2.1 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Mammella

6.2.1.1 Limiti anatomici del CTV della Mammella

6.2.2 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Parete Toracica:

6.2.2.1 Limiti anatomici del CTV della Parete Toracica

6.3 Boost sul Letto Operatorio

6.4 Stazioni Linfonodali

6.4.1 Linfonodi Sovraclaveari ed Infraclaveari

6.4.2 Linfonodi ascellari

6.4.3 Linfonodi mammari interni

6.5. Organi a Rischio

6.5.1 Polmone

6.5.2 Cuore e Vasi Coronarici

6.6. Organi di Interesse

6.6.1 Laringe

6.6.2 Tiroide

6.6.3 Articolazione Scapolo-Omerale

6.6.4 Plesso Brachiale

6.6.5 Midollo Spinale

6.6.6 Esofago

6.6.7 Trachea

6.6.8 Coste - Parete Toracica

6.6.9 Mammella Controlaterale

7. Indice Quesiti Clinici

CASI CLINICI

INTRODUZIONE E METODOLOGIA

Questo documento, scritto da specialisti in Radioterapia Oncologica e a loro rivolto, riguarda il trattamento radiante delle neoplasie della mammella: esso è stato specificamente elaborato dal Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria, analizzando le evidenze con il metodo suggerito dal Sistema SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk). Esso rappresenta l'aggiornamento del documento "*La Radioterapia dei Tumori della Mammella: Indicazioni e Criteri Guida*", pubblicato nel 2013 ed intende offrire agli utilizzatori una serie di raccomandazioni cliniche e tecniche riguardanti il trattamento radiante della mammella, secondo i migliori standard della Medicina Basata sulle Evidenze.

Sono stati esaminati i dati aggiornati della letteratura, con particolare riferimento a quelli che rappresentano i livelli maggiori di evidenza (meta-analisi, recenti trials randomizzati e linee guida internazionali), pubblicati dal 2013 ad oggi. Il documento prende in considerazione il ruolo della radioterapia nel trattamento della malattia primaria, infiltrante ed in situ, delle recidive, della malattia metastatica ed include informazioni riguardo alla diagnosi, alla stadiazione, alle terapie e al follow up.

Il lavoro si articola secondo un indice generale di argomenti che rimandano al documento pre-esistente e/o ad altre Linee Guida nei casi in cui non vengano rilevate sostanziali modificazioni rispetto ad essi e correda i singoli capitoli di schede sinottiche e riassuntive. In tutti i casi in cui la revisione della letteratura ha mostrato un cambiamento delle evidenze cliniche disponibili, vengono presentati dati, livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni. Laddove vengano riportate indicazioni e raccomandazioni cliniche di altre Linee Guida, esse vengono citate come nel testo originale e riportate con i riferimenti specifici.

Queste raccomandazioni potrebbero non essere appropriate in tutte le circostanze cliniche e potrebbero a volte verificarsi situazioni in cui è necessario deviare da esse. La decisione clinica e le opzioni di cura in tali situazioni devono essere chiaramente motivate, documentate e condivise con la/il paziente. Tali decisioni dovrebbero altresì essere sempre state condivise in ambito multidisciplinare.

E' opportuno ricordare infatti che le indicazioni riportate riguardano specificamente l'impiego della radioterapia e non costituiscono di per sé percorsi o modelli organizzativi, che vengono demandati alle realtà locali. Secondo la normativa vigente infatti risulta oggi fondamentale la condivisione del percorso diagnostico-terapeutico per le pazienti affette da

neoplasia mammaria, da parte di un team di specialisti (*Breast Unit*) che lavorano insieme per pianificare e fornire assistenza con modalità e tempi ottimali.

Per stilare il documento sono state utilizzate come biblioteche di ricerca le seguenti:

Pub Med, Cochrane Library, Linee Guida AIOM 2018, ESMO 2018, NCCN 2018, Consensus St. Gallen 2017, “*La radioterapia dei tumori della mammella: Indicazioni e criteri guida*” (Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria, 2013).

La classificazione dei *livelli di evidenza* (Tabella 1) e della *forza delle raccomandazioni* (Tabella 2) è conforme alla metodologia suggerita dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk), e tali livelli contribuiscono a generare il *grado di raccomandazione* (A, B, C, D) (Tabella 3). Una *raccomandazione di grado A* è sostenuta da studi di alta qualità metodologica; ha quindi una forza più stringente di una *raccomandazione di grado B o C*. Una *raccomandazione di grado D* è estrapolata da studi di povera qualità; è una raccomandazione molto debole. Informazioni relative al bilancio beneficio/danno clinico, agli effetti collaterali, alle controindicazioni, e gli elementi qualitativi metodologici sono presentati nel testo. Questo documento verrà diffuso a livello nazionale in accordo con il Consiglio Direttivo AIRO. Il Gruppo di studio AIRO per la Patologia Mammaria, che ha coordinato il lavoro, provvederà ad aggiornare il documento secondo le indicazioni della letteratura.

Tabella 1. Livelli di evidenza

1 Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT

++ Rischio di bias molto basso

+ Rischio di bias basso

– Rischio di bias elevato i risultati dello studio non sono affidabili

2 Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte

++ Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto

+ Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto

– Rischio di bias elevato i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato

rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale

3 Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi

4 Expert opinion

Tabella 2. Forza delle raccomandazioni

Forza della raccomandazione clinica	Descrizione	Esempio
Positiva forte	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (i benefici sono prevalenti sui danni)	Nei pazienti con caratteristiche Y, l'intervento X dovrebbe essere considerato opzione terapeutica di prima intenzione
Positiva debole	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni). Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti con caratteristiche Y, l'intervento X può essere considerato opzione terapeutica di prima intenzione
Negativa debole	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)	Nei pazienti con caratteristiche Y, l'intervento X non dovrebbe essere considerato opzione terapeutica di prima intenzione
Negativa forte	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui	Nei pazienti con caratteristiche Y, l'intervento X non deve

benefici)	essere considerato opzione terapeutica di prima intenzione
-----------	--

Tabella 3. Grado di raccomandazione

	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target.
A	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4

1. STRATEGIA GENERALE

1.1 Introduzione

1.2 Approccio multidisciplinare – Breast Unit

1.3 Controindicazioni relative ed assolute

1.4 Valutazione preliminare

1.4.1 Dati clinici

1.4.2 Dati strumentali

1.4.3 Dati chirurgici

1.4.4 Dati patologici

1.4.5 Fattori Prognostici e Predittivi

1.5 Stadiazione

1.6 Mutazioni BRCA1 e BRCA2

1.7 Pacemaker e altri Dispositivi Elettronici

Bibliografia

1.1 Introduzione

Il carcinoma della mammella costituisce la patologia tumorale più frequente nelle donne e tra esse rappresenta la prima causa di morte per tumore (1). I dati epidemiologici evidenziano come, sebbene dall'inizio degli anni 90 ad oggi si sia verificata una graduale riduzione della mortalità, soprattutto per i progressi terapeutici, l'incidenza e la prevalenza di questa patologia siano in aumento, a causa della diagnosi precoce e dell'allungamento della durata media della vita.

La diffusione dei programmi di screening (2) ha aumentato il riscontro di neoplasie mammarie in stadio iniziale e, insieme alla disponibilità di protocolli terapeutici sempre più efficaci, ha migliorato la sopravvivenza: i dati aggiornati rilevano in Italia una sopravvivenza a 5 anni dell'85,5%, più elevata rispetto alla media europea (81,8%), ma anche rispetto a quella del Nord Europa (84,7%) (3). Un recente position paper della European Society of Breast Imaging e di trenta gruppi nazionali europei di radiologia senologica sintetizza come segue le raccomandazioni per lo screening mammografico: lo screening biennale organizzato con doppia lettura per le donne dai 50 ai 69 anni è la prima priorità; va incoraggiata l'estensione fino a 73-75 anni con cadenza biennale e dai 40-45 ai 49 anni con cadenza annuale; la mammografia digitale deve essere preferita a quella analogica e quella con computer radiography; è possibile, nel prossimo futuro, l'adozione della tomosintesi come tecnica di screening mammografico (4).

Secondo i dati dell'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM) si stima che nell'ultimo anno nel nostro Paese siano stati diagnosticati circa 50.000 nuovi casi di neoplasia mammaria maligna, che occupa, tra le donne, il primo posto in termini di frequenza, rappresentando circa il 30% di tutte le nuove diagnosi tumorali.

Nelle pazienti di età inferiore a 49 anni essa costituisce il 41% di tutte le neoplasie diagnosticate, in quelle con età compresa tra 50 e 69 anni il 35% ed il 21% in quelle al di sopra dei 70 anni, con alcune differenze tra le aree geografiche: maggiore incidenza nelle regioni centro-settentrionali e minore in quelle meridionali (5).

I fattori di rischio ad oggi noti includono: età, familiarità, lesioni precancerose, fattori riproduttivi, trattamento ormonale, consumo di alcool, obesità (dimostrato solo nella fase post-menopausale), esposizione a radiazioni ionizzanti e predisposizione genetica(6).

Almeno l'80% delle pazienti affette da neoplasia mammaria afferisce ai Centri di Radioterapia italiani (7).

La strategia terapeutica del tumore della mammella è oggi sempre più orientata alla conservazione d'organo, favorendo tecniche chirurgiche meno mutilanti e l'integrazione con la terapia medica e la radioterapia.

E' auspicabile in ognuna di queste discipline l'applicazione di protocolli di diagnosi e trattamento ottimali, allo scopo di garantire alle pazienti l'uniformità e la standardizzazione dei percorsi clinici. In questa ottica il trattamento radioterapico deve tener conto delle indicazioni cliniche e delle operatività tecniche, nonché degli aspetti organizzativi e strutturali, secondo programmi adeguati di Garanzia di Qualità (GQ) (8). E' necessario inoltre definire un orientamento comune nelle indicazioni al trattamento in situazioni in cui non siano ancora disponibili evidenze scientifiche chiare e validate. Appare infine utile un controllo di qualità delle prestazioni fornite in tutte le fasi del percorso assistenziale. Per questo motivo viene suggerito un monitoraggio periodico dei processi, attraverso indicatori di autovalutazione ed audit clinici (8-10).

1.2 Approccio multidisciplinare – Breast Unit

La valutazione di ogni singolo caso clinico deve essere effettuata collegialmente da un gruppo di specialisti dedicati (radiologo, anatomo-patologo, chirurgo senologo, radioterapista oncologo e oncologo medico), oltre ad altre figure specialistiche coinvolte nel processo di cura, che, analizzati i dati anamnestici, patologici, clinici e radiologici, individuino il miglior trattamento per la paziente affetta da carcinoma mammario (11).

Il radioterapista oncologo assicura il trattamento radiante nel contesto dei trattamenti integrati, in funzione dei dati relativi alla chirurgia, ai fattori prognostici e alle terapie sistemiche proposte (12).

Nella radioterapia del carcinoma mammario si possono rilevare importanti implicazioni riabilitative: è raccomandata la valutazione specialistica, soprattutto per le pazienti che presentano dolore o limitazioni funzionali dell'arto superiore, tali da compromettere anche il *set-up* del trattamento radiante (13).

Nel documento di intesa Stato-Regioni del 18 dicembre 2014, vengono proposte la definizione ed i requisiti minimi di una Unità di Senologia (Breast Unit). Si tratta di un modello di assistenza specializzato nella diagnosi, terapia e riabilitazione delle donne affette da carcinoma della mammella. La gestione del percorso della paziente è affidato a un gruppo multidisciplinare di specialisti dedicati con specifica esperienza in ambito senologico (14).

I concetti che sono alla base di queste raccomandazioni sono l'elevato livello di conoscenze specifiche del singolo specialista riguardo alla patologia mammaria e la multidisciplinarietà,

che viene garantita da un gruppo di lavoro dedicato, del quale fanno parte tutte le figure professionali afferenti alle discipline coinvolte nella diagnosi e terapia delle pazienti.

È stato dimostrato che la cura del tumore al seno in Centri di Senologia multidisciplinari “Breast Unit” riduce la mortalità a 5 anni del 18%, aumento quale effetto del maggiore volume di attività e della maggiore esperienza specifica degli specialisti e della maggiore aderenza alle linee guida e condivisione di scelte e programmi terapeutici (15).

Questo modello mette al servizio della paziente competenze specifiche, tecnologie avanzate ed un sistema integrato che utilizzi tutte le risorse esistenti. Il radioterapista oncologo è parte integrante di questo gruppo di lavoro. Valuta le indicazioni al trattamento radiante e la sua fattibilità, in relazione al programma terapeutico deciso collegialmente (15).

Nei casi in cui non siano ancora disponibili evidenze scientifiche chiare e validate è necessario definire preliminarmente un orientamento comune nelle specifiche indicazioni al trattamento.

I percorsi clinici e i protocolli di trattamento devono essere scritti, documentabili e valutabili con adeguati controlli di qualità e adesione a specifici indicatori. E’ opportuna altresì la valutazione clinica congiunta della paziente prima di avviarla al percorso terapeutico, sia per definire eventuali indicazioni legate alla presentazione di malattia (vedi infiltrazione della cute), sia per rendere consapevole la stessa paziente dell’importanza della condivisione multidisciplinare, pur nella specificità delle competenze individuali. La radioterapia, così come le altre terapie oncologiche, non dovrebbe essere considerata una misura per compensare un trattamento chirurgico inadeguato.

Come tutti gli specialisti della Breast Unit anche il radioterapista oncologo che si dedica alla patologia mammaria deve avere una formazione specifica e mantenere nel tempo le competenze (16).

In considerazione della possibile eterogeneità delle situazioni locali delle Unità di Radioterapia dislocate sul territorio nazionale (7) si può definire “dedicato” lo specialista in Radioterapia Oncologica che si occupi delle problematiche del trattamento di pazienti affette da neoplasia mammaria per almeno il 40% della sua attività (12).

Il suo ruolo clinico è più ampio rispetto a quello, pur fondamentale, connesso con la realizzazione tecnica del trattamento radioterapico (17). Il suo obiettivo è infatti la presa in carico della paziente dalla fase diagnostica a quella del follow-up, da organizzare in collaborazione con gli altri specialisti, come risulta dal Core Curriculum ESTRO (18).

Nella scelta della strategia terapeutica è opportuno inoltre il coinvolgimento della paziente per ottimizzare l'adesione alla terapia e gli esiti del trattamento, secondo il modello *Shared Decision-Making* (19). Il consenso è obbligatorio e può derivare solo da una corretta informazione sulle opzioni terapeutiche, sulle fasi del trattamento, sui rischi di tossicità e sui risultati dello stesso.

Nell'acquisizione del consenso è fortemente raccomandato ricorrere a un documento scritto(20).

1.3 Controindicazioni relative ed assolute

Le controindicazioni specifiche per la radioterapia adiuvante vengono distinte in assolute e relative (Tabella 1).

- *Controindicazioni specifiche assolute*

1. La gravidanza è una controindicazione assoluta alla radioterapia adiuvante della mammella per il rischio teratogenico, di induzione di aborti, di neoplasie radio-indotte e disordini ematologici nel bambino. Per tale motivo prima dell'inizio del trattamento radiante è necessario accertarsi che la paziente non sia in stato di gravidanza, raccomandando, inoltre, di evitare tale evenienza sino al completamento della radioterapia adiuvante (21).

Esistono esperienze cliniche che riportano dati non confermati di fattibilità della radioterapia con tecniche di *partial breast irradiation* (PBI) in pazienti in gravidanza. Tali dati si riferiscono ad esperienze con RT intraoperatoria e adeguato controllo della dose all'utero che non hanno comportato danni teratogenetici al feto.

- C? L'incapacità di mantenere la corretta posizione per l'esecuzione della radioterapia adiuvante e la scarsa compliance rappresentano una controindicazione assoluta perché impediscono l'adeguata esecuzione della radioterapia; in tali situazioni si può valutare, in alternativa all'omissione del trattamento radioterapico, l'impiego di una tecnica radioterapica perioperatoria (brachiterapia o radioterapia intra-operatoria (IORT)).

- *Controindicazioni specifiche relative*

1. Malattie del tessuto connettivo che includono artrite reumatoide, sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite e vasculite possono rappresentare una controindicazione al trattamento per il rischio di aumentata tossicità correlata, specie se la malattia è in fase attiva. Considerando gli studi che hanno analizzato le pazienti con malattie del tessuto connettivo sottoposte a radioterapia per neoplasia mammaria (22), il trattamento radiante non comporterebbe un incremento di tossicità (telangectasia), l'unico studio che ha riportato significativa tossicità ha impiegato la Cobalto-terapia (23). Uno di questi studi definisce la sclerodermia come malattia del tessuto connettivo che espone le pazienti ad un maggior rischio di tossicità correlata al

trattamento, mentre l'artrite reumatoide non è considerata controindicazione certa (24). Non esistono studi randomizzati che dimostrino chiaramente il ruolo della radioterapia in pazienti con tali patologie auto-immunitarie; i dati degli studi retrospettivi riguardano pochi pazienti e sono contrastanti tra loro nei risultati (25). Dragun et al. hanno riportato i risultati di nove pazienti con malattie del tessuto connettivo sottoposte a brachiterapia adiuvante per neoplasia mammaria, descrivendo risultati soddisfacenti in termini di tossicità ed effetto cosmetico (26). Importante dato è che non c'è correlazione tra dose, frazione e volume irradiato (27).

2. La radioterapia adiuvante, in pazienti con pregressa irradiazione della regione toracica, non può prescindere dalla dettagliata conoscenza e valutazione di precedenti dosi, tecniche e volumi (28). Quando il secondo trattamento espone la paziente ad un significativo rischio di tossicità cardiaca e/o polmonare, può essere opportuno valutare come alternativa le tecniche di radioterapia perioperatoria (brachiterapia o IORT) (28).
3. Nelle pazienti con importanti co-morbidità cardiache e/o respiratorie la radioterapia esterna con l'irradiazione di parte di cuore e polmone potrebbe comportare una tossicità inaccettabile, anche in questi casi potrebbe essere valutata la radioterapia perioperatoria (brachiterapia o IORT).

Generali	
	Impossibilità ad accedere quotidianamente al Centro di Radioterapia Oncologica
Specifiche	
Absolute	Gravidanza (21)
	Incapacità di mantenere la corretta posizione per EBRT e/o scarsa compliance (valutare BRT o IORT)
	Malattie del tessuto connettivo (soprattutto sclerodermia) in fase attiva (22-24). Non esistono studi randomizzati che

	dimostrino chiaramente il ruolo della radioterapia in pazienti con tali patologie auto-immunitarie ed i dati degli studi retrospettivi riguardano pochi pazienti e sono contrastanti tra loro nei risultati (25)
Relative	
	Malattie del tessuto connettivo (soprattutto sclerodermia) in fase quiescente
	Pregressa radioterapia del torace: valutare PBI (28)
	Comorbidità cardio-polmonare: valutare PBI

Tabella 1. Controindicazioni alla Radioterapia della mammella

1.4 Valutazione preliminare

La decisione terapeutica più adeguata deve essere presa in un contesto multidisciplinare.

Ai fini di una corretta pianificazione del trattamento radiante si ritiene necessaria la disponibilità dei seguenti dati.

1.4.1 Dati clinici

E' necessario che siano noti i seguenti dati clinici acquisiti prima dell'inizio dell'iter terapeutico (29):

- morfologia e volume mammario
- sede della neoplasia
- dimensioni della neoplasia
- rapporti con il complesso areola-capezzolo
- rapporti con la cute e la parete toracica
- stato della cute
- stato dei linfonodi loco-regionali

E' opportuno che il Radioterapista Oncologo valuti clinicamente la paziente, prima di iniziare l'iter terapeutico, in particolare nei casi in cui è previsto un trattamento sistemico neo-adiuvante.

1.4.2 Dati strumentali

Mammografia e Tomosintesi

La mammografia bilaterale pretrattamento con visualizzazione della neoplasia e delle sue caratteristiche fornisce informazioni fondamentali per la pianificazione del trattamento. E' preferibile l'utilizzo della mammografia digitale rispetto alla mammografia analogica (screen-film). Nei casi di incompleta definizione diagnostica si può ricorrere alla tomosintesi, che permette uno studio stratigrafico della mammella e il cui risultato diagnostico è risultato superiore a quello alla mammografia convenzionale (30)

E' necessario che siano noti, soprattutto in caso di un terapia conservativa, i seguenti dati:

- sede della neoplasia
- dimensioni
- eventuale multicentricità/multifocalità o bilateralità
- rapporti con il complesso areola-capezzolo

- rapporti con la cute e la parete toracica
- distribuzione, sede ed estensione di eventuali microcalcificazioni patologiche

Ecografia

L'ecografia è un esame complementare alla mammografia e viene effettuato soprattutto nelle pazienti giovani (< 40 anni) o con ghiandola particolarmente densa, anche ai fini della definizione delle dimensioni tumorali (31-32).

Risonanza magnetica

La Risonanza Magnetica Mammaria (RMM) è un'indagine integrativa da effettuarsi su indicazione del radiologo o della Breast Unit (33-34) nei seguenti casi:

- nuova diagnosi di carcinoma lobulare invasivo;
- sorveglianza in pazienti ad alto rischio per carcinoma mammario (con mutazione BRCA);
- età inferiore ai 60 anni con discrepanza di dimensioni > 1 cm tra la mammografia e l'ecografia;
- indicazioni alla *Partial Breast Irradiation* (PBI) sulla base dell'imaging convenzionale;
- diagnosi di tumore mammario in età inferiore ai 40 anni con seno denso;
- prima dell'inizio della chemioterapia neo-adiuvante e nella ri-stadiazione dopo il termine di essa.

1.4.3 Dati chirurgici

Chirurgia conservativa

E' l'approccio più frequentemente indicato per le neoplasie mammarie in stadio iniziale. Per una corretta pianificazione del trattamento radiante dovrebbe essere disponibile la descrizione dell'intervento chirurgico sia a livello mammario che linfonodale, delle eventuali procedure di oncoplastica eseguite, del numero e del posizionamento delle clips per la individuazione del letto tumorale (35-37)

L'estensione dell'intervento chirurgico, in presenza di malattia multicentrica e/o diffuse microcalcificazioni e/o malattia multifocale, è valutata dal team multidisciplinare. Per le situazioni specifiche relative allo stato dei margini di resezione si rimanda al Capitolo 3.

Mastectomia totale

E' una condotta chirurgica oggi relativamente meno frequente. Viene generalmente proposta nei seguenti casi:

- paziente anziana fragile
- malattia localmente avanzata con controindicazioni alla CT neoadiuvante;
- controindicazioni assolute alla radioterapia adiuvante;
- pazienti BRCA mutate;
- multifocalità/multicentricità (sia nel caso del carcinoma duttale in situ che nel carcinoma infiltrante);
- carcinoma lobulare esteso;
- risultato estetico scadente prevedibile dopo chirurgia conservativa.

Ai fini di una adeguata pianificazione del trattamento radiante dovrebbe essere disponibile una descrizione completa dell'intervento chirurgico e delle eventuali complicanze, con la segnalazione di:

- tipo di mastectomia;
- tipo di dissezione linfonodale (numero e livello dei linfonodi asportati);
- rapporti della neoplasia con cute, fascia, muscolo pettorale e parete toracica;
- eventuale posizionamento di clips chirurgiche;
- dati inerenti la tipologia della ricostruzione (se eseguita).

Chirurgia ascellare

Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella rappresenta lo standard terapeutico nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale (I-II) e linfonodi clinicamente negativi.

Pertanto viene preferita poiché comporta una forte riduzione della morbidità legata al trattamento rispetto alla dissezione ascellare (38).

Dissezione ascellare

La dissezione ascellare con asportazione di almeno 10 linfonodi è indicata:

- Nei tumori in stadio avanzato T4 e nel carcinoma infiammatorio (39-40)
- Nel caso di LS positivo e presenza di macrometastasi all'esordio
- Nel caso di linfonodi ascellari clinicamente e citologicamente positivi

- Nel caso di mancata individuazione del LS

1.4.4 Dati patologici

E' necessario che siano noti i seguenti dati patologici di base relativi a:

A) caratteri macroscopici

- dimensioni del pezzo chirurgico e del tumore
- rapporti tra tumore e margini chirurgici
- rapporti con cute, o muscolo pettorale (questo se presente nel pezzo chirurgico)

B) caratteri microscopici e di laboratorio

- tipo e grado istologico
- multifocalità (in situ/invasiva)
- presenza ed estensione della componente in situ
- presenza di invasione linfatica e/o vascolare
- interessamento del margine di escissione (in situ/invasivo) ed entità del coinvolgimento (focolaio unico o multiplo di invasione e dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm)
- numero dei linfonodi asportati, livello (se il chirurgo contraddistingue i livelli delle stazioni linfonodali), numero di linfonodi positivi, tipo di interessamento metastatico (ITC, micro, macro), sconfinamento extracapsulare
- stato recettoriale
- stato di HER-2
- attività proliferativa (Ki 67)

Alcuni di questi parametri fra loro integrati consentono di individuare categorie prognostiche differenti, candidabili a strategie terapeutiche più o meno aggressive (Tabella 1) (41).

1.4.5 Fattori Prognostici e Predittivi

Esistono fattori prognostici molto importanti ai fini della scelta terapeutica (42):

-Età della paziente: l'età < 40-45 anni è riconosciuto come un fattore di prognosi importante

-Dimensioni del tumore > 3.5-4 cm: Anche in caso di neoplasie di piccole dimensioni la valutazione del rischio deve essere fatta considerando tutti i parametri prognostici

-Tipo istologico: si distinguono istotipi “non speciali” e “speciali”, a “buona” e “cattiva” prognosi. Per esempio istotipi tubulari, midollari, adenoido cistico, apocrino hanno una prognosi generalmente migliore

-Grado istologico: un grado istologico elevato (G3) rappresenta un fattore prognostico sfavorevole

-Attività proliferativa (Ki 67): vari studi hanno mostrato la sua importanza sia come fattore prognostico che predittivo; il cut off attualmente riconosciuto è del 20%

-Stato di HER2: la sovraespressione di HER2 all'immunoistochimica o la sua amplificazione genica sono importanti fattori prognostici e predittivi negativi

-Stato recettoriale (ER e PgR): nella determinazione immunoistochimica dei recettori ormonali sono considerati positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive. L'espressione dei recettori ormonali correla con una prognosi migliore ed è espressione di una malattia più indolente

-Invasione linfovaskolare: Vari studi hanno mostrato come l'invasione vascolare sia predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale nelle pazienti N-

-Stato dei linfonodi ascellari ed eventuale estensione extracapsulare delle metastasi: Deve essere valutato insieme ad altri fattori prognostici

-Nodal ratio (rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi asportati): questo condiziona un rischio di recidiva loco-regionale senza radioterapia che può superare il 20%

Secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC 2017) la presenza di cellule isolate tumorali (ITC) 0.2 mm è classificata pN0 (i+) (43).

Le pazienti con tale presentazione hanno prognosi simile alle pazienti con linfonodi negativi.

Globalmente il rischio di coinvolgimento dei linfonodi ascellari sembra correlato al carico di malattia presente nel linfonodo sentinella: tale rischio è del 7-12% in caso di presenza di ITC, del 20-25% in caso di pNmic e del 40-58% in caso di pNmac (44).

Tabella 1. Classificazione prognostica (14)

Sottotipi genici	Definizione clinico-patologica
Luminal A-like	<p>“Luminal A”</p> <p>ER e/o PgR positivo Ki 67 basso</p>
Luminal B-like	<p>“Luminal B HER2 negativo”</p> <p>ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki 67 elevato*</p> <p>“Luminal B HER2 positivo”</p> <p>ER e/o PgR positivo HER2 sovraespresso o amplificato Ki 67 indifferente</p>
Erb-B2 overexpression	<p>“HER2 positivo non luminale”</p> <p>HER2 sovraespresso o amplificato ER e PgR assenti</p>
Basal Like	<p>Triple Negative (duttale) ”**</p> <p>ER e PgR assenti HER2 negativo *</p>

* la maggioranza del panel di St Gallen 2013 concorda nel definire elevati valori 20%

(sebbene il Ki67 si sia dimostrato poco riproducibile con una scarsa concordanza tra i laboratori)

** nel sottotipo triplo negativo sono inclusi gli istotipi midollare, adenoido-cistico e apocrini considerati tuttavia a basso rischio per metastasi a distanza. Per una migliore definizione prognostica ed una adeguata scelta terapeutica per ogni paziente possono essere

attualmente utilizzati dei test di analisi dei profili genici come il Mammaprint e l'Oncotype (40).

1.5 Stadiazione

Il sistema di stadiazione TNM è stato recentemente aggiornato dall'American Joint Committee on Cancer (2017) (43).

Di seguito sono riportate le principali modifiche, rispetto alla precedente versione (del 2009):

- Definizione del tumore primario (T).
 - Il carcinoma lobulare in situ è stato rimosso dalla stadiazione TNM, poiché considerato solo un fattore di rischio per lo sviluppo futuro di un carcinoma infiltrante (duttale o lobulare, omo- o contro-laterale).
 - Tumori di dimensione > 1 mm e < 2 mm dovrebbero essere considerati di 2 mm.
 - Il volume tumorale T è valutato sulla dimensione massima della lesione primitiva. I noduli satelliti microscopici non modificano la stima del volume tumorale.
 - Lesioni tumorali multiple, accertate clinicamente e/o istologicamente, sono identificate dal suffisso -m nella definizione della categoria T. La definizione del cT e pT è basata sulla dimensione della lesione di maggior volume e non dalla somma delle dimensioni delle lesioni multiple.
 - Per definire uno stadio T4b, i noduli cutanei satelliti devono essere separati dalla lesione T primaria e essere identificabili a livello macroscopico.
- Definizione dei linfonodi regionali (N)
 - Per determinare la classificazione pN si considera il maggior deposito di cellule tumorali contigue.
 - Lo stadio cNx non è considerato una valida categoria, a meno che il pacchetto linfonodale non sia stato asportato e non possa essere valutato con l'esame clinico o diagnostico. Lo stadio cN0 è assegnato quando non è possibile eseguire nessuna valutazione dei linfonodi e gli esami clinico-diagnostici risultano negativi.
- Definizione della metastasi a distanza (M)
 - La stadiazione pM0 non è una categoria valida. Tutti i casi devono essere classificati cM0 o cM1. Se la classificazione cM1 è confermata a livello microscopico, può essere utilizzata la classificazione pM1.
- Classificazione patologica post terapia neo-adiuvante (ypTNM)

- La classificazione patologica post trattamento neo-adiuvante pT è basata sulle dimensioni del residuo tumorale maggiore, se presente. La fibrosi trattamento-correlata non è inclusa nella valutazione dimensionale ypT. Quando sono presenti foci tumorali residui multipli, è aggiunto il suffisso –m. Il referto patologico dovrebbe includere una descrizione del residuo tumorale motivando la classificazione ypT, e quando possibile riportare anche la classificazione cT del pretrattamento.
- La classificazione patologica post trattamento neo-adiuvante pN è basata sul maggior residuo di cellule tumorali a livello linfonodale, se presente. La fibrosi trattamento-correlata non è considerata nella valutazione dimensionale e per la classificazione ypN.
- Risposta patologica completa
 - Il riscontro del residuo di carcinoma invasivo all'esame patologico del T e/o dell'N preclude la classificazione post-trattamento come risposta patologica completa. Se una lesione tumorale è classificata M1 (clinico o patologico) prima della terapia, il tumore verrà stadato dopo terapia neo-adiuvante, indipendentemente dalla risposta alla terapia, in M1.
- Biomarkers
 - Tutti i carcinomi invasivi devono essere appropriatamente caratterizzati (quando possibile) dalla definizione dello stato del recettore per estrogeni, del recettore per progesterone e del recettore HER2.
- “Multigene panel”
 - In caso di tumore positivo per i recettori, HER2 negativo e linfonodi negativi, uno score < 11 con l'Oncotype DX, indipendentemente dalle dimensioni del T, classifica il tumore nella stessa categoria prognostica di una lesione T1a-T1b N0 M0, Stadio I.
 - In caso di tumore positivo per i recettori ormonali con HER2 negativo e linfonodi negativi, una classe di rischio bassa al Mammaprint, indipendentemente dalle dimensioni del T, classifica il tumore nella stessa categoria prognostica di una lesione T1a-T1b N0 M0.
 - In caso di tumore positivo per i recettori ormonali HER2 negativo e linfonodi negativi, una classe di rischio bassa all'ENdoPredict, indipendentemente dalle

dimensioni del T, classifica il tumore nella stessa categoria prognostica di una lesione T1a-T1b N0 M0.

- In caso di tumore positivo per i recettori ormonali con HER2 negativo e linfonodi negativi, un basso punteggio al PAM50 (Prosigna), indipendentemente dalle dimensioni del T, classifica il tumore nella stessa categoria prognostica di una lesione T1a-T1b N0 M0.
- In caso di tumore positivo per i recettori ormonali con HER2 negativo e linfonodi negativi, un basso Breast Cancer Index, indipendentemente dalle dimensioni del T, classifica il tumore nella stessa categoria prognostica di una lesione T1a-T1b N0 M0.

Definizione del tumore primitivo (T) – stadiazione clinica e patologica

Categori

a T	Criteri
Tx	Tumore primitivo non definibile
T0	Non evidenza del tumore primitivo
Tis (DCIS)	Carcinoma duttale in situ
Tis (Paget)	Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o DCIS nel resto del parenchima mammario
T1	Tumore ≤ 20 mm nella massima dimensione
T1mi	Tumore ≤ 1 mm nella massima dimensione
T1a	Tumore > 1 mm ma ≤ 5 mm nella massima dimensione
T1b	Tumore > 5 mm ma ≤ 10 mm nella massima dimensione
T1c	Tumore > 10 mm ma ≤ 20 mm nella massima dimensione
T2	Tumore > 20 mm ma ≤ 50 mm nella massima dimensione
T3	Tumore > 50 mm nella massima dimensione

T4	Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli macroscopici); l'invasione del solo derma non classifica T4 Estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)
T4a	Ulcerazione della cute e/o noduli macroscopici satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia)
T4b	non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio
T4c	presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b
T4d	carcinoma infiammatorio

Definizione dei linfonodi regionali (N) – stadiazione clinica

Categoria

cN Criteri

cNx	Linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)
cN0	Assenza di sospette metastasi linfonodali (all' esame clinico e alle tecniche di imaging)
cN1	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)
cN1mi	Micrometastasi (circa 200 cellule, > 0.2 mm ma < 2.0 mm)
cN2	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) clinicamente fissi o fissi tra di loro; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi ai linfonodi ascellari
cN2a	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad

altre strutture

cN2b	Metastasi soltanto nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)
cN3	Metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
cN3a	Metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali
cN3b	Metastasi in uno o più linfonodi mammari interni omolaterali e nei linfonodi ascellari
cN3c	Metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali

Definizione dei linfonodi regionali (N) – stadiazione patologica

Categoria

pN	Criteri
pNx	I linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)
pN0	Non evidenza di metastasi linfonodali regionali, o identificate soltanto cellule tumorali isolate (ITC)
pN0 (i+)	Presenza di ITC (aggregati di cellule tumorali non più grandi di 0.2 mm) in uno o più linfonodi regionali
pN0	Riscontro di malattia molecolare attraverso reazione a catena della polimerasi

(mol+) della trascrittasi inversa (RT-PCR)

pN1	Micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari; e/o micrometastasi o macrometastasi alla biopsia del linfonodo sentinella nei linfonodi mammari interni clinicamente negativi
pN1mi	Micrometastasi (circa 200 cellule, di dimensioni superiori a 0.2 mm ma non maggiori di 2.0 mm)
pN1a	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, di cui almeno una metastasi di dimensioni superiori a 2.0 mm
pN1b	Metastasi nei linfonodi mammari interni rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella, escluse ITC
T1c	Presenza contemporanea delle caratteristiche di pN1a e pN1b

pN2	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali radiologicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
pN2a	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari (di cui almeno uno con deposito di cellule tumorali di dimensioni superiori a 2.0 mm)
pN2b	Metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma microscopica; con linfonodi ascellari patologicamente negativi

pN3	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali
pN3a	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari

(linfonodi ascellari III livello)

pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni positivi agli esami diagnostici);

pN3b pN2a in presenza di pN1b

pN3c Metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

Definizione delle metastasi a distanza (M)

Categoria

M Criteri

M0 Metastasi a distanza non accertabili, né clinicamente né radiologicamente

cM0 (i+) Non evidenza di metastasis a distanza all'esame clinico e alle tecniche di imaging, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0.2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1 Metastasi a distanza evidenziate mediante l'esame clinico e/o tecniche di imaging radiologico (cM) e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0.2 mm (pM)

Caratterizzazione della risposta alla terapia neo-adiuvante

Categoria Descrizione

Risposta patologica completa (pCR) La risposta patologica completa può essere determinata solo all'esame istologico. E' definita come l'assenza di carcinoma invasivo nel tessuto mammario e nei linfonodi. La presenza di carcinoma in situ dopo trattamento in assenza di carcinoma invasivo residuo costituisce pCR.

ypT0N0 o Il riscontro di isolati foci di cellule tumorali nei linfonodi non costituisce pCR.

ypTisN0 La presenza di depositi tumorali di ogni dimensione, compresi cluster cellulari 0.2 mm, nei linfonodi ascellari escludono una pCR. Questi pazienti saranno classificati come ypN0 (i+).

Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi prechirurgica di pCR.

Una riduzione di categoria T e/o N rispetto alla classificazione clinica (pre-trattamento) senza aumento di T o N, costituisce una risposta parziale. Il grado di risposta clinica parziale (cPR) è meglio definito confrontando le categorie cliniche pre-trattamento (cT e cN) con le categorie cliniche post-trattamento (ycT e ycN). Il confronto dovrebbe essere basato sulla metodologia clinica che meglio definisce le dimensioni tumorali prima del trattamento. La definizione del grado di risposta patologica (che non sia una pCR) è più problematica, poiché in questi casi non si ha categorizzazione patologica pre-trattamento utile per il confronto.

Risposta clinica parziale (cPR) L'interessamento linfonodale dovrebbe essere valutato mediante esame clinico o strumentale, se i linfonodi sono palpabili o visibili prima del trattamento chemioterapico. Se prima della chemioterapia, l'interessamento microscopico linfonodale è dimostrato mediante FNA, ago biopsia, o biopsia del linfonodo sentinella, dovrebbe essere registrato secondo categoria cN. La risposta linfonodale sarà valutata all'esame clinico e strumentale per ycN. Una risposta patologica (ypN) post-trattamento chemioterapico sarà possibile dopo esame microscopico dei linfonodi asportati.

L'assenza di linfonodi patologici post-trattamento è utilizzata per documentare una pCR e dovrebbe essere riportata, ma non costituisce necessariamente una "vera risposta", dato che non c'è certezza che i linfonodi asportati chirurgicamente dopo trattamento fossero interessati prima del trattamento chemioterapico (per questo bisogna fare sempre il citologico nei linfonodi sospetti).

Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi prechirurgica di PR.

La mancata risposta al trattamento è definita come l'assenza di apparente cambiamento di categoria cT o cN rispetto alla classificazione clinica pre-trattamento o come l'incremento di T o N al momento della valutazione patologica post-trattamento.

Assenza
di risposta
(NR)

La valutazione clinica T pre-trattamento è definita dall'esame clinico e dalle tecniche di imaging. La valutazione T post-trattamento è valutata dalla dimensione patologica (ypT) in caso di malattia resecabile e dall'esame clinico-strumentale (ycT) in caso di malattia non resecabile.

Per i tumori resecabili, la categoria di risposta al trattamento verrà riportata dopo la descrizione dello stadio. Per esempio: ypTis ypN0 cM0 CR; ypT1 ypN0 cM0 PR; ypT2 ypN1 cM0 NR.

Raramente il tumore progredisce durante il trattamento. Per questa circostanza non è definita una categoria specifica. In queste situazioni, la dicitura "assenza di risposta" dovrebbe essere utilizzata per categorizzare la malattia.

Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi pre-chirurgica di NR.

1.6 Mutazioni BRCA1 e BRCA2

Circa il 20-25% delle donne affette da carcinoma della mammella ha familiarità per il tumore mammario ed il 5-10% presenta mutazione per il gene BRCA1 e BRCA2 manifestando quindi, una forma ereditaria della malattia (45).

La presenza delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 è quindi associato ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia mammaria ereditaria omo e/o controlaterale e/o un cancro ovarico (46). Nelle donne con mutazione di tipo 1 il rischio di sviluppare un tumore mammario cresce rapidamente raggiungendo il picco di età intorno ai 30-40 anni, si attesta intorno ai 40-50 anni nelle donne con mutazione di tipo 2 per poi rimanere costante negli anni a venire (46).

Le mutazioni BRCA1 si correlano ai carcinomi mammari di alto grado, ad elevato indice di proliferazione, con bassi o assenti livelli di recettori, sovra espressione dell'oncogene *cerbB2*

e, quindi, a prognosi peggiore. Le caratteristiche dei tumori insorti in pazienti portatrici di mutazione BRCA2 sono simili alle forme a carattere sporadico (45).

E' stato anche constatato come una neoplasia della mammella triplo-negativa diagnosticata prima dei 40-50 anni sia associata alla mutazione BRCA1 nel 36% e nel 27% dei casi circa, rispettivamente (47).

Nelle donne mutate la chirurgia conservativa seguita da radioterapia non è universalmente considerata il trattamento standard nelle forme iniziali (stadio I-II) (48). Non ci sono dati univoci sull'impatto di una accurata e corretta sorveglianza in termini di qualità della vita e della sopravvivenza (48). E' stato ipotizzato che le pazienti affette da tumore alla mammella BRCA1/2 mutato possano essere più vulnerabili agli effetti collaterali della radioterapia rispetto a quelle senza mutazione, a causa di una carenza di ricombinazione omologa che porta alla riparazione inadeguata delle rotture del DNA a doppio filamento, con una supposta maggiore sensibilità a dosi più basse (49); non è stato tuttavia documentato con certezza un incremento di tossicità acuta e tardiva (50).

Valutate le alternative terapeutiche, la decisione di un approccio conservativo o demolitivo, deve essere condivisa con la paziente dopo adeguata informazione sui benefici e sui rischi delle diverse opzioni.

1.7 Pacemaker e altri Dispositivi

Nei pazienti portatori di pacemaker cardiaci (IDP) e altri dispositivi, quali il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando alcune importanti raccomandazioni, poiché è noto un possibile malfunzionamento di tali dispositivi a causa degli effetti delle radiazioni ionizzanti e delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari (51-54). Il cardiologo responsabile della paziente deve essere contattato e coinvolto nelle decisioni terapeutiche.

Per l'impostazione e l'esecuzione del trattamento radiante è raccomandabile:

- visionare la documentazione tecnica, fornita della ditta produttrice, relativa alle specifiche caratteristiche del IDP o del ICD e delle dosi da essi tollerate;
- valutare le condizioni cardiologiche del paziente e il suo stato di eventuale "dipendenza" dal dispositivo e monitorarle in stretta collaborazione con il cardiologo di riferimento prima, durante e al termine della RT;

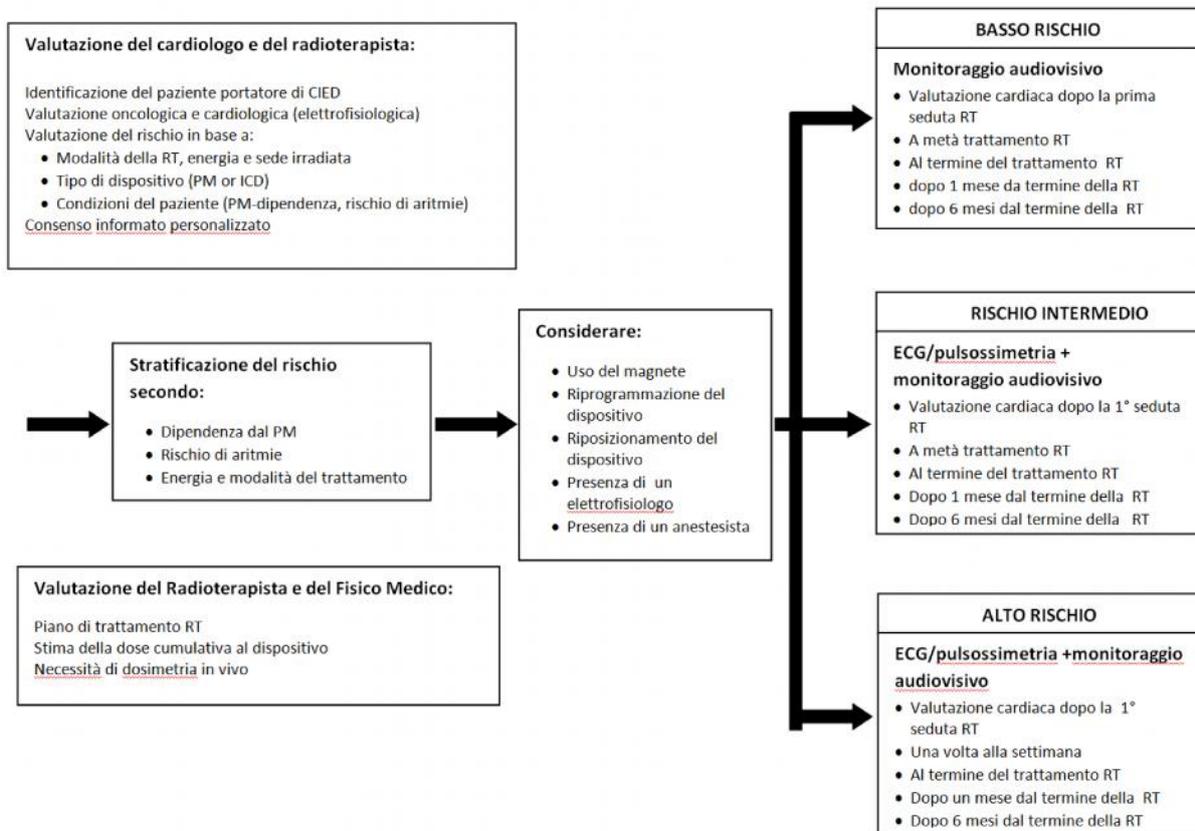
- l'identificazione di diverse classi di rischio in base alla situazione cardiologica del paziente, al tipo di dispositivo e alla dose da esso ricevuta; per ognuna di queste classi di rischio vengono adottati provvedimenti diversi prima, durante e dopo il trattamento radiante; (vedi Tabella 1)
- i dispositivi IDP/ICD vanno considerati "organi a rischio", pertanto devono essere contornati ed esclusi dai campi di trattamento e va evitata l'irradiazione diretta, eventualmente impiegando geometrie di irradiazione non standardizzate. Nei casi in cui questo non è possibile deve essere richiesta la loro dislocazione in altra sede;
- valutare la dose stimata assorbita dal dispositivo. Non essendo documentato un livello di "dose di sicurezza", è fortemente raccomandato non superare la dose totale di 2 Gy all' IDP, e di 1 Gy per l'ICD, in quanto questo potrebbe essere sensibile anche a dosi inferiori;
- considerare nel calcolo della dose totale anche quella somministrata in corso di tomografia computerizzata (TC) di centraggio;
- mantenere il dispositivo al di fuori delle immagini portali (EPID); in ogni caso la dose somministrata al dispositivo durante l'imaging deve essere tenuta in considerazione nel calcolo della dose totale;
- utilizzare fotoni di energia < 10 MV per evitare la produzione di neutroni secondari;
- utilizzare dose rate bassi;
- nei pazienti a basso rischio: monitoraggio audiovisivo dopo la prima seduta di RT, a metà trattamento ed alla fine (Figura 1)
- nei pazienti a rischio intermedio: monitoraggio audiovisivo, ECG, ossimetria dopo la prima seduta di RT, a metà trattamento e alla fine, presenza del carrello di emergenza e del cardiologo durante il trattamento (Figura 1)
- nei pazienti ad alto rischio: ECG, ossimetria e monitoraggio audiovisivo, dopo la prima seduta di RT, controllo settimanale ed alla fine, presenza del carrello di emergenza e del cardiologo durante il trattamento (Figura 1)
- monitoraggio del dispositivo durante il primo mese successivo al termine del trattamento radiante e dopo 6 mesi
- effettuare un consenso informato scritto riguardo il rischio di possibili danni al dispositivo associati alla radioterapia.

Tabella 1. Categorie di rischio dei pazienti

	<2 Gy	2-10 Gy	>10 Gy
Indipendenti	BASSO RISCHIO	INTERMEDIO	ALTO RISCHIO
Ddipendenti	INTERMEDIO	ALTO RISCHIO	ALTO RISCHIO

Modificato da Linee Guida DEGRO/DGK, 2015

Figura 1. Percorso e follow up dei pazienti con dispositivi



Modificato da Zecchin et al [54]

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale Screening, Rapporto 2017. Versione web: <http://www.osservatorionazionalescreening.it/content/il-2014-2015-dello-screening-organizzato>
2. Screening for breast cancer with mammography, Gøtzsche PC, Jørgensen K, 4 June 2013 Cochrane Database Syst Rev
3. I numeri del cancro in Italia, 2017 AIRTUM
4. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol* 2017;27(7):2737-2743. doi: 10.1007/s00330-016-4612-z.
5. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico IMPACT Working Group. IMPACT Working Group, Pacini editore, 2011
6. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group Béatrice Lauby-Secretan, Ph.D., Chiara Scoccianti, Ph.D., Dana Loomis, Ph.D., Lamia Benbrahim-Tallaa, Ph.D., Véronique Bouvard, Ph.D., Franca Bianchini, Ph.D., and Kurt Straif, M.P.H., M.D., Ph.D., for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group *N Engl J Med* 2015; 372:2353-2358 June 11, 2015
7. La radioterapia in Italia. Censimento delle strutture e delle attività, AIRO 2008.
8. Linee guida AIRO sulla Garanzia di qualità in Radioterapia Versione 0.1, 07.20150 (GU n. 42, 20.2.1997). 10 DLgs 26.5.2000, n. 187 (GU n. 157, 7/7/ 2000)
9. Rapporti ISTISAN: 05/36 Audit clinico su Indicatori di Qualità in Radioterapia selezionati per patologia
10. 8° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, Maggio 2016
11. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione, 2008
12. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T, Frigerio A, Goldhirsch A, Gustafsson EG, Mansel RE, Orecchia R, Ponti A, Poortmans P, Regitnig P, Rosselli Del Turco M, Rutgers EJ, van Asperen C, Wells CA, Wengström

- Y, Cataliotti L; EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer*. 2013;49(17):3579-87.
13. Schieron MP, Carlone M. I bisogni riabilitativi nel carcinoma mammario. In “Libro bianco sulla riabilitazione oncologica”. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2008, 87-93
 14. “Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di senologia” parte integrante della intesa sancita il 18 dicembre 2014 fra Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano.
 15. EM Kesson, GM Allardice, WD George et al Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13722 women *BMJ* 2012; 344: 1-9.
 16. Time trends (2006-2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. van Dam PA, Tomatis M, Marotti L eusomaDB Working Group. *Eur J Cancer*. 2017;85:15-22. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.040.
 17. Linee guida AIRO sulla garanzia di qualità in radioterapia 2015
 18. Eriksen JG1, Beavis AW, Coffey MA, et al. The updated ESTRO core curricula 2011 for clinicians, medical physicists and RTTs in radiotherapy/radiation oncology. *Radiother Oncol*. 2012; 103(1): 103-8.
 19. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, et al. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom* 2008;77:219-26.
 20. Sentenza n. 20984 del 27/11/2012 della Suprema Corte Europea dei Diritti dell’Uomo.
 21. Knabben L1, Mueller MD Breast cancer and pregnancy *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Aug 29, 32 (1).
 22. Turesson I, Nyman J, Homberg E, Oden A Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1065-75.
 23. Fleck R, McNeese MD, Ellerbrook MA et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:829-33.
 24. Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001;7:480-91.
 25. Giai-Levra N, Sciascia S, Fiorentino A et al. Radiotherapy in patients with connective tissue disease. *Lancet Oncol* 2016;17:e109-17.

26. Dragun AE, Harper JL, Olyejar SE, et al. The use of adjuvant high dose rate breast brachytherapy in patients with collagen vascular disease: a collaborative experience. *Brachytherapy* 2011; 10:121-27.
27. Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997;15:2728-35.
28. Chadha M, Trombetta M, Boolbol S et al. Managing a small recurrence in the previously irradiated breast. Is there a second chance for breast conservation? *Oncology* 2009; 23:933-940.
29. Mediget Teshome, Henry M. Kuerer et al. Training of breast surgical oncologists Department of Breast Surgical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. A review article *Clinic Oncol* 2016 2016
30. Bernardi D, Belli P, Benelli E, et al Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med* 2017;122(10):723-730. doi: 10.1007/s11547-017-0769-z.
31. Yang WT Staging of breast cancer with ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32:331-41.
32. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI) , with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):449-461. doi: 10.1007/s13244-018-0636-z.
33. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46:1296-1316.
34. S. Tan, J. David, L. Lalonde, M. El Khoury, M. Labelle, R. Younan, E. Patocskai, J. Richard. Breast magnetic resonance imaging: are those who need it getting it? *Curr Oncol* 2017.
35. Rapporti ISTISAN: 05/36 Audit clinico su Indicatori di Qualità in Radioterapia selezionati per patologia
36. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst rev* 2017.

37. Galimberti V, Chifu C, Rodriguez-Perez S et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast* 2011 (Suppl 3) :S96-98.
38. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW9, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926.
39. LymanGH, Temin S, et al. sentinel lymph node biopsy in breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1365-1383.
40. Canavese G, Catturich a, vecchio C, et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial . *Ann Oncol* 2009 ; 20:1001-1007.
41. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 141-151.
42. <http://predict.nhs.uk>
43. Amin MB et al (eds), *AJCC Cancer Staging Manual*, Eighth Edition, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_48
44. Meattini I, Saieva C, Bertocci S, Francolini G, et al. Predictive factors for additional nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori* 2015; 101(1): 78-83.
45. Terui-Kohbata H., Yoshida M. Current condition of genetic medicine for hereditary breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 2017; 7: 98-102.
46. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416.
47. Pierce L, Levin A, Rebbeck T et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2 -associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437-2443.
48. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Rochefordiere A, Salmon RJ, This P, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D, Fourquet A. Is the breast-conserving treatment with

- radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(1):119-26.
49. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002;108(2):171-82.
 50. Drooger JC, Akdeniz D, Pignol J et al. Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154:171–180.
 51. Hudson F, Coulshed D, D'Souza E et al. Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54:53-61.
 52. Beardmore C. Management of cancer patients receiving radiotherapy with a cardiac implanted electronic device: a clinical guideline. Published on Society of Radiographers, September 17, 2015.
 53. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, Ploegmakers MM, van Erven L; Dutch Society of Radiotherapy and Oncology. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Radiat Oncol* 2012; 7: 198-208.
 54. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic device (CIED) undergoing radiotherapy. A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *International Journal of Cardiology*, 2018 (255), 175-183.

2. TERAPIA SISTEMICA NEL TUMORE DELLA MAMMELLA

2.1 Introduzione

2.2 Terapia Sistemica Primaria

2.2.1 Introduzione

2.2.2 Obiettivi della Chemioterapia Primaria

2.3 Terapia Sistemica Adjuvante

2.3.1 Generalità

2.3.2 Fattori Prognostico-predittivi nella scelta della Terapia Adjuvante

2.3.3 Cenni sulle Combinazioni Farmacologiche

2.3.4 La Chemioterapia Adjuvante e la RT nella malattia HER2 Positiva

2.4 Integrazione tra Terapia Sistemica e Terapia Radiante

2.5 Malattia Metastatica (Stadio IV)

2.5.1 Generalità

2.5.2 La Terapia Ormonale

2.5.3 La Chemioterapia

2.5.4 Le Terapie Biologiche

2.5.5 Terapia Medica delle Metastasi Ossee

Bibliografia

2.1. Introduzione

La terapia sistemica rappresenta un momento di importanza fondamentale per le pazienti affette da neoplasia della mammella. Dalla gestione farmacologica infatti dipende spesso l'andamento clinico e la prognosi della paziente oncologica. Il trattamento sistemico, quando indicato, deve essere preso in considerazione, prima o dopo la chirurgia, in considerazione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la chemioterapia, con la terapia endocrina e con le terapie biologiche.

La trattazione di questo argomento rimanda a documenti e Linee Guida nazionali ed internazionali. Nell'ottica della multidisciplinarietà e della integrazione delle competenze, vengono inoltre menzionate le indicazioni ai trattamenti sistemici e le integrazioni con la radioterapia, tenendo conto delle possibili sovrapposizioni, degli effetti collaterali e delle sequenze temporali ottimali.

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, quando si ritiene indicato un trattamento con antracicline e taxani, la schedula sequenziale dovrebbe essere preferita a quella concomitante?**
- 2. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia e con indicazione a chemioterapia adiuvante (regimi contenenti antracicline e/o taxani), la radioterapia dovrebbe essere posticipata al termine della chemioterapia?**

2.2. Terapia Sistemica Primaria

2.2.1 Introduzione

La chemioterapia primaria o neoadiuvante presenta delle differenze sostanziali rispetto ad un utilizzo adiuvante della terapia sistemica (chemioterapia, ormonoterapia) nel trattamento del carcinoma mammario non metastatico. Infatti, mentre tutta la terapia sistemica ha prevalentemente lo scopo di ridurre il rischio di recidiva, lo scopo della chemioterapia neoadiuvante è primariamente quello di ottenere una significativa riduzione del tumore primitivo, che possa consentire un intervento chirurgico meno esteso, oltre a quello di sterilizzare possibili focolai di malattia che possano causare diffusione a distanza della malattia. Pertanto, in quelle pazienti che rispondono al trattamento farmacologico ed in cui può essere quindi eseguita una chirurgia di tipo conservativo, è possibile evitare i rischi associati alla ricostruzione, ottenendo un miglioramento dei risultati estetici

ed una complessiva riduzione delle complicanze postoperatorie, soprattutto in caso di radioterapia postoperatoria [1-5].

La terapia neoadiuvante consente inoltre una valutazione precoce dell'efficacia della terapia sistemica in relazione alla presenza o l'assenza di cancro invasivo residuo dopo terapia (risposta patologica completa, pCR, definita come assenza di tumore invasivo nella mammella e nei linfonodi sentinella/linfonodi).

. La pCR è difatti un fattore prognostico molto rilevante per il rischio di recidiva, specialmente nel carcinoma mammario HER2-positivo e nei tumori triplo negativi [6]. Per quanto riguarda l'impatto della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza (Overall Survival, OS), una recente metanalisi ha dimostrato una OS analoga in pazienti sottoposte ad una terapia sistemica pre- o postoperatoria [7]. Data l'importanza della caratterizzazione biologica del tumore mammario, per dare indicazione ad una terapia sistemica primaria è fondamentale la biopsia percutanea. Ciò permette di caratterizzare la malattia per quanto riguarda l'istotipo, il grado istologico, lo stato recettoriale (ER e PgR), Ki67/MIB-1 e infine lo stato di HER2.

Se l'esame obiettivo della paziente evidenzia la presenza di linfonodi a livello ascellare o sovraclaveare clinicamente sospetti è opportuno effettuare un'agobiopsia o un agoaspirato a scopo diagnostico (vedi capitolo 1).

2.2.2 Obiettivi della Chemioterapia Primaria

Tumori operabili (stadio I, II, IIIA)

La chemioterapia neoadiuvante, quando indicata, incrementa le possibilità di chirurgia conservativa, presentando un tasso di conversione da mastectomia ad un trattamento conservativo di circa 20-40% [8]. Tale variabilità è correlabile sia all'istotipo che alle caratteristiche biologiche della neoplasia. Per monitorare la risposta clinica al trattamento neoadiuvante, è consigliabile tatuare la lesione a livello mammario, oltre a posizionare un repere radio-opaco per via percutanea. Per le modalità di ristadiazione della malattia al termine del trattamento sistemico si rimanda al Capitolo 1, ed alle indicazioni di società nazionali (ad es. AIOM) ed internazionali (ad es. ESMO). Data la complessità della gestione di pazienti affette da neoplasia mammaria con possibile indicazione a terapia sistemica neoadiuvante, la discussione multidisciplinare preliminare è di fondamentale importanza, per definire l'approccio più idoneo e concordare i tempi ottimali di rivalutazione ed interventi successivi (chirurgia, eventuale radioterapia). Pertanto, nelle pazienti con carcinoma mammario operabile (stadio I, II, IIIA) ma candidate a mastectomia, o in quelle con fattori di prognosi indicativi di maggiore aggressività, la possibilità di effettuare una terapia sistemica

primaria è un'opzione percorribile, specie in caso se confermata una malattia biologicamente aggressiva (amplificazione HER2, triplo negativo).

Tumori localmente avanzati non operabili (IIIB, IIIC, e carcinoma infiammatorio)

In questi casi un intervento chirurgico quale primo trattamento non può essere preso in considerazione in relazione all'impossibilità di ottenere una radicalità, sia a livello del tumore primario che a livello ascellare (dimensioni cospicue e/o per la presenza di N2/N3 clinico). Il trattamento primario ha la finalità di permettere una eventuale chirurgia successiva che, in caso di mastite carcinomatosa, dovrebbe essere la mastectomia radicale, associata a dissezione ascellare omolaterale. Una chirurgia conservativa o una mastectomia di tipo skin-sparing può essere presa in considerazione nelle pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento primario, ma non è comunque indicata nelle pazienti con interessamento cutaneo. Nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile (stadio IIIB, IIIC, e carcinoma infiammatorio) una terapia sistemica primaria dovrebbe sempre essere presa in considerazione, in accordo con una valutazione multidisciplinare [9].

Regimi di chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2-negativo

La scelta del regime chemioterapico da adottare nel setting neoadiuvante è correlata al beneficio terapeutico dimostrato dagli stessi farmaci in modalità adiuvante. A tal proposito la percentuale più elevata di risposta patologica completa (pCR) è stata documentata in pazienti trattate con regimi contenenti antracicline e taxani, somministrati sequenzialmente con un numero complessivo di 6-8 cicli prima della chirurgia (inclusi regimi con 4 cicli trisettimanali di antraciclina-ciclofosfamide seguiti da taxano settimanale per 12 somministrazioni) [10, 11]. Il tasso di pCR e di conversione a chirurgia conservativa con antracicline a taxani è risultato variabile tra gli studi e tra i diversi immunofenotipi di carcinoma mammario, come dimostrato da una recente metanalisi [7]. In particolare, tumori di alto grado, con recettori ER e PgR negativi, anche se di piccole dimensioni, presentano una maggiore probabilità di risposta clinica e patologica ad una chemioterapia neoadiuvante contenente antracicline e taxani. Nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA è comune l'utilizzo di un derivato del platino (ad es. carboplatino) in associazione al taxano in setting neoadiuvante.

Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo

In tutte le pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo che presentino una indicazione a chemioterapia neoadiuvante, va utilizzata l'associazione del trastuzumab alla chemioterapia

citotossica [12, 13]. L'associazione di pertuzumab a trastuzumab in setting neoadiuvante, il cosiddetto "doppio blocco", non è ancora opzione rimborsabile dal sistema sanitario nazionale italiano.

Il beneficio dell'aggiunta del trastuzumab ad un regime contenente antracicline e taxani è stato osservato sia in pazienti con tumori operabili, che in paziente affette da tumori HER2-positivo localmente avanzati ed infiammatori. In particolare, in pazienti con tumori operabili è stato dimostrato come esso fosse in grado di incrementare il tasso di pCR in assenza di tossicità di rilievo [14]. In pazienti a prognosi più sfavorevole (forme localmente avanzate ed infiammatorie) il trastuzumab non solo ha presentato un impatto in termini di pCR, ma anche in termini di sopravvivenza [15]. Ad oggi, il regime da preferire consiste nella sequenza antracicline-taxani con il trastuzumab somministrato in concomitanza con i taxani, nonostante non sia documentato un rischio clinicamente significativo di cardio-tossicità con i regimi che hanno impiegato il trastuzumab in combinazione con le antracicline [15].

L'indicazione ad una eventuale radioterapia adiuvante, in particolare sulla mammella sinistra, che può essere posta dopo valutazione dell'esame istologico definitivo ed in base ai parametri di presentazione iniziale della malattia (vedi Capitolo 3.1), potrebbe impattare sulla tossicità cardiaca. Esistono difatti specifici protocolli di periodica valutazione cardiologica da seguire nel follow-up di queste pazienti (vedi Capitolo 3.4).

2.3. Terapia Sistemica Adiuvante

2.3.1 Generalità

Per terapia sistemica adiuvante si intende il trattamento medico somministrato dopo la chirurgia. La decisione di sottoporre la paziente a tale cura ed il tipo di trattamento selezionato dipendono fondamentalmente da due fattori: il rischio individuale della paziente di presentare una ripresa di malattia con la sola terapia locale e le caratteristiche biologiche della malattia. La decisione finale di eseguire la terapia sistemica adiuvante, ed in particolar modo la chemioterapia, rappresenta un bilancio tra il beneficio atteso da tale intervento [16], la possibile tossicità che il trattamento potrebbe procurare e le comorbidità della paziente [17, 18].

Per quanto riguarda la combinazione della terapia adiuvante con il trattamento radioterapico, anche in questo caso la pianificazione integrata e condivisa dei trattamenti tra i diversi specialisti consente di ottimizzare il timing, evitare potenziali peggioramenti degli effetti collaterali e garantire l'effettuazione del trattamento programmato.

La RT non dovrebbe essere somministrata simultaneamente a trattamenti antitumorali che contengano derivati antraciclinici e/o taxani [19], in considerazione dell'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti molli e cutanei, con possibile peggioramento del risultato estetico. Deve essere altresì considerato il potenziale aumento del rischio di tossicità polmonare e cardiaca, qualora sia irradiata la regione mammaria sinistra [20-23] (vedi Capitolo 5). In base ai risultati di studi randomizzati e di revisione sistematica, si ritiene indicato posticipare la RT al termine del trattamento sistemico [24]. Dopo chemioterapia adiuvante la RT dovrebbe, preferibilmente, iniziare entro 4-6 settimane dal termine della stessa. È necessario conoscere e registrare il tipo di farmaci impiegati e il numero di cicli programmati e/o somministrati, nonché i dati relativi all'eventuale tossicità correlata alla chemioterapia. Al contrario, RT e chemioterapia adiuvante con schema CMF possono essere somministrate contemporaneamente [25].

2.3.2 Fattori Prognostico-predittivi nella scelta della Terapia Adiuvante

I fattori prognostici consolidati che permettono di stratificare il rischio di ripresa di malattia sono:

- Dimensioni del tumore;
- Stato dei linfonodi ascellari;
- Grado istologico;
- Attività proliferativa (Ki67) (determinati secondo Dowsett M, et al. J Natl Cancer Inst 2011);
- Tipo istologico;
- Invasione vascolare;
- Stato di HER2 (determinato secondo linee guida ASCO/CAP 2018 [26]);
- Stato dei recettori ormonali (determinazione secondo linee guida ASCO/CAP 2010 [27]);
- Età della paziente.

Molti di questi fattori presentano anche un valore predittivo. Ad esempio, le pazienti con positività per il recettore HER2, da studi retrospettivi, hanno un beneficio dalla terapia adiuvante con antracicline rispetto a regimi che non la prevedono [28-32] così come presentano un vantaggio in termini di ripresa di malattia e sopravvivenza globale con l'utilizzo di regimi contenenti trastuzumab nel setting adiuvante [33-38].

L'analisi del DNA attraverso tecnologie di microarray ha permesso di distinguere cinque sottotipi molecolari: ER-positivi/HER2-negativi (luminal A e luminal B); ER-negativi/HER2-negativi (*basal like*); HER2-positivi; tumori che hanno caratteristiche simili al tessuto mammario normale (*normal breast like*). Tali sottotipi sono stati associati a sopravvivenza libera da ripresa di malattia e sopravvivenza globale differenti [39-41]. In particolare, il sottotipo luminale A presenta la migliore

prognosi a distanza di tempo, mentre il sottotipo *basal like*, luminal B ed HER2 positivo presentano un rischio di ricaduta a distanza ed una sopravvivenza globale peggiore.

Nonostante esista una certa corrispondenza tra i sottotipi molecolari e quelli clinico-patologici a cui è stata attribuita una rilevanza nella discriminazione prognostica [42], non è possibile stabilire con le sole analisi clinico patologiche ed immunoistochimiche una corrispondenza esatta con la prognosi [43]. Al fine di migliorare la stratificazione del rischio di ripresa di malattia ed orientare le scelte terapeutiche, sono stati sviluppati dei test genetici in grado di caratterizzare i sottotipi molecolari e/o generare un rischio di ricorrenza che può essere utilizzato per predire la prognosi nelle pazienti.

Ad oggi in commercio sono disponibili diversi test molecolari: Oncotype DX[®], Mammaprint[®], Breast Cancer Index (BCI)[®], PAM50[®], ROR/Prosigna[®] ed EndoPredict[®] che sono stati implementati a livello clinico in particolare nei tumori recettori ormonali positivi in cui forniscono un dato prognostico indipendente. Il loro valore prognostico è complementare a quello dei classici parametri clinico-patologici mentre sono utili per la loro valenza predittiva in quanto supportano i clinici nella scelta delle pazienti alle quali può essere evitata la chemioterapia: dagli studi prospettici randomizzati [44] Oncotype DX[®] sembra rappresentare, nei casi con negatività linfonodale, un valido mezzo decisionale, in particolare nelle situazioni in cui la sola valutazione clinica, pur rafforzata dai dati prognostici, potrebbe non essere univoca. Non sono stati ad oggi pubblicati dati certi riguardanti l'impatto dei test genetici sulle indicazioni alla RT.

2.3.3 Cenni sulle Combinazioni Farmacologiche

Le combinazioni farmacologiche utilizzate nella pratica clinica per la terapia adiuvante della neoplasia mammaria sono state tutte testate in studi di fase III. Nella scelta del trattamento chemioterapico adiuvante è stato dimostrato che un trattamento che comprende la combinazione di più farmaci è superiore ad un trattamento mono-chemioterapico [45].

Il trattamento chemioterapico, la cui durata ottimale è compresa tra i 3 ed i 6 mesi, dovrebbe essere iniziato al termine del decorso post-operatorio e possibilmente entro i 60 giorni dalla chirurgia, soprattutto per le neoplasie ad alto rischio (ad es. stadio II e III, sottotipo triplo negativo ed HER2-positivo) [46].

Esistono oggi numerose combinazioni farmacologiche che differiscono tra loro per profilo di tossicità e beneficio clinico, in termini di DFS ed OS, in assoluto ed all'interno dei diversi sottotipi clinico-patologici. La metanalisi dell'EBCTCG del 2012 [16] ha classificato i differenti schemi polichemioterapici in regimi di prima, seconda e terza generazione:

- Regimi di 1^a generazione (anni Settanta): sono basati sulla combinazione di ciclofosfamide, methotrexate, fluorouracile (CMF), riducono mediamente il rischio relativo di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0.70; 95%CI 0.63-0.77) e di mortalità globale del 16% (RR=0.84; 95%CI 0.76-0.93). Sono oggi poco utilizzati.

- Regimi di 2^a generazione (anni Novanta): contengono antracicline e sono mediamente più efficaci dei regimi precedenti. Non tutte le associazioni contenenti antracicline sono ugualmente efficaci: ad esempio epirubicina-ciclofosfamide per 4 cicli trisettimanali (ECx4 cicli) presenta lo stesso profilo di efficacia del CMF, con diverso profilo di tossicità (minor tossicità gonadica, maggiore alopecia e cardiotossicità). Un beneficio clinico maggiore si ottiene con altri regimi di 2^a generazione (ad es. FEC/ECF; FAC/CAF, somministrati di solito per 6 cicli); tali regimi determinano una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0.89) dell'11% e di mortalità (RR=0.84) del 16% rispetto al CMF. Tuttavia, tali schemi sono gravati da una maggior tossicità acuta e cronica, bilanciata tuttavia dal beneficio clinico che tali regimi determinano, soprattutto nelle pazienti ad alto rischio.

Regimi di 3^a generazione (1990-2000): comprendono regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (ad es. AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (ad es. TAC/TEC). Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0.84) del 16% e di morte (RR=0.86) del 14%.

Dagli anni 2000 sono stati disegnati e pubblicati una serie di studi randomizzati di fase III che hanno permesso di chiarire quale fosse il migliore regime di combinazione tra antracicline e taxani (sequenziale vs concomitante), il miglior taxano (paclitaxel vs docetaxel) e modalità di somministrazione (settimanale vs trisettimanale) con miglior profilo tra beneficio clinico e tossicità, nonché l'utilità dei trattamenti *dose-dense* nella pratica clinica.

Riguardo alla somministrazione concomitante vs sequenziale, i risultati degli studi BIG 2-98 [47] e BCIRG005 orientano per una preferenza degli ultimi rispetto ai primi. Sulla scelta tra docetaxel vs paclitaxel e schedula trisettimanale vs settimanale, la maggior parte dei lavori ha dimostrato che è preferibile somministrare paclitaxel secondo la schedula settimanale oppure docetaxel secondo la schedula trisettimanale. In caso di tumore triplo negativo, la schedula con paclitaxel potrebbe essere la scelta preferenziale. Tali considerazioni derivano in particolare dallo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. Per quanto riguarda la tossicità, una incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia ed infezioni è stata osservata con il docetaxel, mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale. Un aggiornamento dello studio [48, 49], con oltre 12 anni di follow-up mediano, evidenzia un particolare vantaggio del paclitaxel settimanale sia in termini di DFS che di OS nelle pazienti con tumore a fenotipo triplo-negativo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, quando si ritiene indicato un trattamento con antracicline e taxani, la schedula sequenziale dovrebbe essere preferita a quella concomitante	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Al fine di ridurre al minimo il rischio di cardio-tossicità una combinazione di docetaxel e ciclofosfamide (TC) per 4 cicli ogni 21 giorni è stata confrontata con un regime contenente adriamicina e ciclofosfamide (AC) per 4 cicli ogni 21 giorni. Sulla base di un importante studio randomizzato [50] lo schema TC può essere preso in considerazione nelle pazienti non candidate a terapia con antracicline. Nella pratica clinica questo schema viene spesso utilizzato nelle pazienti con malattia recettori positiva, HER2-negativa con indicazione a chemioterapia ma rischio di ricaduta considerato intermedio-basso.

2.3.4 La Chemioterapia Adjuvante e la RT nella malattia HER2 Positiva

Tutti gli studi di fase III che hanno incluso il trastuzumab nella terapia adjuvante hanno dimostrato un vantaggio in termini di DFS. L'analisi combinata degli studi NSABP B31 and NCCTG N9831 [36, 38] (linfonodi positivi, tumore maggiore di 1 cm con recettori ormonali negativi o tumore maggiore di 2 cm indipendentemente dallo stato recettoriale), lo studio BCIRG 006 [51] e lo studio HERA [33] (linfonodi positivi o tumore uguale o maggiore di 1 cm) hanno mostrato anche un vantaggio in termini di OS nei pazienti ad alto rischio. Il beneficio del trastuzumab è indipendente dallo stato recettoriale [36]. Nel trial FNCLCC-PACS-04 che ha randomizzato 528 pazienti con linfonodi positive a ricevere trastuzumab vs l'osservazione dopo il completamento della terapia adjuvante non è stato evidenziato beneficio statisticamente significativo in DFS ed OS [52]. Questi risultati suggeriscono che l'utilizzo concomitante del trastuzumab con la chemioterapia a base di taxani in schedula sequenziale ad un trattamento con antracicline rappresenta la combinazione più

efficace nel setting adiuvante. La durata ottimale della terapia con trastuzumab è di 12 mesi [35, 53].

Un beneficio in termini di DFS di trastuzumab nella malattia HER2 positiva è stata evidenziato anche per i tumori piccoli (<1 cm) con stato linfonodale negativo [54-57] e nei pazienti trattati con schemi senza antracicline (ad es. docetaxel e ciclofosfamide [58]). Il disegno non randomizzato ed il breve follow-up di alcuni studi [57, 58] non consentono di assegnare a questa scelta terapeutica un alto livello di evidenza (Livello di evidenza SIGN 3), tuttavia rendono tali combinazioni valide alternative terapeutiche nella pazienti con tumori HER2-positivi a basso rischio clinico, dove un trattamento adiuvante con trastuzumab potrebbe offrire un beneficio clinico e l'utilizzo di regimi contenenti antracicline presentare un bilancio rischio/beneficio sfavorevole.

Negli studi randomizzati di fase III e negli studi di Fase II che hanno impiegato il trastuzumab nella terapia adiuvante come mantenimento, il trattamento radioterapico è stato somministrato in concomitanza e non è stata prevista una randomizzazione rispetto all'utilizzo della radioterapia in contemporanea o meno rispetto al farmaco. Al fine di valutare se l'aggiunta della radioterapia alla terapia con trastuzumab aumenti il rischio di effetti collaterali abbiamo a disposizione l'analisi retrospettiva su 1503 pazienti trattati nello studio di fase III N9831 [59], in cui l'aggiunta della radioterapia non comporta un aumento significativo di effetti avversi, indipendentemente dalla sede della neoplasia mammaria. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il trastuzumab è pertanto considerato sicuro somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante.

2.4. Integrazione tra Terapia Sistemica e Terapia Radiante

L'integrazione tra il trattamento sistemico delle neoplasie della mammella (mono/poli-chemioterapia, terapia endocrina e terapie biologiche) ed il trattamento radioterapico possono condurre ad una significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte, ma comportano la necessità di ottimizzare i percorsi ed il timing dei trattamenti.

Se dopo chirurgia conservativa è indicata una chemioterapia adiuvante con regimi contenenti antracicline e/o taxani, il trattamento radioterapico dovrebbe essere somministrato al termine del trattamento sistemico.

La raccomandazione si basa principalmente sui risultati dello studio "Upfront-Outback" in cui pazienti sottoposte a chirurgia conservativa della mammella e dissezione ascellare erano randomizzate a ricevere alternativamente chemioterapia seguita da radioterapia o radioterapia

seguita da chemioterapia [60, 61]. I risultati iniziali avevano mostrato un aumento del tasso di recidive locali nel gruppo in cui la radioterapia veniva posticipata, con un follow-up mediano di 58 mesi. Tuttavia, quando i due bracci venivano confrontati a 135 mesi di follow-up, non risultavano più differenze statisticamente significative in termini di ricaduta locale o a distanza [62]

Tale indicazione è stata confermata anche una recente pooled analysis [63] e da una review [64] in cui si dimostra che ritardare l'inizio della radioterapia non compromette l'esito del trattamento nelle pazienti che ricevono una chemioterapia adiuvante.

La modalità sequenziale di associazione chemio-radioterapica è indicata soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline, per il potenziale rischio di effetti collaterali sui tessuti cutaneo e sottocutaneo, oltre che sul parenchima polmonare e cardiaco [19, 20, 65]. L'associazione radioterapia-taxani può incrementare la tossicità polmonare del trattamento. È consigliabile che il trattamento radiante venga avviato entro 4-6 settimane dal termine della chemioterapia, per non perdere l'efficacia dell'integrazione terapeutica e per evitare di dilatare troppo il tempo totale del trattamento, a scapito di una buona qualità di vita delle pazienti.

Esistono tuttavia regimi chemioterapici o trattamenti con terapie biologiche che possono essere somministrati in concomitanza alla radioterapia, in particolare se non vengono utilizzate antracicline (come nel caso del regime CMF) [22, 66, 67] o in caso di impiego del trastuzumab, senza che venga registrato un incremento dei possibili effetti collaterali acuti [59]. Non vi sono al momento dati conclusivi per quanto riguarda la tossicità tardiva.

Per quanto non vi siano dati totalmente univoci, la radioterapia può essere somministrata in concomitanza con la terapia ormonale (tamoxifene, exemestane, soppressori ovarici, inibitori dell'aromatasi non steroidei) [66-68] associazione che difatti costituisce la pratica clinica corrente.

Maggiore incertezza esiste in merito all'associazione di radioterapia e terapie sistemiche nel setting metastatico: dati incoraggianti in merito alla sicurezza dell'associazione esistono in merito ad integrazione radioterapia ed eribulina [69], ed inibitori di cicline CDK4 e 6 [70, 71]. Tuttavia la creazione di large database multicentrici di carattere nazionale ed internazionale è da incoraggiare fortemente per poter integrare in sicurezza le associazioni radioterapia-terapia medica anche in questo setting.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo	Positiva forte

	sottoposte a chirurgia e con indicazione a chemioterapia adiuvante (regimi contenenti antracicline e/o taxani), la radioterapia dovrebbe essere posticipata al termine della chemioterapia.	
--	---	--

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

2.5. Malattia Metastatica (Stadio IV)

2.5.1 Generalità

La diagnosi di malattia metastatica (Stadio IV) avviene perlopiù in corso di follow-up, mentre rara è la presentazione metastatica *de novo*. Il profilo biologico della malattia, assieme alla stadiazione iniziale, definisce il rischio e la modalità di presentazione della malattia metastatica. Ad esempio, le malattie con recettori ormonali positivi (HR+) ed HER2- tendono a presentarsi frequentemente con metastasi ossee, mentre le malattie triplo negative (HR-/HER2-) si presentano più frequentemente con metastasi viscerali, così come le malattie HER2+ si possono spesso associare a metastasi encefaliche [42].

Anche in questi casi, e forse in maniera ancora più importante, visto l'impegno assistenziale ed umano di queste condizioni cliniche, la scelta del trattamento più adeguato della malattia metastatica dovrebbe essere multidisciplinare e caratterizzata dalla valutazione di numerosi fattori: la biologia ed il carico di malattia, la presenza eventuale di *crisi viscerale* (definita come disfunzione severa multiorgano, con rischio di rapida evoluzione fatale), l'intervallo libero da malattia, il *performance status* della paziente, i pregressi trattamenti ricevuti, le aspettative e le motivazioni della paziente.

Generalmente si tende a suddividere la malattia metastatica alla presentazione in malattia indolente oppure aggressiva. La malattia indolente è generalmente caratterizzata da un lungo intervallo libero di malattia (>2 anni dal termine delle terapie adiuvanti), interessamento prevalentemente osseo o con un numero limitato di lesioni metastatiche (cosiddetto basso carico di malattia). La malattia aggressiva si presenta con un elevato numero/sedi di lesioni metastatiche, con conseguente alto rischio di disfunzione d'organo, ed è spesso caratterizzata da un breve intervallo libero di malattia (ricaduta durante od entro 2 anni dal termine delle terapie adiuvanti).

Il trattamento della neoplasia mammaria in stadio IV, in assenza di crisi viscerale, è basato prevalentemente sulla biologia della malattia: la chemioterapia con o senza farmaci biologici anti

HER2 rappresenta la modalità di prima scelta nella malattia HR-, HER2- o HER2+, mentre le malattie luminali (di tipo A e B), caratterizzate dallo stato recettoriale ormonale HR+, sono generalmente trattate in prima battuta con terapia endocrina, associata o meno a farmaci biologici.

In caso di malattia indolente oligometastatica (che rappresenta circa il 5-10% dei casi), al fine di prolungare il controllo di malattia e migliorare la qualità della vita delle pazienti, si ritiene sempre appropriata una valutazione multidisciplinare che consideri l'integrazione di una terapia sistemica ad una terapia loco-regionale diretta contro le metastasi.

La diagnosi di malattia metastatica è generalmente effettuata su base strumentale e guidata dal sintomo, tuttavia una nuova biopsia della lesione secondaria, se fattibile, dovrebbe essere considerata, soprattutto in caso di localizzazioni a sede viscerale, dal momento che si può evidenziare, in una minoranza di casi, una variazione della biologia rispetto a quella del tumore primitivo che può determinare significative modifiche al trattamento [72].

Le pazienti HR+ con HER2- in assenza di crisi viscerali o compromissione multiorgano vengono inizialmente trattate con terapia endocrina in associazione o meno a farmaci biologici (inibitori delle cicline CK4/6 oppure everolimus). La terapia endocrina dovrebbe proseguire fino a quando la malattia viene considerata dal clinico endocrino-responsiva.

Nelle pazienti affette da neoplasia HER2+, un trattamento in combinazione con agenti anti-HER2 (pertuzumab, trastuzumab) deve essere considerato di prima linea, generalmente in associazione a chemioterapia. In alcuni casi selezionati, in presenza di stato HR+ e controindicazione alla chemioterapia, gli agenti anti-HER2 (lapatinib, trastuzumab) possono essere associati ad una terapia endocrina (inibitori delle aromatasi).

La sola opzione terapeutica delle pazienti con malattia metastatica tripla negativa (HR-/HER2-) è caratterizzata dalla chemioterapia, eventualmente associata ad agenti biologici (anti-angiogenetici). Promettenti studi sono in corso e valutano l'associazione di immunoterapia alla chemioterapia standard (ad es. atezolizumab).

Per approfondita trattazione della terapia medica della malattia metastatica (Stadio IV) e consultazione di algoritmi terapeutici si rimanda inoltre a linee guida internazionali [62] e nazionali [67].

2.5.2 La Terapia Ormonale

Nel caso in cui venga posta indicazione a terapia endocrina, la terapia di prima linea e successive è basata sullo stato menopausale della paziente e sulla valutazione della eventuale sensibilità o resistenza alla terapia ormonale. Essa dipende pertanto significativamente dalle terapie precedentemente effettuate e dalla durata della loro attività.

Per quanto riguarda la paziente in **pre-menopausa** la terapia endocrina dovrebbe includere la soppressione farmacologica ovarica, con *analogo LHRH* [73, 74]]. I farmaci associati sono i medesimi indicati per le donne in post-menopausa: *tamoxifene* (terapia ormonale naïve) [75], *inibitori delle aromatasi* (con o senza inibitori di cicline CDK4/6), *fulvestrant* (pazienti già trattate con inibitori delle aromatasi).

Per quanto riguarda la paziente HR+/HER2- in **post-menopausa** non esiste ancora una sequenza di trattamento ormonale ideale.

Gli *inibitori dell'aromatasi* sono generalmente preferiti a *tamoxifene* in *I linea*, dal momento che hanno dimostrato un miglioramento significativo di progressione libera da malattia, a parità tuttavia di sopravvivenza assoluta. In pazienti endocrino-naïve, il *fulvestrant* ha dimostrato un'efficacia superiore agli inibitori dell'aromatasi [76]. L'aggiunta di un *inibitore di cicline CDK4/6* ad un *inibitore delle aromatasi* ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore al solo inibitore delle aromatasi: tale combinazione terapeutica è pertanto da considerarsi la terapia di scelta nel trattamento di *I linea* della malattia metastatica HR+/HER2-.

Tre sono i farmaci attualmente sviluppati in clinica tra gli inibitori di cicline CDK4/6: *palbociclib* [77, 78], *ribociclib* [79, 80], ed *abemaciclib* [81, 82].

Attualmente in Italia *palbociclib* è indicato per il trattamento della neoplasia mammaria localmente avanzata o metastatica HR+/HER2- in associazione ad un inibitore delle aromatasi; in associazione a *fulvestrant* in pazienti precedentemente trattate con una terapia endocrina; in donne in pre-menopausa la terapia ormonale deve essere associata ad un analogo LHRH. *Ribociclib* è autorizzato in associazione ad un inibitore dell'aromatasi come *I linea* ormonale per il trattamento delle donne in post-menopausa in stadio localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-. *Abemaciclib* in Europa non è attualmente approvato.

In *II linea*, in pazienti già esposte ad un inibitore non steroideo dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo), la combinazione di un inibitore steroideo dell'aromatasi (exemestane) con inibitori di m-TOR (everolimus)[82, 83]o l'associazione di *fulvestrant* e un inibitore di cicline CDK4/6 (*palbociclib*) sono risultate significativamente più efficaci quando confrontate rispettivamente con un inibitore steroideo delle aromatasi in monoterapia o con *fulvestrant* esclusivo [77]

2.5.3 La Chemioterapia

Pazienti con tumore mammario metastatico con recettori ormonali negativi o con recettori ormonali positivi, ma resistente alla terapia endocrina o in presenza di crisi viscerale o metastasi viscerali

fortemente sintomatiche, dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico. Una poli-chemioterapia abitualmente comporta un aumento nel tasso di risposte obiettive ed allunga il tempo alla progressione rispetto ad una mono-chemioterapia. Tuttavia, la poli-chemioterapia si associa ad una aumentata tossicità a fronte di un minimo vantaggio in sopravvivenza, ed il suo utilizzo è altamente dibattuto [84-86].

Nella pratica clinica la chemioterapia viene proseguita fino a progressione. Il fallimento di tre diverse linee di chemioterapia od un *performance status* di 3 o minore, rappresentano delle indicazioni per la sola terapia di supporto.

I regimi di poli-chemioterapia più frequentemente utilizzati sono: CAF/FAC, FEC, AC/EC, CMF, doxorubicina/docetaxel, epirubicina/docetaxel, doxorubicina/paclitaxel, epirubicina/paclitaxel, docetaxel/capecitabina, paclitaxel/gemcitabina, carboplatino/gemcitabina.

La scelta del trattamento in mono-chemioterapia dovrebbe considerare anche i farmaci somministrati in fase adiuvante, le dosi raggiunte, la durata dell'intervallo libero ed il *performance status*. Per paclitaxel e nab-paclitaxel il trattamento settimanale è risultato attivo e meno tossico del trattamento con docetaxel ogni tre settimane.

Tra i farmaci che possono essere considerati più attivi: antracicline (ad es. adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali), taxani (ad es. paclitaxel, docetaxel, Nab-paclitaxel), antimetaboliti (ad es. capecitabina e gemcitabina), alcaloidi della vinca (ad es. vinorelbina), altri inibitori dei microtubuli non-taxani (ad es. eribulina).

2.5.4 Le Terapie Biologiche

Trastuzumab, pertuzumab

Il trattamento di I linea della malattia metastatica HER2 positiva prevede il doppio blocco di HER2 con due agenti biologici (pertuzumab-trastuzumab) e mono-chemioterapia (paclitaxel, docetaxel). I dati relativi a tale indicazione terapeutica provengono dallo studio di fase 3 CLEOPATRA [87]. Limitati sono invece i dati inerenti l'efficacia di trastuzumab in pazienti precedentemente esposti e con recidiva entro un anno dal termine del trattamento [88].

Lo studio EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con trastuzumab-emtansine (T-DM1) in pazienti precedentemente esposte a trastuzumab e taxani, in I linea con ricaduta entro sei mesi dal termine del trattamento adiuvante, o in seconda linea o successive, dopo il fallimento di una terapia anti HER2 [89]. T-DM1 ha evidenziato un miglioramento significativo delle risposte oggettive, della PFS mediana, e della sopravvivenza assoluta, con un miglior profilo di tossicità. Il farmaco è pertanto approvato e rimborsato in Italia in pazienti HER2 positive precedentemente esposte a taxano e trastuzumab, con malattia sia progredita durante o entro sei

mesi da un trattamento adiuvante con lo stesso trastuzumab, oppure in corso di somministrazione di questo per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile.

Limitate sono le evidenze nell'uso di anticorpi monoclonali in associazione a terapia endocrina in I linea metastatica [89]. Trastuzumab con un inibitore dell'aromatasi può essere adottato perlopiù in caso di pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia.

Lapatinib

Tre studi di fase 3 hanno investigato l'efficacia di lapatinib nella malattia mammaria metastatica. La combinazione di lapatinib e capecitabina si è dimostrata superiore alla sola capecitabina in termini di tempo alla progressione di malattia (*time to progression*, TTP), beneficio clinico e prima progressione a livello encefalico, in pazienti pretrattate con antracicline, taxani e trastuzumab [90]. Tale combinazione è pertanto approvata in Italia in pazienti affette da neoplasia mammaria avanzata o metastatica HER2 +, in progressione dopo un trattamento con antracicline, taxani ed almeno una terapia con trastuzumab per la malattia metastatica.

Bevacizumab

Il bevacizumab è stato studiato in studi clinici di fase 3 in prima linea metastatica o in linee successive nel carcinoma mammario HER2 negativo. Lo studio E2100 [91] ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di PFS e di risposte obiettive con la combinazione bevacizumab e paclitaxel, confrontata con il solo paclitaxel, senza tuttavia evidenziare una differenza significativa in termini di sopravvivenza assoluta. In Italia il bevacizumab ha ottenuto l'indicazione in associazione al solo paclitaxel come trattamento di I linea metastatica nel tumore mammario HER2 negativo.

PARP-inibitori

Recenti studi clinici hanno dimostrato una significativa attività di olaparib e talazoparib in pazienti pretrattate con chemioterapia per la malattia avanzata, affette da carcinoma mammario metastatico HER2- con mutazione del gene BRCA [92].

Va in conclusione ricordato che tutti i suddetti schemi di terapia farmacologica sono spesso da integrare con trattamenti di radioterapia. Quest'ultima infatti rappresenta uno degli strumenti di maggiore efficacia nella gestione dei sintomi e nella cura della paziente affetta da carcinoma mammario in fase metastatica. Non sono ad oggi ancora completamente noti gli effetti di possibile cumulo di tossicità tra le due modalità di cura; mentre bene conosciamo le informazioni relative alle interazioni tra i suddetti regimi di mono- o poli-chemioterapia o endocrinoterapia e le radiazioni

ionizzanti, non esistono ad oggi dati univoci e consolidati in merito all'uso concomitante/sequenziale della radioterapia con le terapie biologiche: recenti studi, per lo più aspecifici e riguardanti le potenziali interazioni di questi trattamenti in pazienti affetti anche da altre patologie avanzate, suggeriscono una certa cautela ed orientano ad una programmazione preliminare e multidisciplinare del timing delle terapie (vedi anche paragrafo 4 di questo capitolo).

2.5.5 Terapia Medica delle Metastasi Ossee

Le metastasi ossee rappresentano la più frequente sede di localizzazione secondaria da neoplasia della mammella (20-30%). Il trattamento medico delle metastasi ossee può essere effettuato con bifosfonati (ad es. pamidronato, zoledronato, ibandronato) [93] o denosumab [94].

L'utilizzo dei bifosfonati previene le complicazioni correlate all'apparato scheletrico, come fratture, schiacciamenti, dolore ed ipercalcemia neoplastica. Il trattamento con bifosfonati deve essere iniziato preferibilmente in caso di lesioni ossee sintomatiche o a rischio di evento scheletrico avverso (lesioni litiche o miste), non deve essere effettuato per tutti i pazienti con lesioni secondarie ossee. La durata del trattamento con bifosfonati non dovrebbe superare i 24 mesi complessivi, in considerazione dei possibili effetti collaterali (tossicità renale, osteonecrosi della mandibola, fibrillazione atriale)[95]. Per l'integrazione della terapia medica delle metastasi ossee con la radioterapia, si rimanda al Capitolo 3.5.

1. Gralow, J.R., et al., *Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease*. J Clin Oncol, 2008. **26**(5): p. 814-9.
2. Kaufmann, M., et al., *Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update*. J Clin Oncol, 2006. **24**(12): p. 1940-9.
3. Schwartz, G.F. and G.N. Hortobagyi, *Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania*. Cancer, 2004. **100**(12): p. 2512-32.
4. Shannon, C. and I. Smith, *Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer?* Crit Rev Oncol Hematol, 2003. **45**(1): p. 77-90.
5. Mamtani, A., et al., *How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(11): p. 3467-3474.
6. Cortazar, P., et al., *Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis*. Lancet, 2014. **384**(9938): p. 164-72.
7. Asselain, B., et al., *Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(1): p. 27-39.
8. Straver, M.E., et al., *The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(9): p. 2411-8.
9. Ueno, N.T., et al., *International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference*. J Cancer, 2018. **9**(8): p. 1437-1447.

10. Bear, H.D., et al., *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 2019-27.
11. Steger, G.G., et al., *Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14*. J Clin Oncol, 2007. **25**(15): p. 2012-8.
12. Von Minckwitz, G., S. Loibl, and M. Untch, *What is the current standard of care for anti-HER2 neoadjuvant therapy in breast cancer?* Oncology (Williston Park), 2012. **26**(1): p. 20-6.
13. Buzdar, A.U., et al., *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3676-85.
14. Buzdar, A.U., et al., *Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(1): p. 228-33.
15. Gianni, L., et al., *Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort*. Lancet Oncol, 2014. **15**(6): p. 640-7.
16. Peto, R., et al., *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
17. Loprinzi, C.L. and S.D. Thome, *Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 972-9.
18. Ravdin, P.M., et al., *Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(4): p. 980-91.
19. Ismaili, N., et al., *Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective cohort study in a single institution*. BMC Res Notes, 2010. **3**: p. 247.
20. Toledano, A.H., et al., *Does concurrent radiochemotherapy affect cosmetic results in the adjuvant setting after breast-conserving surgery? Results of the ARCOSEIN multicenter, Phase III study: patients' and doctors' views*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 66-72.
21. Cardoso, M.J., et al., *Factors determining esthetic outcome after breast cancer conservative treatment*. Breast J, 2007. **13**(2): p. 140-6.
22. Hickey, B.E., D.P. Francis, and M. Lehman, *Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd005212.
23. Balduzzi, A., et al., *Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(6): p. 443-50.
24. Cynthia, A., P. Isabella, and P. Elisabetta, *The Association of Chemotherapy and Radiotherapy: Breast Cancer*. Current Drug Therapy, 2010. **5**(3): p. 192-201.
25. Livi, L., et al., *Concurrent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy for early breast carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(3): p. 705-9.
26. Wolff, A.C., et al., *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(20): p. 2105-2122.
27. Hammond, M.E., et al., *American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(16): p. 2784-95.
28. Paik, S., et al., *erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(18): p. 1361-70.

29. Paik, S., et al., *HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(24): p. 1991-8.
30. Piccart, M.J., A. Di Leo, and A. Hamilton, *HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients?* Eur J Cancer, 2000. **36**(14): p. 1755-61.
31. Pritchard, K.I., et al., *HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2103-11.
32. Thor, A.D., et al., *erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(18): p. 1346-60.
33. Piccart-Gebhart, M.J., et al., *Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1659-72.
34. Goldhirsch, A., et al., *Abstract S5-2: HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up*. Cancer Research, 2012. **72**(24 Supplement): p. S5-2-S5-2.
35. Goldhirsch, A., et al., *2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2013. **382**(9897): p. 1021-8.
36. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
37. Romond, E., et al., *Abstract S5-5: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. Cancer Research, 2012. **72**(24 Supplement): p. S5-5-S5-5.
38. Perez, E.A., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3744-52.
39. Perou, C.M., et al., *Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(16): p. 9212-7.
40. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
41. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.
42. Kennecke, H., et al., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3271-7.
43. Coates, A.S., 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. **26**(8): p. 1533-46.
44. Sparano, J.A., et al., *Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(2): p. 111-121.
45. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
46. Gagliato Dde, M., et al., *Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 735-44.
47. Francis, P., et al., *Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(2): p. 121-33.
48. Sparano, J., et al., *Abstract S3-03: Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer*. Vol. 75. 2015. S3-03.
49. Sparano, J.A., et al., *Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2015. **33**(21): p. 2353-60.
50. Jones, S.E., et al., *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5381-7.

51. Slamon, D., et al., *Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(14): p. 1273-1283.
52. Spielmann, M., et al., *Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6129-34.
53. Pivrot, X., et al., *6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(8): p. 741-8.
54. Chia, S., et al., *Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers*. J Clin Oncol, 2008. **26**(35): p. 5697-704.
55. Gonzalez-Angulo, A.M., et al., *High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller*. J Clin Oncol, 2009. **27**(34): p. 5700-6.
56. Zhou, Q., et al., *For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bNOMO breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e83646.
57. Tolaney, S.M., et al., *Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 134-41.
58. Jones, S.E., et al., *Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1121-1128.
59. Halyard, M.Y., et al., *Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831*. J Clin Oncol, 2009. **27**(16): p. 2638-44.
60. Bellon, J.R., et al., *Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1934-40.
61. Recht, A., et al., *The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer*. N Engl J Med, 1996. **334**(21): p. 1356-61.
62. *NCCN Breast Cancer Guidelines version 1.2018*. 2018.
63. Abdel-Rahman, O., *Impact of timeliness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on the outcomes of breast cancer; a pooled analysis of three clinical trials*. Breast, 2018. **38**: p. 175-180.
64. Bleicher, R.J., *Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(10): p. 2829-2838.
65. Munshi, A., et al., *Factors influencing cosmetic outcome in breast conservation*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009. **21**(4): p. 285-93.
66. Senkus, E., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2015. **26 Suppl 5**: p. v8-30.
67. *Linee Guida AIOM 2017, Neoplasie della mammella*. [Guidelines] 2017.
68. Li, Y.F., et al., *Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis*. Breast, 2016. **27**: p. 93-8.
69. Meattini, I., et al., *Safety of eribulin mesylate and concomitant radiotherapy for metastatic breast cancer: a single-center experience*. Future Oncol, 2016. **12**(9): p. 1117-24.
70. Meattini, I., et al., *Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer*. Breast, 2018. **42**: p. 1-2.
71. Hans, S., P. Cottu, and Y.M. Kirova, *Preliminary results of the association of Palbociclib and radiotherapy in metastatic breast cancer patients*. Radiother Oncol, 2018. **126**(1): p. 181.
72. Criscitiello, C., et al., *Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives*. Breast Cancer Res, 2014. **16**(2): p. 205.
73. Jonat, W., et al., *A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer*. Eur J Cancer, 1995. **31a**(2): p. 137-42.
74. Klijn, J.G., et al., *Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials*. J Clin Oncol, 2001. **19**(2): p. 343-53.

75. Carlson, R.W., et al., *Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women*. J Clin Oncol, 2010. **28**(25): p. 3917-21.
76. Robertson, J.F.R., et al., *Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet, 2016. **388**(10063): p. 2997-3005.
77. Cristofanilli, M., et al., *Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(4): p. 425-439.
78. Loibl, S., et al., *Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results*. Oncologist, 2017. **22**(9): p. 1028-1038.
79. Hortobagyi, G.N., et al., *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
80. Tripathy, D., et al., *Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer (aBC): MONALEESA-7*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(15_suppl): p. TPS625-TPS625.
81. Sledge, G.W., Jr., et al., *MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy*. J Clin Oncol, 2017. **35**(25): p. 2875-2884.
82. Goetz, M.P., et al., *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): p. 3638-3646.
83. Baselga, J., et al., *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(6): p. 520-9.
84. Dear, R.F., et al., *Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
85. O'Shaughnessy, J., et al., *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results*. J Clin Oncol, 2002. **20**(12): p. 2812-23.
86. Sledge, G.W., et al., *Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193)*. J Clin Oncol, 2003. **21**(4): p. 588-92.
87. Baselga, J., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 109-19.
88. Lambertini, M., et al., *Patterns of Care and Clinical Outcomes of First-Line Trastuzumab-Based Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Relapsing After (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study*. Oncologist, 2015. **20**(8): p. 880-9.
89. Kaufman, B., et al., *Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study*. J Clin Oncol, 2009. **27**(33): p. 5529-37.
90. Geyer, C.E., et al., *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2733-43.
91. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(26): p. 2666-2676.
92. Robson, M., et al., *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
93. O'Carrigan, B., et al., *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **10**: p. Cd003474.

94. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
95. Black, D.M., et al., *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med, 2007. **356**(18): p. 1809-22.

3.1 CARCINOMA INVASIVO

3.1.1 Introduzione

3.1.2 Indicazioni alla Radioterapia Aduvante

3.1.2.1 Radioterapia dopo Chirurgia Conservativa

3.1.2.2 Radioterapia dopo Mastectomia Totale

3.1.2.3 Indicazioni alle Sedi da Irradiare

3.1.3 Radioterapia dopo Chemioterapia Neoadiuvante

3.1.3.1 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Chirurgia Conservativa nella Malattia cT1-cT2 –cN1

3.1.3.2 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT1-cT2 cN1

3.1.3.3 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT3- cN0

3.1.3.4 Radioterapia nella Malattia Localmente Avanzata dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia: cT3 cN1, qualunque cT- cN2, cT4 qualunque cN

3.1.4 Radioterapia nel Carcinoma Infiammatorio

3.1.5 Carcinoma Occulto

Bibliografia

3.1.1 Introduzione

I carcinomi invasivi costituiscono circa il 70%-75% dei tumori della mammella, che nel 70-80% sono rappresentati dall'istotipo duttale non altrimenti specificato (1).

Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di trattamento chirurgico conservativo associato a radioterapia (RT) postoperatoria sull'intera mammella residua. In questo contesto la RT determina una riduzione statisticamente significativa di ogni recidiva rispetto alla sola chirurgia e impatta, in particolare nelle pazienti con positività linfonodale, sulla riduzione assoluta della mortalità per malattia e per ogni causa (2).

Studi randomizzati hanno evidenziato che il trattamento conservativo è equivalente alla mastectomia in termini di sopravvivenza globale e cancro specifica (2).

Per situazioni a basso rischio di recidiva e per pazienti che rispondano a criteri ben definiti, può oggi essere presa in considerazione un'irradiazione parziale della mammella (PBI), trattamento limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario limitrofo (si veda nel dettaglio il capitolo 4.4). La RT postoperatoria trova anche indicazione in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia, nelle quali riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale (3).

Alcuni quesiti, qui presentati, saranno riproposti nel capitolo 4.3, al quale si rimanda per le specifiche indicazioni all'irradiazione delle stazioni linfonodali .

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?**
- 2. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi, è indicato eseguire un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?**
- 3. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?**
- 4. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT1-2 pN+ (1-3 linfonodi ascellari positivi) o pT3 pN0 sottoposte a mastectomia totale, è indicata l'irradiazione della**

- parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
5. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT3 pN+, pT4, pN \geq 4 linfonodi ascellari positivi, in presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili (indipendentemente dal T) sottoposte a mastectomia totale, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
 6. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a CT neoadiuvante e chirurgia conservativa, è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?
 7. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è possibile omettere l'irradiazione loco-regionale?
 8. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT3 cN0 sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica +/- stazioni linfonodali locoregionali?
 9. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato (cT3 cN1; qualunque cT cN2; cT4 qualunque cN) sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
 10. Nelle pazienti con carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

3.1.2 Indicazioni alla Radioterapia Adiuvante

3.1.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

QUESITO CLINICO n. 1

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?

Lo studio EORTC 10801, che ha confrontato l'intervento di chirurgia conservativa seguito dall'irradiazione del volume mammario residuo con la mastectomia radicale modificata in pazienti affette da neoplasia mammaria di dimensioni \leq 5 cm e con linfonodi ascellari sia negativi sia

positivi, ha dimostrato, con risultati di follow-up a 20 anni, che sebbene la mastectomia porti ad un migliore controllo locale, l'intervento conservativo associato al trattamento radiante non influenza la sopravvivenza globale o il tempo di comparsa delle metastasi a distanza.

Ad ulteriore validità dello studio EORTC 10801, la recente revisione del DBCG (Danish Breast Cancer Group) su oltre 58.000 casi dal 1995 al 2012, con un follow-up di 19.6 anni, conferma i risultati di una migliore sopravvivenza per pazienti trattati con intervento conservativo e RT confrontate con quelle sottoposte a mastectomia, nonostante alcune limitazioni e interazioni, dichiarate nello stesso studio (4).

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta, quindi, il trattamento standard dopo chirurgia conservativa (2,4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, si dovrebbe completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella residua.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

E' stato dimostrato che l'erogazione di un sovradosaggio (boost di 10-16 Gy) al letto operatorio, sede nella quale si presenta la maggior parte delle recidive, ne riduce l'incidenza in tutte le età, con effetto più evidente nelle pazienti di età < 40 anni. Il boost può essere omesso nei casi di basso rischio recidiva locale, particolarmente in caso di pazienti anziane, per le quali l'impatto clinico è poco rilevante (5).

QUESITO CLINICO n. 2

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi, è indicato eseguire un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

In pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali locoregionali (3,6).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi, si dovrebbe eseguire un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

QUESITO CLINICO n. 3

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

In caso di 1-3 linfonodi ascellari positivi, l'irradiazione delle stazioni linfonodali va presa in considerazione in base alla presenza di almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli (età 40-45 anni, dimensioni tumorali 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi > 20-25%) (7-10).

I recenti risultati dello studio randomizzato MA.20 hanno, infatti, dimostrato che il trattamento radiante sulle stazioni linfonodali nelle pazienti con almeno un linfonodo positivo oppure con malattia localmente avanzata (T 2) N0 ad alto rischio per caratteristiche biologiche, riduce il tasso di recidive regionali e a distanza e migliora la sopravvivenza libera da malattia (11).

In queste situazioni si ritiene indispensabile la discussione multidisciplinare e una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi-benefici (12).



CHIRURGIA

RADIOTERAPIA

**Chirurgia conservativa
con stadiazione ascellare
chirurgica**

Linfonodi ascellari
negativi

Radioterapia dell'intero volume mammario con o senza boost* su letto chirurgico. Considerare APBI in pazienti selezionate a basso rischio.

(forza della raccomandazione: positiva forte)

1-3 linfonodi ascellari
positivi

Radioterapia dell'intero volume mammario con o senza boost* su letto chirurgico. L'irradiazione delle stazioni linfonodali, non trattate chirurgicamente, va presa in considerazione in base alla presenza di due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli**

(forza della raccomandazione: positiva debole)

≥ 4 linfonodi ascellari
positivi

Radioterapia dell'intero volume mammario con o senza boost* su letto chirurgico e irradiazione delle stazioni linfonodali, non trattate chirurgicamente.

(forza della raccomandazione: positiva forte)

* Il boost può essere omissso nelle situazioni a basso rischio di recidiva locale particolarmente nelle pazienti anziane (>70 anni) con recettori ormonali positivi.

** Caratteristiche biologiche sfavorevoli (età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escisi > 20-25%)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi, può essere considerato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

3.1.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale

Le indicazioni alla radioterapia presenti in letteratura sono desunte dall'analisi di pazienti sottoposte a mastectomia semplice, radicale e radicale modificata (12).

Considerata l'attuale varietà di modalità chirurgiche (skin sparing, nipple sparing, posizionamento espansore o protesi), acquisiscono sempre maggior importanza la condivisione delle scelte terapeutiche in ambito multidisciplinare e la completa informazione della paziente (13,14).

QUESITO CLINICO n. 4

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT1-2 pN+ (1-3 linfonodi ascellari positivi) o pT3 pN0 sottoposte a mastectomia totale, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale dovrebbe essere valutata nei seguenti casi:

- a) Neoplasie **pT1-2 con linfonodi positivi da 1 a 3**. In assenza di risultati di studi clinici randomizzati, si suggerisce di informare adeguatamente la paziente sui fattori di rischio a supporto delle indicazioni alla radioterapia postoperatoria (età 40-45 anni, dimensioni tumorali 3,5-4 cm, grading elevato, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, , nodal ratio > 20-25%) (12-16). Questi ultimi condizionano un rischio di recidiva loco-regionale, senza radioterapia, che può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. L'eventuale tossicità del trattamento potrebbe però superare i suoi potenziali vantaggi, nel caso in cui coesistano più fattori che rendono il rischio di recidiva relativamente basso. Questi, raggruppati in tre categorie, sono:
 - caratteristiche delle pazienti (età \geq 40-45 anni, aspettativa di vita limitata, comorbidità, o altre condizioni che possono aumentare il rischio di complicanze)
 - caratteristiche patologiche associate ad un minor carico tumorale (T1, assenza di invasione linfovascolare, presenza di un solo linfonodo positivo e/o una metastatizzazione linfonodale limitata (micrometastasi o ITC)

- caratteristiche biologiche che permettano di ipotizzare una prognosi migliore e/o una maggiore efficacia della terapia sistemica (basso grading, recettori ormonali altamente espressi) (3-16).

Nomogrammi validati, disponibili in letteratura (17), possono essere utili a indirizzare la scelta terapeutica nelle situazioni meno definite

- b) Neoplasie **pT3 pN0**. La radioterapia sulla parete toracica è indicata quando presenti almeno due fattori di rischio (età 40-45 anni, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato) (3,18).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	<p>Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT1-2 pN+ (1-3 linfonodi ascellari positivi) con almeno due fattori di rischio sottoposte a mastectomia totale, può essere considerata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente.</p> <p>Nelle pazienti pT3 pN0 con almeno due fattori di rischio sottoposte a mastectomia totale può essere considerata l'irradiazione della sola parete toracica</p>	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

QUESITO CLINICO n. 5

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT3pN+, pT4, pN ≥ 4 linfonodi ascellari positivi, e/o in presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili (indipendentemente dal T) sottoposte a mastectomia totale è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

Secondo evidenze derivate dalla letteratura e in accordo con le linee guida internazionali, l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente è fortemente indicata nei seguenti casi (3):

- a) Neoplasie **pT3pN+** e **pT4 qualsiasi pN**
- b) Neoplasie con **≥ 4 linfonodi ascellari metastatici** e tumore di qualunque dimensione
- c) In presenza di **margini positivi** non ulteriormente radicalizzabili dopo mastectomia, indipendente dal T

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT3pN+, pT4 qualsiasi pN, pN ≥ 4 linfonodi ascellari positivi, e/o in presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili (indipendentemente dal T) sottoposte a mastectomia totale si dovrebbe eseguire l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta



CHIRURGIA

RADIOTERAPIA

**Mastectomia +/-
ricostruzione con
stadiazione ascellare
chirurgica**

pT1-T2 con 1-3
linfonodi positivi

Radioterapia della parete toracica e delle stazioni linfonodali locoregionali, non trattate chirurgicamente, andrebbe considerata in presenza di almeno due fattori di rischio concomitanti*.

(forza della raccomandazione: positiva debole)

pT3 pN0

Radioterapia della sola parete toracica nel caso di almeno due fattori di rischio concomitanti*

(forza della raccomandazione: positiva debole)

pT3 pN+; pT4 con
qualsiasi pN

Radioterapia della parete toracica e delle stazioni linfonodali locoregionali non trattate chirurgicamente

(forza della raccomandazione: positiva forte)

≥ 4 linfonodi ascellari
positivi

Radioterapia della parete toracica e delle stazioni linfonodali locoregionali non trattate chirurgicamente.

(forza della raccomandazione: positiva forte)

* Caratteristiche biologiche sfavorevoli (età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escisi > 20-25%). In presenza di questi fattori il rischio di recidiva locoregionale può superare il 20%.

3.1.2.3 Indicazioni alle sedi da irradiare

3.1.2.3.a Dopo chirurgia conservativa

Per dosi e volumi si rimanda al Capitolo 4.1

3.1.2.3.b Dopo mastectomia

Per dosi e volumi si rimanda al Capitolo 4.2

3.1.2.3.c Stazioni linfonodali

Per dosi e volumi si rimanda al Capitolo 4.3

3.1.3 Radioterapia dopo Terapia Sistemica Neoadiuvante

La terapia sistemica (chemioterapia, terapia biologica, endocrino terapia) neoadiuvante trova indicazione nelle neoplasie mammarie localmente avanzate, inoperabili all'esordio, ed è un'opzione estendibile alla malattia operabile, con intento citoreducente per consentire l'esecuzione di una chirurgia conservativa ottimale (19).

Un trattamento endocrino neoadiuvante può essere indicato in sottogruppi di neoplasie endocrino-sensibili di pazienti in postmenopausa. Ulteriori studi sono necessari per definire la durata ottimale della terapia endocrina, attualmente di almeno 4-6 mesi, e per sviluppare biomarcatori predittivi per la sua ottimizzazione. (20).

La chemioterapia neoadiuvante (NACT) rappresenta il trattamento standard.

Dopo trattamento sistemico primario le indicazioni alla RT adiuvante ed i volumi di trattamento, ancora oggi, non sono sempre ben definiti e consolidati derivanti da risultati di studi retrospettivi e anche per la maggior parte degli studi prospettici non disegnati per valutare il ruolo della RT postoperatoria dopo chemioterapia neoadiuvante (21). Lo studio randomizzato NSABP B-51/RTOG 1304 disegnato a tal scopo è ancora in corso. (22).

La completa definizione clinico-strumentale della malattia e dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della chemioterapia neoadiuvante è fondamentale per le indicazioni terapeutiche dopo la chirurgia, per evitare che le risposte al trattamento orientino verso scelte non adeguate allo stadio di esordio (6,23,31).

Recenti studi, tuttavia, evidenziano come la risposta patologica completa al trattamento chemioterapico sia un fattore prognostico predittivo indipendente dai sottotipi molecolari. I risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono, infatti, di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta alla chemioterapia (23).

Si dovranno anche considerare i fattori aggiuntivi di rischio di recidiva loco-regionale rappresentati dalla giovane età (< 50 aa) dalle dimensioni del T > 5 cm, dai sottotipi biomolecolari come triplo negativi e HER2 positivo (24).

3.1.3.1 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Chirurgia Conservativa nella Malattia cT1-cT2 –cN1

QUESITO CLINICO n. 6

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e chirurgia conservativa, è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?

Dopo chirurgia conservativa, nelle situazioni cT1-T2, cN1 la RT è sempre indicata a livello della ghiandola mammaria, anche dopo risposta patologica completa (25).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e chirurgia conservativa, si dovrebbe completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella residua.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere valutata considerando la risposta alla NACT, riscontrata con la biopsia del linfonodo sentinella post-NACT cui segue o meno la dissezione ascellare (25).

Per tale argomento di rimanda al Capitolo 4.3

3.1.3.2 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT1-cT2 cN1

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali dovrebbe essere considerata anche in pazienti con ypCR/ypN0 in presenza di fattori di rischio (giovane età, ER/PR negativi, invasione linfovaskolare) (21).

QUESITO CLINICO n. 7

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, è possibile omettere l'irradiazione loco-regionale?

L'irradiazione loco-regionale potrebbe essere omessa quando ottenuta una risposta patologica completa sia su T che su N, in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale (13, 26,27).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, con risposta patologica completa sia su T che su N, in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale può essere presa in considerazione l'omissione dell'irradiazione della parete toracica.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

In caso di persistenza di malattia nelle stazioni linfonodali, queste dovrebbero essere irradiate indipendentemente dai fattori di rischio (28).

Per tale argomento di rimanda al Capitolo 4.3

3.1.3.3 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia nella Malattia cT3-cN0

QUESITO CLINICO n. 8

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT3 cN0 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica +/- stazioni linfonodali locoregionali?

In caso di malattia di grandi dimensioni, anche in presenza di remissione completa, l'indicazione alla RT sulla parete toracica dovrebbe essere tenuta in considerazione, soprattutto in presenza dei già citati fattori di rischio (12,13,25). L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere considerata ma rimane ancora oggetto di dibattito; è opportuna pertanto una valutazione multidisciplinare di ogni singolo caso al fine di personalizzare la terapia in funzione della paziente.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT3 cN0 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, può essere presa in considerazione l'irradiazione della parete toracica.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

3.1.3.4 Radioterapia nella Malattia Localmente Avanzata dopo Terapia Medica Neoadiuvante e Mastectomia: cT3 cN1, qualunque cT- cN2, cT4 qualunque cN

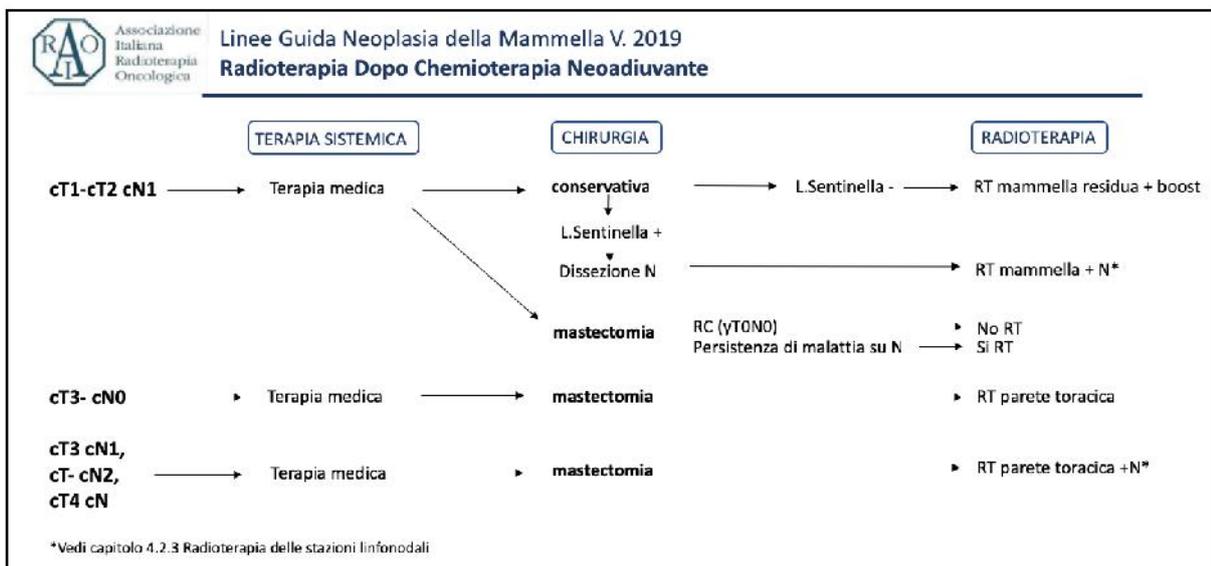
QUESITO CLINICO n. 9

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato (cT3 cN1; qualunque cT cN2; cT4 qualunque cN) sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

Si tratta di una situazione clinica ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a distanza. Nei casi in cui il trattamento sistemico preoperatorio abbia consentito di ottenere l'operabilità, è sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali (12,13,25,28).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato (cT3 cN1; qualunque cT cN2: cT4 qualunque cN) sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia si dovrebbe eseguire la RT adiuvante, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**



3.1.4 Radioterapia nel Carcinoma Infiammatorio

Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato dalla presenza di eritema esteso ad almeno un terzo della superficie mammaria, e/o edema con cute a buccia d'arancia, con o senza il riscontro di massa palpabile insorti negli ultimi sei mesi. Il quadro clinico, conseguente al blocco dei linfatici del derma da parte di emboli neoplastici, necessita di conferma istologica di carcinoma infiltrante (29). Il frequente riscontro di recettori negativi e positività di HER2 condizionano una prognosi peggiore rispetto alle forme localmente avanzate con relativi tassi di sopravvivenza del 30.2% versus 45.1% ($p < 0.001$) (30,31). Il trattamento standard delle pazienti affette da carcinoma infiammatorio è rappresentato dalla terapia medica neoadiuvante. L'iter successivo verrà stabilito sulla base della valutazione della risposta a tale terapia.

QUESITO CLINICO n. 10

Nelle pazienti con carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

L'approccio terapeutico è trimodale: terapia medica neoadiuvante seguita da mastectomia radicale modificata, quando operabile (sono controindicate sia la skin sparing mastectomy che interventi conservativi) e RT postoperatoria (31).

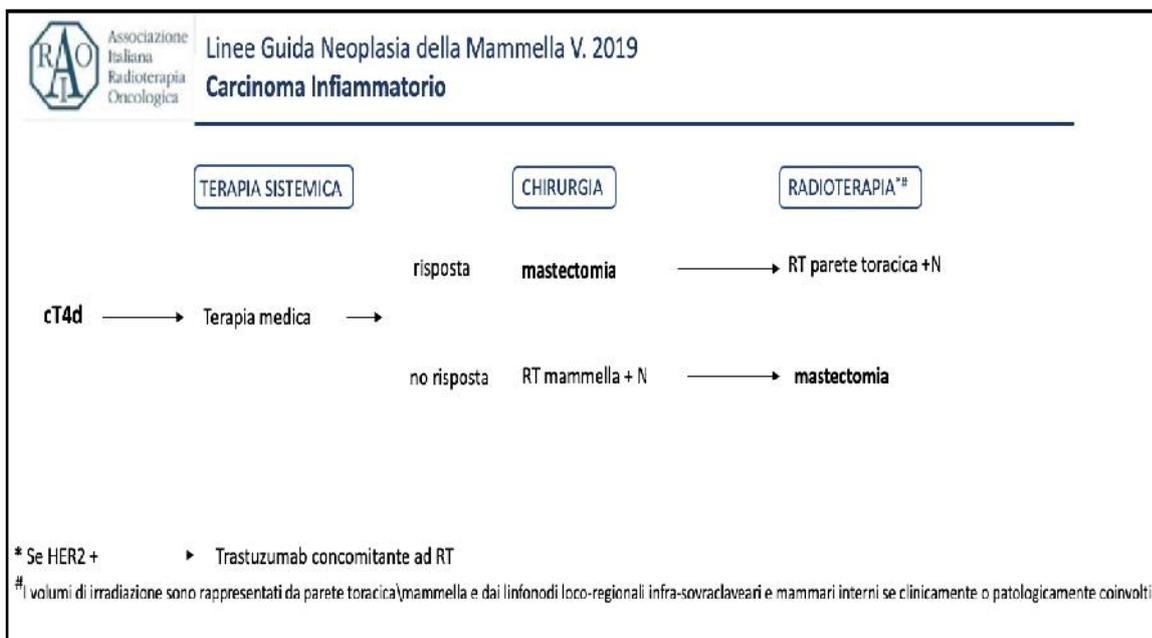
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, si dovrebbe eseguire la RT adiuvante, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

In pazienti che non rispondono al trattamento sistemico preoperatorio dovrebbe essere considerato un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia (31,32).

In un recente “Consensus Statement” viene raccomandato un aumento di dose fino a 66 Gy in sottogruppi a rischio particolarmente elevato: età inferiore a 45 anni, margini chirurgici non negativi, 4 o più linfonodi ascellari positivi, malattia poco responsiva alla terapia medica neoadiuvante. Frazionamenti non convenzionali, impiegati al fine di vincere la radioresistenza di questo tumore, sono consigliabili al momento solo nell’ambito di studi controllati (31).

Per pazienti con amplificazione di HER2, è indicato un trattamento con Trastuzumab concomitante alla RT (33). L’approccio terapeutico multimodale ha significativamente migliorato la sopravvivenza del carcinoma infiammatorio (33,34).



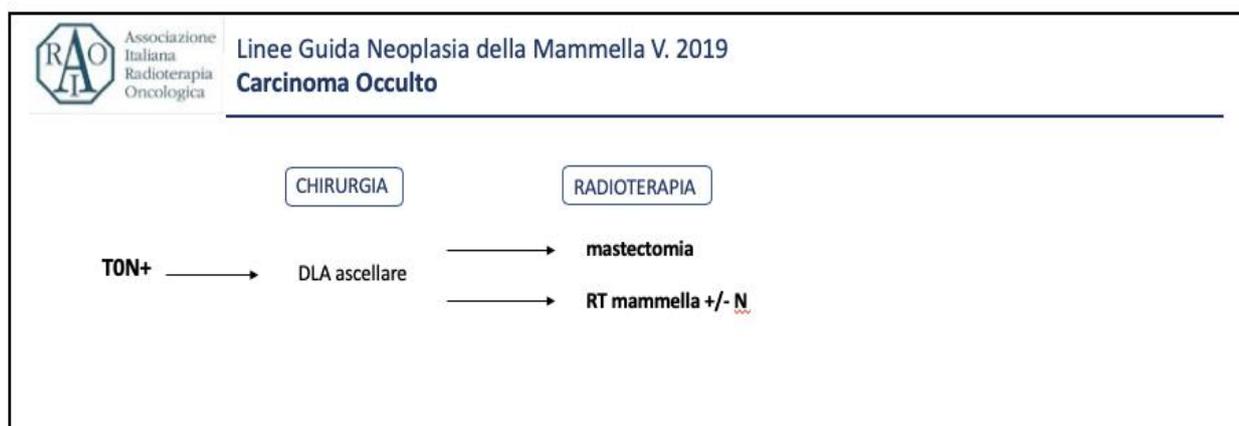
3.1.5. Carcinoma Occulto (Cup Syndrome)

Il carcinoma occulto della mammella è una manifestazione rara, rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori mammari, è caratterizzata da metastasi linfonodali ascellari in assenza di lesioni mammarie rilevabili all'esame clinico e strumentale (35). La prognosi sembrerebbe essere migliore di quella osservata per lesioni non occulte con il medesimo interessamento linfonodale (stadi II-III); in molte serie pubblicate l'unico fattore prognostico determinante è il numero di linfonodi positivi, con risultati peggiori in caso di 4 o più linfonodi interessati. (36). La linfoadenectomia ascellare riveste un ruolo essenziale mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane tuttora controverso, basato su dati di serie retrospettive, spesso eterogenee e con scarsa numerosità.

Le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla mastectomia (37), che nel 30% dei casi si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo o , sempre più frequentemente , dalla dissezione ascellare radicale senza alcuna chirurgia sulla mammella, seguita poi da radioterapia whole breast e chemioterapia (38) .

Non esistono studi prospettici che confrontino mastectomia e radioterapia; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi (35). Studi retrospettivi mostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza per il gruppo di pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante. Il beneficio della radioterapia si osserva sia dopo mastectomia che dopo chirurgia conservativa sia con l'irradiazione dei linfonodi regionali (37,38).

Relativamente alla metodologia del trattamento radiante i dati di letteratura riflettono estrema eterogeneità nei volumi di irradiazione utilizzati (mammella +/- drenaggi linfonodali), nel frazionamento convenzionale vs ipofrazionamento e nella dose ottimale da somministrare (50 Gy in 25 frazioni vs 60 Gy in 30 o dosi equivalenti in ipofrazionamento) (37). Dosi più elevate non hanno dimostrato un superiore controllo locale. In ogni caso si consiglia di irradiare la mammella in toto per migliorare il controllo locale (39).



Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia, 2018. AIOM-AIRTUM. Intermedia editore
2. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:412-419.
3. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *JCO* 2016; 34: 4431-4442.
4. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlertsen B, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol.* 2018; 57 :19-25. doi: 10.1080/0284186X.2017.1403042. Epub 2017 Nov 23.
5. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:47-56.
6. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by site. Breast Cancer. Version 1.2018. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
7. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol.* 2011; 22:842-847
8. Huo D, Hou N, Jaskowiak N et al. Use of postmastectomy radiotherapy and survival rates for breast cancer patients with T1-T2 and one to three positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:4295-304. doi: 10.1245/s10434-015-4528-x. Epub 2015 Mar 28.
9. Jia MM, Liang ZJ, Chen Q, et al. Effects of postmastectomy radiotherapy on prognosis indifferent tumour stages of breast cancer patients with positive axillary lymph nodes. *Cancer Biol Med.* 2014; 11: 123-129.
10. Lu C, Xu H, Chen X. et al. Irradiation after surgery for breast cancer patients with primary tumours and one to three positive axillary lymph nodes: yes or no? *Curr Oncol.* 2013; 20:585-592.
11. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:307- 316.
12. Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie. Position Paper V. 01-2016.

13. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: A review of the evidence. *Oncology* 2015; 29:657-66.
14. Curigliano G, Burstein H. J., Winer E. P et al, De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*, 2017; 28:1700–1712
15. Mota BS, Riera R, Ricci M Desidério, Barrett J, de Castria TB, Atallah ÁN, Bevilacqua JB. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD008932. DOI: 10.1002/14651858.CD008932.pub3
16. Jwa E, Shin KH, Lim HW, et al. Identification of risk factors for locoregional recurrence in breast cancer patients with nodal Stage N0 and N1: who could benefit from post-mastectomy radiotherapy?: *PLoS One*. 2015; 10(12):e0145463. doi: 10.1371
17. Mukesh MB, Duke S, Parashar D, et al. The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: A practical tool for patient selection. *Radiother Oncol*. 2014; 110: 461-466.
18. Wenz F, Budac W. Personalized radiotherapy for invasive breast cancer in 2017 National S3 guidelines and DEGRO and AGO recommendations. *Strahlenther Onkol*. 2017; 193:601–603
19. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:1425-1433.
20. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor – positive breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Jama Oncol* 2016; 2: 1477-1486.
21. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *JCO* 2012; 30:3960-3966.
22. Mamounas EP, Bandos H, Julia R. White JR, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence free interval (IBCRFI) in patients (pts) with positive axillary (Pax) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *J Clin Oncol* 36 (15_suppl):TPS601-TPS601 · May 2018
23. H. Bonnefoi, S. Litière, M. Piccart et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Ann Oncol* 2014; 25:1128–1136.

24. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C. et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *Eur J Cancer*. 2017; 79:226-234.
25. Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008;26: 791- 797.
26. Kuehn, T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013, 14: 609–618
27. Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data. *Ther Adv Med Oncol*. 2016 ; 8:85-97. doi: 10.1177/1758834015617459
28. Krug D, Baumann R, Budach W et al. Individualization of post-mastectomy radiotherapy and regional nodal irradiation based on treatment response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review. *Strahlenther Onkol*. 2018 Jan 30.
29. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010; 116:5336–5339.
30. van Uden DJ, Bretveld R, Siesling S, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer in the Netherlands; improved survival over the last decades. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 162:365-374. doi: 10.1007/s10549-017-4119-6. Epub 2017 Jan 30.
31. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M' et al. International Consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer*. 2018; 9:1437-1447
32. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, et al. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 ;93:116-26.
33. Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017; 8: 120–134. Published online 2017 Apr 10. doi: 10.5306/wjco.v8.i2.120
34. Liu J, Chen K, Jiang W, Mao K, Li S, Kim MJ, Liu Q, Jacobs LK. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 161-168.
35. Zhu Y, Luo M, Jia Z, Guo J . Diagnoses and Therapy of Occult Breast Cancer: A Systematic

Review. *J Mol Biomark Diagn* 2016; S2:023. doi:10.4172/2155-9929.S2-023

36. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129:867-875.

37. Kim BJ, Kwon J, Kim K. Evaluation of the Benefit of Radiotherapy in Patients with Occult Breast Cancer: A Population-Based Analysis of the SEER Database. *Cancer Research and Treatment* 2018; 50: 551-561.

38. Ahmed I, Dharmarajan K, Tiersten A et al. A unique presentation of occult primary breast cancer with a review of the literature. *Case reports in Oncological Medicine*, 2015. Article ID 102963. 5 pages. Doi:10.1155/2015/102963.

39. Barton SR, Smith IE, Kirby AM, Ashley S, Walsh G, Parton M. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *EJC* 2011; 47: 2099 – 2106.

3.2 CARCINOMA NON INVASIVO E MICROINVASIVO

3.2.1 Introduzione

3.2.2 Indicazioni alla Radioterapia

3.2.3 Linfonodi Ascellari

3.2.4 Neoplasia Lobulare in Situ

3.2.5 Cacinoma Microinvasivo

3.2.6 Carcinoma Papillare Intracistico

Bibliografia

3.2.1. Introduzione

Negli ultimi anni il riscontro del carcinoma duttale in situ (DCIS) è notevolmente aumentato, dal 3-5% degli anni '70-'80 del secolo scorso al 25-30% attuale, soprattutto in seguito alla maggiore diffusione dello screening mammografico (1).

Il maggior numero di casi si osserva nelle pazienti di età compresa tra i 40 e 60 anni. Circa il 90% o più delle lesioni non è palpabile ed è riconoscibile solo con la mammografia; il quadro mammografico è prevalentemente caratterizzato dalla presenza di microcalcificazioni (2).

La Risonanza Magnetica può identificare i DCIS non associati a calcificazioni e quindi mammograficamente non visibili, con caratteristiche biologiche mediamente più rilevanti di quelle dei DCIS mammograficamente visibili (3).

Il DCIS rappresenta un gruppo di neoplasie con elevata eterogeneità in termini di presentazione, morfologia, espressione di biomarcatori e alterazioni molecolari. Si distinguono numerose varianti morfologiche che riflettono differenti pattern architettonici tra cui: papillare, cribriforme, micropapillare, solido e comedo (con necrosi centrale); quest'ultimo è il più aggressivo e con frequenza più elevata si associa al carcinoma duttale infiltrante; non è raro neppure osservare delle forme miste (4,5). Nonostante non ci sia un sistema di classificazione morfologica uniformemente accettato, esiste invece un consenso nel riconoscere l'importanza di 2 parametri morfologici nella classificazione del DCIS: il grading e la necrosi/comedonecrosi.

I fattori di rischio per recidiva locale sono la presentazione clinica e la giovane età delle pazienti, la dimensione, il grading, il tipo comedo-carcinoma, lo stato e l'ampiezza dei margini (6,7). Controverso appare, invece, il significato prognostico/predittivo del profilo molecolare (1). La presenza di recettori positivi e lo stato post-menopausale sono risultati fattori prognostici favorevoli nelle donne sottoposte a radioterapia dopo chirurgia conservativa (8).

L'obiettivo principale del trattamento locale e sistemico del DCIS è quello di prevenire l'insorgenza di un carcinoma invasivo.

Storicamente la mastectomia ha rappresentato la terapia di scelta, poiché gravata solo dall'1-2% di recidiva locale e associata ad una sopravvivenza superiore al 98% (2), ma viene attualmente considerata un overtreatment in molti casi, soprattutto in presenza di lesioni piccole, non palpabili.

La maggior parte delle pazienti attualmente è considerata eleggibile alla chirurgia conservativa.

Allo scopo di ottimizzare il trattamento (mastectomia vs. chirurgia conservativa seguita o meno da RT) in base al rischio di recidiva locale, Silverstein et al. hanno formulato il Van Nuys Prognostic

Scoring Index (VNPI) (9). Questo punteggio che è stato formulato sulla base dell'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti, non è facilmente riproducibile nella pratica clinica e non è stato validato in maniera prospettica (1).

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi nomogrammi che integrano vari fattori clinici e istopatologici, per stimare il rischio di recidiva. Di questi il più noto è quello del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, basato su 10 indicatori clinici, patologici ed anche relativi al trattamento eseguito (10). Tale nomogramma, tuttavia, non tiene conto del profilo molecolare della lesione e tende a sottostimare l'eterogeneità del DCIS (1).

Sebbene i nomogrammi siano di facile impiego nella pratica clinica, non sono stati validati in maniera prospettica. La validazione sulla base dell'analisi retrospettiva ha dato risultati discordanti e può essere influenzata dalla disomogeneità delle coorti di pazienti analizzate (5).

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a rischio alto/intermedio, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?**
- 2. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a basso rischio è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?**
- 3. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) in assenza di fattori di rischio, è indicata la radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia rispetto alla sola chirurgia per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?**
- 4. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS), trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il boost sul letto tumorale?**
- 5. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento ormonale rispetto al solo trattamento locale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?**

3.2.2 Indicazioni alla radioterapia

QUESITO CLINICO n.1

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a rischio alto/intermedio, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?

Diversi studi retrospettivi (11-17), quattro importanti studi prospettici randomizzati (18-21), con un follow-up mediano di più di 10 anni e i risultati di sei metanalisi (22-27), hanno evidenziato un controllo locale maggiore quando l'intervento chirurgico conservativo è seguito dalla RT, con una riduzione superiore al 50% del rischio relativo di recidive locali (22) ed un decremento del rischio assoluto di eventi omolaterali del 15% a 10 anni (24).

Nell'ambito dei quattro studi prospettici randomizzati il vantaggio maggiore è stato rilevato nelle pazienti con lesioni ad alto grado, con margini positivi e meno giovani (età > 50 anni). Non è emersa, invece, una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di metastasi a distanza e nella sopravvivenza globale, che risulta compresa tra 87% - 96% dopo chirurgia conservativa e RT, e tra 86% - 98% dopo chirurgia conservativa senza RT, con un follow-up mediano superiore a 10 anni (18-21).

Non è stato riscontrato un aumento significativo della mortalità per malattie cardio-vascolari nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria (23), tranne che nel trial UK/ANZ (20) nel quale, tuttavia, il numero di casi è molto limitato. Nella meta-analisi condotta da Viani e coll. (22) ed in quella di Wang e coll. (27) è stata riportata un'incidenza di tumore mammario controlaterale più elevata nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria; in altre tre meta-analisi, nelle quali i 4 trial clinici sono stati esaminati dopo un periodo di follow-up più lungo, la differenza è risultata minima e non statisticamente significativa (23-25).

La metanalisi dell'EBTCG sui dati individuali dei 4 studi randomizzati, ha evidenziato come la radioterapia post-chirurgia conservativa sulla mammella residua riduca il rischio assoluto di recidiva mammaria omolaterale a 10 anni (sia in situ, sia infiltrante) del 15,2% (dal 28,1% con la sola chirurgia al 12,9% con la chirurgia associata a radioterapia), senza impatto sulla sopravvivenza (24). La stessa ha anche evidenziato che la radioterapia è efficace nel ridurre le recidive locali in

tutti i sottogruppi considerati (età', dimensioni del T e metodo diagnostico, tipo di chirurgia, stato dei margini, focalità', varietà dei quadri anatomopatologici, uso di tamoxifene).

L'incidenza di recidive locali in situ o non infiltranti tende a raggiungere un plateau dopo 10 anni dal trattamento, mentre per quelle infiltranti l'incidenza rimane stabile nel tempo, sottolineando la necessità di un follow-up adeguato (almeno 10 anni) per valutare correttamente gli effetti del trattamento (19). Inoltre, i risultati a lungo termine dello studio EORTC suggeriscono che, mentre l'effetto protettivo sulle recidive in situ permane durante tutta la durata del follow-up, quello sulle recidive infiltranti si osserva principalmente durante i primi 5 anni di follow-up.

L'analisi a lungo termine delle pazienti recidivate localmente nell'ambito degli studi NSABP B-17 e B-24, ha evidenziato che la recidiva locale infiltrante, al contrario di quella in situ, è associata ad un aumento del rischio di mortalità (HR=1,75; 95% CI = 1,45 to 2,96, p<0,001), influenzandone la sopravvivenza (18).

La peggiore prognosi delle recidive infiltranti si evince anche dall'aggiornamento a 15 anni dei dati di mortalità dello studio EORTC (HR= 5,2 nelle pazienti recidivate rispetto alle pazienti non recidivate) (19).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) a rischio alto e intermedio, la radioterapia dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere considerata rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Nota: La metanalisi dell'EBTCG considera nel gruppo DCIS a basso rischio i casi con tumore di dimensioni < 20 mm, associato a basso grado istologico (G1) e margini negativi e nel gruppo a rischio alto/intermedio tutte le altre presentazioni (24).

QUESITO CLINICO n.2

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a basso rischio è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?

Dalla metanalisi dell'EBCTCG, che ha analizzato i 4 trials randomizzati, emerge che la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali anche nelle pazienti a basso rischio (24).

Il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo sola chirurgia conservativa è molto variabile da caso a caso e dipende principalmente dall'età (< 50 anni), grado nucleare, necrosi, dimensioni del T (< 2,5 cm) ed ampiezza dei margini (< 2 mm).

Si è cercato, pertanto, di classificare le pazienti in base ai fattori di rischio, per identificare le situazioni che potenzialmente potrebbero evitare l'irradiazione.

Nel trial RTOG 9804 sono state selezionate solo le pazienti con lesione singola identificata alla mammografia o incidentalmente in una biopsia altrimenti benigna, delle dimensioni massime cliniche o anatomopatologiche di 2,5 cm, di grado nucleare basso o intermedio, completamente reseccate (almeno 3 mm al margine chinato) e con mammografia postchirurgica negativa. Le pazienti sono state randomizzate, dopo l'escissione chirurgica, a osservazione o radioterapia postoperatoria (senza sovradosaggio sul letto tumorale) (28). Anche se soltanto poco più di un terzo delle pazienti pianificate sono state randomizzate (636/1790 pianificate), ad un follow-up mediano di 7,2 anni, la percentuale di ricadute locali è stata dello 0,9% nel gruppo che ha eseguito RT e del 6,7% nel gruppo non trattato con RT (HR 0,11; 95% CI, 0,03 to 0,47; p<0,001). I risultati di questo studio sembrano quindi confermare il beneficio della RT adiuvante anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi favorevole.

Oltre al trial RTOG 9804, altri due studi clinici prospettici hanno tentato di selezionare a priori un gruppo di pazienti a basso rischio di ricaduta nelle quali omettere la RT postoperatoria. Nel primo,

158 pazienti con DCIS con grado 1-2, diametro < 2,5 cm e margini liberi > 1 cm sono state trattate con la sola escissione, ma il rischio di recidiva ipsilaterale è stato così elevato (circa 12%) da portare alla chiusura dello studio prima di aver raggiunto il numero di casi previsto (29).

Nel secondo studio sono state arruolate 665 pazienti, con DCIS di grado basso/intermedio e diametro 2,5 centimetri o di alto grado e diametro 1 cm, per ricevere escissione locale ± tamoxifene (30). Nelle 561 pazienti con DCIS di grado basso o intermedio, il rischio di ripresa nella mammella omolaterale a 12 anni è stato del 14,4% (la dimensione mediana del tumore era 6 mm e ed i margini liberi compresi tra 5 e 10 mm). Le recidive locali sono state molto più elevate nel sottogruppo di 104 pazienti con DCIS piccoli ma di grado elevato (24,6%). La prevalenza delle forme invasive era pari al 50% circa in entrambi i sottogruppi. Si è visto che il rischio di sviluppare una recidiva ed una recidiva invasiva aumentava negli anni, senza raggiungere un plateau (31).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) a basso rischio la radioterapia dopo chirurgia conservativa può essere presa in considerazione rispetto alla sola chirurgia conservativa, per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

Vista l'assenza di evidenze cliniche di livello elevato di un impatto del trattamento radiante sulla sopravvivenza, è possibile che la scelta terapeutica della singola paziente, adeguatamente informata, si orienti verso l'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa, accettando il potenziale rischio di una recidiva locale. Queste decisioni devono essere prese dopo ampia discussione dal team multidisciplinare, caso per caso e comunicate alla paziente.

E' da considerare inoltre che in caso di recidiva, nelle pazienti radiotrattate, la ricostruzione mammaria dopo mastectomia risulta più complessa in considerazione delle complicanze che si possono avere con l'impiego di espansori e protesi.

QUESITO CLINICO n. 3

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) in assenza di fattori di rischio, è indicata la radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia rispetto alla sola chirurgia per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?

La mastectomia rappresenta la prima opzione terapeutica in presenza di DCIS:

- multicentrico;
- esteso, con dimensioni 4-5 cm o con microcalcificazioni diffuse;
- nell'impossibilità di radicalizzazione dopo chirurgia conservativa.

La mastectomia rimane inoltre l'indicazione primaria nei casi di:

- controindicazioni generali al trattamento conservativo oppure specifiche alla RT;
- risultati cosmetici insoddisfacenti con la chirurgia conservativa;
- preferenza della paziente adeguatamente informata (32).

Dopo la mastectomia, in assenza di specifici fattori di rischio e seguita o meno dalla ricostruzione, non vi è indicazione alla radioterapia complementare.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) in assenza di fattori di rischio, la radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia non deve essere presa in considerazione rispetto alla sola chirurgia, per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).	Negativa forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

Il trattamento radiante sulla parete toracica (\pm ricostruzione) è stato ipotizzato in presenza di fattori di rischio, in cui la probabilità di recidiva locale è maggiore: il grading elevato, le dimensioni estese

e la multicentricità della lesione, la giovane età della paziente, i margini positivi o “close” – qualora non sia fattibile la riescisione chirurgica-, ed inoltre l’impiego della mastectomia skin e/o nipple sparing (33,34, 35). Il suo ruolo dovrà essere valutato nell’ambito di studi clinici controllati (35).

Per i volumi di irradiazione e la dose di prescrizione si rimanda al Capitolo 4.

QUESITO CLINICO n. 4

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS), trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il boost sul letto tumorale?

Il ruolo del boost sul letto tumorale è stato analizzato da diversi autori, con dose totale di 10-20 Gy (36-40) e sono in corso due studi clinici randomizzati (BIG 3-07/TROG 07.01, BONBIS), i cui risultati non sono ancora noti.

Una minore incidenza di recidive ipsilaterali con l’impiego del boost è stata evidenziata in particolare nei casi con margini positivi, con comedo-necrosi e stato recettoriale sconosciuto (40) e nelle pazienti più giovani (≤ 45 anni) (36). L’unica metanalisi ad oggi pubblicata, condotta su 12 studi osservazionali, non ha evidenziato differenze nel rischio di recidive locali; tuttavia nel gruppo di pazienti con margini positivi (6 studi analizzati) un ridotto rischio di ricaduta locale è stato osservato con l’aggiunta del boost (41).

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere indicato il boost sul letto tumorale nelle donne giovani (età 45-50 anni) oppure con margini positivi.	Positiva debole

QUALITA’ GLOBALE DELL’EVIDENZA: Moderata

QUESITO CLINICO n. 5

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento ormonale rispetto al solo trattamento locale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?

Lo studio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-24 ha arruolato 1.804 donne con DCIS con randomizzazione tra chirurgia conservativa + RT + tamoxifene per 5 anni versus chirurgia conservativa + RT + Placebo x 5 anni (18).

Ad un follow-up mediano di 163 mesi, è stata evidenziata una riduzione del tasso di recidiva invasiva ipsilaterale nel gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + tamoxifene (8,5%) rispetto al gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + placebo (10%), con una riduzione del rischio pari al 32% ($p=0,025$). In termini di recidiva non-invasiva, l'aggiunta di tamoxifene al trattamento loco-regionale ha determinato una riduzione non significativa del rischio di evento: 7,5% vs 8,3% ($p=0,33$). Il tamoxifene ha prodotto una riduzione del 32% nel rischio di carcinoma mammario controlaterale ($p=0,023$). La recidiva invasiva ipsilaterale è risultata essere associata ad un aumento del rischio di morte, mentre non è emersa alcuna associazione tra recidiva in situ e mortalità. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza (sia globale che carcinoma mammario-specifica) tra i due gruppi di trattamento: chirurgia + RT e chirurgia + RT + tamoxifene.

Il trial randomizzato di fase III UK/ANZ DCIS ha valutato il ruolo della radioterapia ed il ruolo del tamoxifene o di entrambi nel trattamento delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per DCIS, con disegno 2x2 fattoriale (20). Lo studio ha arruolato 1.701 pazienti operate ed ha analizzato i seguenti approcci terapeutici: sola chirurgia, chirurgia seguita da radioterapia, chirurgia seguita da radioterapia e tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), chirurgia seguita da tamoxifene (20 mg/die per 5 anni). Per quanto attiene all'impiego del tamoxifene, ad un follow-up mediano di 12,7 anni, lo studio ha evidenziato un beneficio in termini di riduzione di tutti gli eventi mammari ($p=0,002$), riducendo il rischio di DCIS omolaterale ($p=0,03$) e di tumori controlaterali ($p=0,005$), ma senza effetto sulla malattia invasiva omolaterale. Tuttavia, all'analisi per sottogruppo è stato evidenziato che il beneficio da tamoxifene si osserva soltanto nelle pazienti trattate con la sola chirurgia e non negli altri sottogruppi compreso quello trattato con chirurgia + RT + tamoxifene.

La metanalisi di Stuart et al. (26) ha evidenziato nel gruppo trattato con tamoxifene (TAM) dopo chirurgia conservativa (CC) e radioterapia (RT) una ridotta incidenza di recidive locali statisticamente significativa rispetto ai gruppi trattati con sola CC e con CC + TAM, mentre non è

emersa una differenza statisticamente significativa nel gruppo trattato con CC + RT. Il tasso di recidive locali invasive è rimasto sostanzialmente invariato con l'aggiunta di TAM alla CC rispetto alla sola CC, mentre l'aggiunta di RT alla CC ne ha determinato una riduzione significativa e si è avuta un'ulteriore riduzione con l'aggiunta di TAM alla CC+RT: tali risultati sembrano portare alla conclusione che la terapia ormonale con TAM contribuisca molto poco sul controllo delle recidive locali invasive rispetto alla sola CC. Nella metanalisi la mortalità specifica per carcinoma mammario a 10 anni è risultata simile nei diversi gruppi di trattamento.

L'uso degli inibitori dell'aromatasi nelle donne in postmenopausa è stato valutato nell'ambito di due trials clinici di fase III (NSABP B-35 e IBIS II) (42,43). Il trattamento con anastrozolo nello studio NSABP B-35 ha migliorato in maniera significativa il breast cancer free interval con un vantaggio maggiore nella fascia di età < 60 anni rispetto al tamoxifene, mentre nello studio IBIS II non si è riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di recidive omolaterali, nè di tumori controlaterali.

Nelle linee-guida dell'NCCN (44) l'impiego degli inibitori dell'aromatasi viene proposto per il trattamento del DCIS sottoposto a chirurgia conservativa + RT nelle pazienti in post-menopausa con RE + e di età < 60 anni o con problemi tromboembolici.

In conclusione, la decisione se proporre o meno la terapia ormonale nel trattamento del DCIS deve essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente. Tale opzione terapeutica va opportunamente discussa dal team multidisciplinare e spiegata a ciascuna paziente.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione il trattamento ormonale.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

3.2.3. Linfonodi Ascellari

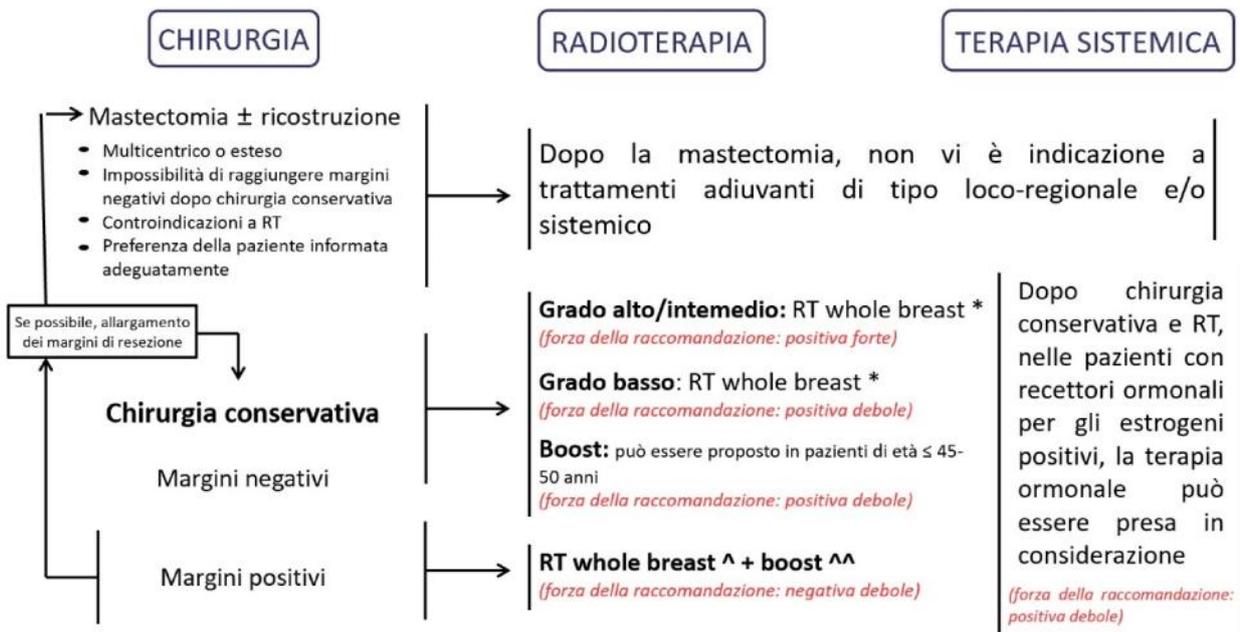
Non è indicato lo svuotamento ascellare, poiché l'incidenza di metastasi linfonodali è estremamente bassa, attorno all'1-2% (45).

Nella maggior parte dei casi non vi è indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (BLS) la cui positività è circa l'1,5%. Essa appare invece indicata (nelle lesioni ad alto grado (G3), nei casi a rischio di invasione occulta, nelle recidive infiltranti o in tutte le pazienti candidate alla mastectomia (45).



Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Linee Guida Neoplasie della Mammella v. 2019
Carcinoma Duttale in Situ (CDIS)
TRATTAMENTO



* La radioterapia whole breast dopo chirurgia conservativa riduce i tassi di recidiva di circa il 50%. Circa la metà delle ricorrenze sono invasive e la metà è CDIS. Numerosi fattori determinano il rischio di ricorrenza locale: età, presentazione clinica, dimensioni del T, grado nucleare, necrosi, stato dei margini. Se il clinico valuta il rischio individuale come "basso", dopo opportuna discussione con la paziente riguardo i rischi/benefici legati al trattamento stesso, alcune pazienti possono essere trattate con sola chirurgia conservativa.

^ Ottenere margini negativi riduce significativamente il rischio di ricorrenza nelle donne che scelgono di non sottoporsi a RT. La radioterapia potrebbe essere offerta come alternativa alla mastectomia in caso di margini inadeguati, previa valutazione del rischio individuale e opportuna discussione con la paziente riguardo i rischi/benefici legati al trattamento stesso. ^^ In attesa dei risultati degli studi randomizzati in corso, in base alle evidenze ad oggi disponibili, l'aggiunta del boost è raccomandabile *(forza della raccomandazione: positiva debole)*.

3.2.4 Neoplasia Lobulare

Nella classificazione istologica secondo WHO 2012 la neoplasia lobulare è classificata tra i precursori del tumore della mammella ed è suddivisa nel carcinoma lobulare in situ classico (cLCIS), che rappresenta la forma meno aggressiva, e nel carcinoma lobulare in situ pleomorfo (pLCIS), che sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS (46).

Nell'Ottava Edizione della Classificazione Anatomica AJCC-2017 (47), che è entrata in vigore dall'1.1.2018, il carcinoma lobulare in situ non è più contemplato, in quanto considerato una patologia benigna.

Nel LCIS classico non vi sono attualmente raccomandazioni ad eseguire l'escissione chirurgica completa dopo la biopsia iniziale. Soltanto in presenza di aspetti istologici specifici quali il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (pLCIS), lesioni estese e/o multifocali e discordanza tra imaging e quadro istologico, rappresentative di forme potenzialmente più aggressive, è consigliata l'escissione chirurgica con margini negativi (48-50).

In nessun caso vi è indicazione alla RT complementare (48,49).

3.2.5 Carcinoma Microinvasivo

Il carcinoma microinvasivo (T1mi) è definito carcinoma con microinvasione, senza focolai maggiori di 0,1 cm nella dimensione massima; in presenza di foci multipli di micro-invasione, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello più grande, che comunque non deve superare la dimensione massima di 1 mm, mentre i diametri dei singoli foci non vanno sommati tra loro (47). Il T1mi rappresenta l'1%-2% circa di tutti i tumori mammari e la sua incidenza è in aumento, dopo l'avvento della mammografia di screening (51). Va considerato un vero e proprio carcinoma invasivo con potenzialità metastatica accertata, anche se bassa, e con ottima prognosi.

L'incidenza di metastasi linfonodali ascellari varia dal 2,2 al 12,5% (52); in una meta-analisi comprendente 24 studi (968 pazienti) sono state riscontrate macrometastasi nel linfonodo sentinella nel 3,2% delle pazienti; micrometastasi nel 4,0% e ITC nel 2,9% (53).

In considerazione della bassa numerosità delle casistiche di carcinoma microinvasivo, non si dispone di studi clinici che indirizzino le decisioni terapeutiche. Come per il carcinoma invasivo in stadio iniziale, così anche per il carcinoma micro-invasivo l'approccio chirurgico prevede

preferibilmente l'intervento conservativo oppure la mastectomia (52); attualmente è sempre raccomandabile la biopsia del linfonodo sentinella.

La presenza di margini negativi riduce il rischio di recidiva locale (54). Dopo chirurgia conservativa si dovrebbe sempre prendere in considerazione il trattamento radiante adiuvante, soprattutto in presenza di fattori ad alto rischio di recidiva loco-regionale. In assenza di interessamento linfonodale queste pazienti sono candidabili ad irradiazione parziale mammaria (vedi capitolo PBI).

La mastectomia è indicata in presenza di estesa componente intraduttale, caratteristiche istologiche sfavorevoli e nei casi in cui non sia possibile ottenere dei margini di resezione indenni da infiltrazione neoplastica con chirurgia conservativa. Non vi è indicazione alla RT complementare dopo mastectomia.

3.2.6 Carcinoma Papillare Intracistico

Il carcinoma papillare intracistico (IPC) è un'entità rara di tumore della mammella (0,5-1% di tutti i carcinomi mammari), che viene diagnosticato di solito nelle donne in post-menopausa; può presentarsi come IPC puro, come IPC associato ad un DCIS o, meno frequentemente, come IPC associato ad un carcinoma invasivo a basso rischio di recidiva loco-regionale (55,56).

L'escissione chirurgica della lesione con margini negativi sufficientemente ampi (2 mm) rappresenta l'approccio terapeutico di scelta.

Il ruolo della terapia adiuvante è stato indagato soltanto in pochi studi, che comprendevano un numero limitato di pazienti (56). Viene consigliata la biopsia del linfonodo sentinella, per la possibilità di riscontro di un carcinoma invasivo nel referto istologico definitivo e la radioterapia sull'intera mammella residua dopo chirurgia conservativa (56,57).

La mastectomia skin e/o nipple sparing, con la possibilità di una ricostruzione immediata, viene riservata alle lesioni di dimensioni più ampie o qualora la chirurgia conservativa non consenta un buon risultato cosmetico. Nei casi con recettori ormonali positivi, che sono molto frequenti, si può proporre la terapia ormonale (56).

Bibliografia

1. Martinez-Perez C, Turnbull AK, Ekatah GE, et al. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Treat Rev* 2017; 55: 163-172.
2. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast* 2017; 31: 274-283.
3. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370 (9586): 485-92.
4. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal Carcinoma In Situ: Recent Advances and Future Prospects. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 347385. doi: 10.1155/2012/347385
5. Gorringer KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol* 2017; 7: 248. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00248>.
6. Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014; 112: 1-8.
7. Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, et al. Cancer Statistics: Breast Cancer In Situ. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:481–495.
8. Meattini I, Pasinetti N, Meduri B, et al. A national multicenter study on 1072 DCIS patients treated with breast-conserving surgery and whole breast radiotherapy (COBCG-01 study). *Radiother Oncol* 2019; 131: 208-214.
9. Silverstein MJ. The Van Nuys/University of Southern California experience by treatment. In *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast* Second ed. Lippincot Williams and Wilkins 2002.
10. Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3762-3769.
11. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. *Presse Med* 2004; 33: 83-89.
12. Solin LJ, Fourquet A, Vicini F, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103: 1137-1146.
13. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijck JA, et al. Local recurrences after different treatment strategies for ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based study in the East Netherlands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 703-710.

14. Frank S, Dupont A, Teixeira L, et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by mastectomy, or local excision with or without radiotherapy: A monocentric, retrospective study of 608 women. *Breast* 2016; 25: 51-56.
15. Wu Q, Li J, Sun S, et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget* 2017; 8(2): 2361-2371.
16. Barbour S, Moore J, Dunn N, et al. Patterns of care for ductal carcinoma in situ of the breast: Queensland's experience over a decade. *Breast* 2017; 35: 169-176.
17. Corradini S, Pazos M, Schonecker S, et al. Role of postoperative radiotherapy in reducing ipsilateral recurrence in DCIS: an observational study of 1048 cases. *Radiat Oncol* 2018; 13: 25. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-0964-7>.
18. Wapnir LL, Dignam J, 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.
19. Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. Breast-Conserving Treatment With or Without Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ: 15-Year Recurrence Rates and Outcome After a Recurrence, From the EORTC 10853 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4054-4059.
20. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12: 21-29.
21. Warnberg F, Garmo H, Emdin S, et al. Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma in Situ: 20 Years Follow-Up in the Randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3613-3618.
22. Viani GA, Stefano EJ, Alfonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2007; 2: 28-40.
23. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review). *Cochrane Database Systematic Review*, 4: CD000563, 2009.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 162-177.
25. Garg PK, Jakhetiya, Pandey R, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation following lumpectomy in ductal carcinoma in-situ: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2018; 24(3):233-239.

26. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 890. DOI 10.1186/s12885-015-1904-7.
27. Wang L, Xia Y, Liu D, et al. Evaluating the efficacy of post-surgery adjuvant therapies used for ductal carcinoma in situ patients: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(45): 79257-79269.
28. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 709-715.
29. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2006; 24:1031-1036.
30. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5319-24.
31. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(33): 3938-44.
32. Shah C, Vicini FA, Berry S, et al. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Evaluating the Role of Radiation Therapy in the Management and Attempts to Identify Low-Risk Patients. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(5): 526-533.
33. Timbrell S, Al-Himdani S, Shaw O, et al. Comparison of Local Recurrence After Simple and Skin-Sparing Mastectomy Performed in Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(4): 1071-1076.
34. Jones CE, Richman J, Jackson BE, et al. Treatment patterns for ductal carcinoma in situ with close or positive mastectomy margins. *J Surg Res* 2018; 231: 36-42.
35. Montero-Luis A, Aristei C, Meattini I, et al. The Assisi Think Tank Meeting Survey of post-mastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ: Suggestions for routine practice. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 138: 207-213.
36. Amichetti M, Vidali C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 635404 doi: 10.1155/2012/635404.
37. Riou O, Lemanski C, Guillaumon V, et al. Role of the radiotherapy boost on local control in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012:748196. doi:10.1155/2012/748196.
38. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, et al. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e153-158.

39. Meattini I, Livi L, Franceschini D, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 613-618.
40. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017; 3(8): 1060-1068.
41. Nilsson C, Valachis A The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: A meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015; 114: 50-55.
42. 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(10021):849-56.
43. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-873.
44. National Comprehensive Cancer Network . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2019, July 2, 2019.
45. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 10(35): 561-564.
46. Sinn HP, Kreipe H. A brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013; 8: 149-154.
47. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eighth edition. New York, Springer 2016.
48. Clauser P, Marino MA, Baltzer PAT, et al. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(3): 335-346.
49. Obeng-Gyasi S, Hong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Chin Clin Oncol* 2016; 5(3): 32-46.
50. Susnik B, Day D, Abeln E, et al. Surgical Outcomes of Lobular Neoplasia Diagnosed in Core Biopsy: Prospective Study of 316 Cases. *Clin Breast Cancer* 2016; 16(6): 507-513.
51. Thomas A, Weigel RJ, Lynch CF, et al. Incidence, characteristics, and management of recently diagnosed, microscopically invasive breast cancer by receptor status: Iowa SEER 2000 to 2013. *Am J Surg* 2017; 214(2): 323-328.

52. Lillemoe TJ, Tsai ML, Swenson KK, et al. Clinicopathologic analysis of a large series of microinvasive breast cancers. *Breast J* 2018; 24(4): 574-579.
53. Gojon H, Fawunmi D, Valachis A. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(1): 5-11.
54. Margalit DN, Sreedhara M, Chen YH, et al. Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 811-818.
55. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(8): 1093-1103.
56. Fajanju OM, Ritter J, Gillanders WE, et al. Therapeutic management of intracystic papillary carcinoma of the breast: the roles of radiation and endocrine therapy. *Am J Surg* 2007; 194(4): 497-500.
57. Mogal H, Brown DR, Isom S, et al. Intracystic papillary carcinoma of the breast: A SEER database analysis of implications for therapy. *Breast* 2016; 27: 87-92.

3.3 SITUAZIONI PARTICOLARI

3.3.1 Introduzione

3.3.2 Neoplasie Mesenchimali

3.3.2.1 Tumore Filloide

3.3.2.2 Angiosarcoma e altri Sarcomi

3.3.3 Carcinoma della Mammella Maschile

3.3.4 Carcinoma Mammario nella Donna Giovane

3.3.5 Carcinoma Mammario nella Donna Anziana

3.3.6 Carcinoma Mammario e Gravidanza

3.3.6.1 Gravidanza in Pazienti trattate in precedenza per Neoplasia Mammaria

3.3.7 Linfoma Mammario

Bibliografia

3.3.1 Introduzione

In questo capitolo verranno esaminate le cosiddette “situazioni particolari” intendendo con questa dizione alcune situazioni cliniche, non necessariamente poco frequenti nella pratica clinica, ma che richiedono un approccio terapeutico specifico. È importante sottolineare come per alcune situazioni cliniche discusse nel capitolo ci siano attualmente pochi dati disponibili in letteratura, infatti, a causa della loro bassa frequenza non è possibile condurre studi randomizzati, dunque gli studi pubblicati riguardano casistiche limitate e spesso sono studi retrospettivi.

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti affette da neoplasie mesenchimali maligne della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?**
- 2. Nelle pazienti affette da tumori filloidi maligni della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia per ridurre la recidiva locale?**
- 3. Nelle pazienti affette da angiosarcoma della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?**
- 4. Nelle pazienti affette da sarcomi rari della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?**
- 5. In pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?**
- 6. In pazienti di età inferiore ai 40 anni affetti da carcinoma infiltrante della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?**
- 7. Nelle pazienti di età superiore ai 70 anni affette da carcinoma infiltrante della mammella tipo luminal A, in stadio precoce, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia conservativa e ormonoterapia, per ridurre la recidiva locale?**

8. Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella in corso di gravidanza, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?
9. Nelle pazienti affette da linfoma mammario è indicata la radioterapia dopo chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, per ridurre la recidiva locale?
10. Nelle pazienti affette da linfoma mammario indolente è indicata la radioterapia esclusiva rispetto alla sorveglianza, per ridurre la recidiva locale?

3.3.2 Neoplasie Mesenchimali

QUESITO CLINICO n. 1

Nelle pazienti affette da neoplasie mesenchimali maligne della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?

Per quanto riguarda la radioterapia postoperatoria, alcuni Autori suggeriscono un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia grazie all'impatto sulla recidiva locale, per cui ne suggeriscono l'uso, soprattutto in neoplasie di grosse dimensioni (superiori a 5 cm, di alto grado o con margini positivi o close.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti affette da neoplasie mesenchimali maligne della mammella, sottoposte a mastectomia, si può considerare un trattamento radiante adiuvante, soprattutto in neoplasie di grandi dimensioni (superiori a 5 cm, di alto grado o con margini positivi o close.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Molto Bassa**

Le neoplasie mesenchimali maligne rappresentano l'1% dei tumori maligni della mammella e sono descritte in tutte le fasce d'età, con un picco di incidenza tra la quarta e la quinta decade (1).

Dal punto di vista istologico le neoplasie connettivali maligne della mammella comprendono l'angiosarcoma (il sarcoma più frequente), il sarcoma stromale, il tumore filloide maligno (variante maligna del tumore filloide), il fibrosarcoma, il liposarcoma, il sarcoma osteogenico, il condrosarcoma, il leiomiomasarcoma, l'istiocitoma fibroso maligno, il rabdomiosarcoma (2).

I fattori di rischio per le neoplasie mesenchimali sono ad oggi in buona parte sconosciuti, anche se alcuni Autori hanno suggerito un'associazione fra l'angiosarcoma e un precedente trattamento radiante in sede toracica, ma anche il linfedema cronico del braccio o della mammella sembrerebbe essere fattore di rischio (3). Inoltre sembra esservi un'associazione fra l'insorgenza di sarcomi e la neurofibromatosi o la sindrome di Li-Fraumeni. L'angiosarcoma può essere indotto dall'esposizione cronica al cancerogeno chimico cloruro di vinile (4)

La mancanza di studi clinici prospettici controllati rende difficoltoso codificarne l'iter diagnostico-terapeutico, che è supportato da dati desunti da osservazioni retrospettive. La diagnosi è molto spesso occasionale dopo escissione di una tumefazione con caratteristiche cliniche talora benigne.

Al riscontro di neoformazione clinicamente sospetta per sarcoma mammario è raccomandata l'effettuazione di una core-biopsy per la diagnosi istologica preoperatoria (1).

Mammografia, ecografia e RM spesso non evidenziano quadri patognomonicamente specifici (5).

I sarcomi primitivi della mammella possono metastatizzare a livello del polmone, del fegato e delle ossa, meno frequentemente al sistema nervoso centrale, alla cute e ai tessuti sottocutanei.

La stadiazione della malattia prevede quindi TC del torace e dell'addome con mezzo di contrasto, scintigrafia ossea e, in casi selezionati, PET-TC (6).

La classificazione di queste neoplasie segue i criteri dell'American Joint Committee of Cancer (7).

In alcuni studi le dimensioni del tumore e il grado risultano essere i principali fattori prognostici, che si affiancano ad altri quali il pleomorfismo cellulare, il numero di mitosi, l'atipia stromale e lo status dei margini (8).

Per la rarità della patologia e la complessità del suo trattamento non si può prescindere da una discussione multidisciplinare dei singoli casi (1) e si suggerisce l'eventuale condivisione terapeutica

con centri di riferimento. Considerata l'eterogeneità dei comportamenti biologici di queste neoplasie, si rende necessario distinguere l'approccio terapeutico in base alle diverse istologie.

La terapia primaria è la chirurgia e l'intervento di scelta è rappresentato dalla mastectomia totale, tranne nei casi in cui la neoplasia presenti dimensioni limitate ed un intervento conservativo permetta di asportare una adeguata porzione di tessuto mammario sano circostante il tumore.

L'intervento chirurgico non prevede la dissezione linfonodale ascellare in quanto i sarcomi tendono a diffondere per via ematogena e non per via linfatica, per cui non si osservano frequentemente metastasi linfoghiandolari. La linfadenectomia ascellare può trovare indicazione solo nel caso di rarissime forme tumorali miste (carcinosarcomi).

Il vantaggio terapeutico dell'aggiunta alla chirurgia di terapie adiuvanti (chemioterapia, radioterapia) nelle neoplasie mesenchimali della mammella è controverso. Quando utilizzata (ad esempio in casi di neoplasia di alto grado o di dimensioni superiori a 5 cm), la chemioterapia più frequentemente comprende antracicline, ifosfamide e mesna in analogia agli altri sarcomi delle parti molli.

Per quanto riguarda la radioterapia postoperatoria, alcuni Autori suggeriscono un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia grazie all'impatto sulla recidiva locale, per cui ne suggeriscono l'uso, soprattutto in neoplasie di grosse dimensioni (superiori a 5 cm) o di alto grado. (9, 10)

Di seguito vengono trattate le neoplasie mesenchimali con un maggior impatto nella pratica clinica.

3.3.2.1 Tumore Filloide

QUESITO CLINICO n. 2

Nelle pazienti affette da tumori filloidi maligni della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia per ridurre la recidiva locale?

Nel caso di tumori filloidi maligni, l'esecuzione di una radioterapia adiuvante consente di ridurre le

recidive locali sia nel caso di chirurgia conservativa che di mastectomia. Tuttavia, ciò non si traduce, secondo la maggior parte degli studi, in un aumento di sopravvivenza globale né cancro-specifica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti affette da tumore filloide maligno il trattamento radiante adiuvante può essere considerato in virtù della riduzione di incidenza di recidiva locale.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Molto Bassa

I tumori filloidi costituiscono una rara entità nell'ambito delle neoplasie mammarie primitive, con un'incidenza dello 0.3-1% secondo le varie casistiche. Precedentemente il tumore filloide veniva denominato anche cistosarcoma filloide, termine obsoleto e non aderente al comportamento della neoplasia solitamente benigna (35-64%) e con scarsa tendenza alla metastatizzazione a distanza (11, 12).

Il tumore filloide è nettamente più frequente nel genere femminile e in particolare in donne di etnia latino-americana e soprattutto asiatiche: nel maschio compare raramente ed è solitamente associato a ginecomastia, tanto da suggerire un possibile ruolo ormonale nella patogenesi neoplastica (13).

La neoplasia si presenta clinicamente sotto forma di massa palpabile, talvolta a rapida crescita, con un diametro medio intorno ai 4-7 cm (anche se si possono raggiungere diverse decine di centimetri); l'età alla diagnosi è prevalentemente fra i 40 e 50 anni. Seppur spesso palpabili alla presentazione, i linfonodi ascellari sono nella quasi totalità dei casi esenti da infiltrazione neoplastica (14).

I tumori filloidi presentano istologicamente una doppia componente cellulare: stromale ed epiteliale, con un vivace pattern di accrescimento intracanicolare e una proliferazione dello stroma protrudente in ampi spazi simil-cistici. In alcuni casi è evidente una densa crescita stromale periduttale associata a dotti non dilatati o compressi (tumore stromale periduttale). Lo stroma è solitamente di tipo fibroso, mixoide e frequentemente eterogeneo per cellularità, matrice e densità epiteliale (12).

In accordo alle raccomandazioni WHO, i tumori filloidi si distinguono in benigni, borderline e maligni. I primi, come già asserito, costituiscono la maggior parte, mentre le forme borderline e maligne si attestano, rispettivamente al 15-20% e 10-20% circa. La definizione del grado di malignità si basa su aspetti istologici prevalentemente inerenti le caratteristiche della componente stromale (presenza, crescita e cellularità), la presenza di atipia cellulare, l'attività mitotica. La presenza di caratteristiche di infiltrazione e la presenza di cellule eterologhe; la necrosi appare costituire un fattore prognostico sfavorevole (11, 12, 15, Tab. 1.)

Il grading della lesione deve essere determinato su ampi campionamenti di tessuto: difficilmente infatti, con la sola citologia e/o biopsia, si ottengono risultati attendibili (16). La presenza di grading elevato non costituisce obbligatoriamente un fattore prognostico sfavorevole anche se è vero che nei tumori filloidi maligni di alto grado, si osserva un potenziale metastatico nettamente superiore rispetto a quello dei filloidi benigni e borderline.

Le metastasi a distanza sono essenzialmente composte da cellule stromali (spindle cells) che si localizzano prevalentemente al polmone e meno frequentemente allo scheletro e altri organi (17).

La terapia del tumore filloide è rappresentata dalla chirurgia. Nel passato essa consisteva prevalentemente nella mastectomia. L'intervento demolitivo, tuttavia, non mostra benefici in termini di aumento di sopravvivenza e proprio per tale motivo, oggi, l'approccio conservativo è quello di prima scelta anche nel caso dei tumori filloidi istologicamente più aggressivi (18). La mastectomia viene utilizzata, pertanto, solo dove le dimensioni della massa non consentono di ottenere margini di escissione adeguati o un buon risultato cosmetico.

In passato, era opinione comune che i margini di escissione dovessero essere ampi, ovvero maggiori o uguali a un centimetro. Recentemente invece, soprattutto nelle forme benigne o borderline, si è visto come anche in presenza di margini anche fino a 1 mm, l'insorgenza di recidiva locale sia bassa (19). E' comunque da sottolineare come in caso di margini francamente positivi la ricaduta sia relativamente più elevata: un attento follow-up o un ri-allargamento, soprattutto nelle forme istologicamente più aggressive costituisce l'approccio più adeguato.

Vista la rarità della neoplasia, i dati relativi alle terapie adiuvanti derivano da studi con casistiche limitate e di tipo prevalentemente retrospettivo: anche la radioterapia ha quindi un ruolo controverso e il suo utilizzo, malgrado l'assenza di dati certi, viene richiesto soprattutto nel trattamento di neoplasie maligne in fase postoperatoria dove mostrerebbe una ridotta percentuale di recidive locali: ciò non si traduce però, nella maggior parte degli studi, in un aumento della sopravvivenza.

Nel caso delle neoplasie benigne, invece, il trattamento radiante non ha alcuna indicazione.

L'uso di terapia ormonale o di chemioterapia non è suggerito da alcuno studio: l'applicazione di terapie sistemiche quindi deve essere valutata pertanto caso per caso e non costituisce, attualmente, un'opzione terapeutica standard (20).

Tabella 1

Caratteristiche	Filloide benigno	Filloide borderline	Filloide maligno
Cellularità stromale	Bassa, non uniforme/diffusa	Moderata, non uniforme/diffusa	Marcata, diffusa
Attività mitotica	0-4/ 10 HPF	5-9/ 10 HPF	10/ 10 HPF
Atipia stromale	Bassa o assente	Bassa-moderata, focale	Marcata, diffusa
Crescita stromale	assente	Assente o solo focale	diffusa
Margini tumorali	Ben definiti, non infiltranti	Ben definiti o solo focalmente infiltranti	infiltranti
Presenza di differenziazione eterologa	Assente	Assente	presente

3.3.2.2 Angiosarcoma e altri Sarcomi

QUESITO CLINICO n. 3

Nelle pazienti affette da angiosarcoma della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?

Data la possibilità di recidiva locale e sistemica, la radioterapia postmastectomia e la chemioterapia adiuvante (con schemi contenenti derivati antraciclinici, ifosfamide, gemcitabina e taxani), sono suggerite da alcuni autori, particolarmente nelle situazioni ad alto rischio quali malattia multifocale, chirurgia marginale, coinvolgimento della cute e/o della parete toracica e/o presenza di linfonodi metastatici. I dati principali a favore della radioterapia adiuvante riguardano una diminuzione delle

recidive di malattia, anche se non esistono dati conclusivi sulla sopravvivenza in relazione al numero limitato di casi valutabili.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti affette da angiosarcoma della mammella, sottoposte a mastectomia, si può considerare un trattamento radiante adiuvante, soprattutto in presenza di fattori di rischio (malattia multifocale, chirurgia marginale, coinvolgimento della cute e della parete toracica e/o presenza di linfonodi metastatici).	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Molto Bassa

L'angiosarcoma è il sarcoma più frequente tra i sarcomi della mammella: si possono distinguere angiosarcomi primitivi e secondari, questi ultimi insorgono in genere dopo un trattamento radiante e per tale motivo verranno trattati nel capitolo 3.4 (*paragrafo 3.4.2.7*). In questo paragrafo verrà considerata, dunque, solo la forma primitiva. L'angiosarcoma primitivo della mammella è una neoplasia maligna estremamente rara (0.05 % dei tumori mammari) ad insorgenza sporadica nella fascia di età più frequentemente compresa tra i 30-40 anni (21, 22).

La neoplasia si presenta generalmente come una voluminosa massa palpabile in rapido accrescimento, a limiti non definiti, di colorito rosso-bluastro, coerentemente con la natura vascolare della lesione; sono talvolta apprezzabili noduli superficiali (22, 23).

L'aspetto mammografico è aspecifico e in circa un terzo dei casi la mammografia non è risolutiva, l'ecografia documenta diffuse aree ipo-iperecogene, ipervascolarizzate, mentre la risonanza magnetica sembra essere la modalità di imaging migliore per la caratterizzazione di queste lesioni (24).

L'angiosarcoma è il sarcoma mammario a prognosi più sfavorevole (25); spesso la malattia si presenta in forma localmente avanzata con disseminazione sistemica già alla diagnosi, rendendo difficoltosa la chirurgia e l'intera strategia terapeutica.

Le sedi di metastatizzazione a distanza sono rappresentate da polmone, scheletro e fegato. Più raramente sono osservate localizzazioni secondarie alla mammella controlaterale, alla cute, al sistema nervoso centrale. I fattori prognostici ritenuti più importanti sono le dimensioni (> 4 cm) e il grado di differenziazione elevato (22), anche se quest'ultimo non è stato confermato in tutte le casistiche(26).

Per quanto riguarda la strategia terapeutica, la chirurgia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento di queste neoplasie (27) l'intervento generalmente indicato è la mastectomia semplice, mentre la mastectomia radicale viene riservata ai casi con coinvolgimento della fascia e dei muscoli pettorali (27). La chirurgia conservativa non dovrebbe essere il trattamento di scelta, potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati, per lesioni piccole e sempre seguita da un trattamento radiante adiuvante (22,27). La dissezione linfonodale o la biopsia del linfonodo sentinella non devono essere effettuate di routine ma possono essere considerate nelle situazioni con malattia più avanzata, per la maggiore tendenza alla diffusione linfonodale rispetto alle altre neoplasie mesenchimali (27).

I dati principali a favore della radioterapia adiuvante riguardano una diminuzione delle recidive di malattia, anche in assenza di dati conclusivi sulla sopravvivenza per numero limitato di casi (22,27,28).

Trattamenti individualizzati chemio-radioterapici preoperatori possono essere proposti, dopo valutazione multidisciplinare, in neoplasie ulcerate o estesamente infiltranti che non consentano un immediato approccio chirurgico.

QUESITO CLINICO n. 4

Nelle pazienti affette da sarcomi rari della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?

Non c'è unanime consenso nel definire il trattamento ottimale, anche se la chirurgia radicale senza dissezione ascellare è considerata il trattamento standard. Interventi conservativi potrebbero essere

riservati a neoplasie di piccole dimensioni, a basso grado, resecabili con margini di resezione negativi (27, 29). La radioterapia può migliorare il controllo locale per neoplasie voluminose, ad alto grado e per i pochi casi selezionati operati conservativamente (27).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Nelle pazienti affette da sarcomi rari della mammella, sottoposte a chirurgia, si può considerare un trattamento radiante, soprattutto nelle situazioni ad alto rischio (malattia multifocale, chirurgia marginale, coinvolgimento della cute e della parete toracica e/o presenza di linfonodi metastatici).	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Bassa

La prognosi dei sarcomi mammari (liposarcomi, leiomiomasarcomi, fibrosarcomi, rabdomiosarcomi, e altri rari istotipi) non differisce da quella di analoghe neoplasie insorte in altri distretti corporei, con sopravvivenza globale a 5 anni del 50-66%. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni varia dal 33% al 52% con riscontro della maggior parte delle ricadute entro i primi 15 mesi (21).

La dimensione della neoplasia e il grading istologico sono fattori prognostici importanti, utili anche ai fini del programma terapeutico (27,29).

Non vi è unanime consenso neppure sul ruolo della chemioterapia e sul suo impatto sulla sopravvivenza (27); il trattamento sistemico potrebbe essere pertanto proposto, analogamente ai casi di sarcomi riscontrati in altri distretti corporei, alle pazienti con neoplasie di dimensioni maggiori a 5 cm e/o ad alto grado (30). I farmaci ritenuti più attivi sono la doxorubicina e l'ifosfamide (21).

3.3.3 Carcinoma della Mammella Maschile

QUESITO CLINICO n. 5

In pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?

La RT post-operatoria va effettuata nei pochi casi sottoposti a chirurgia conservativa e, dopo mastectomia, nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale. Le indicazioni alla RT, le tecniche di trattamento e le dosi consigliate sono analoghe a quelle per la patologia femminile (*vedi capitoli 3.1, 4.1 e 4.2*).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	La radioterapia dopo chirurgia nel carcinoma mammario maschile dovrebbe essere indicata nei casi ad alto rischio di ricaduta loco-regionale.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Il carcinoma mammario maschile rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella. (31,32) e si osserva prevalentemente in pazienti di età media compresa tra i 60-65 anni (33). L'eziologia è controversa e multifattoriale: alterato metabolismo ormonale con aumento del tasso estrogenico, patologie del testicolo, sindrome di Klinefelter, cirrosi epatica, obesità, assunzione esogena di estrogeni, ginecomastia, pregresso trattamento radiante su volumi toracici, esposizioni occupazionali, familiarità (31). Le mutazioni *BRCA2* sono più frequentemente associate con il carcinoma della mammella maschile, ma sono state descritte anche mutazioni di altri geni quali *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PMS2* e *FANCL*. Pertanto i pazienti maschi affetti da carcinoma della mammella dovrebbero essere indirizzati ad un servizio di counselling genetico, particolarmente se in famiglia sono presenti altri soggetti affetti da neoplasie della mammella e dell'ovaio (32,34).

L'istologia più frequente è quella duttale infiltrante, l'incidenza del carcinoma papillare è più elevata che nella donna, mentre il carcinoma lobulare è raro (31,35). La neoplasia è frequentemente ormono-responsiva (31-33).

La maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi una massa centrale, non dolente, fissa con possibile interessamento ed ulcerazione del capezzolo (32). Le procedure diagnostiche sono le stesse utilizzate per le neoplasie femminili (31).

I dati relativi al trattamento non sono desumibili da studi randomizzati, bensì da valutazioni retrospettive, vista la rarità della patologia. Se la neoplasia è operabile, l'intervento di elezione è la mastectomia, poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroareolare, con eventuale interessamento del capezzolo, rendono difficoltosa se non impossibile la chirurgia conservativa (31,32).

La biopsia del linfonodo sentinella viene considerata una procedura fattibile ed accurata, pertanto la valutazione di interessamento linfonodale ascellare può essere limitata alla sola biopsia del linfonodo sentinella (31).

La radioterapia post-operatoria va effettuata (nei rari casi sottoposti a chirurgia conservativa mentre, dopo mastectomia, modificata o semplice, solo nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale (36). Le indicazioni alla radioterapia, le tecniche di trattamento e le dosi consigliate sono analoghe a quelle per la patologia femminile (*vedi capitoli 3.1, 4.1 e 4.2*).

Il trattamento sistemico viene consigliato in base alla presenza di fattori di rischio e le indicazioni sono le stesse del tumore femminile. Poiché il 90% dei tumori esprime recettori ormonali, il tamoxifene rappresenta la terapia adiuvante standard. In studi retrospettivi (37,38) l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi è stato associato a una riduzione della sopravvivenza globale rispetto all'utilizzo del tamoxifene in pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma della mammella. Secondo gli autori di questi studi, l'inefficace soppressione del livello di estrogeni da parte degli inibitori dell'aromatasi può essere spiegata perché negli uomini, l'80% dell'estrogeno è prodotto a livello periferico dall'aromatasi, ma il 20% direttamente a livello del testicolo. Inoltre, il trattamento con questi farmaci determina un aumento di FSH e testosterone, che comporta un incremento dell'attività dell'aromatasi.

Sebbene la risposta alle terapie, stadio per stadio, sia sovrapponibile a quanto rilevato nella popolazione femminile, sono riscontrabili in letteratura dati contrastanti per ciò che concerne la sopravvivenza: secondo alcuni autori si osserva un'evoluzione meno favorevole dei tumori maschili, correlabile principalmente alla diagnosi più tardiva ed in età più avanzata (39); viceversa,

secondo altri autori, malgrado una diagnosi più tardiva con forme avanzate nella popolazione maschile si registra un minor rischio di morte (40).

3.3.4 Carcinoma Mammario nella Donna Giovane

Il trattamento del carcinoma mammario in queste pazienti non differisce significativamente da quello proposto come standard. E' necessario tuttavia tenere conto di alcune caratteristiche istologiche e cliniche che possono aggravare la prognosi di questa condizione.

QUESITO CLINICO n. 6

In pazienti di età inferiore ai 40 anni affette da carcinoma infiltrante, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?

Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella di età inferiore ai 40 anni, sottoposte a chirurgia (conservativa), il trattamento radiante adiuvante dovrebbe essere sempre considerato poiché la radioterapia postoperatoria riduce la recidiva locale e aumenta la sopravvivenza globale.

Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella di età inferiore ai 40 anni, sottoposte a mastectomia radicale, il trattamento radiante adiuvante può essere considerato poiché la radioterapia postoperatoria riduce la recidiva locale e aumenta la sopravvivenza globale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella di età inferiore ai 40 anni, sottoposte a chirurgia conservativa, il trattamento radiante adiuvante dovrebbe essere sempre considerato poiché la radioterapia postoperatoria riduce la recidiva locale e aumenta la sopravvivenza globale.	Positiva forte
QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta		
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella di età inferiore ai 40 anni, sottoposte a mastectomia, il trattamento radiante adiuvante può essere considerato poiché la radioterapia postoperatoria riduce la recidiva locale e aumenta la sopravvivenza globale.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

Il 6%-7% dei nuovi casi diagnosticati di tumore alla mammella si presenta in donne di età inferiore ai 40 anni e ne costituisce una delle principali cause di morte (41).

Le donne < 40 anni non sono inserite in programmi di screening organizzato: solo nei casi in cui sia nota l'elevata familiarità, viene loro proposto, in modo differenziato sul territorio nazionale, l'adesione a percorsi dedicati. Pertanto la diagnosi di neoplasia, sia in situ che infiltrante, viene generalmente posta per il riscontro di un reperto clinico più o meno occasionale (42).

A causa della maggiore densità del parenchima ghiandolare, lo studio con mammografia è gravato da minore sensibilità e può essere integrato con ecografia mammaria (43). La tomosintesi può migliorare la specificità e sensibilità dello studio mammografico anche in caso di aumentata densità mammaria come nelle giovani donne (44). Alcuni autori statunitensi consigliano l'utilizzo della risonanza magnetica di screening in condizioni di rischio comunque superiore a quello medio (45), ma, in assenza di rischio realmente elevato, tale indicazione è da considerarsi perlomeno controversa (46).

E' noto che tra i fattori di rischio di recidiva per neoplasia mammaria, quello con maggior impatto prognostico negativo è l'età inferiore a 40 anni.

Le giovani donne con tumore della mammella hanno maggior rischio di avere una mutazione *BRCA1* o *BRCA2*, pertanto nella fase iniziale della diagnosi dovrebbe essere preso in considerazione il counselling genetico (47).

Nelle pazienti giovani, oltre al frequente riscontro di grading istologico elevato, presenza di invasione vascolare, elevati valori di Ki67, positività di HER2, recettori ormonali non espressi e familiarità, impatta negativamente sulla prognosi anche la giovane età alla diagnosi (48).

Nonostante nelle donne giovani sia stato documentato un maggior rischio di recidiva locale e una maggiore incidenza di fenotipi aggressivi, non è dimostrato che l'intervento di mastectomia rispetto alla chirurgia conservativa conferisca un vantaggio in termini di sopravvivenza, né la mastectomia profilattica controlaterale sembrerebbe incidere favorevolmente sulla sopravvivenza (49).

Per consentire la preservazione dell'integrità corporea, le neoplasie invasive in fase iniziale sono trattate preferibilmente con chirurgia conservativa, seguita da radioterapia postoperatoria. Per l'elevato rischio di recidiva locale (11-15%), che sembrerebbe anche correlata ad un minor intervallo libero da metastasi, è necessaria la radicalità chirurgica e margini negativi (50).

Il trattamento radiante delle neoplasie mammarie nelle pazienti giovani necessita di ottimizzazione di volumi e dosi, a causa della maggiore aggressività delle neoplasie in questa fascia di età, sebbene il trattamento radioterapico postoperatorio ipofrazionato dopo chirurgia conservativa sembrerebbe essere efficace almeno quanto il frazionamento convenzionale in termini di riduzione della recidiva loco-regionale anche nelle pazienti di età inferiore 50 anni (51) (*vedi capitolo 4.1*). Le donne giovani beneficiano del boost su letto operatorio, in maniera particolare quando la neoplasia infiltrante è associato al carcinoma in situ (52) (*vedi capitoli 3.1*), mentre non vi sono dati a sufficienza a supporto dell'irradiazione parziale (53) (*vedi capitolo 4.4*).

In caso di mastectomia, le indicazioni alla radioterapia postoperatoria e i volumi di trattamento non differiscono da quelle per le pazienti di altre fasce d'età (*vedi capitoli 3.1 e 4.2*), sebbene sia opportuno considerare che i fattori biologici sfavorevoli e la giovane età possano definire

l'opportunità di un trattamento radiante, anche in presenza di un numero di linfonodi ascellari positivi inferiore a 4 (54) o, secondo alcuni autori, addirittura in caso di linfonodi negativi (55) (*vedi capitoli 3.1 e 4.3*).

Nei casi trattati con chemioterapia neoadiuvante, le indicazioni e i volumi d'irradiazione dovrebbero tenere conto sia dello stadio pre-trattamento che dello stadio patologico. La chemioterapia neoadiuvante migliora in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale in donne giovani, soprattutto in caso di risposta patologica completa (56) (*vedi capitolo 3.1*).

Anche il carcinoma duttale in situ presenta spesso, in questa fascia di età, fattori prognostici sfavorevoli; si rende, pertanto, necessaria una maggiore accuratezza nel candidare le pazienti al trattamento conservativo (certezza di margini negativi, piccole dimensioni, assenza di comedo-necrosi). Le pazienti giovani con carcinoma duttale in situ operabili conservativamente devono ricevere radioterapia adiuvante. Pur in assenza di studi randomizzati relativi al carcinoma in situ in giovane età, alcuni Autori ritengono consigliabile il boost del letto tumorale per un miglior controllo locale (57) (*vedi capitolo 3.2*). Le decisioni terapeutiche e la scelta della terapia sistemica e loco-regionale dovrebbero essere guidate dalla biologia, dallo stadio e dal sottotipo, indipendentemente dalla giovane età, in tutte le fasi della malattia.

3.3.5 Carcinoma Mammario nella Donna Anziana

QUESITO CLINICO n. 7

Nelle pazienti di età superiore ai 70 anni affette da carcinoma infiltrante della mammella tipo luminal A, in stadio precoce, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia conservativa e ormonoterapia, per ridurre la recidiva locale?

In base ai dati disponibili in letteratura, in pazienti selezionate ed adeguatamente informate, con età 70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo ≤ 2 cm cN0, ER-positivo, che ricevono ormonoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata un'opzione proponibile

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con età < 70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo < 2cm cN0, Luminal A, che ricevono ormonoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata comunque un'opzione proponibile. Le pazienti devono essere, tuttavia, attentamente selezionate dal team multidisciplinare ed adeguatamente informate.	Positività debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti con età < 70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo < 2cm cN0, Luminal A, che non ricevono ormonoterapia adiuvante, la radioterapia può essere considerata comunque un'opzione proponibile. Le pazienti devono essere, tuttavia, attentamente selezionate dal team multidisciplinare ed adeguatamente informate.	Positività debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Molto Bassa**

Nei paesi industrializzati l'incidenza di tumori mammari e l'aspettativa di vita delle donne sono in continuo aumento (58). Circa la metà dei tumori mammari si manifesta in donne di età superiore a 65 anni, tuttavia ancora oggi non esistono raccomandazioni specifiche per il trattamento delle neoplasie della mammella nelle pazienti anziane (definite, pur in assenza di un consenso unanime, come pazienti di età superiore a 65 anni) (58, 59). E' da segnalare come recentemente la Società italiana di Gerontologia e geriatria (SIGG) abbia proposto di definire come "anziani" solo i soggetti di età superiore a 75. (<https://www.sigg.it/news-geriatria/quando-si-diventa-anziani>).

Questa mancanza di evidenze deriva principalmente dal fatto che mancano dati riguardanti in modo specifico pazienti anziane e dal fatto che negli studi randomizzati non sono state arruolate pazienti di età avanzata. I dati epidemiologici suggeriscono che nelle pazienti anziane siano più frequenti neoplasie che presentano fattori biologici favorevoli (60), ma che allo stesso tempo la diagnosi sia più tardiva a causa della loro esclusione dai programmi di screening (che in Italia, sono in corso di estensione fino a 64 anni di età). La diagnosi in stadio più avanzato rispetto alle pazienti giovani ed il fatto che le pazienti ricevano frequentemente trattamenti meno aggressivi può giustificare una minore riduzione della mortalità cancro-specifica (61-63)

L'approccio terapeutico è per le forme tecnicamente operabili, come nelle altre fasce di età, in prima istanza di tipo chirurgico, se non esistono controindicazioni assolute all'anestesia generale, alla sedazione profonda o all'anestesia locale. Le indicazioni al trattamento conservativo e demolitivo sono sovrapponibili a quelle delle pazienti più giovani, ma devono tener conto della successiva fattibilità di un trattamento radioterapico adiuvante (pazienti disabili o portatrici di importante comorbidità) (64).

In base ai risultati dello studio randomizzato di fase II IBCSG 23-01 (65), che ha dimostrato che evitare la linfadenectomia ascellare determina una migliore qualità di vita (particolarmente importante per le pazienti anziane) senza effetti negativi sulla sopravvivenza libera da malattia, non ci sono indicazioni alla dissezione ascellare in caso di linfonodo sentinella con micrometastasi. Anche i risultati di una metanalisi che ha incluso donne con età >70 anni, affette da carcinoma mammario in stadio iniziale (T1-2 N0), randomizzate ad effettuare o meno chirurgia ascellare con biopsia del linfonodo sentinella, "sampling linfonodale" o dissezione ascellare, hanno dimostrato che la sopravvivenza globale e cancro-relata nelle pazienti che non ricevevano chirurgia ascellare era sovrapponibile a quelle sottoposte a chirurgia, tuttavia la dissezione riduceva il tasso di recidiva ascellare (66). La scelta della terapia sistemica deve essere basata sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni generali e co-morbidità della paziente (67). Per le modalità e somministrazione della terapia sistemica si rimanda al capitolo 2.

In base ai risultati dello studio dell'EORTC (68), nelle pazienti di età > 60 anni si può omettere il

boost su letto operatorio, che deve essere riservato solo alle pazienti ad alto rischio (69). E' preferibile adottare schemi ipofrazionati o, qualora le caratteristiche della neoplasia lo consentano (neoplasia a basso rischio), effettuare una irradiazione parziale della mammella (*vedi capitoli 4.1 e 4.4*).

Infine, un argomento molto dibattuto è la possibilità di omettere, in gruppi selezionati di pazienti anziane, la radioterapia adiuvante dopo chirurgia conservativa.

Lo studio multicentrico PRIME II (70) ha arruolato 1326 donne con età superiore a 65 anni, sottoposte a chirurgia conservativa, pT1-T2 pN0 pM0, grading G1-2, variante Luminal A, margini >1mm e le ha randomizzate a ricevere radio-ormonoterapia (RT-OT) o solo ormonoterapia (OT) adiuvante. In queste selezionate pazienti il tasso di recidiva ipsilaterale (endpoint primario) a 5 anni è stato del 1.3% (95% CI 0,2–2,3; n=5) dopo RT e 4,1% senza RT (p=0,0002) con HR di 5,19 (95% CI 1,99–13,52) (livello di evidenza SIGN1+).

La sopravvivenza libera da malattia per recidiva loco-regionale (LRFS) a 5 anni è stata del 97.6% nel braccio RT-OT e del 94.5% nelle donne di quello solo OT. Il rischio di recidiva locoregionale a 10 anni aumenta del 7% nelle pazienti che non hanno ricevuto RT (2% RT-OT vs 9% OT). La sopravvivenza globale a 5 anni (OS) è sovrapponibile tra i due gruppi (95% RT-OT vs 93.9% OT), e non è stata ritrovata alcuna differenza nel tasso di recidiva alla mammella controlaterale, di metastasi a distanza o di insorgenza di nuovi tumori.

Nello studio CALGB 9343 (71) sono state randomizzate donne con età superiore a 70 anni con tumore in stadio I ed estrogeni positivi, a ricevere OT o RT-OT. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale di malattia a 10 anni di follow-up (90% OT vs 98% RT-OT). Infine una recente metanalisi (72) ha confermato come l'omissione della radioterapia in pazienti di età > 70 anni con neoplasie in stadio iniziale sottoposte a terapia con tamoxifene comporti uno svantaggio in termini di recidiva locale e locoregionale, ma non in termini di sopravvivenza globale.

In conclusione, in base ai dati disponibili in letteratura, si potrebbe individuare una classe di pazienti a basso rischio nelle quali omettere la radioterapia adiuvante. In ogni caso le scelte terapeutiche riguardanti le pazienti anziane andrebbero non solo discusse in ambito multidisciplinare, ma dovrebbe essere fatta anche un'attenta valutazione delle condizioni cliniche della paziente comprensiva di una valutazione geriatrica. Infine la paziente deve essere adeguatamente informata riguardo ai rischi e benefici dell'eventuale omissione del trattamento radiante.

3.3.6 Carcinoma Mammario e Gravidanza

QUESITO CLINICO n. 8

Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella in corso di gravidanza, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?

Il trattamento radiante adiuvante non deve essere somministrato durante la gravidanza: si stima infatti che alla dose terapeutica di 50 Gy il feto riceva dai 0,039 ai 0,15 Gy nel primo trimestre fino a 2 Gy verso la fine della gravidanza, periodo in cui l'utero risale anatomicamente al di sotto del diaframma. Queste dosi sono pericolose per il feto, anche nel terzo trimestre; l'uso di adeguate schermature può ridurre la dose di circa il 50%, ma i valori raggiunti sono ancora considerati a rischio

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella in corso di gravidanza, sottoposte a chirurgia conservativa, il trattamento radiante adiuvante non deve essere somministrato durante la gravidanza.	Negativa forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Molto Bassa

La diagnosi di carcinoma della mammella durante la gravidanza rappresenta un evento raro, di profondo impatto psicologico sulla vita della paziente, della sua famiglia, del medico e comporta anche risvolti di tipo etico e professionale.

Il tumore della mammella è la più comune neoplasia nelle donne in gravidanza, con 1 caso su 3.000 donne circa. La maggior parte dei casi è diagnosticata dopo il parto. Le pazienti hanno un'età media compresa tra 32 anni e 38 anni (73-75).

L'insorgenza del carcinoma mammario durante la gravidanza non è associata a specifici fattori di rischio; i fattori ambientali sembrano essere simili a quelli della popolazione generale (73, 74, 76), fra i fattori genetici va menzionato che circa il 33% delle pazienti ventenni e il 22% delle trentenni presentano mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 (77).

La neoplasia si presenta come un nodulo non dolente che può essere sottostimato per i fisiologici cambiamenti ai quali va incontro il parenchima mammario (ipertrofia e congestione) e ciò può determinare un ritardo nella diagnosi (73-75,78). Generalmente la malattia si presenta in fase avanzata e con caratteristiche biologiche di elevata aggressività (79).

Per quanto concerne la diagnosi strumentale, l'ecografia, per la sua alta sensibilità e specificità (che si attestano intorno al 100%), specie nelle pazienti più giovani, è l'esame standard da utilizzare nelle donne in gravidanza con sospetta neoplasia mammaria. Alla luce del fatto che con la mammografia sono stati documentati fino al 25% di falsi negativi, in questo setting tale esame può essere eseguito ad integrazione, in caso di sospetta multifocalità, utilizzando un'adeguata schermatura addominale con riduzione della dose assorbita da parte del feto a circa 0.004 Gy, considerata ancora una dose di relativa sicurezza (80).

La risonanza magnetica della mammella può essere presa in considerazione nel primo trimestre solo in casi selezionati, in quanto i mezzi di contrasto a base di gadolinio sono in grado di oltrepassare la barriera placentare con conseguente potenziale tossicità fetale (81). L'accertamento biotico riveste un ruolo fondamentale nell'iter diagnostico. Il prelievo deve giungere all'anatomo-patologo opportunamente integrato con l'informazione dello stato della paziente per una corretta interpretazione del quadro istologico e delle modifiche fisiologiche correlate con la gravidanza (82). Dal punto di vista istologico e immunoistochimico, si riscontra più frequentemente il carcinoma duttale infiltrante di alto grado, con linfonodi positivi, recettori negativi, con positività di HER-2 (nel 30% dei casi), alto indice di proliferazione e mutazioni a carico di p53, dati che tuttavia secondo un'analisi caso-controllo aggiustata per età, sembrano essere correlati con l'età alla diagnosi più che con lo stato gestazionale. Solo le maggiori dimensioni e l'invasione linfovaskolare alla diagnosi sembrano essere più frequentemente riscontrate nelle donne in gravidanza (82).

Gli esami di stadiazione vengono richiesti in base all'estensione di malattia e all'eventuale sospetto di malattia metastatica. L'esposizione del feto alle radiazioni ionizzanti con dosi superiori a 0.1 Gy può causare nel primo trimestre malformazioni congenite, ritardo mentale e incrementare il rischio di cancerogenesi. In base a questi dati si ritiene di poter effettuare in sicurezza, oltre all'ecografia addominale anche la radiografia del torace, che, se correttamente eseguita, espone il feto ad una dose di 0.0001 Gy (82, 83). Per la diagnosi di metastasi ossee è controindicata la scintigrafia ossea, ma può essere presa in considerazione eventualmente la RM senza mezzo di contrasto (84).

Il trattamento proposto può variare in base all'aggressività del tumore e al rischio accettabile per la madre e per il nascituro.

Non ci sono studi randomizzati né metanalisi, data anche la rarità della condizione, cosa che influenza anche la qualità delle evidenze.

La chirurgia presenta anche in gravidanza un ruolo primario nell'iter terapeutico e, a seconda che la neoplasia sia diagnosticata all'inizio o alla fine del periodo gestazionale, la scelta può ricadere su un intervento di mastectomia radicale o di chirurgia conservativa, seguita da radioterapia dopo il parto (80).

Nonostante la biopsia del linfonodo sentinella sembrerebbe, dai pochi dati di letteratura disponibili, essere attuabile e sicura in considerazione della bassa dose di radiazioni al feto, (84,85), è tuttavia sconsigliata al di sotto delle trenta settimane di gestazione.

Sebbene con un tasso di affidabilità tra il 65 e il 90%, l'uso del colorante vitale (Patent Blue V) può sostituire in tutta sicurezza quello del radioisotopo (86).

Dalle esperienze della letteratura si evince che, a parte qualche limitazione, la chemioterapia possa essere effettuata durante la gravidanza e i dati a disposizione mostrano che gli schemi a base di antracicline possano essere utilizzati durante il secondo e il terzo trimestre, più limitati invece sono i dati di sicurezza nel primo trimestre.

La terapia ormonale, gli anticorpi monoclonali e la radioterapia devono essere utilizzate dopo il parto (73,76,83,84).

Per quanto riguarda la radioterapia, si stima che alla dose terapeutica di 50 Gy il feto riceva dai 0,039 ai 0,15 Gy nel primo trimestre fino a 2 Gy verso la fine della gravidanza, periodo in cui l'utero risale anatomicamente al di sotto del diaframma. Queste dosi sono comunque pericolose per il feto, anche nel terzo trimestre. L'uso di adeguate schermature può ridurre la dose di circa il 50%, ma i valori raggiunti sono ancora considerati a rischio (85).

3.3.6.1 Gravidanza in Pazienti trattate in precedenza per Neoplasia Mammaria

Solo il 10% delle donne trattate per neoplasia mammaria concepisce successivamente, con una frequenza quindi del 50% rispetto alla popolazione sana di analogo età.

La gravidanza non sembra influenzare negativamente la prognosi della pregressa neoplasia mammaria (76). Un recente studio fornisce anzi prove rassicuranti sulla sicurezza a lungo termine della gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro al seno, dimostrando che, dopo un follow-up mediano di 7,2 anni dopo la gravidanza, non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza libera da malattia né nella sopravvivenza globale tra pazienti in gravidanza e non in gravidanza con ER-positivo e che le pazienti ER-negativi nella coorte gravida avevano addirittura una OS migliore

(77). L'allattamento può essere reso problematico, per le alterazioni indotte dal precedente trattamento radiante.

A causa dell'effetto citotossico sulle cellule germinali dell'ovaio causato dai chemioterapici utilizzati nella terapia del tumore della mammella, non è infrequente l'insorgenza di un'insufficienza ovarica che è causa di una menopausa precoce. Per tale motivo è raccomandato che alle donne in premenopausa vengano fornite tutte le informazioni necessarie in merito all'eventuale preservazione della fertilità e alle più moderne tecniche di fecondazione assistita (78,79).

Il tasso di infertilità iatrogena da farmaci è strettamente dipendente dalla classe, dose e posologia dei farmaci chemioterapici utilizzati, dall'età della paziente e dalla sua condizione di fertilità precedente le cure oncologiche (77). Alcuni esperti ritengono di poter raccomandare l'uso degli analoghi dell'LhRH come metodo di conservazione della fertilità nelle giovani donne con cancro al seno, pur riconoscendone le limitazioni, le controversie e i potenziali rischi (77)

La stimolazione ovarica con alte dosi di estrogeni o con letrozolo e gonadotropine è ancora controversa: tuttavia l'uso dell'inibitore delle aromatasi e delle gonadotropine non ha documentato, dopo un followup superiore a 5 anni, un aumento del rischio di recidive né un peggioramento della sopravvivenza (81)

3.3.7 Linfoma Mammario

QUESITO CLINICO n. 9

Nelle pazienti affette da linfoma mammario è indicata la radioterapia dopo chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, per ridurre la recidiva locale?

Nelle pazienti affette da linfoma mammario, la radioterapia dopo chemioterapia va effettuata per aumentare il controllo di malattia. Nelle forme indolenti può essere utilizzata come trattamento esclusivo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
---------------------------------------	--------------------------------	--

A	Nelle pazienti affette da linfoma mammario, la radioterapia dovrebbe essere sempre considerata come terapia di consolidamento adiuvante alla chemioterapia	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

QUESITO CLINICO n. 10

Nelle pazienti affette da linfoma mammario indolente è indicata la radioterapia esclusiva rispetto alla sorveglianza, per ridurre la recidiva locale?

Nelle forme indolenti la radioterapia può essere utilizzata come trattamento esclusivo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle forme indolenti la radioterapia può essere utilizzata come trattamento esclusivo.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

Il linfoma mammario è una patologia estremamente rara: 2.2% di tutti i linfomi extranodali, con un'incidenza variabile dallo 0,04% allo 0,53% di tutte le neoplasie mammarie (87).

Il linfoma mammario in base ai criteri diagnostici definiti nel 1972 da Wiesman e Lao (88) e modificati da Hugh e collaboratori nel 1990 (89), viene classificato come: linfoma mammario

primitivo (*primary breast lymphoma*, PBL) se la mammella è la sede principale o unica di linfoma, come si verifica nella maggior parte dei casi, e linfoma mammario secondario (*secondary breast lymphoma*, SBL) se il linfoma si localizza in altri siti, pur interessando anche la mammella.

Il linfoma a localizzazione mammaria può essere definito “primitivo” se sono rispettati i seguenti parametri (88, 89): anamnesi negativa per precedente linfoma, stretto rapporto tra tessuto mammario e linfoma infiltrante, mammella sede di primitiva o principale manifestazione clinica della malattia, (anche se possono essere coinvolti contemporaneamente i linfonodi omolaterali).

Il PBL interessa quasi esclusivamente il sesso femminile (90) e la sua incidenza è aumentata negli ultimi anni specialmente nelle donne giovani (91). In una percentuale variabile tra il 4 e il 13% esiste un coinvolgimento della mammella controlaterale fin dalla diagnosi (90).

La maggior parte dei PBLs sono linfomi diffusi a grandi cellule B (*diffuse Large B cell lymphoma*, DLBCL), ma sono riportati anche altri sottotipi, sebbene rari, che includono i linfomi MALT (*mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma*, MALT), i linfomi follicolari, i linfomi di Burkitt, i linfomi a cellule T ed il linfoma di Hodgkin (90). Sono stati, inoltre, descritti casi di linfoma anaplastico a grandi cellule della mammella (*anaplastic-large cell lymphoma*, ALCL) in pazienti portatrici di protesi mammarie (92, 93); per tale motivo è stato recentemente consigliato dal Ministero Italiano della Salute un accurato monitoraggio dei nuovi casi (94).

Per quanto riguarda obiettività clinica la diagnosi differenziale tra PBL e carcinoma mammario non è facile dal momento che entrambi si presentano clinicamente come una massa palpabile non dolente (2); è dunque fondamentale la diagnosi istologica per la quale si può effettuare la biopsia escissionale, la *core needle biopsy* (CNB) oppure la *fine-needle aspiration cytology* (FNAC) (90, 95).

La stadiazione, fondamentale per escludere la presenza di localizzazioni extramammarie e per escludere che la lesione mammaria possa essere espressione locale di una malattia sistemica iniziata in altra sede (90), si basa sui criteri di Ann Arbor e prevede: mammografia, ecografia, PET, risonanza magnetica, biopsia osteo-midollare. I fattori individuati quali indice di peggior prognosi sono i seguenti: stadiazione Ann Arbor >IE; IPI > 2; elevati livelli sierici di LDH; dimensioni tumorali >4-5 cm (90).

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, il ruolo della chirurgia è limitato a fornire un'adeguata quantità di tessuto neoplastico per una corretta tipizzazione istologica e, pertanto vengono indicati, a seconda dei casi, gli interventi di tumorectomia e quadrantectomia, mentre la linfadenectomia ascellare non risulta di particolare utilità né ai fini di una corretta stadiazione, né ai fini terapeutici (90). Il trattamento principale è costituito dalla radioterapia e dalla terapia sistemica prevede schemi

terapeutici a base di antracicline e rituximab (90).

In considerazione della possibilità di recidiva a livello del sistema nervoso centrale, variabile dal 5 al 16% in base ai dati di letteratura, alcuni autori consigliano la profilassi con chemioterapia intratecale o radioterapia in pazienti affetti da DLBCL, in particolare se sono presenti fattori prognostici sfavorevoli (stadio IIE, International Prognostic Index (IPI) score >2, coinvolgimento bilaterale, o massa bulky con diametro > 5 cm), tuttavia i dati a riguardo sono controversi (90).

In conclusione la radioterapia riveste in genere un ruolo importante come terapia di consolidamento adiuvante alla chemioterapia permettendo di ottenere ottimi risultati in termini di controllo di malattia, mentre in alcuni casi può essere utilizzata come trattamento esclusivo nei linfomi nelle forme indolenti (96). Il volume da irradiare è costituito da tutta la ghiandola mammaria residua, mentre l'irradiazione parziale è riservata solo ai casi in cui il rischio di recidiva sia considerato molto basso (97). I linfonodi che non sono coinvolti dalla malattia non devono essere irradiati. In genere, quindi, viene effettuata una “*involved site radiation therapy*” (ISRT)

La dose viene somministrata con frazionamento convenzionale di 1,8 -2 Gy per frazione, per una dose totale somministrata variabile da un minimo di 24-30 Gy ad un massimo di 55 Gy in base all'aggressività della malattia, definita dall'istologia ed alla presenza di fattori prognostici negativi (96, 98).

Bibliografia

1. Lahat G, Lev D, Garstenhaber F, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1045-1051.
2. Lim SZ, Ong KW, Tan BK, et al. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J Clin Pathol*. 2016 May;69(5):373-81.
3. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *Oncologist*. 2012 Mar; 17(3): 405–418.
4. Nandikolla AG, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li–Fraumeni syndrome – a case-series study and review of literature. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017; 9: 207–215.

- 5 Wienbeck S, Meyer HJ, Herzog A, et al. Imaging findings of primary breast sarcoma: Results of a first multicenter study. *Eur J Radiol*. 2017 Mar;88:1-7.
6. Chadaz T ,Hobbs SK, Son H.Chest wall sarcoma: 18F-FDG PET/CT in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Nucl Med*. 2013 Oct;38(10):818-20
7. AJCC cancer staging manual. Soft tissue sarcoma. Available at <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>
8. Bousquet G et al Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol*(2007) 5:355–361 13.
- 9.Yin M, Mackley HB, Drabick JJ, et al. Primary female breast sarcoma: clinicopathological features, treatment and prognosis. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31497
10. Nizri E, Merimsky O, Lahat G. Optimal management of sarcomas of the breast: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*2014; 14:705–710
11. Spitaleri GL, Toesca A, Botteri E et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Critical rev in oncol/hematol* 2013, 88: 427-436).
12. Krigs G, Bean GR, Chen YY. Fibroepithelial lesions; the WHO spectrum. *Seminars diagn pathol* 2017, 34: 438-452.
13. Chougule A, Bal A, Rastogi P et al. Recurrent phyllodes tumors in the male breast in a background of gynecomastia. *Breast Dis* 2015, 35 (2) 139-42
14. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005;91:185–194)
15. Kim S, Kim JY, Kim do H. Analysis of Phyllodes tumor recurrence according to histologic grade. *Breast Canc Res and treatm* 2013; 141; 353-363.
16. Zhou ZR, Wang CC, Yang ZZ et al: Phyllodes tumors of the breast: diagnosis, treatment and prognostic factors related to recurrence. *J Thoracic Dis* Nov 8(11):3361-3368)

17. Tan BY, Acs G, Apple Sk et al: Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016 Jan 68 (1) 5-21
18. [Ganesh V](#), Drost L, Lee J et al. A retrospective review of phyllodes tumours of the breast: A single institution experience. *Breast* 2017 Dec 9;38:52-57.
19. [Shaaban M](#), Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins - A literature review. *Europ J clin Oncol*, 2017 Jul;43(7):1186-1190.
20. [Kim YJ](#), Kim K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: An analysis of SEER data. *Breast* 2017 Apr (32):26-32.
21. Lahat G, Lev D, Garstenhaber F, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1045-1051.
22. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN et al. Breast angiosarcoma that is not related to radiation.
23. Scow JS, Reynolds CA, Degen AC et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol* 2010; 101:401-407
24. O'Neill AC, D'Arcy C, McDermott E, O'Doherty A, Quinn C, McNally S. Magnetic resonance imaging appearances in primary and secondary angiosarcoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014 Apr;58(2):208-12.
25. Hui A, Henderson M, Speakman D et al . Angiosarcoma of the breast: a difficult surgical challenge. *The Breast* 2012; 21: 584-589.
26. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1896-904.
27. Ford SJ, Almond LM, Gronchi A. An Update on Non-extremity Soft Tissue Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Aug;29(8):516-527

Bordoni D, Bolletta E, Falco G, Cadenelli P, Rocco N, Tessone A, Guarino S, Accurso A, Amato B, Magalotti C. Primary angiosarcoma of the breast. *Int J Surg Case Rep.* 2016;20S:12-5.

29. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:383-390.

30. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow up. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2583-2588.

31. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1434-43.

32. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, Bartlett JM, Gelmon K, Nahleh Z, Bergh J, Cutuli B, Pruneri G, McCaskill-Stevens W, Gralow J, Hortobagyi G, Cardoso F (2010) Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 28(12):2114–2122.

33. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, Linderholm B, Hedenfalk I, Schröder C, Martens J, Bayani J, van Asperen C, Murray M, Hudis C, Middleton L, Vermeij J, Punie K, Fraser J, Nowaczyk M, Rubio IT, Aebi S, Kelly C, Ruddy KJ, Winer E, Nilsson C, Dal Lago L, Korde L, Benstead K, Bogler O, Goulioti T, Peric A, Litière S, Aalders KC, Poncet C, Tryfonidis K, Giordano SH. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol.* 2017 Oct 28.

34. Fostira F, Saloustros E, Apostolou P, Vagena A, Kalfakakou D, Mauri D, Tryfonopoulos D, Georgoulas V, Yannoukakos D, Fountzilias G, Konstantopoulou I. Germline deleterious mutations in genes other than BRCA2 are infrequent in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Jan 15.

35. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604.

36. Jardel P, Vignot S, Cutuli B, Creisson A, Vass S, Barranger E, Thariat J. Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2018 Jan;38(1):23-31.
37. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Rohl FW, Jahn M, Costa SD (2013) Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 137(2):465–470
38. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, Ignatov A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.*2018 Feb;144(2):337-
39. Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano MS et al. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 451–457.
40. Miao H, Verkooijen H.M., Chia K. et al Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4381-6.
41. Zimmer AS, Zhu K, Steeg PS, et al. Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 .
42. Qin J, White MC, Sabatino SA, et al. Mammography use among women aged 18-39 years in the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2017
43. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, ET AL. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2018 Jan 11.
44. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI) , with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging* 2018;9(4):449-461.

45. Aribal E, Asadov R, Ramazan A, et al. Eur J Radiol. 2016 May; 85(5):979-86. Multiparametric breast MRI with 3T: Effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and 1H single voxel spectroscopy in differentiation of Breast tumors.
46. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme – a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. Health Technol Assess. 2015;19(4): i–xxv, 1–136.
47. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018 Jan 11
48. Fleurier C, Pilloy J, Chas M, et al. Presentation and outcome of breast cancer under 40 years - A French monocentric study. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Jan 17 11.
49. Vila J, Gandini S, Gentilini, et al. Overall survival according to type of surgery in young (40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. Breast. 2015 Jun;24(3):175-81).
50. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. Ann Surg. 2017 Jul;266(1):165-172.
51. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Breast Cancer Res Treat. 2017 Apr;162(3):409-417
52. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 6;11
53. Hickey BE, Lehman M, Francis DP ET AL. Partial breast irradiation for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 18; 7.

54. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1; 3(1):42-48.
55. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jan;24(1):38-51.
56. Spring L, Greenup R, Niemierko A, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Oct;15(10):1216-1223).
57. Park HL, Chang J, Lal G, et al. Trends in Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Young Women Diagnosed With Ductal Carcinoma In Situ. *Clin Breast Cancer.* 2017 Aug 10. S1526-8209(17)30258-6.
58. Tipples K, Robinson A. Optimising care of elderly breast cancer patients: a challenging priority. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009 Mar;21(2):118-30
59. Petrakis IE, Paraskakis S. Breast cancer in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Mar-Apr;50(2):179-84
60. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, Muss HB. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist.* 2014 Oct;19(10):1076-83
61. Schonberg MA, Breslau ES. Mammography screening for women aged 70 and older: at a crossroads. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan;63(1):170-2
62. van de Water W, Markopoulos C, van de Velde CJ, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Putter H, Nortier JW, de Craen AJ, Hille ET, Bastiaannet E, Hadji P, Westendorp RG, Liefers GJ, Jones SE. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA.* 2012 Feb 8;307(6):590-7

63. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK, Kaplan HG. Improved prognosis of women aged 75 and older with mammography-detected breast cancer. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):686-94
- Vander Walde N, Hebert B, Jones E, Muss H. The role of adjuvant radiation treatment in older women with early breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Oct;4(4):402-12
64. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21: 26–34
65. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297-305
66. Liang S, Hallet J, Simpson JS, Tricco AC, Scheer AS. Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol*. 2017 Mar;8(2):140-147.
67. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.
68. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):47-56.
69. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis CC, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan DA, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Hart G, Collette S, Collette L, Bartelink H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology

and Breast Cancer Groups. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1;3(1):42-48

70. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):266-73.)

71. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, MussHB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2382-7.

72. Chesney TR, Yin JX, Rajae N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, Scheer AS. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2017 Apr;123(1):1-9.

73. Amparo R.S., Sanchez Martinez M.C. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:55–58.

74. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer.* 2015;121:2072–7.

75. Genin A.S, Lesieur , Gligorov J et al. Pregnancy-associated breast cancers: Do they differ from other breast cancers in young women? *Breast* 2012;21:550-555.

76. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Malignancies in Pregnancy, Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379: 570-579.

77. Lambertini M, Kroman N, Ameys L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Apr 1;110(4):426-429

78. Vashi R, Hooley R, Butle R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200:321-328.
79. Keyser EA, Staat M, Fausett M, et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):94-99.
80. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* July 1, 2018; 36, (19):1994-2001
81. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2016 Apr;101(4):1364-71.
82. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:591–601.
83. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:74–83.
84. Margulies AL, Selleret L, Zilberman S, Nargarra IT, Chopier J, Gligorov J, Pregnancy after cancer: for whom and when? *Bull Cancer*. 2015 May;102(5):463-9
85. Kasum M, Beketi -Oreškovi L, Peddi PF. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:13-8.
86. Taffurelli M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *Reviews in Health Care* 2011; 2(2): 101-112
87. Nicholson BT, Bhatti RM, Glassman L. Extranodal Lymphoma of the Breast. *Radiol Clin North Am*. 2016 Jul;54(4):711-26
88. Wiesman C, Lao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972;29:233-241
89. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2602-11.

90. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2014 Sep;40(8):900-8.
91. Thomas A, Link BK, Altekruze S, Romitti PA, Schroeder MC. Primary Breast Lymphoma in the United States: 1975-2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Jun 1;109(6).
92. Shahriari N, Ferenczi K, Heald PW. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A review and assessment of cutaneous manifestations. *Int J Womens Dermatol.* 2017 Jul 11;3(3):140-144.
93. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, Sernee A, Klazen CAH, Lobbes MBI, van der Hulst RRWJ, Rakhorst HA, de Jong D. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol.* 2018 Jan 4.
94. Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Jan;141(1):11e-19e.
95. Bicchierai G, Rigacci L, Miele V, Meattini I, De Benedetto D, Selvi V, Bianchi S, Livi L, Nori J. Role of core needle biopsy in primary breast lymphoma. *Radiol Med.* 2017 Sep;122(9):651-655.
96. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary Diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Annals of Oncology* 24: 2236-2244, 2013
97. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, Wirth A; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):11-31.
98. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, Dabaja B, Dharmarajan K, Ng A, Ricardi U, Wirth A; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):49-58.

3.4 FOLLOW UP E TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA

3.4.1 Follow-up

3.4.1.1 Introduzione

3.4.1.2 Indicazioni ad Esami Strumentali

3.4.1.3 Controlli in corso di Terapia Ormonale

3.4.1.4 Pazienti con Mutazione Genica

3.4.1.5 Raccomandazioni e Stili di Vita

3.4.1.6 Valutazione degli Effetti Collaterali

3.4.2 Effetti Collaterali da Radioterapia

3.4.2.1 Reazioni Cutanee Mammarie

3.4.2.1 (a) Aspetti Generali

3.4.2.1 (b) Fisiopatologia del Danno Cutaneo

3.4.2.1 (c) Fattori di Rischio per le Reazioni Cutanee

3.4.2.1 (d) Reazioni Cutanee Acute e Tardive

3.4.2.1 (e) Trattamento delle Reazioni Cutanee

3.4.2.1 (f) Cosmesi e Qualità di Vita

3.4.2.2 Tossicità Polmonare

3.4.2.2 (a) Aspetti Generali

3.4.2.2 (b) Fisiopatologia del Danno Polmonare

3.4.2.2 (c) Fattori che influenzano il Rischio di Tossicità Polmonare

3.4.2.2 (d) Tossicità Polmonare Acuta e Tardiva

3.4.2.2 (e) Trattamento della Tossicità Polmonare

3.4.2.3 Tossicità Cardiaca

3.4.2.3 (a) Aspetti generali

3.4.2.3 (b) Fisiopatologia del danno cardiaco

3.4.2.3 (c) Fattori che influenzano il rischio di cardiotossicità

3.4.2.3 (d) Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco

3.4.2.3 (e) Trattamento della cardiotossicità

3.4.2.4 Tecniche di trattamento per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca

3.4.2.4 (a) Tecniche correlate al ciclo respiratorio

3.4.2.4 (b) Posizionamento prono

3.4.2.4 (c) Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT)

3.4.2.4 (d) Protonterapia (PBT)

3.4.2.4 (e) Irradiazione Parziale Mammaria (PBI)

3.4.2.5 Alterazioni dell'arto superiore e della spalla

3.4.2.5 (a) Linfedema

3.4.2.5 (b) Fisiopatologia del linfedema

3.4.2.5 (c) Fattori che influenzano il rischio di linfedema

3.4.2.5 (d) Metodiche di diagnostica del linfedema

3.4.2.5 (e) Prevenzione del linfedema

3.4.2.5 (f) Terapia del linfedema

3.4.2.5 (g) Plessopatia brachiale

3.4.2.5 (h) Alterazioni della spalla

3.4.2.6 Altre complicazioni

3.4.2.6 (a) Fratture costali indotte da radiazioni (RIRF)

3.4.2.6 (b) Osteoradionecrosi

3.4.2.6 (c) Mielite trasversa post-attinica

3.4.2.6 (d) Capacità di lattazione

3.4.2.6 (e) Ipotiroidismo

3.4.2.7 Carcinogenesi

Bibliografia

3.4.1 Follow-up

Questo capitolo non contiene quesiti clinici con relative raccomandazioni, in quanto si riferisce ad indicazioni cliniche generali per le pazienti sottoposte a trattamento oncologico in qualsiasi fase dell'iter terapeutico e dei successivi controlli

3.4.1.1 Introduzione

Il follow-up oncologico comprende la sorveglianza clinica e strumentale periodica delle pazienti che hanno effettuato un trattamento locale e sistemico. Lo scopo principale del follow-up è l'individuazione precoce delle recidive suscettibili di ulteriori trattamenti con intento curativo e la valutazione degli eventuali effetti collaterali acuti e tardivi che si possono manifestare. (1). Ulteriore obiettivo è fornire alle pazienti un riferimento e un supporto psicologico. Il follow-up rappresenta altresì l'occasione per la sorveglianza del rischio aumentato di secondi tumori. Nella logica della specificità delle competenze cliniche, ma anche del risparmio delle risorse e della riduzione dell'ansia della paziente, sarebbe auspicabile che i programmi di followup specialistico fossero condotti in ambulatori integrati o, almeno, concordati in ambito multidisciplinare.

E' noto che la diagnosi precoce di lesioni metastatiche asintomatiche grazie ad esami diagnostici periodici (cosiddetto follow-up intensivo) non determina alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale e qualità della vita (2, 3, 4). Come confermato da due studi randomizzati su 2.563 donne che mettono a confronto un follow-up basato su visite cliniche e mammografia con un follow-up intensivo comprendente anche analisi radiologiche e di laboratorio, non vi sono differenze significative nella sopravvivenza globale e in quella libera da malattia (5); eseguire più esami in pazienti asintomatiche non offre vantaggi, inoltre aumenta l'ansia nei casi falsamente positivi, l'esposizione non necessaria a radiazioni ionizzanti e costi sanitari aggiuntivi. Gli autori notano altresì che nessuna differenza si registra, sempre riguardo alla sopravvivenza globale ed alla sopravvivenza libera da malattia, in analisi di sottogruppo secondo l'età della paziente, le dimensioni del tumore, lo stato dei linfonodi prima dell'intervento e lo stato recettoriale (5). A tali conclusioni giungono le principali Linee guida internazionali (6, 7, 8). Appare comunque prudente interpretare con cautela i dati esposti, avendo presente che gli studi randomizzati sono stati condotti almeno due decenni fa e che sono necessari studi ulteriori che tengano conto delle nuove conoscenze biologiche della patologia, nonché del miglioramento delle tecniche di imaging.

In letteratura emerge che le caratteristiche biologiche ed immuno-fenotipiche della patologia e il trattamento effettuato possono influire sul pattern di recidiva (9). E' necessario quindi identificare modelli prognostici validati, in modo da selezionare gruppi di pazienti per le quali sia indicato un follow-up più intensivo e per poter attuare, in caso di comparsa di metastasi, terapie con intento di guarigione (10). Tale atteggiamento diagnostico, pur non essendo supportato da studi con elevati livelli di evidenza clinica, potrebbe rivelarsi vantaggioso in termini di sopravvivenza delle pazienti (10). Nonostante il rischio di recidiva di malattia sia più elevato nei primi cinque anni dopo la diagnosi (11, 12), le Linee Guida ASCO suggeriscono che, se una paziente con tumore mammario

in fase precoce desidera proseguire il follow-up esclusivamente presso il proprio medico di medicina generale, la presa in carico possa avvenire circa un anno dopo la diagnosi (13); ovviamente, sia la paziente che il medico di medicina generale devono essere informati in merito al più appropriato programma di follow-up. Come sottolineano le Linee Guida AIOM 2017 (13), a supporto di questa strategia vi sono i risultati di uno studio randomizzato condotto in Canada nel 2006 su 968 donne, che dimostra come per le pazienti affette da carcinoma mammario il follow-up possa essere offerto dal medico di medicina generale senza ripercussioni negative né sulla sopravvivenza globale né sulla qualità della vita (14). Date queste premesse diviene organizzativamente importante stabilire le modalità e la durata del follow-up. Al riguardo si ritiene che, in assenza di segni di recidiva di malattia, possa individuarsi nel decimo anno dalla diagnosi della neoplasia della mammella il momento di termine del follow up specialistico; l'affidamento del follow-up alle realtà territoriali è da valutare in associazione con le istituzioni locali, tenendo conto delle specificità locali.

3.4.1.2 Indicazioni ad Esami Strumentali

Secondo quanto indicato dalle più recenti linee guida delle Società Oncologiche (6,7,8,12,15) si consigliano:

A) visita medica ogni 3 - 6 mesi per i primi 2-3 anni, e successivamente ogni 6-12 mesi fino al raggiungimento dei cinque anni. In seguito, in assenza di sintomi, ogni 12 mesi (6).

B) l'esecuzione della mammografia è raccomandata annualmente dopo la terapia conservativa, nelle linee guida delle maggiori Società Oncologiche (6,8).

Il primo controllo mammografico è consigliato dopo almeno 6 mesi dal termine del trattamento radiante (8, 13, 15), successivamente ogni dodici mesi (16). In caso di dubbio o sospetto lo specialista può consigliare una mammografia mono laterale prima del termine indicato.

La mammografia rileva il 25 - 45% delle recidive, tuttavia le modifiche anatomiche post-chirurgiche e post-radioterapia diminuiscono la sensibilità e specificità dell'esame rispetto alla popolazione standard di screening (17). Non vi sono raccomandazioni nelle linee guida internazionali riguardo all'integrazione periodica durante il follow-up con metodiche diagnostiche quali l'ecografia e la RM mammaria (5, 6, 8, 12). L'ACR suggerisce l'ecografia come integrazione diagnostica nelle donne con rischio intermedio-alto e con seni di struttura densa (18). L'ecografia può (dovrebbe) essere tenuta in considerazione nel carcinoma lobulare invasivo (7).

L'utilizzo della RM mammaria, da valutare in ambito multidisciplinare, è consigliato nelle donne portatrici di mutazione a livello dei geni BRCA 1 e BRCA 2, in cui è sensibilmente maggiore il rischio di sviluppare un secondo tumore (7, 19,20).

La RM presenta un'alta specificità ed accuratezza nel differenziare la cicatrice post-operatoria dalla recidiva (17, 19, 21, 22), ma la sua indicazione è limitata ai casi nei quali non è effettuabile il prelievo con ago (23); inoltre si rivela utile nel controllo di pazienti con protesi mammarie per valutare sospetti di recidiva peri-protetica o per riconoscere contratture capsulari o rotture protesiche (23).

Tra le metodiche diagnostiche emergenti la tomosintesi digitale del seno (DBT) può migliorare l'accuratezza della sorveglianza locale nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario; tuttavia sono necessari studi clinici adeguati per tempi di follow-up e numeri delle pazienti (20).

Non si hanno a disposizione dati con riferimento all'età e al momento in cui si deve sospendere il controllo mammografico (12); il Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico (GISMa), la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) ed il Collegio Italiano di Senologia Radiologica (ICBR) hanno preso posizione sulla gestione clinico-diagnostica del follow-up in donne operate per tumore mammario, raccomandando sessioni dedicate ed integrate con le Unità di Senologia Clinica per almeno 10 anni (19).

I marcatori sierici più studiati e valutati nei tumori della mammella sono l'antigene carcinoembrionario (CEA test) ed il CA 15.3; l'innalzamento dei valori di questi marcatori può essere correlato ad una recidiva di malattia. L'assenza di studi clinici prospettici randomizzati non supporta una diretta relazione con l'anticipazione della diagnosi di recidiva di malattia. Tuttavia una analisi combinata di più studi clinici, che hanno analizzato 9.000 pazienti, dimostra come un aumento della concentrazione sierica dei markers sia associata ad una precoce ripresa di malattia (24, 25). Sempre le linee guida internazionali e nazionali non raccomandano l'esecuzione periodica di esami strumentali quali la radiografia del torace, l'ecografia epatica, la scintigrafia ossea, la TC total body. Gli accertamenti sono utili in presenza di segni e/o sospetto di ripresa di malattia.

3.4.1.3 Controlli in corso di Terapia Ormonale

Durante le visite periodiche lo specialista deve riportare nel diario clinico l'adesione della paziente all'eventuale trattamento anti-ormonale ancora in corso, individuando e gestendo gli effetti collaterali sia a breve che a lungo termine e coinvolgendo gli specialisti di patologia d'organo. Nel 2015 sono state pubblicate le Linee guida dell'ACS/ASCO sulla gestione del follow-up in paziente dopo diagnosi e trattamento per neoplasia della mammella (6).

Nelle pazienti sottoposte ad ormonoterapia è indicata l'esecuzione di un periodico profilo lipidico per gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati (7). Per le pazienti che assumono tamoxifene viene consigliata annualmente una visita ginecologica con ecografia pelvica trans vaginale (livello di evidenza SIGN 2++) (7). Invece per le pazienti che assumono inibitori delle aromatasi è raccomandata periodicamente una mineralometria ossea computerizzata (MOC) globale e segmentaria (8).

Per maggiori specifiche si fa riferimento al Capitolo relativo alla terapia sistemica

3.4.1.4 Pazienti con Mutazione Genica

Le pazienti che presentano mutazioni deleterie dei geni BRCA1 e BRCA2 non hanno variazioni nel controllo annuale di follow-up, se non l'utilizzo periodico della risonanza magnetica con mezzo di contrasto, dato il rischio notevolmente aumentato di sviluppare un secondo tumore ipsi o controlaterale (26). Ad oggi non sono disponibili evidenze in favore di procedure diagnostiche specifiche per il carcinoma ovarico per questo gruppo selezionato di pazienti (27).

3.4.1.5 Raccomandazioni e Stili di Vita

Durante i periodici controlli clinici, lo specialista deve verificare la corretta assunzione dell'ormonoterapia quando prescritta (11), valutare i sintomi o segni relativi ad ansia e depressione nelle pazienti a rischio psicologico ed eventualmente avviarle a percorsi di sostegno (28,29). Va raccomandato il regolare esercizio fisico; l'aumento ponderale può favorire ipertensione e insulino-resistenza. Nelle pazienti obese devono essere monitorati sia l'apparato cardio-vascolare sia quello respiratorio. Infine le pazienti devono essere incoraggiate a migliorare lo stile di vita (abolizione del fumo, dieta congrua, attività fisica, eliminazione degli alcolici) per ridurre il rischio di recidiva oncologica (29).

3.4.1.6 Valutazione degli Effetti Collaterali

Durante le visite di controllo il Radioterapista Oncologo deve individuare e descrivere la comparsa di effetti collaterali o sintomi derivanti dal trattamento effettuato dalla paziente, registrandoli e classificandoli con le apposite scale di rilevazione di tossicità (30, 31). Inoltre le pazienti devono essere indirizzate allo specialista della patologia d'organo rilevata, in modo da instaurare

un'adeguata terapia per limitare le sequele. Per le caratteristiche degli effetti collaterali e le modalità di gestione degli stessi, si fa riferimento al capitolo seguente.

3.4.2 Effetti Collaterali da Radioterapia

La tossicità associata al trattamento radiante della mammella consiste in complicanze che possono manifestarsi precocemente o tardivamente, sempre più spesso rilevabili sia per la maggiore attenzione alla qualità di vita dei pazienti oncologici che per il progressivo aumento della sopravvivenza. La tossicità cronica, in particolare, può compromettere l'efficacia clinica delle terapie, influenzando la sopravvivenza e la qualità di vita, indipendentemente dalla prognosi oncologica (32). Il miglioramento delle tecnologie, che permettono di somministrare la dose terapeutica al bersaglio limitando l'irradiazione dei tessuti ed organi sani, ed un attento monitoraggio della paziente nel corso ed al termine dell'iter terapeutico, hanno notevolmente ridotto la possibilità di insorgenza di danno. La diagnosi precoce e un'adeguata conoscenza dei fattori di predisposizione, consentono oggi l'individuazione di pazienti a rischio maggiore di tossicità e l'adozione di trattamenti adeguati. Altresì importante risulta, nel corso del follow-up, il rispetto di precisi protocolli di valutazione clinica, biochimica e strumentale per poter registrare le modificazioni anatomiche e funzionali in fase precoce e poter intervenire tempestivamente. È raccomandata inoltre la rilevazione dell'eventuale insorgenza di effetti collaterali acuti e tardivi preferibilmente utilizzando scale di valutazione condivise (32).

Il rischio, la severità, e la natura degli effetti collaterali dopo RT per carcinoma mammario dipendono da numerosi fattori che possono essere legati sia al trattamento sia alla paziente (32).

In rapporto al trattamento, sono da considerare la dose totale e per frazione, il tipo di frazionamento, l'unità di terapia, la tecnica di irradiazione, il volume di tessuto sano che riceve alte dosi, la riserva funzionale del tessuto sano e la sua organizzazione strutturale, l'associazione con la terapia sistemica. L'estensione della chirurgia, specialmente a livello linfonodale, e l'eventuale presenza di complicanze post-chirurgiche pre-esistenti al trattamento radiante possono amplificare gli effetti collaterali (32).

Fattori legati alla paziente che hanno dimostrato di poter influenzare l'insorgenza di tossicità sono l'età, pregressi traumi e interventi chirurgici, la presenza di co-morbidità (diabete, ipertensione, alterato metabolismo lipidico, cardiomiopatia preesistente, malattie del collagene), le abitudini di vita (fumo, assunzione di alcool), lo stato menopausale, l'indice di massa corporea nonché fattori genetici (32).

Una variabilità individuale di radiosensibilità tissutale intrinseca può essere determinata geneticamente da alterazioni molecolari a carico di geni coinvolti nei meccanismi di riparo del danno radio indotto sul DNA dei tessuti sani. Dalla radiobiologia è noto che la radiazione ionizzante induce sul DNA un danno indiretto ed un danno diretto. Il riparo di tali danni avviene da parte di specifici enzimi codificati da gruppi genici specifici quali per esempio i geni del complesso APE1 o BER o geni della famiglia GSTP1. Un alterato riparo può avvenire a causa di mutazioni (singole o multiple) di nucleotidi delle sequenze geniche definite polimorfismi i quali condizionano la tipologia e l'entità del danno tissutale tardivo (33). I più comuni sono gli SNPs o single nucleotide polymorphisms che allo stato omozigote o eterozigote da soli o in combinazione tra loro possono condizionare il riparo tissutale del danno radio-indotto in modo anomalo con il risultato finale di una tossicità tardiva caratterizzata da fibrosi, retrazione cutanea e teleangectasie (34). Sebbene su modelli predittivi gli studi di radiogenomica non abbiano dimostrato una diretta associazione tra la espressione di tali polimorfismi e la comparsa del danno tardivo, tuttavia i dati provenienti da metanalisi o da studi osservazionali dimostrano una correlazione tra gli SNPs e sviluppo di tossicità tardiva post-attinica (35). I polimorfismi più studiati sono quelli a carico delle sequenze di XRCC1 G28152A rs 25487, XRCC3 A4541G, XRCC3 C18067T, RAD51 G135C, GSTP1, A313G. Alcune metanalisi hanno evidenziato l'associazione tra polimorfismi di questi geni e la maggiore radiosensibilità tissutale oltre che possibile una maggiore incidenza di tumore mammario per lo più nella popolazione caucasica (35-38).

Il trattamento della regione mammaria e delle stazioni linfonodali è generalmente ben tollerato. Per quanto concerne gli effetti collaterali acuti, oltre alla più nota dermatite attinica, durante la RT le pazienti possono riferire una "fatigue" trattamento-relata, la cui intensità è variabile a seconda del soggetto (39). Sporadicamente può essere riferita nausea. Generalmente tali sintomi non interferiscono con il proseguimento della RT. Nelle pazienti sottoposte ad irradiazione della regione sopra-sottoclaveare e delle catene mammarie interne si possono talora riscontrare una disfagia e disfonia transitorie, dovute alla mucosite esofagea e alla irritazione del laringe indotte dal trattamento; nella maggior parte dei casi questi sintomi sono efficacemente controllabili con l'uso di sostanze ad azione lenitiva locale, l'assunzione di FANS e, solo saltuariamente, cortisonici per via locale o sistemica.

Tra gli effetti collaterali tardivi, è stato riscontrato un aumento della patologia cardiaca in pazienti con neoplasia della mammella sinistra sottoposte a trattamento radiante (40, 41). Ciò comporta che nelle pazienti trattate con antracicline, Trastuzumab e radioterapia sulla mammella/parete toracica sinistra deve essere effettuata una attenta valutazione della funzionalità cardiologica a lungo termine (42). Tra le raccomandazioni per evitare la cardio tossicità l'ESMO pone l'attenzione al volume di

cuore irradiato, alla dose per frazione (non superiore a 2 Gy), alla presenza di co-morbidità (diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, fumo di sigaretta) e propone l'utilizzo di elettroni per il boost e fotoni da almeno 6 MV per l'irradiazione della ghiandola mammaria residua (43). L'ASCO ha pubblicato una linea guida sulla prevenzione e monitoraggio della cardio tossicità, definendo i gruppi di pazienti ad alto rischio di sviluppare alterazioni cardiologiche (44). Tutti i soggetti asintomatici dovrebbero essere sottoposti comunque ad ecocardiogramma fra 6 e 12 mesi dal termine del trattamento (45). L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può favorire l'incremento dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi ed indurre un aumento dell'incidenza del diabete; le pazienti che presentano in corso di trattamento queste alterazioni sono esposte ad un maggior rischio cardiovascolare (6, 46).

3.4.2.1 Reazioni Cutanee Mammarie

3.4.2.1 (a) Aspetti Generali

Le reazioni cutanee mammarie rappresentano la tossicità più frequentemente osservata in corso di trattamento ed al successivo follow-up (47). La dermatite da radiazioni, determinata dal danno radioindotto a livello del tessuto dermo-epidermico, può comparire entro 1-4 settimane dall'inizio del trattamento o manifestarsi più tardivamente generalmente entro 90 giorni dopo la fine dello stesso. Raramente, se di grado severo, può determinare l'interruzione del trattamento ed influire sulla qualità di vita della paziente. Il quadro si risolve generalmente entro 1 mese dal termine della radioterapia (47). Gli effetti tardivi possono comparire ad almeno 3 mesi dal termine del trattamento e sono generalmente caratterizzati da riduzione del volume mammario con fibrosi ed eventuale comparsa di teleangectasie. Tali alterazioni possono peggiorare nel tempo e produrre modifiche della simmetria e dell'aspetto della mammella; se di grado marcato possono condizionare negativamente il risultato cosmetico e determinare in detrimento della qualità di vita delle pazienti (32).

3.4.2.1 (b) Fisiopatologia del Danno Cutaneo

La dermatite da radiazioni è il risultato di un danno tissutale determinato dall'infiammazione, necrosi cellulare e alterazione delle cellule endoteliali. Il danno radioindotto determina una alterazione della normale differenziazione e proliferazione delle cellule basali epidermiche con conseguente perdita della integrità della barriera cutanea. A livello dermico il danno sulle ghiandole

sebacee determina secchezza. Il danno sul microcircolo e la liberazione di citochine infiammatorie e *tumor necrosis factor* contribuiscono all'attivazione di un processo infiammatorio locale accompagnato da edema (47).

Nello sviluppo della tossicità tardiva si verificano fenomeni di atrofia e fibrosi dovuti ad una risposta fisiologica dei fibroblasti dermici alla radioterapia mediata dal *transforming growth factor* (TGF)-beta. In particolare l'atrofia è dovuta ad un loro depauperamento ed al riassorbimento delle fibre di collagene; i rimanenti fibroblasti atipici sono stimolati a proliferare da fattori di crescita, da cui deriva la deposizione di tessuto fibroso denso. La fibrosi radio-indotta è caratterizzata dalla comparsa di indurimento, edema ed aumento di spessore del derma (48). I cambiamenti di pigmentazione possono anche verificarsi come effetti tardivi e possono essere estremamente variabili. La teleangectasia può svilupparsi a partire dai sei mesi dalla fine del trattamento; le aree teleangectasiche sono zone in cui i vasi sanguigni diventano multipli, sottili, dilatati e visibili in cute. In queste aree i vasi di piccolo calibro perdono le cellule endoteliali, si accorciano e diventano visibili attraverso lo strato dermico atrofico (49).

3.4.2.1 (c) Fattori di Rischio per le Reazioni Cutanee

Come è noto, i fattori di rischio predisponenti all'insorgenza degli effetti cutanei e mammari acuti possono essere legati alla paziente, quali la dimensione del seno, un elevato BMI, l'età avanzata, co-morbidità e stili di vita, e legati ai trattamenti (32,47,50). Relativamente al trattamento radiante, sebbene tecnica (51), dosi (52), volumi (53-55) e frazionamenti impiegati (56-58) possano influire sull'insorgenza della tossicità acuta, tuttavia l'impatto è assolutamente accettabile dal punto di vista degli effetti collaterali sia acuti che tardivi (32). E' da rilevare che nelle pazienti sottoposte a radioterapia ipofrazionata o irradiazione parziale è stata generalmente riportata una minore incidenza di tossicità acuta rispetto a quella osservata con frazionamenti standard (32,50-55). L'incidenza di tossicità acuta risulta anzitutto correlata con i parametri dosimetrici relativi alla distribuzione di dose e al volume irradiato, ma anche al trattamento farmacologico effettuato (32,47).

In particolare la precedente terapia con antracicline e taxani risulta associata con lo sviluppo di tossicità acuta e tardiva (32) e pertanto ne è sconsigliata la somministrazione concomitante con il trattamento radiante. Al contrario la somministrazione concomitante della terapia ormonale e del chemioterapia secondo protocollo CMF non sembrerebbe associata allo sviluppo di tossicità (32).

3.4.2.1 (d) Reazioni Cutanee Acute e Tardive

La reazione acuta più frequentemente osservata è la comparsa di eritema cutaneo, a volte associato a prurito (47). L'eritema può essere accompagnato da edema del tessuto mammario, generalmente più evidente se la mammella è voluminosa, ed eventualmente da dolore (47). Queste complicanze minori sono in genere transitorie e usualmente si risolvono entro 2-4 settimane dal termine del trattamento (32). La disepitelizzazione, secca o umida, a livello del solco sottomammario, della regione ascellare e talora anche della regione sterno-claveare nelle pazienti sottoposte a terapia sui drenaggi linfonodali, può comparire nella fase finale del trattamento e comunque dopo una dose superiore a 30 Gy (32,47).

Dal punto di vista clinico nei 6-9 mesi successivi alla fine del trattamento radiante la mammella può rimanere sensibile alla palpazione e la cute apparire iperpigmentata. Talvolta le pazienti riferiscono dolore spontaneo (51). Nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità. In fase tardiva si possono osservare riduzione della elasticità della cute e comparsa di teleangectasie, distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio (51). L'effetto collaterale tardivo più frequente è rappresentato dalla fibrosi mammaria con indurimento dei tessuti, dalla perdita di volume mammario, retrazione a livello del letto tumorale e stasi linfatica cronica (59). La fibrosi mammaria e le teleangectasie potrebbero essere associate con una pregressa tossicità acuta, quale epidermolisi umida; un peggior risultato cosmetico sembrerebbe inoltre associato con il dolore presente durante l'esecuzione del trattamento radiante (51). L'irradiazione parziale della mammella, effettuata con diverse modalità, è associata ad una minore incidenza di tossicità tardiva rispetto al trattamento dell'intera ghiandola, in rapporto al minor volume irradiato (60,61), sebbene una recente metanalisi (53) non abbia evidenziato questo dato. I parametri dosimetrici del trattamento e la relazione dose-volume rappresentano i fattori in grado di interferire con il risultato cosmetico finale. In particolare, la dose massima rappresenta un elemento fondamentale per assicurare la qualità del trattamento anche in termini di riduzione della tossicità (62).

3.4.2.1 (e) Trattamento delle Reazioni Cutanee

L'eritema mammario può essere prevenuto e limitato dall'uso preventivo di lenitivi idratanti ad azione locale, sebbene non vi sia un accordo unanime sul trattamento ottimale; in caso di eritema molto intenso eventualmente associato a prurito può essere indicata una terapia cortisonica topica (47). La disepitelizzazione, secca o umida, è generalmente recuperabile con adeguati medicinali topici, idratanti in caso di disepitelizzazione secca o unguenti ad effetto barriera in caso di

disepitelizzazione umida. Molto raramente la disepitelizzazione è di entità tale da richiedere ulteriore terapia farmacologica o l'interruzione del trattamento (47). Durante il trattamento vengono generalmente raccomandate alla paziente norme igieniche e comportamentali per prevenire l'insorgenza della dermatite acuta, quali l'utilizzo di detergenti delicati ed evitare l'esposizione solare o a temperature estreme e traumi locali (48).

3.4.2.1 (f) *Cosmesi e Qualità di Vita*

La comparsa di effetti, in particolare la riduzione di volume della mammella e la fibrosi (59) determinano la qualità del risultato cosmetico e possono pertanto influire sulla qualità di vita (32,63). La valutazione della cosmesi presenta alcune criticità non soltanto perché nei diversi studi i criteri impiegati sono diversi, ma anche perché i sistemi di valutazione soggettiva impiegati dalle pazienti differiscono da quelli utilizzati dai clinici. Sul risultato cosmetico finale intervengono i fattori di rischio già menzionati, relativi alla paziente e ai trattamenti, come l'estensione della chirurgia e le eventuali complicanze ad essa associate. Anche la somministrazione della chemioterapia, in particolare con antracicline e taxani, farmaci ad effetto “*recall*”, è associata ad un peggiore risultato cosmetico e fibrosi sottocutanea (32). Controverso è invece l'effetto della terapia ormonale, che tuttavia nella pratica clinica viene generalmente effettuata in modalità concomitante al trattamento radiante (64). Tra i fattori relativi al trattamento radiante, l'effetto peggiorativo del boost sul risultato cosmetico è stato documentato nello studio EORTC *boost vs no boost* (51, 64). L'influenza del boost sul risultato cosmetico è stata inoltre evidenziata anche con l'impiego di schemi ipofrazionati (66), mentre la modalità temporale di somministrazione del boost, concomitante o sequenziale, non sembra influire sul risultato (67). Anche la modalità tecnica di somministrazione del boost può essere associata ad un peggior risultato cosmetico, ma in letteratura è difficile reperire risultati quantitativi e non controversi sia per i diversi approcci tecnici (fotoni, elettroni, RT intraoperatoria, brachiterapia) sia per i diversi score ed end-points degli studi (fibrosi, teleangectasie, cosmesi) e variabilità dei follow-up. L'irradiazione parziale della mammella sembra associata ad un miglior risultato cosmetico e superiore qualità di vita rispetto al trattamento della intera ghiandola (68,69).

3.4.2.2 Tossicità Polmonare

3.4.2.2 (a) *Aspetti Generali*

La tossicità polmonare è un processo continuo che si instaura nel polmone sottoposto a irradiazione e si manifesta sotto forma di due entità distinte, ma strettamente connesse: la polmonite da radiazioni (*Radiation Pneumonitis*-RP) e la fibrosi (*Radiation Fibrosis*-RF). La RP è una reazione infiammatoria precoce che insorge da quattro a dodici settimane dopo la fine della RT e consiste nella deplezione delle cellule alveolari e nell'accumulo di cellule infiammatorie nello spazio interstiziale; la RF è un evento tardivo irreversibile che si manifesta oltre i sei mesi dalla fine del trattamento radioterapico e consiste nella proliferazione dei fibroblasti, l'accumulo di collagene e perdita della normale architettura polmonare. Tra le due esiste una fase essudativa intermedia dovuta a una incompleta risoluzione della polmonite acuta (71). La frequenza riportata di RP varia dall'1 all'80% delle pazienti: questo ampio range è dovuto alla variabilità delle modalità di simulazione, delle schedule di trattamento (dose totale e dose per frazione, volumi irradiati), del tipo di radiazioni impiegate (elettroni o fotoni) e delle varie scale di grading (71). Una recente metanalisi (72) ha riportato che l'incidenza globale clinica e radiologica di RP (indipendentemente dalla severità) in pazienti trattate con RT 3D conformazionale per neoplasia mammaria è, rispettivamente, del 14 e del 42%. La probabilità che una RP clinicamente significativa si manifesti nelle donne trattate con moderne tecniche di RT è dell'1-10% (73).

3.4.2.2 (b) Fisiopatologia del Danno Polmonare

L'irradiazione comporta la formazione di radicali liberi: la loro azione ossidante determina una progressiva perdita di pneumociti di I tipo e uno stimolo alla proliferazione degli pneumociti di II tipo. Questi eventi si accompagnano alla secrezione di proteasi, alla degradazione della matrice extracellulare, nonché al danno alveolare dovuto alla perdita di cellule endoteliali e dell'integrità vasale. Tali alterazioni richiamano cellule infiammatorie nell'interstizio cellulare che, attraverso la produzione di citochine, fattori di crescita e chemochine, attivano altre cellule coinvolte nella riparazione del danno radioindotto. Questa fase, generalmente silente, si caratterizza per edema intra-alveolare, malfunzionamento cigliare e congestione vasale. La fase tardiva invece, che si manifesta da settimane a mesi dopo, consiste nella formazione di membrane ialine, proliferazione di pneumociti di tipo II, alterazioni strutturali dell'epitelio e dell'endotelio e la comparsa di sintomi clinici. In questo contesto, il perpetuarsi del danno polmonare e la produzione del TGF-1 induce la chemoattrazione di fibroblasti e la loro conversione in miofibroblasti che determinano la variazione dell'architettura polmonare (distorsione degli alveoli e riduzione del volume polmonare) attraverso la formazione di tessuto fibrotico (74,75).

3.4.2.2 (c) Fattori che influenzano il Rischio di Tossicità Polmonare

Alcuni farmaci chemioterapici (ad esempio taxani, ciclofosfamide, metotrexate, doxorubicina, vincristina) possono potenziare l'effetto delle radiazioni e aumentare la probabilità di RP, soprattutto se somministrati in concomitanza con la RT. Una review di studi retrospettivi relativa a 1624 pazienti trattate con RT dopo chirurgia conservativa ha evidenziato una probabilità di RP di 8.8% nelle pazienti sottoposte a RT e chemioterapia concomitante e di 1.3% in caso di trattamento sequenziale (76). Allo stesso modo è stato dimostrato che la somministrazione di paclitaxel in concomitanza con la RT induce un 14% di RP rispetto al 1.1% di RP nelle pazienti trattate solo con la RT (77). In letteratura è stata sporadicamente riportata una aumentata incidenza di RP in caso di assunzione di tamoxifene in concomitanza con la RT (78). Sono discordanti le evidenze relative al fatto che l'età avanzata e l'abitudine al fumo siano fattori di rischio di un'aumentata probabilità di RP. L'implementazione delle tecniche di trattamento, grazie alla riduzione del volume polmonare irradiato (ma con alte dosi, se pensi alla IMRT il volume che riceve le basse aumenta). e alla possibilità di quantificare la dose ricevuta dall'organo, ha permesso di ridurre la probabilità di RP al 2% (73,79). La probabilità di RP aumenta se nel campo di trattamento vengono inclusi anche i linfonodi regionali . come dimostrato in un recente trial randomizzato multistituzionale (incidenza di RP 0.2% vs 1.2%) (80). Recentemente l'EORTC ha riportato che l'incidenza di RP è del 4% rispetto all'1.3% quando vengono inclusi nel campo di trattamento i linfonodi mammari interni e viene effettuato un trattamento combinato fotoni-elettroni (81). Analogamente, lo studio di Choi (82) ha dimostrato che l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie interne aumenta la probabilità di RP di grado 2 rispetto all'irradiazione della sola mammella. Si rimanda al capitolo V "Appendice di Contornamento" per ulteriori approfondimenti.

3.4.2.2 (d) Tossicità Polmonare Acuta e Tardiva

Già detto anche se sopra è riportato 2% (82). La RP può essere valutata in molti modi; la scala maggiormente impiegata è quella Common Toxicity Criteria for Adverse Events (Version 4.0) (31). Solo la polmonite sintomatica di grado 2 è considerata clinicamente significativa e pertanto necessita di trattamento. La diagnosi clinica di RP si basa sulla presenza di sintomi, sull'imaging e sull'esclusione di cause alternative (ad es. infezioni, edema cardiogenico, embolia polmonare, tossicità da farmaci).

I reperti classici della RP sono:

- comparsa dei sintomi tipicamente entro 3-12 settimane dalla fine della RT; tuttavia, i sintomi possono essere più tardivi (entro un anno)
- presenza di febbricola, dispnea, tosse non produttiva e/o malessere.

Generalmente l'esame obiettivo è piuttosto aspecifico e la radiografia del torace e la TC mostrano delle aree di consolidamento parenchimale all'interno del campo di irradiazione che possono assumere l'aspetto di strie radiopache.

L'uso della TC nel follow-up permette di descrivere dettagliatamente le varie fasi delle modificazioni polmonari secondarie alla RT (opacità a vetro smerigliato, consolidazione irregolare, reazione pleura, fibrosi) (83). Quando effettuati, i test di funzionalità respiratoria mostrano una riduzione dei volumi polmonari e una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio. La variazione della funzione polmonare ha andamento bifasico: dopo circa 3-6 mesi dalla fine della RT, è stata osservata una precoce riduzione dei test di funzionalità respiratoria con recupero parziale dopo circa 12 mesi. A 8-10 anni dopo la RT, si può osservare una riduzione più significativa rispetto al pre-trattamento della funzionalità polmonare, dal 4%, all' 11% a seconda dei parametri analizzati (84).

3.4.2.2 (e) *Trattamento della Tossicità Polmonare*

Il trattamento è tipicamente effettuato solo per le pazienti sintomatiche: esso consiste nella somministrazione di glucocorticoidi orali ad alto dosaggio per lunghi periodi. Il Prednisone andrebbe somministrato ad una dose iniziale di almeno 40-60 mg al giorno (o 1 mg/kg al giorno per almeno due settimane) e lentamente modulato in 8-12 settimane, a seconda dello stato clinico delle pazienti. I sintomi in genere migliorano poco dopo l'inizio della terapia, ma la riduzione della dose di steroide può determinare una riacutizzazione degli stessi con necessità di aumentare le dosi. La profilassi per la polmonite di *Pneumocystis* dovrebbe essere considerata in queste pazienti, a causa dei tempi prolungati di regressione della RP. Per le pazienti che presentano sintomi più lievi, si possono considerare farmaci antiinfiammatori non steroidei o steroidi inalatori (85). La terapia di supporto per la RP consiste nella somministrazione di vitamine (A,C,E) e nell'ossigenoterapia. Sebbene i glucocorticoidi siano efficaci nella fase essudativa acuta del danno, essi hanno un vantaggio minimo dopo che la fibrosi si è sviluppata (86). Il trattamento di questa condizione

clinica consiste nel drenaggio delle secrezioni delle vie aeree, terapia antinfiammatoria e antibiotica, (se metti i macrolidi) (steroidi e macrolidi come l'azitromicina 250 mg al giorno), adeguata nutrizione, esercizio fisico moderato, vaccinazioni (87). Il recupero della funzionalità polmonare delle pazienti con RP adeguatamente trattate può avvenire fino a 18 mesi dopo la RT; dopo tale periodo, il recupero ulteriore è generalmente poco comune (88). Lo sviluppo della fibrosi polmonare sembra essere correlato allo sviluppo di RP moderata (grado 2-3) (89).

Una rara complicanza è la “*Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*”, caratterizzata dal punto di vista anatomo-patologico da una alveolite linfocitica bilaterale. Tale condizione sembra essere causata da una reazione immunologica innescata dalla radioterapia e mediata da linfociti. È stata anche ipotizzata una correlazione con una alterazione genica. Il volume polmonare irradiato sembra essere un significativo fattore di rischio. Dal punto di vista radiologico si osservano infiltrati bilaterali a chiazze con broncogramma aereo che generalmente originano nel campo di irradiazione e quindi diffondono bilateralmente (89).

3.4.2.3 Tossicità Cardiaca

3.4.2.3 (a) Aspetti generali

L'irradiazione cardiaca può indurre alterazioni istologiche del cuore, responsabili di manifestazioni cliniche differenti e di grado variabile, da forme indolenti a quadri clinici severi. I dati storici derivano prevalentemente da osservazione di pazienti irradiati per neoplasie ematologiche, pediatriche o mammarie. Alle dosi tipiche dei trattamenti per patologia mammaria, l'incidenza della tossicità cardiaca correlata alla RT (*Radiation-Related Heart Disease* – RRHD) si manifesta a lungo termine (90) e per tale motivo, parte dei dati sono riferiti a pazienti per lo più trattate con tecniche attualmente non più in uso. L'implementazione di tecnologie più moderne, ha determinato una significativa riduzione dell'irradiazione cardiaca, con una sensibile riduzione del rischio di morte per RRHD (91). Oltre all'incidenza, si è modificata la tipologia degli eventi, nelle casistiche più recenti per lo più limitata a fenomeni ischemici acuti (92-94). Non vi sono ad oggi dati solidi relativi ad eventuali nuovi profili di tossicità (es. basse dosi), correlabili alle più recenti evoluzioni tecnologiche, ed in particolare alle tecniche rotazionali. Il danno cardiaco radioindotto è comunque un evento a genesi multifattoriale, i cui determinanti sono correlati alle caratteristiche tecniche dei trattamenti e a condizioni biologiche del paziente. Il danno principale nelle pazienti trattate per neoplasia mammaria insorge a livello delle coronarie e la malattia coronarica (*Coronary Artery*

Disease - CAD) che ne deriva rappresenta un effetto collaterale tardivo, con latenza tra 5 e 10 anni. Al fine di minimizzare il rischio di CAD, per quanto non si possa definire una dose soglia, è consigliato mantenere la dose media cardiaca al di sotto dei 5 Gy, la V25Gy del cuore inferiore al 5% e la dose alla regione coronarica al di sotto di 20 Gy in frazionamento convenzionale. Tali limiti di dose sono riferiti al frazionamento convenzionale; data la più recente introduzione di schedule di trattamento ipofrazionato, non vi sono dati dosimetrici definitivi che possano essere utilizzati come riferimenti certi; si consiglia pertanto l'utilizzo di dosi soglia biologicamente equivalenti a quelle sopra riportate.

3.4.2.3 (b) Fisiopatologia del danno cardiaco

Il danno cardiaco radioindotto è un evento complesso, che coinvolge tessuti e strutture differenti (95). La pericardite, evento infrequente e con evoluzione generalmente favorevole, ha una eziologia multifattoriale, conseguente ad alterazioni del microcircolo, aumento della permeabilità e deficit del drenaggio linfatico. L'accumulo di collagene nel pericardio parietale può determinare fibrosi e irrigidimento del sacco pericardio (95). Anomalie del sistema di conduzione come aritmie e blocchi atrio-ventricolari sono riportate spesso in associazione con altre forme di RRHD. Queste alterazioni insorgono tra i sei mesi e dieci anni dall'irradiazione in assenza di un chiaro nesso di causalità con la RT. I dati relativi ai danni valvolari sono contraddittori, anche se è stato confermato un rischio incrementato per le valvulopatie aortiche (95). Le alterazioni a livello coronarico costituiscono in assoluto le principali manifestazioni di cardiotossicità radioindotta, specie a distanza di tempo. La CAD si presenta con diversi quadri clinici legati principalmente a deficit di perfusione ventricolare, spesso asintomatici, il cui impatto a lungo termine è variabile (95). Istologicamente, il principale meccanismo alla base della CAD sembra legato ad una aterosclerosi accelerata, con proliferazione intimale di miofibroblasti e formazione di placche intraluminali responsabili di stenosi e trombosi coronarica (93-95). La riduzione del lume avviene in modo graduale o improvviso, condizionando l'insorgenza delle diverse manifestazioni cliniche. La stenosi post RT presenta alcune caratteristiche tipiche rispetto ad altre forme di alterazione coronarica: maggiore frequenza a livello dell'arteria discendente anteriore sinistra (*left-anterior descending artery - LAD*) che, per la sua ubicazione superficiale, è il vaso più frequentemente coinvolto nei trattamenti della parete toracica o della mammella sinistra, localizzazione in tratti prossimali, fibrosi più pronunciata delle tonache media e avventizia, placche a maggiore componente fibrotica piuttosto che lipidica (93). Il tempo intercorso dall'esposizione alla RT è importante, poiché ad un breve follow-up l'aspetto angiografico può ancora apparire nei limiti della norma (94).

3.4.2.3 (c) *Fattori che influenzano il rischio di cardiotoxicità*

Il rischio di sviluppare fenomeni di RRHD è influenzato da alcune condizioni pre-esistenti (età, familiarità, fumo, stile di vita, sovrappeso), concomitanti (preesistente patologia cardiaca, ipertensione) o specifiche del trattamento (95,96). La terapia sistemica associata al trattamento radiante può incrementare il rischio di insorgenza di RRHD con differenti modalità. Ciclofosfamide e 5-Fluorouracile, pur con frequenza limitata, sono responsabili di possibili danni legati a trombosi coronarica, interazione con i processi coagulativi, vasospasmo o diretta tossicità sul miocardio. Le antracicline e i taxani sono più frequentemente responsabili di cardiotoxicità. La tossicità cardiaca è il più importante effetto collaterale del Trastuzumab, soprattutto quando associato con antracicline e taxani (5% di disfunzioni e 1% di scompenso congestizio sintomatico/scompenso cardiaco grave). Tuttavia, a differenza delle antracicline, l'insufficienza cardiaca causata dal Trastuzumab appare, in larga misura, reversibile. Anche l'utilizzo della terapia ormonale, attraverso un'alterazione dei livelli sierici di lipidi, può collegarsi indirettamente a maggiore rischio di ischemia cardiaca, come accade per gli inibitori dell'aromatasi. Il tamoxifene, interferendo sui processi coagulativi, può favorire fenomeni trombotici ed embolie polmonari ma, grazie alla sua parziale attività estrogenica, riduce in modo significativo il rischio di cardiopatia ischemica.

Tra i fattori di rischio, rilevanti sono certamente quelli legati al trattamento radioterapico. I volumi (mammella o parete toracica sinistra \pm stazioni della catena mammaria interna) e la tecnica utilizzata possono incrementare l'esposizione del cuore a dosi significative (96). Per ulteriori approfondimenti si rimanda al capitolo V "Appendice di Contornamento".

Non esistono criteri assoluti che permettano di predire il rischio di RRHD sulla base di specifici modelli matematici di correlazione dose/volume, (93,94) e non sono disponibili linee guida condivise da tutta la comunità scientifica nel definire i *constraints* più idonei (92,96). L'insorgenza di tossicità cardiologica è infatti un processo multifattoriale, in cui il peso specifico delle differenti cause eziologiche è estremamente variabile (92,96). L'introduzione delle innovazioni tecnologiche e le interazione con i nuovi farmaci rendono, inoltre, i dati storici difficili da traslare nella routine clinica quotidiana. Le indicazioni cliniche più recenti derivano dalla dimostrazione di una correlazione, tra la dose media al cuore ed il rischio di eventi coronarici maggiori, che aumenta del 7.4% per ogni incremento di 1 Gy della dose media, in assenza di soglie minime (97). Sulla base di tali dati, le più recenti raccomandazioni consigliano di mantenere, con frazionamento convenzionale, la dose media al cuore inferiore a 5 Gy (2-7 Gy nei differenti studi) (97). Una

recente metanalisi suggerisce un potenziale ruolo della radioterapia nel determinare un incremento del rischio di eventi coronarici acuti, pur sottolineando che l'entità dell'incremento è ridotta e significativamente meno rilevante di altri fattori clinici pre-esistenti, quali fumo, ipertensione o patologie metaboliche (92). Alla stessa conclusione giunge una recente revisione (96).

In generale, per ciò che concerne fenomeni di ipoperfusione cardiaca asintomatica, i dati relativi a trattamenti convenzionali suggeriscono un effetto volume e un rischio correlato alla percentuale di ventricolo sinistro irradiato, con una soglia posta al 5% del volume cardiaco. La limitazione della V25 a meno del 10% è stata associata storicamente ad un rischio di mortalità a 15 anni inferiore al 1% (98). Il protocollo NSABP B-39/RTOG-0413 suggeriva che il volume del cuore ricevente il 5% della dose prescritta dovrebbe essere inferiore al 40% nell'irradiazione della mammella sinistra (99), vedi capitolo V "Appendice di Contornamento".

3.4.2.3 (d) Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco

La tempistica di comparsa degli effetti collaterali cardiologici è tendenzialmente tardiva. I dati più recenti mostrano un incremento del rischio di eventi coronarici che si manifesta nella prima decade dal trattamento, senza riduzione successiva e dell'incremento della mortalità che inizia nella seconda decade. Una precoce e accurata rilevazione del danno cardiaco appare cruciale al fine di poter beneficiare di precoci misure terapeutiche. L'ecocardiografia è il metodo standard per la valutazione della funzione cardiaca. Con l'associazione del doppler, è possibile valutare la velocità del flusso sanguigno (100), utile nella identificazione delle discinesie ventricolari e delle valvulopatie. Nell'ecocardiografia con stress da Dobutamina, è possibile studiare la riserva contrattile del miocardio e rilevare anomalie occulte (100).

L'aumento del Peptide Natriuretico di tipo B (BNP) riflette una maggiore pressione ventricolare e può essere riscontrato anticipatamente rispetto all'insufficienza cardiaca vera e propria. Pur non essendo i dati sull'uso di BNP conclusivi, il suo valore clinico sembra dimostrato da alcuni recenti lavori (101). La Troponina I è un biomarker altamente specifico e sensibile. Il suo aumento dopo antracicline è indicativo di danno miocardico (100). Questo marcatore può essere uno strumento di screening potenzialmente utile nei pazienti chemiotrattati, ma i dati riguardanti il suo valore clinico sono ancora limitati.

In Risonanza magnetica l'enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolinio (*late gadolinium enhancement* LGE) sembra essere un indice affidabile per la presenza di tessuto cicatriziale come anche osservato in pazienti chemiotrattati con antracicline (100).

Con le metodiche medico-nucleari vengono valutati il flusso ematico regionale, lo stato metabolico e la funzione contrattile del muscolo cardiaco (100). Sono attualmente in corso differenti studi di prevenzione, anche farmacologica, della cardiotossicità nelle pazienti trattate con farmaci potenzialmente cardiotossici e radioterapia; gli esiti di tali studi potranno dare indicazione su ulteriori strategie per la minimizzazione delle tossicità da trattamento multimodale.

Un recente documento di Expert Consensus della European Association of Cardiovascular Imaging indica l'Ecocardiogramma, basale e nel follow-up come esame cardine della valutazione della funzione cardiaca nei pazienti trattati con radioterapia sul distretto toracico (100). In caso di sintomatologia o riscontro di anomalie subcliniche, saranno effettuati approfondimenti specifici di livello superiore.

3.4.2.3 (e) *Trattamento della cardiotossicità*

In caso di evidenza di alterazione della funzionalità cardiologica o di difetti di perfusione, l'approccio terapeutico dovrà essere personalizzato dallo specialista cardiologo sulla base dello specifico quadro clinico.

3.4.2.4 Tecniche di trattamento per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca

E' possibile identificare ed utilizzare più tecniche di protezione e/o prevenzione della cardiotossicità e della tossicità polmonare. Queste tecniche comprendono: l'erogazione della RT sincronizzata con le fasi del ciclo respiratorio, il posizionamento del paziente prono, la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), la protonterapia (PBT) e le tecniche di irradiazione parziale della mammella (PBI). L'utilizzo di tecniche complesse ottiene, in linea generale, il miglioramento della distribuzione delle dosi elevate, spesso a spese di una dose integrale lievemente incrementata (94). Non è definibile, al momento, una tecnica ottimale per la minimizzazione dell'irradiazione degli organi critici; essa infatti deriva dalla combinazione di fattori differenti, relativi alle tecnologie disponibili e alle caratteristiche anatomiche e cliniche del singolo paziente.

3.4.2.4 (a) Tecniche correlate al ciclo respiratorio

L'impatto del ciclo respiratorio sull'esposizione cardiaca durante il trattamento radioterapico del cancro della mammella è stato documentato oltre due decenni fa mediante tomografia computerizzata. Molteplici studi hanno dimostrato che l'ispirazione (DIBH) provoca cambiamenti favorevoli dell'anatomia toracica interna tali da consentire un aumento della separazione spaziale tra cuore e volume target (mammella o parete toracica) (102-104). Tale separazione si traduce nella riduzione delle dosi cardiache senza compromettere la copertura del bersaglio o aumentare la dose alla mammella controlaterale ed al polmone omolaterale (105-107). I dati disponibili sui benefici del DIBH per le pazienti con cancro della mammella sinistra sono per lo più limitati agli studi dosimetrici, ma, come recentemente pubblicato in una review del 2015 (108), il DIBH può ridurre il previsto aumento del rischio di malattie cardiache del 13,6% e l'aumento percentuale del tasso di eventi coronarici maggiori del 25,2%.

3.4.2.4 (b) Posizionamento prono

La tecnica di posizionamento prono è stata sviluppata per le pazienti con mammelle voluminose e pendule al fine di allontanare la ghiandola dalla parete toracica e di ridurre la dose al cuore e polmone (109,110). Uno dei vantaggi proposti dalla tecnica prona è la limitazione del movimento intra-frazione, dovuta alla riduzione dell'escursione respiratoria. Uno studio retrospettivo monocentrico (111) di valutazione dell'accuratezza della posizione prona ha esaminato i dati di pazienti trattate in un periodo di 12 anni (245 in totale): la RT mammaria in posizione prona rispetto alla supina standard si traduce in un controllo di malattia a lungo termine simile con un profilo di tossicità favorevole. Pochi studi randomizzati hanno confrontato la posizione prona verso quella supina. Il maggiore di essi è uno studio di fase II (112), i cui risultati dimostrano una copertura dosimetrica del volume target (PTV) significativamente migliore con il posizionamento supino rispetto a quello prono (89.2% vs 85.1% rispettivamente per il range di dose 47.5-53.5 Gy), ma una netta riduzione della dose al polmone in posizione prona. Questo dato è stato confermato anche da una revisione sistematica del 2014 (113). Tuttavia, i dati degli studi randomizzati che confrontano le tecniche prone verso quelle supine mostrano che le prime presentano una riproducibilità inferiore rispetto a quelle in posizione supina, ad oggi maggiormente consolidate (113).

3.4.2.4 (c) Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT)

Da circa 15 anni le tecniche IMRT sono state introdotte nel trattamento del cancro della mammella con l'intento di migliorare la copertura del target e l'omogeneità della dose, che, a medio-lungo

termine, si traducono in una migliore cosmesi globale (114). I dati dosimetrici mostrano un miglioramento significativo nella riduzione delle alte dosi al cuore, rispetto alla 3D-CRT (sia nel trattamento della sola mammella sia in presenza di linfonodi locoregionali) (115). Inoltre la IMRT può ridurre ulteriormente la dose a cuore e polmoni se associata ad altre tecniche di risparmio della tossicità (116). Tuttavia, i risultati a lungo termine nelle pazienti arruolate in uno studio multicentrico randomizzato, che ha confrontato la IMRT con lo standard 3D CRT (51), dimostrano che la IMRT non può essere sempre raccomandata per ridurre gli effetti collaterali, ma è utile in pazienti selezionate. Infatti l'aumento dell'omogeneità nella copertura del target produce un ampliamento della distribuzione delle basse dosi per gli organi sani circostanti, con il rischio di un possibile aumento delle sequele cardiopolmonari e di tumori secondari.

3.4.2.4 (d) Protonterapia (PBT)

Nel trattamento delle neoplasie della mammella, anche i protoni si sono dimostrati in grado di ottenere una copertura omogenea del target senza l'esposizione degli organi circostanti a basse dosi di radiazione (117). La PBT ha un eccellente potenziale di minimizzare il rischio di eventi cardiaci, mantenendo la dose media del cuore ≤ 1 Gy. Un recente studio su una grande serie di pazienti trattate con protonterapia per carcinoma della mammella localmente avanzato (118), mostra, da un punto di vista dosimetrico, una eccellente copertura del target (inclusa la catena mammaria interna nella maggior parte delle pazienti), con un notevole risparmio di cuore e polmoni e buona tolleranza al trattamento. Tuttavia, per fornire conclusioni più solide, sarebbero necessari studi randomizzati di impiego dei protoni verso i fotoni (119). Attualmente, alla luce dei limitati dati disponibili e dei costi elevati associati al trattamento, la terapia con protoni delle neoplasie della mammella per la riduzione della dose cardiaca dovrebbe essere considerata solamente all'interno di specifici protocolli dedicati.

3.4.2.4 (e) Irradiazione Parziale Mammaria (PBI)

Le tecniche di irradiazione parziale della mammella offrono un metodo alternativo per ridurre la tossicità cardiaca. Trattando solo la cavità chirurgica con adeguato margine, il volume irradiato viene ridotto e la distanza del cuore dal volume target aumenta. Inoltre la combinazione di più tecniche (PBI in posizione prona/ PBI IMRT) può contribuire a un'ulteriore riduzione dell'esposizione cardiaca alla radiazione. Si rimanda al capitolo dedicato per una descrizione più accurata.

3.4.2.5 Alterazioni dell'arto superiore e della spalla

3.4.2.5 (a) Linfedema

Il linfedema è un effetto collaterale con peculiari caratteristiche di tipo fisico e psicosociale, e per questo motivo è un evento temuto e considerato di impatto assai importante sulla qualità di vita dei pazienti (120, 121). Può manifestarsi in circa il 20 -30% delle pazienti lungo sopravvivenza (122), sebbene i numeri sul rischio di linfedema da RT sono limitati e spesso basati su coorti retrospettive di pazienti, con una grande eterogeneità di definizioni e di popolazioni esaminate (stadio di malattia, presenza di linfonodi ascellari, tipo di chirurgia, tecnica e dosi di RT). La diffusione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella ha consentito di ridurre notevolmente le indicazioni della linfadenectomia (123). L'incidenza di linfedema dopo biopsia del linfonodo sentinella è dell'1-5%, almeno tre volte inferiore rispetto all'incidenza dopo linfadenectomia ascellare (123). Sono stati disegnati nomogrammi per predire il rischio di linfedema che possono aiutare il medico nell'informativa alla paziente e nella gestione delle modalità di prevenzione del problema (124). In uno stadio precoce questa condizione può essere ancora reversibile, in una fase più avanzata invece si instaura una fibrosi che diventa un problema cronico. Il linfedema da RT a carico dell'arto omolaterale e/o della mammella irradiata può verificarsi in tempi molto variabili, da poche settimane ad alcuni anni dopo il termine del trattamento (123). L'entità del linfedema è sempre in correlazione diretta con il tipo e l'entità della chirurgia, suggerendo un nesso di causalità diretta tra le due evenienze (125,126).

3.4.2.5 (b) Fisiopatologia del linfedema

La causa fondamentale dell'edema del braccio e della regione mammaria è un sovraccarico funzionale del circolo linfatico, con squilibrio tra normale produzione di linfa e capacità di drenaggio da parte del sistema linfatico alterato. Ciò comporta un abnorme accumulo di fluidi ricchi di proteine con riduzione del drenaggio del filtrato micro-vascolare e ristagno delle macromolecole proteiche, degli acidi grassi a catena ramificata e delle cellule del sangue che richiamano altro liquido nell'interstizio per effetto osmotico. Questo processo induce uno stimolo infiammatorio cronico a carico delle diverse componenti della matrice interstiziale che conduce al richiamo di neutrofili, macrofagi e fibroblasti. Il risultato è un aumento disordinato del tessuto connettivo, con ispessimento fibrotico peri-linfatico e perdita di elasticità dei tessuti. La stasi proteica e la perdita di

elasticità dei tessuti costituiscono, inoltre, un terreno favorevole alla crescita di batteri, responsabili di infezioni acute (linfangiti, erisipela, micosi) e croniche e in fase avanzata di fenomeni perilinfangiosclerotici e di ostruzioni endoluminali. A livello del sovrastante derma si ha un conseguente sviluppo di metaplasia e cheratinizzazione, tanto più evidenti quanto maggiore è il grado di stasi linfatica. Nelle forme evolutive, la presenza di fenomeni compressivi, infiltrativi e trombotici, specie se associati a ipoalbuminemia, ipoproteinemia ed ipostenia muscolare, creano un ostacolo meccanico al flusso linfatico e venoso. Vengono riconosciuti, nella patogenesi del linfedema, alcuni fattori di rischio specifici: tra essi, ovviamente, tutte le condizioni direttamente correlabili ai trattamenti, quali la chirurgia (entità della dissezione ascellare, eventuali infezioni post chirurgiche, presenza di sieromi sotto cicatriziali da insufficiente drenaggio), la RT, soprattutto se vengono irradiate le stazioni linfonodali, la chemioterapia (pesanti regimi farmacologici precedenti e/o associati), la terapia ormonale.

3.4.2.5 (c) Fattori che influenzano il rischio di linfedema

Sono note inoltre alcune condizioni di base del paziente che costituiscono un rischio a-specifico, come le linfostasi da reflusso venoso, l'obesità, le vasculopatie, gli stati di impotenza funzionale del braccio, l'età avanzata, le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, l'ipertensione e le cardiopatie. Un elemento di valutazione preventiva certamente noto è l'Indice di Massa Corporea (*Body Mass Index o BMI*) che mette in rapporto il peso corporeo con l'altezza: oltre valori di 25, che, è dimostrato un aumentato rischio di linfedema secondario (127).

Esistono evidenze che mettono in correlazione il volume irradiato con lo sviluppo dell'edema. L'irradiazione della sola ghiandola mammaria presenta un rischio di linfedema a 10 anni di circa il 2% (come dopo sola chirurgia) contro il 30% circa (fino ad arrivare al 60% in alcune casistiche) in pazienti sottoposte a irradiazione anche sui linfonodi loco-regionali (127-130). Si tratta di un evento che può accadere dopo anni dai trattamenti e il rischio di sviluppare il sintomo è approssimativamente dell'1% all'anno per almeno 20 anni (131).

Anche la neuropatia post-attinica dei nervi intercostali può essere considerata tra le cause indirette del linfedema secondario (126), in quanto il dolore provoca la riduzione di mobilità dell'arto superiore, della forza cinetica all'interno dei vasi linfatici del braccio e del torace, con conseguente stasi linfatica.

3.4.2.5 (d) Metodiche di diagnostica del linfedema

Non esiste uno standard condiviso per la definizione del linfedema. La diagnosi clinica si basa sulla misurazione, in almeno 2 valutazioni consecutive, della differenza di circonferenza del braccio trattato, 200 ml, in sedi definite (15 cm al di sopra e al di sotto del processo olecranico) (125).

La misurazione clinica della circonferenza, non sembra essere sempre riproducibile ed affidabile. Le linee Guida del National Lymphedema Network (132) consigliano di adottare un sistema di misurazione bilaterale delle braccia, utilizzando un metodo standardizzato e riproducibile e registrandolo nella cartella clinica del paziente. Le misurazioni andrebbero eseguite almeno in sei punti: circonferenza a metà mano, polso, gomito, braccio superiore appena sotto l'ascella e 10 cm distale e 10 cm prossimale rispetto all'epicondilo laterale su entrambe le braccia. Dovrebbero essere in atto protocolli specifici che descrivono posizioni e misure standard per queste procedure. Le valutazioni strumentali utilizzate sono quelle della diagnostica classica: ecocolordoppler, tomografia computerizzata o risonanza magnetica, linfoscintigrafia e immunofluorescenza (133).

Sono utilizzati anche il *perometro*, che permette la valutazione del volume del braccio con l'utilizzo dei raggi infrarossi e la *bio-impedenzometria*, che sfrutta la capacità di una corrente elettrica di passare attraverso il braccio per determinare la quantità di fluido extracellulare.

In una recente Linea Guida (134) la Sezione Oncologica dell'*American Physical Therapy Association* ha chiarito il ruolo, secondo *Evidence Based Medicine* (EBM), della diagnostica nell'inquadramento clinico e diagnostico del linfedema secondario a trattamenti delle neoplasie mammarie. A seguito di una revisione sistematica degli studi pubblicati e dopo un processo strutturato di valutazione, sono state identificate le indicazioni.

Paradossalmente, oltre a riconoscere l'indicazione alle valutazioni strumentali, non ci sono prove per supportare un singolo strumento da utilizzare per l'esame clinico ai fini della diagnosi; solamente la misurazione della circonferenza è risultata essere la procedura da utilizzare per diagnosticare il linfedema dell'arto superiore (con o senza coinvolgimento della mano) allo stadio I° o maggiore. E' risultato che anche i sintomi di gonfiore, pesantezza e intorpidimento auto-riferiti dalla paziente devono essere prontamente approfonditi perché assolutamente indicativi per la diagnosi.

3.4.2.5 (e) Prevenzione del linfedema

Una vera e propria prevenzione del linfedema non viene attuata se non in condizioni di particolare rischio; essa prevede un programma complesso ed articolato con valutazione clinica del paziente, presa in carico globale e costante nel tempo da parte di una equipe riabilitativa formata dagli specialisti che seguono la paziente nel percorso oncologico (chirurgo, oncologo medico, oncologo radioterapista), dal fisiatra, fisioterapista, infermiere professionale e psicologo.

La letteratura sulla prevenzione primaria riguarda soprattutto le tecniche chirurgiche (linfadenectomia versus biopsia del linfonodo sentinella): si è assistito, infatti, ad una notevole riduzione del linfedema dell'arto superiore da quando si è diffusa la biopsia del linfonodo sentinella rispetto alla storica linfadenectomia.

Esiste inoltre la possibilità di eseguire manovre chirurgiche profilattiche esse stesse, come l'anastomosi venosa-linfatica dopo aver effettuato lo svuotamento ascellare (135). Sono molte le raccomandazioni EBM in merito alla prevenzione fisioterapica, riguardanti in particolare gli interventi precoci di riabilitazione funzionale (136). Sono stati recentemente pubblicati alcuni studi randomizzati e controllati riguardanti interventi specifici per la prevenzione del linfedema già a partire da prima della chirurgia, per poi proseguire dopo (137). Nella maggior parte delle pubblicazioni viene raccomandato che, già in fase pre-operatoria (dal giorno prima dell'intervento), le pazienti che dovranno sottoporsi a chirurgia della mammella seguano un programma di attività fisica (esercizi di mobilizzazione del braccio e dell'articolazione scapolo-omerale) e di semplice drenaggio linfatico manuale con finalità di prevenzione nel contesto di un percorso di follow-up fisioterapico specifico, continuato dopo l'intervento. Esiste infine un terzo tipo di prevenzione, ovvero il mantenimento di regolari controlli di follow-up congiunto a quello oncologico di base.

Non sono invece disponibili raccomandazioni specifiche per la prevenzione dell'edema da RT, oltre alle raccomandazioni generali che valgono per qualsiasi trattamento: limitare le indicazioni all'irradiazione dei distretti linfonodali secondo necessità clinica, identificare i volumi realmente a rischio, utilizzare tecniche che permettano il maggior risparmio degli organi critici.

3.4.2.5 (f) *Terapia del linfedema*

In caso di sospetto clinico di linfedema, è opportuno un intervento tempestivo, con una diagnosi precisa e precoce ed un adeguato trattamento fisioterapico, per evitare le complicanze e la irreversibilità. In caso di infezioni sovrapposte l'approccio terapeutico del linfedema è principalmente di tipo medico; la terapia elettiva è quella con antibiotici (particolarmente utili quelli

attivi sullo Streptococco beta-emolitico) e/o corticosteroidi sistemici; in assenza di infezioni il trattamento può essere identificato in due categorie di intervento: chirurgica e conservativa.

In casi selezionati la terapia riabilitativa può essere combinata alle nuove metodiche di microchirurgia in un percorso integrato chirurgico e fisico.

3.4.2.5 (g) Plessopatia brachiale

Il trattamento della regione sovraclaveare con dosi elevate di radioterapia può causare alterazioni al plesso brachiale (plessopatia brachiale post-attinica). Attualmente è una complicanza con bassa incidenza, grazie alle tecniche innovative di RT ed allo sviluppo del piano dosimetrico in 3D che si avvale del controllo tridimensionale della dose con dosi e campi ridotti nei quali si valutano le strutture a rischio incluse nell'area di trattamento (138). L'incidenza di tale complicanza è compresa tra lo 0% ed il 5% ed è correlata alla dose totale, al frazionamento adottato ed al volume di plesso brachiale incluso (139). Il rischio è maggiore con dosi superiori ai 50 Gy ed in associazione con trattamenti chemioterapici (140). L'alterazione del plesso brachiale può essere presente in forma leggera (parestesie e formicolii) dopo la chirurgia per lo stiramento del plesso brachiale in conseguenza di posizioni non corrette del braccio sul lettino operatorio o dello spostamento passivo della paziente. Sono compromessi più frequentemente i componenti radicolari C5-C6, con deficit prevalente dell'abduzione e flessione dell'arto e della flessione dell'avambraccio sul braccio, accompagnato da parestesia e disestesia negli stessi territori di distribuzione sensitiva. I sintomi insorgono lentamente; se non diagnosticati e seguiti con terapie adeguate di supporto possono comportare ipostenia, contratture muscolari crampiformi, ipotrofia muscolare. I sintomi della plessopatia post attinica possono indurre ritardi nella diagnosi differenziale, con eventuali recidive che coinvolgono le radici del plesso brachiale (140-141). Le scale di tossicità usate più comunemente per valutare il danno acuto connesso al trattamento radiante o all'associazione con la chemioterapia sono quella del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE versione 4.0) (30,31)

3.4.2.5 (h) Alterazioni della spalla

Una revisione sistematica ha valutato la prevalenza e la severità dei problemi all'arto superiore, includendo oltre al linfedema e al dolore, la restrizione alla spalla e la limitazione del movimento dell'arto. Il senso di stanchezza all'arto è presente tra il 9% ed il 28% dei casi esaminati. La

restrizione della mobilità della spalla è stata riportata tra l'1% ed il 67% dei casi osservati, mentre il dolore è stato registrato tra il 9% ed il 68%; la restrizione della motilità della spalla ed il dolore variano in relazione al tipo di chirurgia effettuata ed ai livelli di dose di RT erogati (142). In uno studio condotto dal Norwegian Radium Hospital, rispetto ad un gruppo di 183 pazienti alla scala di valutazione Kwan's Arm Problem Scale (KAPS) che valuta le alterazioni patologiche di spalla/arto superiore, e all'analisi dell'istogramma dose volume è stato riscontrato, dopo un periodo medio di 42 mesi di osservazione, che il 22% delle pazienti ha riportato dolore moderato/ severo al braccio, il 43% presentava sintomi moderati/ severi nell'uso del braccio, il 32% aveva una differenza di abduzione fino a 25° (139). Con il fine di identificare i fattori di rischio per gli effetti collaterali del trattamento chirurgico conservativo e di quello radiante 3D-CRT per neoplasia mammaria, un gruppo di 156 pazienti è stato osservato dal 2006 al 2013 (141). Il 21.4% delle pazienti lamentava un moderato/severo dolore al braccio ed alla spalla. Lo svuotamento ascellare era associato a linfedema e il dolore cronico di spalla/arto superiore è stato associato al linfedema del braccio. Il 34% delle pazienti riferiva dolore a livello dell'area trattata chirurgicamente; il 35% riportava limitazioni della mobilità della spalla e della funzionalità dell'arto superiore (141). In uno studio per valutare gli effetti a lungo termine del trattamento radiante in pazienti con neoplasia mammaria, è stato somministrato un questionario standardizzato a donne che hanno subito un intervento chirurgico e un trattamento adiuvante sistemico per tumore alla mammella in un periodo compreso tra il 2006 e il 2010 (143). 734 questionari sono stati compilati e riconsegnati. Lo studio ha evidenziato che molte pazienti hanno riportato effetti collaterali fisici, emotivi e sociali; effetti correlati anche ad età, tipo di intervento chirurgico e trattamento sistemico (143).

Dalla normale pratica clinica emerge la necessità di misurare gli effetti della RT sul dolore del cingolo scapolare, associato spesso alla presenza di trigger point, e sulla disabilità che può presentarsi subito dopo la RT e perdurare negli anni, per giungere ad elaborare protocolli preventivi di riabilitazione o trattamento (144-149). Utilizzando i dati relativi ai parametri dosimetrici e analizzando gli stessi in rapporto all'outcome clinico di tossicità, sarebbe utile elaborare un nomogramma predittivo (150). Inoltre ulteriori studi potrebbero definire modifiche del contornamento per favorire la prevenzione della perdita funzionale dell'articolazione scapolo-omerale. L'importanza di un progetto riabilitativo multiprofessionale avente come scopo il reinserimento della persona nella propria quotidianità è stata sottolineata anche nel documento finale della Consensus Conference Dalla pratica del "follow up" alla cultura di "survivorship care", del 2015 (29).

3.4.2.6 Altre complicazioni

3.4.2.6 (a) Fratture costali indotte da radiazioni (RIRF)

Le RIRF hanno un'incidenza tra 0,1-5% dopo RT con frazionamento convenzionale e si manifestano clinicamente con dolore. Al fine di una diagnosi differenziale che escluda una recidiva, sono identificate con radiografia e tomografia computerizzata del torace. Il trattamento prevede la somministrazione di analgesici e, nella maggioranza dei casi, si risolvono spontaneamente. In caso di persistenza del sintomo doloroso è indicata una risonanza magnetica del torace con sequenze T2 e T1 per escludere l'evoluzione in osteoradionecrosi (151,152).

3.4.2.6 (b) Osteoradionecrosi

L'osteoradionecrosi è un evento raro caratterizzato dalla necrosi ischemica dell'osso indotta dalle radiazioni con o senza necrosi dei tessuti molli, che viene diagnosticata in seguito a comparsa e persistenza di algia in presenza o meno di segni infiammatori. La radiografia del torace solitamente risulta negativa, mentre lo studio del torace con TC e RM con sequenze T2-T1 permette di giungere alla diagnosi. Taluni casi restano occulti per mesi-anni dopo il trattamento radiante. La terapia si avvale di somministrazione di pentoxifillina, vitamina E e ossigenoterapia con camera iperbarica (153). Nei casi refrattari ai trattamenti medici si propone approccio chirurgico con debridement e ricostruzione della parete toracica(154).

3.4.2.6 (c) Mielite trasversa post-attinica

La mielite trasversa post-attinica, complicanza molto rara del trattamento radiante delle stazioni linfonodali sovraclaveari, è conseguente ad un danno alla sostanza bianca del midollo spinale (oligodendrociti) e a un danno vascolare dell'endotelio (predominante a basse dosi) (155). La probabilità di mielopatia attinica con frazionamento convenzionale per dosi di 45-50 Gy è inferiore allo 0.5%. Questo grave effetto collaterale ha una latenza di mesi dal termine del trattamento, ed incidenza maggiore in caso di re-irradiazione (156). Non esistono in letteratura dati obiettivi a sostegno di una maggiore tolleranza di un distretto spinale rispetto ad un altro, anche se l'apporto ematico a livello del midollo spinale toracico è maggiore rispetto a quello cervicale consentendo la creazione di circoli collaterali adeguati all'eventuale danno radioindotto a livello dei vasa nervo-

vasorum (155). La diagnosi necessita di indagini strumentali quali TC, RM per escludere una recidiva di malattia o una sindrome paraneoplastica. Si manifesta clinicamente come:

- mielopatia transitoria (S di Lhermitte): ipoestesia, parestesia, scosse elettriche dopo flessione-estensione del capo senza sintomi motori;
- paraplegia come conseguenza di un danno ai vasi midollari;
- malattia del motoneurone arti superiori;
- mielopatia cronica progressiva con conseguenti complicanze infettive e tromboemboliche.

Per il trattamento di questa condizione clinica in letteratura si segnalano, in casistiche datate, l'utilizzo di steroidi, terapia anticoagulante, ossigenoterapia con camera iperbarica e riabilitazione con fisiokinesiterapia.

3.4.2.6 (d) Capacità di lattazione

In seguito al trattamento radiante della mammella la capacità di lattazione omolaterale può essere compromessa o ridotta con produzione inadeguata di latte a causa dei processi di fibrosi radio indotti a livello dei lobi ghiandolari (157). Anche le fisiologiche alterazioni in corso di gravidanza come aumento di volume, ipercromia e ingrossamento del complesso areola-capezzolo non si riscontrano nella maggioranza delle mammelle irradiate (158).

3.4.2.6 (e) Ipotiroidismo

L'ipotiroidismo (clinico sintomatico o biochimico) correlato al trattamento delle stazioni linfonodali sovraclavari nel tumore mammario è un evento relativamente poco studiato; teoricamente il rischio è correlato al volume di ghiandola irradiata con una dose maggiore di 30 Gy, ma anche alla variabilità individuale, all'età e al volume ghiandolare basale (159).

Un'analisi del SEER Medicare su 14802 pazienti di età maggiore a 65 anni con diagnosi di tumore mammario ha mostrato un'incidenza di ipotiroidismo a 1 anno del 4% e a 5 anni del 14% senza una dimostrata correlazione dell'amplificazione del rischio conseguente all'irradiazione delle stazioni linfonodali; un volume basale piccolo della ghiandola tiroidea può essere un fattore predittivo (160).

3.4.2.7 Carcinogenesi

In seguito all'aumento della sopravvivenza, le pazienti trattate per neoplasia mammaria hanno, rispetto alla popolazione generale, un rischio più elevato di sviluppare una seconda neoplasia (161). Fattori di rischio sono rappresentati da fattori ambientali, stili di vita, fattori genetici e dai trattamenti ricevuti (chemioterapia, ormonoterapia, radioterapia). Il peso di questi ultimi, ed in particolare di quello radiante, per quanto non assente, è verosimilmente contenuto e, pertanto, non può limitare l'uso della RT quando indicata. È stato infatti dimostrato un *annual risk ratio* di 1.2 (162); l'incidenza aumenta con l'aumentare del follow-up ed è significativamente correlata all'età al momento dell'irradiazione. Dalle analisi del SEER su 182.000 donne è emerso che solo il 5% di secondi tumori mammari controlaterali e il 6% di tutte le altre neoplasie sono riferibili al pregresso trattamento radiante (163); tali dati sono stati sostanzialmente confermati in una successiva analisi (164). È stato valutato anche l'effetto della dose ricevuta. Dosi inferiori a 1 Gy non sono state correlate con eccesso di rischio, dosi maggiori di 1 Gy sono state associate a neoplasie a carico della pleura, dell'esofago, del polmone, dell'osso, dei tessuti molli e della mammella controlaterale (163,164).

Relativamente ai secondi tumori mammari, si deve considerare che le pazienti trattate per carcinoma della mammella hanno, di per sé, un rischio di sviluppare un secondo tumore primitivo. Fattori di rischio sono di tipo ormonale, genetico, alimentare, mentre è minimo il ruolo della RT (163). È stata dimostrata una correlazione tra insorgenza di tumore nei quadranti mediali in pazienti giovani, sottoposte a trattamento radiante dopo chirurgia conservativa, con familiarità per carcinoma mammario nelle quali la terapia sistemica sembra avere un effetto protettivo (165, 166). Nelle pazienti trattate per neoplasia mammaria si rileva un modesto eccesso di rischio di tumore polmonare (167,168). Fattore di rischio è il volume irradiato e pertanto una più alta incidenza è stata descritta in pazienti trattate su mammella o parete toracica e drenaggi linfonodali piuttosto che sulla sola mammella o parete toracica.

Un sinergismo è stato osservato tra RT e fumo; l'odds ratio per tumore al polmone omolaterale in pazienti irradiate è 37.6 se fumatrici e 1.9 se non fumatrici (167-170). Sulla base di questi dati è stato proposto di sottoporre a tomografia computerizzata di screening le pazienti fumatrici, lungo sopravvivenza dopo RT per carcinoma della mammella. (Livello evidenza 2++ SIGN)

Il rischio di sviluppare sarcomi radioindotti è stato stimato pari a 0,2% a 10 anni (164); la loro insorgenza è legata alla somministrazione di dosi elevate e, pertanto, si presentano tipicamente all'interno del campo di terapia (164,171). Il rischio relativo aumenta già nei primi 5 anni dalla RT

e raggiunge il massimo tra 5 e 10 anni (164). L'angiosarcoma nel campo di irradiazione è raro ma, a differenza di altri sarcomi radio-indotti, può manifestarsi ad un breve intervallo dalla RT (172). Infatti, sebbene il range sia di 5-26 anni (mediana 14 anni), è stato anche riportato un intervallo più breve, tra 1 e 2.5 anni (169). Insorge spesso in mammelle che hanno sviluppato edema e fibrosi. Il linfangiosarcoma è caratteristicamente associato con la presenza di linfedema ed è stato descritto prevalentemente in pazienti trattate con mastectomia radicale, sopravvissute da almeno 5 anni (174).

Nel follow-up di pazienti trattate per carcinoma mammario possono osservarsi leucemie acute non linfoidi. il rischio è stato correlato all'impiego di schemi di chemioterapia contenenti alchilanti e antraciclina (175,176), ed è più elevato in pazienti trattate con chemioterapia e RT(176).

Bibliografia

1. De Bock GH, Bonnema J, van Der Hage et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22:4010-4018.
2. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 1994; 271:1593-1597.
3. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-1592.
4. Gulliford T, Opomu H, Wilson E, et al. Popularity of less frequent follow-up for breast cancer in randomized study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997; 314:174-177
5. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5.
6. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20; 34(6):611-35.
7. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5):
8. NCCN Guidelines. Breast cancer Updates. <http://www.nccn.org> 2018
9. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115:423-428.
10. Hortobagyi GN. Can we cure limited breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 620-623.
11. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen; patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011; 378:771-784.
12. AIOM Linee guida: Neoplasie della mammella 2017

13. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7).
14. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al: randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006; 6:848-954.
15. AIRO Linee Guida: Neoplasie della mammella. 2013.
16. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172:1319-1320.
17. SENONETWORK. Focus On Recidiva Intramammaria Dopo Chirurgia Conservativa. <http://www.senonetwork.it/>
18. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *Journal of the American College of Radiology: JACR*. 2010; 7: 18-27.
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.
20. Bernardi D, Belli P, Benelli E et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med*. 2017 Oct; 122(10):723-730
21. Belli P, Costantini M, Romani M et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jun; 73(3):223-35.

22. Rinaldi P, Buccheri C, Giuliani M et al. Sensitivity of breast MRI for ductal carcinoma in situ appearing as microcalcifications only on mammography. *Clin Imaging*. 2016 Nov-Dec; 40(6): 1207-1212. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.08.001. Epub 2016 Aug 6.
23. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-1316
24. Molina R, Zanon G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients, *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36:41-48.
25. Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C et al. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev*. 2014 Oct; 40(9):1089-95.
26. Warner E, Hill K, Causer P et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011; 29:1664-1669.
27. Claes K, Poppe B, Coene I, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation spectra and frequencies in Belgian breast/ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2004; 90:1244-1251.
28. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32:1605.
29. Consensus Conference Dalla pratica del “follow up” alla cultura di “survivorship care”. Roma, 10-11 Settembre 2015
30. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30; 31(5):1341-6.
31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03:June 14, 2010). National Institutes of Health; National Cancer Institute
32. Meattini I, Guenzi M, Fozza A et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer*, 2017; 24:52-62.

33. Chang-Claude J, Popanda O, Tan XL, et al. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4802-4809
34. Kerns SL, West CMI, Andreassen CN et al. Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future Oncology* 2014, 10: 2391-046
35. Vidal AE, Boiteux S, Hickson JP et al. XRCC1 coordinates the initial and late stages of DNA abasic site repair through protein-protein interactions. *EMBO J* 2001; 20:6530-6539
36. Sundberg K, Johansson AS, Stenberg G et al. Differences in catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*, 1998 Mar; 19(3):433-436.
37. Terrazzino S, Lamattina P, Gambaro G et al. Common variants of GSTP1, GSTA1 and TGFβ1 are associated with the risk of radiation-induced fibrosis in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2) : 504-511
38. Andreassen CN, Dikomey E, Parliament M et al. Will SNPs be useful predictors of normal tissue radiosensitivity in the future? *Radiother Oncol* 2012; 105:283-288
39. Courtier N, Gambling T, Enright S et al. Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer*. 2013; 21:173-81,
40. Mc Gale P, Darby SC, Hall P et al. Incidence of heart disease in 35.000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011; 100,167-175.
41. Veas H, Bigler R, Bieri S et al. Assessment of cardiac exposure in left tangential breast irradiation. *Cancér Radiothér* 2011; 15:670-674.
42. Husam Abdel-Qadir, Peter C. Austin, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer *JAMA Cardiol*. 2017; 2(1):88-93.
43. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxic of chemotherapeutic agent and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 277-282.

44. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 35:893-911,2017.
45. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 23:vii155-vii166,201. 2012.
46. Bell LN, Nguuyen AT, Li L et al. Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or anastrozole. *J Clin Pharmacol* 2012; 52:1852-1860.
47. Kole A J, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer-Targets and Therapy* 2017; 9:313-323.
48. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1171-1185
49. Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promotor of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol* 1990; 63:620-623
50. Pignol JP, Vu TT, Mitera G et al. Prospective evaluation of severe skin toxicity and pain during postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:157-164.
51. Pignol JP, Truong p, Rakovitch E et al. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2016; 121:414-419.
52. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM et al. Impact of the higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 2281-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265.
53. Hickey BE, Lehman M, Francis DP et al. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 18:7.
54. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G et al. GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam

- whole breast irradiation: early toxicity and patient compliance. *Radiother Oncol* 2016; 120:119-123.
55. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048–60
 56. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 162:409-417.
 57. Hickey BE, James ML, Lehman M et al. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 18:7
 58. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513-520.
 59. Lyngholm CD, Christiansen PM, Damsgaard TE et al. Long-term follow-up of late morbidity, cosmetic outcome and body image after breast conserving therapy. A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol* 2013; 52:259-269.
 60. Polgar C, Ott O, Hildebrandt G et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-years results of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:259-268.
 61. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015; 51:451–63.
 62. Mukesh M, Harris E, Jena R, et al. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol* 2012; 104:1-10.
 63. Hau E, Browne L, Capp A, et al. The impact of breast cosmetic and functional outcomes on quality of life: long-term results from the St. George and Wollongong randomized breast boost trial. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139:115-123.
 64. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast* 2016; 27:93-98.

65. Immink JM, Putter H, Bartelink H, et al. Long-term cosmetic changes after breast-conserving treatment of patients with stage I-II breast cancer and included in the EORTC 'boost versus no boost' trial. *Ann Oncol* 2012;23: 2591-2598.
66. Ciammella P, Podgornii A, Galeandro M, et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. *Radiation Oncology* 2014; 9:97.
67. Hamilton DG, Bale R, Jones C et al. Impact of tumour bed boost integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: A systematic review. *The Breast* 2016; 27:126e135
68. Perrucci E, Lancellotta V, Bini V et al. Quality of life and cosmesis after breast cancer: whole breast radiotherapy vs partial breast high-dose-rate brachytherapy. *Tumori*. 2015 101:161-7
69. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2017 May;76:17-26.
70. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:1281-93.
71. Jeba J, Isiah R, Subhashini J et al. Radiation Pneumonitis After Conventional Radiotherapy For Breast Cancer: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jul;9(7):XC01-XC05.
72. Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol*. 2013;8:268.
73. Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z et al. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13 (3): 333–345.
74. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS et al. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jul;20(3):201-7.
75. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. *Clin Chest Med* 38 (2017) 201–208.
76. Lingos TI, Recht A, Vicini F et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):355–60.

77. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(23): 1806–11.
78. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M et al. Radiotherapy - related lung brosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:918-22.
79. Recht A, Ancukiewicz M, Alm El - Din MA et al. Lung dose - volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial - breast irradiation using three - dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3887 - 93.
80. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al; MA.20 Study Investigators.. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307–16.
81. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P et al. EORTC Radiation Oncology & Breast Cancer Groups.. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol* 2010;49:24-34.
82. Choi J, Kim YB, Shin KH et al. Radiation Pneumonitis in Association with Internal Mammary Node Irradiation in Breast Cancer Patients: An Ancillary Result from the KROG 08-06 Study. *J Breast Cancer* 2016 September; 19(3):275-282.
83. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ et al. Effects of radiation therapy on the lung: Radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004;24:985 - 97.
84. Erven K, Weltens C, Nackaerts K et al. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:701-7.
85. Magana E, Crowell RE. Radiation pneumonitis successfully treated with inhaled corticosteroids. *South Med J* 2003;96(5):521–4.
86. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G et al. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004;25(1):167–77.
87. Giridhar P, Mallick S, Rath GK et al. Radiation Induced Lung Injury: Prediction, Assessment and Management. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015;16 (7), 2613-2617.

88. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):639–44.
89. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T et al. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest.* 2009 Aug;56(3-4):99-110.
90. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:656-665.
91. Offersen B, Hojris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer. Is it still an issue? *Radiother Oncol* 2012;100:157-159.
92. Cheng Y, Nie X, Ji C et al. Long-Term Cardiovascular Risk after radiotherapy in Women With Breast Cancer. *JAHA* 2017; 1-13.
93. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clinical Oncol* 2015; 27:621-629.
94. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: An overview. *J Can Res Ther* 2017; 13:186-92.
95. Marks L, Constone L, Adams M et al. Cardiotoxicity of radiation therapy for breast cancer and other malignancies. *UpToDate* 2017.
96. Taylor C, Correa C, Duane FK et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *JCO* 2017; 35: 110.
97. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998
98. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, et al. QUANTEC: organ specific paper. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010
99. Hiatt JR, Evans SB, Price LL, et al. Dose-modeling study to compare external beam techniques from protocol NSABP B-39/RTOG 0413 for patients with highly unfavourable cardiac anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1368-1374

100. Lancellotti P, Nkomo V, Badano L et al. Expert Consensus for Multi-Modality imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Amer Soc Echicardiography* 2013; 26: 1013-1032.
101. Palumbo I, Palumbo B, Fravolini ML et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac marker of transient radiotherapy-related damage in left-sided breast cancer patients: A prospective study. *The Breast* 2016; 25:45-50
102. Lee YH, Chang JS, Lee IJ, et al. The deep inspiration breath hold technique using Abches reduces cardiac doses in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J* 2013; 31: 239–46. 13.
103. Mast ME, van Kempen-Harteveld L, Heijenbrok MW, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce cardiac dose even further? *Radiother Oncol* 2013; 108: 248–53. 14.
104. Swanson T, Grills IS, Ye H, et al. Six-year experience routinely using moderate deep inspiration breath-hold for the reduction of cardiac dose in left-sided breast irradiation for patients with early-stage or locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 24–30.
105. Fung E, Hendry J. External beam radiotherapy (EBRT) techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure. *Radiography* 2013; 19: 73–8.
106. Latty D, Stuart KE, Wang W, et al. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015;62:74-81.
107. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, et al. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010-2015. *Radiother Oncol.* 2018 Jan;126(1):148-154. Review.
108. Smyth LM, Knight KA, Aarons YK, Wasiak J. The cardiac dose-sparing benefits of deep inspiration breath-hold in left breast irradiation: a systematic review. *J Med Radiat Sci.* 2015 Mar; 62(1):66-73. Epub 2015 Jan 7.
109. Lymberis SC, DeWyngaert JK, Parhar P, et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:902–9.

110. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, et al. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012;308:861–3.
111. Stegman LD, Beal KP, Hunt MA, et al. Long-term Clinical Outcomes of Whole-Breast Irradiation Delivered in the Prone Position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 May 1;68(1):73-81.
112. Varga Z, Hideghety K, Mezo T, et al. Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Sep 1;75(1):94-100.
113. Probst H, Bragg C, Dodwell D, et al. A systematic review of methods to immobilise breast tissue during adjuvant breast irradiation. *Radiography* 2014 Feb 20, 1: 70-81.
114. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4488-95.
115. Zhang F, Wang Y, Xu W et al. Dosimetric Evaluation of Different Intensity-Modulated Radiotherapy Techniques for Breast Cancer After Conservative Surgery. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Oct;14(5):515-23.
116. Boda-Heggemann J, Knopf AC, Simeonova-Chergou A, et al. Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A Clinical Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 1;94(3):478-92.
117. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2018 Feb;63:19-27.
118. Cuaron JJ, Chon B, Tsai H, Goenka A, et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jun 1;92(2):284-91.
119. Verma V, Shah C, Mehta MP. Clinical Outcomes and Toxicity of Proton Radiotherapy for Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2016 Jun 16, 3: 145-154.
120. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130:981–91

121. Khan F, Amatya B, Pallant JF, et al. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in women after breast cancer. *Breast*. 2012; 21:314–20
122. Hayes S.C., Janda M., Cornish B., et al. Lymphoedema following breast cancer : Incidence, risk factors and effect on upper body function *J. Clin Oncol* 2008;26:3536-3542
123. McLaughlin, S.A., Wright M.J., Morris K.T., et al. Prevalence of Lymphedema in Women With Breast Cancer 5 Years After Sentinel Lymph Node Biopsy or Axillary Dissection: Patient Perceptions and Precautionary Behaviors. *J Clin Oncol* 26; 5220-5226
124. Bevilacqua JK, Kattan MW, Changhong Y, et al. Nomograms for predicting the risk of a lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2580-2589.
125. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*; 2009 Jul;16(7):1959-72
126. Clark B, Sitsia J Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *Q J Med* 2005; 98(5): 343-8
127. Cho Y., Do J., Jung S. et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *J. Clin. Oncol*, 2016. 21 (3), 463-466
128. Di Sipio T., Rye S., Newman B. et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.Oncol.* 2013, 14 (6), 500-515
129. Gartner R., Jensen M.B., Kronborg L. et al. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment-A nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast*, 2010, 19, 506-515
130. McCaulley L., Smith J., Diagnosis and treatment of lymphedema in patients with breast cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs* 2014, 18 (5), E97-E102
131. Petrek JA, Senie RT, Peters M, et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001, 92:1368-1377

132. National Lymphedema Network Medical Advisory Committee, Position Paper: Screening and Measurement for Early Detection of Breast Cancer Related Lymphedema December 2013
133. Tretbar L.L., Morgan C.L., Simonian S.J. et al, Lymphedema: Diagnosis and Treatment. Springer,2007. ISBN 1-846- 28-548- 8
134. Levenhagen K., Davies C., Perdomo M. et al. Diagnosis of Upper-Quadrant Lymphedema Secondary to Cancer: Clinical Practice Guideline From the Oncology Section of APTA, Rehabil Oncol. 2017 Jul; 35(3)
135. Boccardo F., Casabona F., Friedman D., et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up, Microsurgery 2014 Sep; 34 (6): 421-4
136. Ays J, Arkan Donmez R, Sevgisun Kapucu P, The effectiveness of a clinical and home-based physical activity program and simple lymphatic drainage in the prevention of breast cancer-related lymphedema: A prospective randomized controlled study, European Journal of Oncology Nursing, 31 2017: 12-21
137. Lacomba MT, Sanchez MJ, Goñi AZ, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial, Br Med Journal, 2010; 340: 5396
138. Barsoum M, Mostafa M, El Hossieny H et al. Dosimetric prospective study comparing 2D and 3D planning for irradiation of supraclavicular and infraclavicular regions in breast cancer patients. J Egypt Natl Canc Inst. 2015 Mar;27(1):25-34.
139. Johansen S, Fossa K, Nesvold IL et al. Arm and shoulder morbidity following surgery and radiotherapy for breast cancer. Acta Oncologica, 2014.
140. Højris I, Andersen J, Overgaard M, et al. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta Oncol 2000;39:355-372.
141. Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M et al. Late radiation side effects ,cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three-dimensional conformal radiotherapy: Risk-modifying factors. Strahlenther Onkol. 2016 Jan.

142. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM et al. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2008)
143. Feiten S, Dünnebacke J, Heymanns et al. Breast cancer morbidity: questionnaire survey of patients on the long term effects of disease and adjuvant therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Aug 4.
144. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database System Rev* 2010.
145. Lauridsen MC, Overgaard M, Overgaard J, et al. Shoulder disability and late symptoms following surgery for early breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47:569-575.
146. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fossay SD et al. The relation between arm/shoulder problems and quality of life in breast cancer survivors: a cross-sectional and longitudinal study. *J Cancer Surviv*; 2011;5:62-72.
147. P Hopwood, JS Haviland, G Sumo et al; START Trial Management Group. Comparison of patient-reported breast, arm and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol.* 2010 Mar.
148. Recchia TL, Prim AC, Luz CM. Upper Limb Functionality and Quality of Life in Women with Five-Year Survival after Breast Cancer Surgery. 2017, *Rev Bras Ginecol Obstet*, pp. 115-122.
149. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials, START Trialists' 2013, *Lancet Oncol*, pp. 1086-94.
150. Rizzi SK, Haddad CA, Giron PS et al. Winged scapula incidence and upper limb morbidity after surgery for breast cancer with axillary dissection. 2016, *Support Care Cancer*, pp. 2707-15.
151. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ et al: Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:543-549.

152. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-1150.
153. Delanian S, Chatel C, Porcher R et al: Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifyllina-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 832-839.
154. Sjaha AR, Codeiro. PG, Hidalgo DA et al: Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Head Neck* 1997;19:406-411.
155. Coderre JA, Morris GM, Micca PL et al. Late effects of radiation on the central nervous system: Role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res*, 2006; 166:495-503.
156. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*, 2001Dec; 21(4):247-65.
157. Leal SC, Stuart SR, Carvalho HA. Breast irradiation and lactation: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:159-164.
158. Mohamad O. Absence of physiologic breast response to pregnancy and lactation after radiation therapy. *Practical radiation Oncology* (2016) 6, e25-e26.
159. Johansen S .Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer-a retrospectivestudy. *Radiation Oncology* 20116:68.
160. Smith GL, Smith BD, Giordano SH et al. Risk of Hypothyroidism in Older Breast Cancer Patients Treated With Radiation. *Cancer* March 15, 2008/Vol 112/N 6.
161. Langballe R, Olsen JH, Andersson M et al. Risk of second primary non breast cancer in pre- and postmenopausal women with breast cancer not treated with chemotherapy, radiotherapy or endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2011;47:946-952.
162. Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Gilbert E et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER registries. *Br J Cancer* 2010;102:220-226.

163. Berrington de Gonzales A, Curtis RE, Kry SF, et al. The proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatments in adults: a prospective cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353-360.
164. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:172-180.
165. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781-785.
166. Hooning MJ, Aleman BM, Hauptmann M, et al. Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5561-5568.
167. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J Clin Oncol* 2000;18:2406-2412.
168. Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:1404-1411.
169. Deutsch M, Land SR, Begovic M, et al. The incidence of lung carcinoma after surgery for breast carcinoma with and without postoperative radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trial B-04 and B-06. *Cancer* 2003;98:1362-1368.
170. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:392-398.
171. Deutsch M, Safyan E. Angiosarcoma of the breast occurring soon after lumpectomy and breast irradiation for infiltrating ductal carcinoma: a case report. *Am J Clin Oncol* 2003;49:471-472.
172. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104:2682-2688.
173. Moe M, Bertelli G. Breast angiosarcoma following lumpectomy and radiotherapy for breast cancer: a case with short latent period and false negative results on biopsies. *Ann Oncol* 2007;18: 801.

174. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephanthiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64-81.
175. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1745-1751.
176. Smith RE, Bryant J, De Cillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the NSABP experience (Abst). *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:209

Tabella 1: Obiettivi e modalità operative del Follow-up nel carcinoma mammario

Obiettivo	Modalità operativa
Riconoscimento precoce di recidiva di malattia potenzialmente suscettibile di trattamento radicale	Anamnesi Esame Obiettivo Mammografia
Monitoraggio e gestione degli effetti collaterali	Terapia con Tamoxifene: valutazione ginecologica annuale ed ecografia pelvica Terapia con Inibitori Aromatasi: densitomeria ossea e controllo dei livelli di colesterolo e trigliceridi Terapia con antracicline e/o trastuzumab: ecocardiogramma
Aderenza alla terapia ormonale	Vedi gestione degli effetti collaterali e stile di vita
Promozione di adeguato stile di vita e prevenzione di secondi tumori	Limitazione degli alcoolici, astensione dal fumo, adeguata attività fisica, riduzione del peso corporeo se necessario

Tabella 2: Cadenza della valutazione clinica e degli esami strumentali nel Follow-up nel carcinoma mammario

Procedura	Cadenza
Anamnesi ed Esame Obiettivo	3 – 6 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario 6 - 12 mesi nei successivi due anni Annuale dopo i 5 anni dal trattamento primario
Mammografia	Annuale, ad almeno 6 mesi dal termine della RT e, preferibilmente, entro 1 anno dalla diagnosi
Valutazione ginecologica	Annuale durante la durata del trattamento farmacologico
Densitomeria ossea e controllo dei livelli di colesterolo e trigliceridi	Annuale durante la durata del trattamento farmacologico
Ecocardiogramma	A 6 -12 mesi dal termine del trattamento farmacologico

3.5 RECIDIVE LOCO-REGIONALI, MALATTIA METASTATICA

3.5.1 Introduzione

3.5.2 Recidiva locale dopo Chirurgia Conservativa

3.5.2.1 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa e Radioterapia Adjuvante

3.5.2.2 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa senza Radioterapia Adjuvante

3.5.2.3 Trattamento chirurgico dell'Ascella

3.5.2.4 Terapia Sistemica

3.5.3 Recidiva loco-regionale dopo Mastectomia

3.5.3.1 Opzioni Terapeutiche

3.5.3.2 Trattamento combinato Chirurgia-Radioterapia

3.5.3.3 Re-irradiazione

3.5.3.4 Alternative Terapeutiche

3.5.4 Trattamenti Palliativi Locali

3.5.5 Carcinoma mammario metastatico

3.5.5.1 Introduzione

3.5.5.2 Metastasi ossee

3.5.5.3 Re-irradiazione ossea

3.5.5.4 La compressione midollare

3.5.5.5 Malattia oligometastatica

3.5.5.6 Metastasi cerebrali

3.5.5.6.1 Oligometastasi cerebrali

3.5.5.6.2 Metastasi cerebrali multiple

3.5.5.7 Metastasi polmonari

3.5.5.8 Metastasi epatiche

Bibliografia

3.5.1 Introduzione

Circa il 10-30% delle donne trattate per carcinoma mammario sviluppano recidive loco-regionali, che si manifestano nell'80% dei casi entro i primi due anni dal termine della terapia (1). A 10 anni, le ricadute loco-regionali interessano il 13 % delle pazienti sottoposte a mastectomia e il 12 % delle Pazienti sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante. Il quadro clinico locale è rappresentato più spesso da dolore, ulcerazione ed edema del braccio, le recidive possono essere anche asintomatiche. La sopravvivenza globale (OS) a 5 anni dal momento della ricaduta è del 35% per le paziente sottoposte a mastectomia e 65 % per quelle sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia. Circa il 35 % delle donne con ricaduta locale dopo mastectomia e il 10% di quelle con ricaduta parenchimale ipsi-laterale possono presentarsi con localizzazione a distanza sincrona (1). La prognosi e il programma terapeutico possono variare a seconda che la recidiva sia singola, multipla, associata o meno ad interessamento linfonodale. Pazienti con recidive regionali hanno una prognosi peggiore rispetto a quelle con recidiva locale. Numerosi studi sono stati condotti per individuare i fattori predittivi di recidiva locale. I fattori di rischio possono essere legati alle caratteristiche della paziente, all'istologia del tumore, allo stadio, alle caratteristiche biologiche e al tipo di terapia adiuvante eseguita (2).

Per un maggior approfondimento sui fattori prognostici e predittivi si rimanda al Capitolo 1.

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle recidive locali dopo mastectomia primaria il trattamento combinato chirurgia-radioterapia, migliora il controllo locale rispetto ai trattamenti esclusivi?**
- 2. Nelle recidive locali dopo mastectomia primaria é indicato un sovradosaggio sulla sede della recidiva associato al trattamento radiante della parete toracica rispetto all'irradiazione della sola parete, per migliorare il controllo locale?**
- 3. La RT convenzionale può essere considerata la terapia di elezione nel controllo del dolore da metastasi ossee?**

3.5.2 Recidiva locale dopo Chirurgia Conservativa

La percentuale di recidiva locale dopo terapia conservativa è del 2-4.5% a 5 anni e del 7-8.4% a 10 anni; dopo 10 anni si stabilizza a un rateo costante di 0.87 per anno (2).

Le recidive che si manifestano in prossimità della sede iniziale del tumore (75-90%) , si distinguono da quelle che si sviluppano in altre sedi o quadranti. Queste ultime sono meno frequenti, insorgono più tardivamente, almeno dopo 5 anni e sono considerate secondi tumori, la cui prognosi è migliore rispetto a quella delle recidive nel quadrante iniziale (1).

L'iter terapeutico deve essere valutato da un team multidisciplinare, che nella scelta del trattamento, considera il rapporto rischio/beneficio, il rischio di progressione locale e/o a distanza, le caratteristiche biologiche della malattia. In assenza di metastasi a distanza o in presenza di oligometastasi, il trattamento standard è rappresentato dalla chirurgia (2,3,4).

3.5.2.1 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa e Radioterapia Adjuvante

Nelle pazienti già eseguita una radioterapia adjuvante sulla mammella dopo pregressa quadrantectomia, lo standard è rappresentato dalla mastectomia ± ricostruzione. La chirurgia ricostruttiva può essere sia immediata che differita (2,4).

Nelle Pazienti già irradiate e sottoposte ad una seconda chirurgia conservativa, si può valutare di effettuare una re-irradiazione parziale della mammella. In questi casi l'incidenza di ulteriore recidiva è compresa, nelle diverse casistiche, tra il 14% e il 26% ed i risultati cosmetici sono buoni nella maggior parte dei casi (5,6).

3.5.2.2 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa senza Radioterapia Adjuvante

Nelle pazienti che dopo chirurgia non hanno eseguito la RT è possibile proporre sia un secondo approccio chirurgico conservativo + RT che la mastectomia ± ricostruzione (2,3,5). La chirurgia conservativa di salvataggio deve essere presa in considerazione in situazioni selezionate nelle quali è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini liberi un discreto/buon risultato estetico e preferibilmente in lesioni insorte tardivamente, di diametro limitato e basso grado (2, 4, 5).

3.5.2.3 Trattamento chirurgico dell'Ascella

Non vi è invece indicazione ad eseguire una revisione chirurgica dell'ascella clinicamente negativa (cN0) se in precedenza è stata eseguita una linfadenectomia radicale (2,4) mentre, nei casi di precedente biopsia del linfonodo sentinella, l'exeresi di un ulteriore linfonodo sentinella (resentinella) può

essere tecnicamente possibile, anche se l'accuratezza diagnostica e il detection rate risultano inferiori (non è dimostrata). (4). Nelle Pazienti mastectomizzate può essere proposta una chirurgia ricostruttiva, immediata o differita (2,4).

3.5.2.4 Terapia Sistemica

In pazienti con recidiva di carcinoma invasivo, oltre al trattamento locale è opportuno valutare l'impiego di un trattamento sistemico, considerando le caratteristiche biologiche della recidiva, i fattori prognostici di rischio e la pregressa terapia farmacologica (2).

3.5.3 Recidiva loco-regionale dopo Mastectomia

La probabilità a 10 anni che possa insorgere una recidiva loco-regionale in pazienti sottoposte a mastectomia per carcinoma mammario in stadio iniziale, senza radioterapia, è circa il 13% (range 9-26%) (2).

La ricaduta loco-regionale post-mastectomia comporta un rischio considerevole di metastasi a distanza morbilità e di disseminazione metastatica subclinica (2).

In circa un terzo delle pazienti, infatti, la recidiva loco-regionale si associa a metastasi a distanza sincrone o metacrone. La sopravvivenza globale (OS) a 5 anni dal momento della recidiva si attesta mediamente attorno al 35%-50%, con risultati migliori osservabili nelle recidive isolate e/o tardive (2). L'OS a 10 anni, è del 22-26% (2).

La sede di recidiva loco-regionale appare molto importante nel determinare la prognosi. Sopravvivenze migliori si osservano in pazienti con recidiva limitata alla parete toracica, con risultati a 5 anni tra il 20 e il 50% (in media 37%). Per pazienti con intervallo libero post mastectomia > 2 anni, N0 alla diagnosi, lesione isolata della parte toracica con diametro < 3 cm ed escissione completa, la sopravvivenza è superiore a 70% (2).

3.5.3.1 Opzioni Terapeutiche

Il trattamento locale, può essere raccomandato anche in presenza di metastasi a distanza, soprattutto nelle donne con età inferiore a 40 anni. Il trattamento locale riduce il rischio di ulteriori recidive locali (6), con aumento della sopravvivenza e della qualità di vita. L'incidenza di ulteriori recidive dipende dal tipo di trattamento eseguito.

La terapia si basa su un approccio multidisciplinare, che comprende chirurgia, radioterapia, chemioterapia, trattamenti biologici e/o terapia endocrina. I trattamenti combinati sono correlati ad

una riduzione della mortalità.

- **Recidive operabili in pazienti senza pregressa radioterapia**

L'escissione dalla lesione, come unico approccio terapeutico, comporta tassi di recidiva locale sino al 35%, mentre la sopravvivenza libera da malattia e globale a 5 anni, in assenza di malattia metastatica e con margini di escissione indenni, variano tra il 13 e il 60% (2).

- **Recidive non operabili in pazienti senza pregressa radioterapia**

In caso di inoperabilità, la radioterapia quale trattamento unico è in grado di fornire una risposta clinica completa nel 38-69% dei casi, con sopravvivenza del 20-40% a 5 anni. Il controllo loco-regionale dipende dalla dose erogata e dalle dimensioni del campo di trattamento (2).

QUESITO CLINICO n. 1

Nelle recidive locali dopo mastectomia il trattamento combinato chirurgia-RT migliora il controllo locale rispetto ai trattamenti esclusivi?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In caso di recidiva locale dopo mastectomia, dovrebbe essere eseguito il trattamento combinato con exeresi chirurgia completa e radioterapia su parete toracica (se non ricevuta in precedenza), perché migliora il controllo locale rispetto alla sola chirurgia.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

QUESITO CLINICO n. 2

Per migliorare il controllo delle recidive locali dopo mastectomia è indicato un sovradosaggio sulla sede della recidiva associato al trattamento radiante della parete toracica rispetto all'irradiazione della sola parete?

In relazione al presente quesito si rimanda ai seguenti capitoli: *Cap. 3.1 “Carcinoma Invasivo”, Cap. 4.1 “Radioterapia dopo chirurgia conservativa” e Cap. 5 “Appendice Boost”*.

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il boost sulla sede della recidiva può essere eseguito in caso di margini chirurgici positivi, se non chirurgicamente radicalizzabili	Positiva debole

QUALITA’ GLOBALE DELL’EVIDENZA: **Moderata**

3.5.3.2 Trattamento combinato chirurgia-radioterapia

La combinazione dei due trattamenti migliora il controllo locale rispetto alle singole metodiche nel il 50% - 70% dei casi sottoposti ad exeresi chirurgica completa della lesione. In assenza di un precedente trattamento radiante e con margini chirurgici radicali, è indicata la somministrazione di 45-50 Gy sull’intera parete con frazionamento convenzionale (2,7, 8). Si raccomanda di eseguire il boost sulla sede della recidiva solo in caso di presenza di margini chirurgici non adeguati, se non chirurgicamente radicalizzabili, con dosi 60 Gy (7, 8).

- **Recidive operabili e pregressa radioterapia**

Nelle recidive locali operabili la resezione chirurgica rimane il trattamento standard con l’obiettivo di ottenere dei margini chirurgici microscopicamente indenni.

Se dopo resezione della recidiva i margini chirurgici non sono indenni si potrà, previa valutazione multidisciplinare, prendere in considerazione una re-irradiazione locale (2,9).

- **Recidive non operabili e pregressa radioterapia**

Nelle recidive inoperabili i Pazienti dovranno essere valutati da un team multidisciplinare per proporre, caso per caso, il miglior iter terapeutico in base alle caratteristiche isto-patologiche della recidiva, ai trattamenti già eseguiti e al performance status delle Pazienti.

In Pazienti ben selezionate si potrà prendere in considerazione un eventuale re-irradiazione locale, ipertermia, elettrochemioterapia, terapie sistemiche (2,9).

3.5.3.3 Re-irradiazione

La re-irradiazione può essere presa in considerazione in un gruppo di pazienti ben selezionate, inoperabili e che già state sottoposte a trattamento radiante.

La re-irradiazione della parete toracica, pur non essendo scevra da complicazioni che portano a circa il 10% di effetti collaterali tardivi, risulta fattibile con percentuali di risposta clinica completa a lungo termine soddisfacenti (2), che si aggirano tra il 50% e il 70%. La RT a fasci esterni e brachiterapia sono le tecniche maggiormente impiegate anche se con schemi di dose e frazionamenti non ancora standardizzati (9). La dose media erogata è di 50 Gy, mentre quella cumulativa, con la precedente irradiazione, è tra 80 e 130 Gy. (2). L'efficacia della reirradiazione e la durata della risposta sono dose-dipendenti, per cui si raccomanda di somministrare alle pazienti con lunga aspettativa di vita dosi 40 Gy, preferibilmente con frazionamento convenzionale per la possibilità di effetti collaterali tardivi (11,12)

Nei casi di re-irradiazione, è indispensabile un attento bilancio del costo-beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali (10-21). Il superamento di una dose cumulativa di 100 Gy potrebbe esporre a possibili sequele con ulcerazione, plessopatia, osteonecrosi, fratture e cardiomiopatia, fibrosi polmonare. I fattori da considerare nella re-irradiazione, sono il tempo intercorso tra la fine della prima irradiazione e la comparsa della recidiva e le condizioni di trofismo dei tessuti. Nei casi di pregressa irradiazione, la RT può essere somministrata se è trascorso un adeguato intervallo di tempo dal primo trattamento (superiore a 1 anno) e in assenza di tossicità tardiva.

3.5.3.4 Alternative Terapeutiche

L'associazione tra RT e **ipertermia** che sfrutta l'efficacia radiosensibilizzante del calore può rappresentare una opzione terapeutica (2).

L'elettrochemioterapia (ECT) può rappresentare una valida alternativa nelle pazienti con malattia macroscopica non candidabili ad eseguire una re-irradiazione: diversi studi clinici (2) hanno dimostrato l'efficacia e un buon profilo di tollerabilità sia in sessione singola che multipla. Per l'ECT sono usati regimi a base di cisplatino o bleomicina, iniettati localmente nel tumore o per via endovenosa mentre viene erogata, sulla lesione da trattare, una corrente elettrica attraverso un dispositivo munito di aghi, sfruttando il meccanismo della elettroporazione.

3.5.3.5 Terapia Sistemica

Il trattamento sistemico deve tenere in considerazione le caratteristiche biologiche della recidiva (recettori ormonali, HER2, Ki67): nelle Pazienti con recettori ormonali positivi, è raccomandato l'uso dell'ormonoterapia insieme al trattamento locale (9). Pazienti HER2-positivo dovrebbe essere considerato un nuovo trattamento con agenti anti-HER2, in associazione a chemioterapia (CHT) ±terapia ormonale.

Allo stato attuale non esiste un consenso sull'opportunità o meno di eseguire una chemioterapia in caso di recidiva loco-regionale (7). L'inserimento di queste pazienti all'interno di studi controllati viene raccomandato. Secondo lo studio CALOR (13), studio randomizzato a due bracci CHT vs no CHT, ad un follow-up mediano di 4,9 anni, la disease free survival (DFS) era del 69% vs 57%, $p = 0,046$, a favore del braccio trattato con chemioterapia con sopravvivenza globale dell'88% vs del 76%, $p = 0,02$. L'analisi per sottogruppi successivamente valutata con follow-up mediano di 8,8 anni, ha mostrato un vantaggio per la chemioterapia solo nelle donne con recidiva ER-negativa: DFS a 10 anni era del 70% vs 34%, $p = 0,013$ e OS era 73% vs 53%, $p = 0,5315$. La scelta del trattamento sistemico nelle pazienti con recidiva loco-regionale dovrebbe comunque considerare, oltre alle caratteristiche di malattia, l'entità della recidiva, l'intervallo libero da precedenti trattamenti, la tipologia della paziente e le sue preferenze (2). Negli ultimi anni la percentuale di recidive loco-regionali sembra essere diminuita di circa il 50% , dato che sembra essere correlato all'affinamento sia della terapia sistemica che dei trattamenti loco-regionali (9). Per un maggior approfondimento sulla terapia sistemica si rimanda al Capitolo n. 2.

3.5.4 Trattamenti Palliativi Locali

Il trattamento palliativo sulla mammella comprende tutti i casi definiti inoperabili per estensione locale o loco-regionale di malattia. La presenza di lesioni cutanei multipli, ulcerazioni e necrosi della cute, infiltrazione dei tessuti molli, accompagnati da dolore, sanguinamento, infezioni incidono sulla qualità della vita delle Pazienti. Per definire il migliore iter terapeutico in questo gruppo estremamente eterogeneo di pazienti, è fondamentale un approccio multidisciplinare.

Le forme localmente avanzate all'esordio hanno un'incidenza del 5-15% nei paesi industrializzati ma raggiungono percentuali più alte nei paesi ancora in via di sviluppo (13). Nei casi di tumore mammario localmente avanzato inoperabile, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia

sistemica primaria (chemioterapia +/- farmaci a bersaglio molecolare +/- ormonoterapia). In presenza di una buona risposta dopo terapia primaria, il trattamento locoregionale prevede quando possibile la chirurgia seguita dalla radioterapia. L'associazione tra terapia sistemica, chirurgia e radioterapia garantisce i migliori risultati in termini di controllo locale e di sopravvivenza (14). Nelle Pazienti inoperabili o in progressione dopo terapia sistemica primaria, la radioterapia locoregionale può essere presa in considerazione sia con intento palliativo locale per ottenere il controllo dei sintomi (15,16), sia con intento neoadiuvante per aumentare le percentuali di resecabilità (13,17,18). Nelle Pazienti con malattia localmente avanzata chemioresistente trattate con radioterapia di salvataggio e successiva chirurgia, la sopravvivenza a 2 e 5 anni è del 75% e 35% rispettivamente. In quelle inoperabili anche dopo trattamento radioterapico si riduce rispettivamente al 40% e 10% (13).

Nelle pazienti con recidiva locoregionale non resecabile, la radioterapia consente percentuali di sopravvivenza e di controllo locale a 5 anni rispettivamente del 34% e 63%. La prognosi è significativamente peggiore rispetto alle pazienti recidivate e sottoposte a radioterapia in assenza di residuo di malattia dopo chirurgia o terapia sistemica. Le pazienti che ottengono una remissione completa di malattia dopo radioterapia hanno comunque una sopravvivenza a 5 anni del 62% rispetto al 27% delle pazienti con risposta parziale (7).

Nei trattamenti palliativi locali l'utilizzo di dosi elevate si associa in genere a un migliore controllo locale di malattia (15). La scelta del frazionamento o della dose totale non può prescindere dalla valutazione dei fattori prognostici e dell'aspettativa di vita come l'età, il performance status, l'intervallo libero da ricaduta di malattia, l'eventuale estensione a distanza, la biologia del tumore (11,18).

Nei casi di malattia localmente avanzata inoperabile chemio-resistente, ma dove la radioterapia può avere ancora un intento neoadiuvante o esclusivo, generalmente sono utilizzate dosi di 50 Gy con frazionamento convenzionale sulla mammella e linfonodi di drenaggio ±boost sul tumore primitivo di 10-20 Gy. Dosi > 54 Gy su volumi estesi sono associate ad un rischio significativamente maggiore di complicanze post-chirurgiche (14). In letteratura sono descritte diverse esperienze sull'utilizzo in questi casi anche di una chemioterapia concomitante a scopo radiosensibilizzante, più frequentemente con fluoropirimidine, con profili di tossicità accettabili (13,17,18).

Nei casi con recidiva locoregionale non resecabile sono consigliate dosi di 50 Gy con frazionamento standard, seguito eventualmente da un boost sulla malattia macroscopica di 10-20 Gy in base all'estensione e alla sede di recidiva (7).

In tutti i casi di trattamenti palliativi su lesioni ulcerate della cute sono comunque consigliate dosi > 30 Gy con frazionamento standard (o dosi equivalenti con regimi ipofrazionati). (15,16).

Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo di una radioterapia esclusiva, con regimi ipofrazionati (32,5 Gy/ 6,5 Gy frazione/1 frazione settimana + boost 1-3 frazioni di 6.5 Gy settimana) ± ormonoterapia nelle donne anziane, non operabili per età, condizioni generali, estensione di malattia o rifiuto delle pazienti, riportando ottimi risultati anche nella malattia avanzata (sopravvivenza causa-specifica e sopravvivenza globale a 5 anni rispettivamente del 50% e 26%) (19).

Fra i trattamenti palliativi locali deve essere tenuta anche in considerazione la elettrochemioterapia, soprattutto in quei casi già radiotrattati e dopo l'insuccesso della chemioterapia

3.5.5 Carcinoma Mammario Metastatico

3.5.5.1 Introduzione

Il carcinoma mammario metastatico rappresenta una patologia cronica da trattare con finalità palliative, avendo prognosi sfavorevole con sopravvivenza mediana tra 18 e 30 mesi. La disseminazione sistemica si verifica prevalentemente in pazienti già trattate per carcinoma della mammella e solo ne 3.5-10% dei casi la malattia si presenta metastatica all'esordio. La scelta della strategia terapeutica deve tener conto della valutazione complessiva dello stato di malattia, dall'età e dalle condizioni generali della paziente, al fine di garantire una migliore qualità di vita e una più lunga sopravvivenza. Il trattamento di scelta è la terapia medica (chemioterapia, ormonoterapia, farmaci a bersaglio molecolare), integrata con terapie locali come la chirurgia e dalla radioterapia (20).

La sopravvivenza è in funzione di diversi parametri: l'intervallo libero di malattia, la risposta ai trattamenti sistemici precedenti, l'età, la sede e il numero di lesioni metastatiche, le caratteristiche biologiche della neoplasia quali lo stato recettoriale ormonale e l'espressione di HER-2.

3.5.5.2 Metastasi ossee

QUESITO CLINICO n. 3

La RT può essere considerata la terapia di elezione nel controllo del dolore da metastasi ossee?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
---------------------------------------	--------------------------------	--

A	La radioterapia a dosi e frazionamenti adeguati alle condizioni generali, al numero di metastasi e all'aspettativa di vita del paziente, dovrebbe essere il trattamento di scelta per la palliazione del dolore osseo localizzato rispetto alle terapie antalgiche farmacologiche, con riduzione del rischio di complicanze quali fratture e compressione del midollo spinale	Positiva forte
---	---	----------------

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

L'osso è la sede più comune di metastasi, rappresentando la prima localizzazione di recidiva a distanza nel 50% delle pazienti. Lo scheletro assiale (cranio, rachide, coste e bacino) è coinvolto più frequentemente rispetto alle estremità. La presenza di sole metastasi ossee (17-37%) si associa ad una prognosi migliore rispetto alle presenza di metastasi viscerali: la sopravvivenza globale (OS) mediana per il solo interessamento osseo è di circa 26 mesi, scende a 21-18 mesi in presenza di metastasi ossee e viscerali.

Solo il 25% delle lesioni ripetitive ossee sono asintomatiche e diagnosticate accidentalmente, mentre nella maggior parte dei casi determinano dolore, fratture patologiche, compressione midollare, con conseguente compromissione della mobilità e riduzione della qualità di vita. La strategia terapeutica si avvale di un approccio multidisciplinare comprendente terapie sistemiche di II-III linea, bifosfonati e denosumab per la prevenzione del rischio di fratture patologiche, chirurgia ortopedica e radioterapia per la stabilizzazione delle lesioni e per il trattamento del dolore, farmaci analgesici, riabilitazione motoria e, in casi selezionati di malattia ossea diffusa, terapia radiometabolica. La gestione della diffusione metastatica ossea implica pertanto la partecipazione coordinata di vari specialisti, per ottimizzare l'integrazione dei trattamenti.

La radioterapia è il trattamento di scelta per la palliazione del dolore osseo localizzato con riduzione del rischio di complicanze, quali fratture e compressione del midollo spinale. Circa il 90% delle pazienti riceve un beneficio dal trattamento radiante, con remissione completa della sintomatologia dolorosa nel 15-20 % dei casi e con una risposta parziale in più del 70% di casi. Il controllo del dolore si ha in genere entro 1-4 settimane dalla fine della radioterapia (10). Nel 30-40% dei casi si può avere un peggioramento transitorio della sintomatologia dolorosa durante e nei primi giorni dopo la radioterapia: in questi casi, la somministrazione di desametasone può ridurre la riacutizzazione del dolore. Nella pratica clinica sono usati diversi regimi di frazionamento: 30 Gy in 10 frazioni, 24 Gy in 6 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni e 8 Gy in frazione unica. Questi schemi non presentano differenze significative in termini di tossicità e si associano ad identici risultati per quanto riguarda la risposta

antalgica, anche se può variare la durata della remissione (21,22). Infatti, il controllo del dolore ottenuto con l'ipofrazionamento è più breve e la sintomatologia potrebbe ripresentarsi nelle pazienti con lunga sopravvivenza. Gli schemi modestamente ipofrazionati richiedono un ritrattamento nella stessa sede per la recidiva del dolore nell'8% dei casi rispetto al 20 % in singola frazione. Pertanto, la scelta del frazionamento deve essere fatta tenendo conto della condizione clinica della paziente. Nei casi di buon PS e con buona aspettativa di vita, dovrebbero essere preferiti regimi modestamente ipofrazionati (30 Gy in 10 frazioni), mentre la dose unica o ipofrazionamenti più spinti (ad esempio, 8 Gy in un'unica frazione o 20 Gy in 5 frazioni) si ritengono adeguati nei casi di metastasi ossee plurime ed in pazienti con un'aspettativa di vita limitata (23).

3.5.5.3 Re-irradiazione ossea

La reirradiazione può essere considerata in caso di recidiva del dolore dopo un'iniziale risposta ed ha effetto antalgico nel 70% dei casi. Il ritrattamento deve necessariamente tenere conto della dose precedentemente erogata e della tolleranza degli organi critici. La reirradiazione dei corpi vertebrali è limitata dalla dose di tolleranza del midollo spinale. Ove indicato, il ritrattamento con una singola frazione non è inferiore a quello con frazioni multiple (24). La radioterapia stereotassica (SBRT) sull'osso, che può essere presa in considerazione in casi selezionati di metastasi vertebrali precedentemente irradiate di dimensioni limitate. Può essere impiegata in dose singola frazione (10-16 Gy) o con ipofrazionamento (9 Gy in 3 fr o 6 Gy in 5 fr). (25)

In presenza di lesioni litiche che possono causare fratture patologiche con conseguenti danni neurologici, deve essere valutata la stabilizzazione chirurgica prima della radioterapia. La radioterapia determina la sclerosi delle metastasi litiche, ma può richiedere più di un anno per completarsi, anche se può essere evidenziabile radiologicamente dopo 3-6 mesi dal termine del trattamento. I regimi di frazionamento (30 Gy in 10 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni) si associano a risultati migliori per quanto riguarda la ricalcificazione ossea (26). Questi risultati sono potenziati con la somministrazione concomitante di bifosfonati (27).

3.5.5.4 La compressione midollare

La compressione midollare (CMM) è una delle più temute complicanze della malattia metastatica, si verifica nel 5%-10% di tutti i pazienti e richiede un trattamento urgente. L'algoritmo diagnostico-terapeutico prevede l'esecuzione della risonanza magnetica a confermare la diagnosi, la somministrazione di alte dosi di corticosteroidi che controllano l'edema e riducono il dolore, la chirurgia decompressiva, qualora indicata, e la radioterapia. La compressione midollare si manifesta

con dolore in circa il 95% dei casi, cui fa seguito l'ipostenia che progredisce in plegia nel giro di poche ore o giorni, con perdita della sensibilità e disturbi sfinterici. L'obiettivo del trattamento della CMM è migliorare la qualità di vita con il controllo del tumore e la preservazione o il recupero motorio e sfinterico. La prognosi è correlata con la diagnosi precoce e la rapidità della terapia, prima che si sviluppi una mielopatia significativa. Le pazienti che non hanno disfunzioni motorie vivono più a lungo di quelle con paraparesi o paraplegia all'esordio ed in genere muoiono per progressione sistemica della neoplasia piuttosto che per progressione locale spinale. La rapidità dell'insorgenza dei deficit neurologici può condizionare i risultati funzionali, in quanto la ripresa della deambulazione è migliore nei pazienti in cui i sintomi insorgono più lentamente. Nei casi più avanzati clinicamente, lo scopo della radioterapia è il solo controllo del dolore, essendo il danno neurologico, una volta instaurato, irreversibile. La sopravvivenza dopo trattamento della CMM è di 17-20 mesi. Differenti regimi di frazionamento sono stati confrontati in studi prospettici con risultati analoghi. Gli ipofrazionamenti (ad esempio, 4 Gy/fr per 5 frazioni o la frazione singola di 8 Gy) vengono utilizzati in pazienti con una breve aspettativa di vita, mentre frazionamenti più lunghi (3 Gy/fr per 10 frazioni) possono essere considerati nei casi con prognosi migliore (28).

La chirurgia ortopedica è indicata nella stabilizzazione di fratture patologiche con interventi di vertebroplastica in caso di fratture sintomatiche dei corpi vertebrali o per lesioni litiche a rischio di crollo vertebrale e nel trattamento della CMM, con interventi di laminectomia. In particolare la chirurgia decompressiva è indicata quando la compressione è limitata ad un singolo livello, è dovuta a crollo vertebrale con segmenti ossei endocanalari, in caso di recidiva dopo radioterapia, quando è richiesta una conferma istologica del tumore primitivo. La chirurgia dovrebbe essere proposta alle pazienti con un buon performance status e prognosi favorevole e deve essere seguita dalla radioterapia. I trattamenti chirurgici non portano un beneficio di sopravvivenza, ma hanno l'obiettivo di ritardare la morbidità correlata alla metastasi ossea e migliorare la qualità di vita.

L'associazione tra chirurgia e radioterapia adiuvante aumenta il controllo locale, riducendo la percentuale di secondi interventi e ri-trattamento rispetto alla sola chirurgia. La letteratura disponibile è insufficiente per concludere se la RT postoperatoria dopo la chirurgia debba essere utilizzato come trattamento standard. (29-30)

3.5.5.5 Malattia oligometastatica

La malattia oligometastatica è una condizione in cui le metastasi sono limitate per numero (5) e sede (in non più di tre organi differenti). Un minimo stato metastatico è riconosciuto come un'entità clinica

con una storia naturale distinta ed una prognosi intermedia tra la malattia localizzata e quella più diffusamente metastatica. La malattia oligometastatica si può presentare alla diagnosi, dopo la terapia sistemica o come recidiva dopo l'iniziale terapia locoregionale. Queste pazienti devono essere trattate con un approccio multidisciplinare, che preveda la cura del tumore primitivo, qualora ci sia indicazione, l'impiego della terapia sistemica ed i trattamenti locali delle metastasi con intento curativo. L'ablazione delle lesioni ripetitive nelle pazienti oligometastatiche porta ad un miglioramento della prognosi, attraverso aumento del controllo locale, della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) rispetto a quelle con malattia metastatica disseminata. (31, 32).

Tra le terapie locali, accanto alla chirurgia che rappresenta in molte situazioni il trattamento di elezione delle oligometastasi, un posto di rilievo spetta alla radioterapia stereotassica. Si tratta di una procedura non invasiva, ben tollerata ed efficace, che consente di erogare, con intento ablativo, un'alta dose di radiazioni in una o poche frazioni (in genere 5) a fronte di una tossicità correlata limitata. Le pazienti con carcinoma mammario hanno una prognosi migliore rispetto ad altri tipi di carcinoma, principalmente colon-retto e polmone, presentando un controllo locale più alto (84% versus 74%), una più lunga PFS (36% versus 13% a due anni), e OS (47% versus 9% a 6 anni). (32, 33).

La maggior parte dei dati a disposizione provengono da studi retrospettivi. L'uso della radioterapia stereotassica dovrebbe essere considerata una valida opzione nelle pazienti oligometastatiche, in particolare in quelle con prognosi migliore e cioè con biologia tumorale favorevole, un intervallo di sopravvivenza libera da malattia (DFI) superiore a 12 mesi, tumore primitivo controllato, risposta alle terapie sistemiche e un buon performance status secondo Karnofsky (PSK) > 70%), (34, 35).

3.5.5.6 Metastasi cerebrali

Il carcinoma mammario è la seconda causa di metastasi cerebrali tra i tumori solidi, dopo il carcinoma polmonare. L'incidenza delle metastasi cerebrali è in aumento, correlata al migliore controllo della malattia sistemica per i progressi della terapia medica e ad una più precoce scoperta della malattia subclinica. La risonanza magnetica con mdc è l'esame di elezione per la diagnosi e la definizione della sede e del numero delle metastasi. Queste insorgono tardivamente nella storia naturale del carcinoma mammario e spesso in presenza di estesa malattia extracranica. E' stimato che il 10-30% delle pazienti con carcinoma mammario presentano, alla diagnosi, metastasi cerebrali. Si tratta soprattutto di lesioni parenchimali e meno comunemente leptomeningee (1-5%). Il sistema nervoso centrale rappresenta la sola sede di malattia metastatica nel 17% dei casi. Tra i diversi sottotipi di carcinoma mammario, il HER2 + ed il triplo negativo hanno un rischio più elevato di sviluppare

metastasi cerebrali. (40). Al fine di ridurre la sintomatologia legate all'ipertensione endocranica, la terapia cortisonica rappresenta la terapia di prima istanza, da sola o associata a terapia con diuretici osmotici, e riduce la sintomatologia nel 60% dei casi

3.5.5.6.1 Oligometastasi cerebrali

In presenza di metastasi cerebrale singola o in numero limitato (< 4), lesioni di piccole dimensioni (< 4 cm), in pazienti con performance status > 70% secondo Karnofsky (PSK), età inferiore a 65 anni, recettori ormonali positivi, malattia extracranica controllata, può essere previsto un trattamento locale di chirurgia o radioterapia stereotassica, più o meno associate alla radioterapia panencefalica (WBRT) (36).

Se la metastasi solitaria è aggredibile chirurgicamente può essere indicata l'exeresi. La resezione chirurgica seguita dalla irradiazione panencefalica (WBRT) è superiore alla sola WBRT o alla sola chirurgia nel ridurre le recidive ed aumentare il controllo locale di malattia in tutto l'encefalo. La OS mediana dopo sola WBRT è di 4 mesi, mentre può salire a 6-9 mesi con la chirurgia seguita dalla WBRT (37).

La radioterapia stereotassica/radiochirurgica è una importante opzione per le pazienti che non possono effettuare la neurochirurgia. E' una procedura efficace, non invasiva, con bassa morbilità, che permette di trattare più lesioni multiple e di piccole dimensioni in ogni distretto dell'encefalo. Per radioterapia stereotassica cerebrale (SRT) si intende un numero limitato di sedute, in genere inferiore a 5, mentre per radiochirurgia (SRS) la somministrazione di una dose unica. Entrambe sono tecniche che richiedono l'uso di apparecchiature dedicate: gamma-knife, cyber-knife per la SRS, linac con sistema IGRT per la SRT ed adeguati sistemi di immobilizzazione. L'impiego sulla malattia cerebrale oligometastatica non è standardizzato. Il trattamento combinato SRS + WBRT aumenta il controllo locale rispetto alla sola WBRT e riduce il rischio di recidiva locale rispetto alla sola SRS, 78% vs 48%.(38) Nel caso di metastasi singola, il trattamento combinato porta ad un aumento significativo di sopravvivenza globale, mentre nel caso di 2 metastasi il vantaggio di OS non è più evidente. Non c'è differenza nella sopravvivenza globale o nel tempo di insorgenza di recidiva cerebrale quando si confronta la chirurgia con la radiochirurgia, a patto che entrambe siano seguite da WBRT (38)

Argomentazioni contrarie all'uso della WBRT dopo chirurgia o radiochirurgia si fondano sulla potenziale tossicità a livello neurocognitivo, cui consegue un effetto detrimentalmente sulla qualità di vita. Pazienti con 1-3 metastasi che presentano buon performance status, controllo della malattia primitiva e delle metastasi a distanza extracraniche, istotipo favorevole, possono essere trattate con la sola

terapia locale, procrastinando la WBRT in caso di recidiva (9). Se le lesioni ripetitive cerebrali sono più di 3, la WBRT è il trattamento standard. La radiocirurgia ha risultati più favorevoli nelle pazienti HER2+ rispetto al HER2- (sopravvivenza mediana 31.3 vs 14.1 mesi). La prognosi è pessima nel caso di carcinoma triplo negativo (39).

Se viene eseguita la sola SRS, in relazione al rischio più elevato di recidiva a distanza dalla sede trattata, la paziente deve essere sottoposta ad uno stretto follow up clinico-strumentale. La dose raccomandata in caso di SRS esclusiva è di 20-25 Gy. Qualora sia previsto il completamento con WBRT o questa sia già stata eseguita, è consigliabile limitare la dose a 15-18 Gy. La radioterapia stereotassica può essere utilizzata come sovradosaggio su lesioni uniche o multiple, purché di piccole dimensioni, dopo la WBRT. Il controllo locale è del 90%, con il 15% circa di remissione completa clinica. La radioterapia stereotassica di salvataggio per il trattamento delle recidive dopo la WBRT può essere presa in considerazione come una possibile opzione, specialmente nelle pazienti con un buon PSK (40).

3.5.5.6.2 Metastasi cerebrali multiple

La radioterapia panencefalica (WBRT) è il trattamento standard delle metastasi cerebrali multiple (>5 lesioni), in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi e dei segni neurologici con risultati più stabili nel tempo rispetto alla sola terapia steroidea. Sono stati valutati vari schemi di frazionamento, nessuno dei quali è stato in grado di modificare la sopravvivenza. E' largamente condivisa la dose totale di 30 Gy in 10 frazioni, per un giusto equilibrio tra tossicità e durata della risposta, poiché gli ipofrazionamenti sembrano dare remissioni più brevi ed effetti collaterali maggiori. La WBRT ottiene tassi di risposta clinica nel 75% dei casi (41), tuttavia la sopravvivenza globale (OS) è scarsa: 1-2 mesi nelle pazienti non trattate, 3-6 mesi dopo la WBRT, 14-25 mesi in caso di metastasi cerebrale solitaria trattata. La terapia ormonale e/o la chemioterapia dopo la terapia locale delle metastasi cerebrali determinano una più lunga sopravvivenza rispetto all' omissione della terapia sistemica (7.8 mesi versus 3.6 mesi). Un vantaggio in termini di sopravvivenza è stato riscontrato nelle pazienti con carcinomi HER2 positivi che ricevono terapia con anti HER2 dopo il trattamento locale delle metastasi encefaliche.

3.5.5.7 Metastasi polmonari

La radioterapia stereotassica body sulle metastasi polmonari è un trattamento efficace e sicuro, con una percentuale di controllo locale di circa l'80%. Rappresenta un'alternativa alla chirurgia, il cui

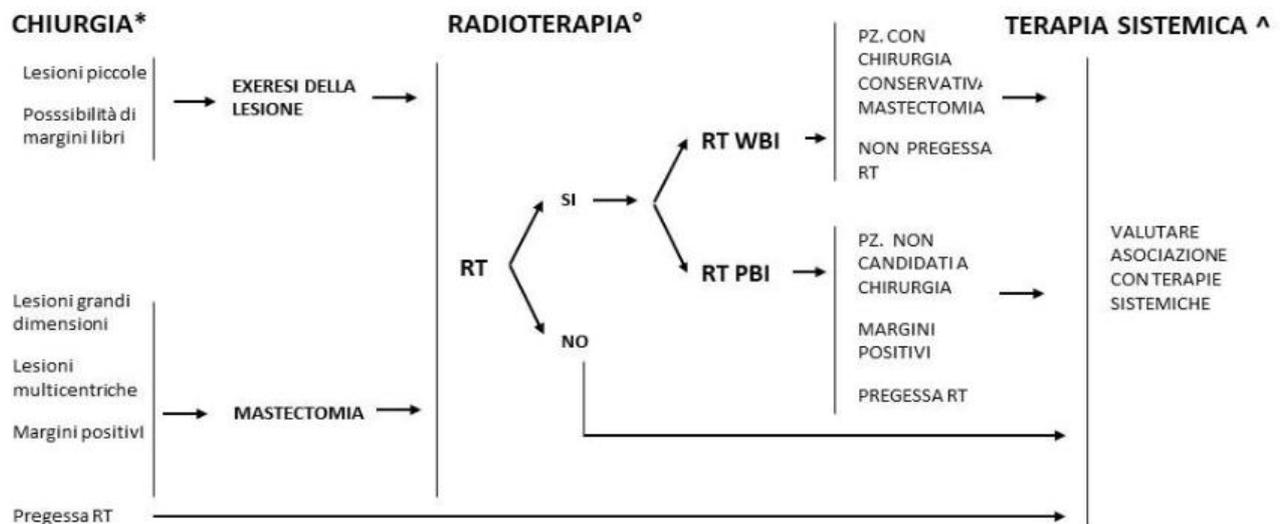
ruolo non è ancora ben chiaro nella terapia del carcinoma mammario oligometastatico. La selezione delle pazienti è fondamentale, prediligendo metastasi di piccole dimensioni (< 2,5 cm o 1cc) ed in numero limitato (da 1 a 3). Possono essere somministrate alte dosi di radiazioni in singola frazione (24-26 Gy) o in frazioni multiple (48-60 Gy in 3-5 frazioni), senza differenze tra il monofrazionamento e l'ipofrazionamento in termini di controllo locale (42,43).

3.5.5.8 Metastasi epatiche

Solo il 4-5% delle pazienti con carcinoma mammario ha un coinvolgimento isolato del fegato. Complessivamente, le pazienti con metastasi epatiche hanno una sopravvivenza mediana di 4-33 mesi. Il trattamento principale si basa sulla la terapia sistemica palliativa. Per quanto riguarda i trattamenti locali, nelle pazienti con malattia oligometastatica epatica la chirurgia è la scelta terapeutica d'elezione. Qualora non sia possibile eseguire la resezione chirurgica, possono essere adottate altre terapie ablativo locali quali la chemioembolizzazione trans-arteriosa, la radioembolizzazione, la termoablazione con radiofrequenza o con microonde e la radioterapia stereotassica body (SBRT). La SBRT è una valida opzione terapeutica per l'efficacia, la bassa morbidità e la minima invasività: determina infatti un buon controllo locale senza tossicità severa ed un potenziale beneficio per la sopravvivenza a lungo termine. Il trattamento locale può essere valutato in pazienti selezionate, con metastasi in numero < 3 e dimensioni < 3 cm; deve inoltre essere garantita una buona funzionalità epatica, con un volume di fegato sano > 1.000 cc. La dose in genere utilizzata è di 48-60 Gy in 3 frazioni (44,45).



Linee Guida Neoplasia della Mammella Recidive Loco-Regionali dopo Chirurgia Conservativa e Mastectomia

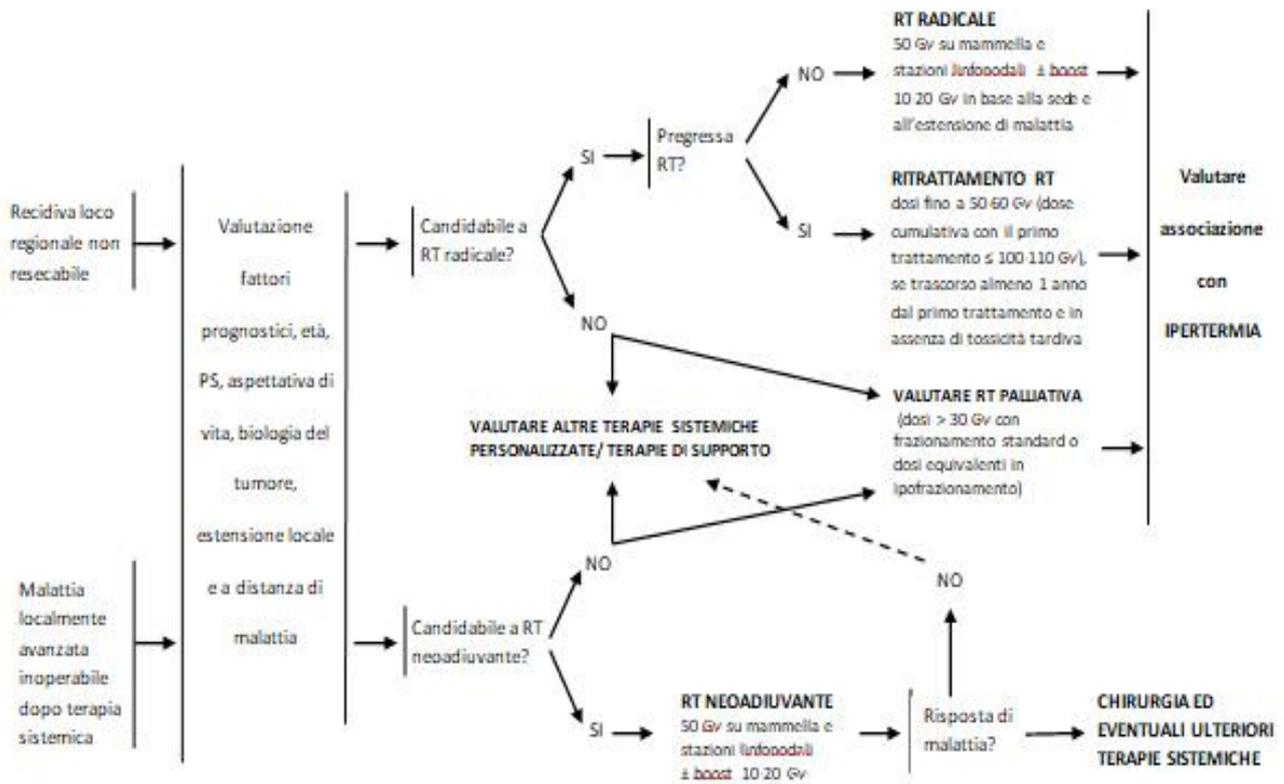


L'iter terapeutico deve essere sempre valutato a un Team multidisciplinare.

* La chirurgia rappresenta il trattamento standard in quei casi in cui è auspicabile ottenere dei margini liberi: pazienti con recidive insorte tardivamente, diametro della lesione limitato, basso grading.

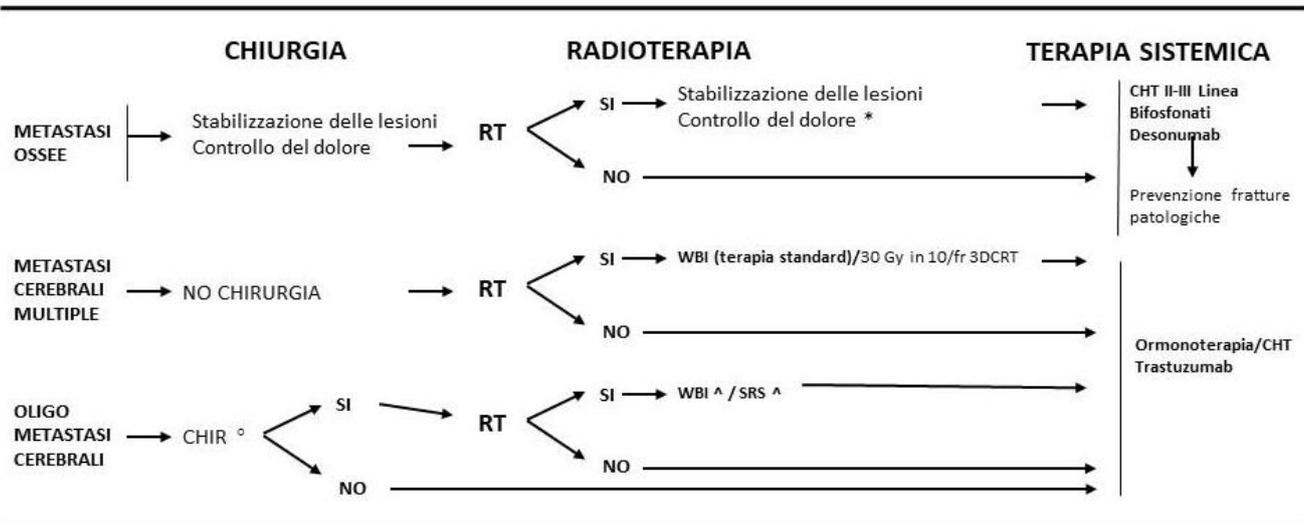
° La Radioterapia va presa in considerazione in casi selezionati con margini positivi dopo ri-escissione chirurgica. Auspicabile poter erogare dosi radiali con tecniche di PBI (BRT, EBRT, IORT). La dose totale deve tener conto della dose già erogata in caso pregressa RT.

^ Valutare i pregressi trattamenti sistemici e il tempo trascorso dal termine della terapia, la tipologia della paziente, i fattori prognostici di rischio: età, estensione della recidiva, stato menopausale, grading, indice di proliferazione cellulare.





Linee Guida Neoplasia della Mammella Carcinoma Mammario metastatico



° Nelle metastasi singole, Chirurgia + WBI aumenta il controllo locale vs la sola chirurgia.

*8Gy in 1/fr, 20 Gy in 5 fr, 24Gy in 6 fr, 30 Gy in 10 fr: equivalenza sul controllo del dolore. Non vi è evidenza che un ipofrazionamento aumenti gli effetti collaterali a lungo termine. Dopo un mese dal trattamento se persiste il dolore, considerare un eventuale ritrattamento nel rispetto delle dosi di tolleranza agli OAR.

La SBRT come trattamento primario per lesioni ossee vertebrali o per compressione midollare dovrebbe essere considerata solo nell'ambito di una sperimentazione clinica. Per il ritrattamento di lesioni ossee può essere fattibile, efficace e sicura ma da inserire sempre all'interno di studi clinici.

^ Per lesioni multiple + di 3 la WBI è il trattamento standard. Chirurgia vs radiochirurgia per lesioni singole non vi è differenza tra i due trattamenti nella sopravvivenza globale e tempo di insorgenza della recidiva. Dose raccomandata per SRS 20-25 Gy, nel caso sia prevista una WBI si consiglia di limitare la dose a 15-18 Gy. La SRS può essere utilizzata anche come boost dopo WBI di lesioni singole o multiple purché di piccole dimensioni

Bibliografia

1. M. Clemons et All. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:67-82.
2. La radioterapia dei tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida AIRO 2013.
3. LG AIOM 2018.
4. Nccn guidelines. Breast cancer versione 1.2018
5. Belkacemi Y, Hanna NE, Besnard C, Majdoul S, Gligorov J. Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the New Era of Molecular Subtypes. *Front Oncol.* 2018 Apr 17;8:112. doi: 10.3389/fonc.2018.00112. e Collection 2018. Review.
6. Tabassum Wadasadawala et all. Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clinical Breast Cancer* 2017; 17: 493-502
7. Skinner HD, Strom EA, Motwani SB, et al. Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol* 2013; 8:13.
8. Arati Rani Chand et all. Can Locoregionally Recurrent Breast Cancer Be Cured? *Clinical Breast Cancer*, Vol. 17, No. 5, 326-35, 2017.
9. Gustavo Nader Marta, Tarek Hijal, Heloisa de Andrade Carvalho. Reirradiation for locally recurrent breast cancer. *The Breast* 33 (2017) 159-165.
10. Carla Ripamonti, Fabio Trippa, Gloria Barone, Ernesto Maranzano: Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer. *J. Clin. Med.* 2013, 2, 151-175.
11. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2008; 70: 477-484.
12. Marta GN, Hijal T, de Andrade Carvalho E. Reirradiation for locally recurrent breast cancer. *The Breast* 2017;33:159-165.
13. Coelho RC, Da Silva FML, Do Carmo IML, et al. Is there a role for salvage radiotherapy in locally advanced breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy? *The Breast* 2017;31:192-196.
14. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Simultaneous publication in *Annals of Oncology* (*Ann Oncol* 2017;28:16-33) and in *The Breast* (*Breast* 2017;31:244-259).
15. Vempati P, Knoll MA, Dharmarajan K, et al. Palliation of ulcerative breast lesions with radiation. *Anticancer Research* 2016; 36:4701-4706.
16. Yee C, Alayed Y, Drost L et al. Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer. *Ann Palliat Med* 2018; doi: 10.21037/apm.2018.05.13.
17. Huang E, McNeese MD, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2002;53(5):1225-1233.
18. Woodward WA, Fang P, Arriaga L, et al. A phase 2 study of preoperative capecitabine and concomitant radiation in women with advanced breast cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys* 2017;99(4):777-783.
19. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi JM et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2006;79:156-161.
20. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg*

Oncol. 2012;105:104-110.

21. Lutz, S.; Berk, L.; Chang, E.; Lutz, S.; Berk, L.; Chang, E.; Chow, E.; Hahn, C.; Hoskin, P.; Howell, D.; et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: An ASTRO evidence-based guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, 79, 965–976.

22. Howell, D.D.; James, J.L.; Hartsell, W.F.; Suntharalingam, M.; Machtay, M.; Suh, J.H.; Demas, W.F.; Sandler, H.M.; Kachnic, L.A.; Berk, L.B. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient. *Cancer* 2013, 119, 888–896.

23. Dennis, K.; Makhani, L.; Zeng, L.; Lam, H.; Chow, E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: A systematic review of randomised controlled trials. *Radiother. Oncol.* 2013, 106, 5–14.

24. Bob T. Li, Matthew H. Wong, Nick Pavlakis: Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 2014, 3, 1-24.

25. RTOG 0631 Phase II/III Study of Image-Guided Stereotactic Radiosurgery for Localized (1-3) Spine Metastases: Phase II Results. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC, Yin FF, Timmerman RD, Hitchcock YJ, Movsas B, Kanner AA, Berk LB, Followill DS, Kachnic LA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 1;81(2):S131-S13.

26. Sprave T, Hees K, Bruckner T, Foester R, Bostel T, Schlampp I, El Shafie R, Nicolay NH, Debus J, Rief H: *Radiat Oncol.* 2018 Jul 24;13(1):134.

27. Li BT, Wong MH, Pavlakis N.: Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med.* 2014 Jan 9;3(1):1-24.

28. Souchon R, Feyer P, Thomssen C et al. Clinical recommendations of DEGRO and AGO on preferred standard palliative radiotherapy of bone and cerebral metastases, metastatic spinal cord compression, and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer. *Breast Care* 2010;5: 401-407.

29. Leah Drost, Vithusha Ganesh et al. Efficacy of postoperative radiation treatment for bone metastases in the extremities. *Radiotherapy and Oncology* 2017;124:45-48.

30. Julie J. Willeumier, Yvette M. van der Linden, P.D. Sander Dijkstra. Lack of clinical evidence for postoperative radiotherapy after surgical fixation of impending or actual pathologic fractures in the long bones in patients with cancer; a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2016;121:138-142.

31. Simona Di Lascio Olivia Pagania: Oligometastatic Breast Cancer: A Shift from Palliative to Potentially Curative Treatment? *Breast Care* 2014; 9:7–14.

32. Umberto Ricardi, Serena Badellino, Andrea Riccardo Filippi: Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. *Journal of Radiation Research*, Vol. 57, No. S1, 2016, pp. i58–i68.

33. Trovò M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, Alongi F, Del Conte A, Militello L, Muraro E, Martorelli D, Spazzapan S, Berretta M: Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother_Oncol.* 2018 Jan;126(1):177-180.

34. Dagan R, Lo SS, Redmond KJ, Poon I, Foote MC, Lohr F, Ricardi U, Sahgal A: A multi-national report on stereotactic body radiotherapy for oligometastases: Patient selection and follow-up. *ACTA ONCOLOGICA*, 2016 VOL. 55, NO. 5, 633–637.

35. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, Villa E, Iftode C, Navarria P, D'Agostino GR, Masci G, Torrioni R, Testori A, Tinterri C, Santoro A: Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast* 2016 Apr; 26:11-7.

36. Lia M. Halasz, MDi, Hajime Uno, PhDii , Melissa Hughes, et al. Comparative Effectiveness of Stereotactic Radiosurgery versus Whole Brain Radiation Therapy for Patients with Brain Metastases from Breast or Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*. 2016 July 1; 122(13): 2091–2100.
37. A.V. Golanov, S.M. Banov, S.R. Il'yalov, Yu.Yu. Trunin, S.A. Maryashev, E.R. Vetlova, I.K. Osinov, V.V. Kostyuchenko, A.V. Dalechina, A.A. Durgaryan. Overall Survival and Intracranial Relapses in Patients with Brain Metastases after Gamma Knife Radiosurgery Alone: Problems of Neurosurgery Named After N.N. Burdenko 2, 2016.
38. Paul W. Sperduto, Ryan Shanley, Xianghua Luo, David Andrews, Maria Werner-Wasik, Richard Valicenti, Jean-Paul Bahary, Luis Souhami, Minhee Won, and Minesh Mehta: Secondary Analysis of RTOG 9508, a Phase 3 Randomized Trial of Whole-Brain Radiation Therapy Versus WBRT Plus Stereotactic Radiosurgery in Patients With 1-3 Brain Metastases; Poststratified by the Graded Prognostic Assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 November 1; 90(3): 526–531.
39. Xu Z, Marko NF, Chao ST, et al. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5): e739–47.
40. Poornima Saha, Andrea L. Amico, Olufunmilayo I. Olopad. Long-Term Disease-Free Survival in a Young Patient With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer and Oligometastatic Disease in the Brain. *Clinical Breast Cancer*, June 2016, Vol. 16, No. 3, e61-e63.
41. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al.: Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29:134-141.
42. Pierina Navarra, Fiorenza De Rose, Anna Maria Ascolese: SBRT for lung oligometastases: Who is the perfect candidate? *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 20 (2015) 446–453.
43. Osti MF, Carnevale A, Valeriani M, De Sanctis V, Minniti G, Cortesi E, Martelli M, Maurizi Enrici R.: Clinical outcomes of single dose stereotactic radiotherapy for lung metastases. *Clin Lung Cancer*. 2013 Nov;14(6):699-703.
44. Haoming Qiu, Alan W. Katz, Michael T. Milano: Oligometastases to the liver: predicting outcomes based upon radiation sensitivity. *Thorac Dis* 2016;8(10): E1384-E1386.
45. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, Franzese C, Masci G, Torrisi R, Viganò L, Torzilli G.: The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar-Apr;22(2):163-169.

4.1 RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

4.1.1 Introduzione

4.1.2 Definizione dei Volumi di Irradiazione

4.1.3 Margini di Resezione Chirurgica dopo Chirurgia Conservativa

Bibliografia

4.1.1 Introduzione

Questo capitolo analizza la radioterapia dopo chirurgia conservativa per carcinoma infiltrante ed duttale in situ con le principali indicazioni all'ipofrazionamento, all'impiego di un sovradosaggio sul letto tumorale (boost) e alla gestione della presenza di malattia microscopica sui margini chirurgici.

QUESITI CLINICI:

- 1. Nelle pazienti affette da carcinoma duttale infiltrante (DCI) in stadio precoce trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?**
- 2. Nelle pazienti affette da carcinoma duttale in situ (DCIS) trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?**
- 3. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicata l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost)?**
- 4. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, non radicalizzabili chirurgicamente, è indicato eseguire un "boost" ad alte dosi?**

4.1.2 Definizione dei Volumi di Irradiazione

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a circa 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea*. La cute non è parte del volume bersaglio, deve quindi essere inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target.

* *La cute ha uno spessore variabile da 0,5 a 5 mm a seconda delle regioni corporee.*

Il sovradosaggio (boost), quando indicato, va limitato al letto operatorio identificato su scansioni TC di simulazione e andrebbe preferibilmente delimitato da clips chirurgiche.

QUESITO CLINICO n. 1

Nelle pazienti affette da carcinoma duttale infiltrante (DCI) in stadio precoce trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?

Dopo chirurgia conservativa per carcinoma infiltrante il trattamento radiante prevede la somministrazione di 50-50,4 Gy in regime di frazionamento convenzionale (2-1,8 Gy/die, in 5 frazioni settimanali) su tutta la mammella residua cui può far seguito un sovradosaggio (boost) di 10-16 Gy sul letto chirurgico (1).

Anche per le stazioni di drenaggio linfonodale la dose richiesta per un trattamento adiuvante è 50,0-50,4 Gy, somministrati con frazionamento convenzionale.

Per ridurre la durata totale del trattamento, sono stati sperimentati schemi alternativi che prevedono, rispetto al frazionamento convenzionale, l'impiego di dosi singole più elevate somministrate in un tempo totale più breve, con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente (ipofrazionamento) (2). Il razionale dell'ipofrazionamento è la dimostrazione che il valore del rapporto α/β per il tumore della mammella è vicino a 4 Gy, analogo a quello dei tessuti sani a risposta lenta (3). L'ipofrazionamento risulta quindi interessante sia per l'equivalenza biologica in termini di risposta al trattamento, sia per la riduzione del tempo totale di trattamento, sia per l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse dei centri di radioterapia (riduzione del numero degli accessi in ospedale e dei costi diretti ed indiretti) (4).

I dati desunti da studi randomizzati (5-9) hanno dimostrato che dosi di 40 Gy in 15 e 42.5 Gy in 16 frazioni sono sicure ed efficaci quanto il frazionamento convenzionale. Nel 2015 l'AGO (German Gynecological Oncology Working Group) e il DEGRO (German Society for Radiotherapy and Oncology) hanno pubblicato una Consensus di linee guida sull'utilizzo dell'ipofrazionamento nell'irradiazione della ghiandola mammaria proponendo di riservare tale trattamento alle pazienti dai 40 ai 65 anni a basso rischio e alle pazienti ≥ 65 anni con basso ed alto rischio (10,11).

Una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati (12) ha confrontato 13 trials con 8189 pazienti sottoposte a chirurgia conservativa negli stadi iniziali di malattia (T1-T2, N0/N1 e carcinoma in situ) dimostrando che la radioterapia ipofrazionata non riduce il controllo locale di malattia, né peggiora i risultati cosmetici a lungo termine, mentre riduce il rischio di tossicità acuta (radiodermite, edema, dolore) confrontata con la radioterapia convenzionale. Anche una revisione sistematica e metanalisi della Cochrane (13) conferma l'indicazione a schemi di ipofrazionamento, soprattutto in donne con *early stage breast cancer* e margini negativi. Sulla base di questi dati l'ipofrazionamento è ormai considerato uno standard consolidato (14-15).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma duttale infiltrante in stadio precoce trattate con chirurgia conservativa e radioterapia della mammella in toto, dovrebbe essere eseguito uno schema ipofrazionato	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

I risultati preliminari di ulteriori studi randomizzati (16,17) con alcuni regimi di ipofrazionamento più spinto, pur con ancora un breve follow up, hanno evidenziato risultati cosmetici peggiori in assenza di dati definitivi sul controllo locale.

Sebbene diversi studi siano in corso per valutare l'impatto dell'ipofrazionamento sui linfonodi (18-20), non esistono ad oggi dati univoci e conclusivi riguardo alla sicurezza e all'efficacia rispetto al frazionamento convenzionale, che rimane lo standard in questi casi.

QUESITO CLINICO n 2

Nelle pazienti affette da carcinoma duttale in situ (DCIS) trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?

Anche per il carcinoma duttale in situ alcune recenti meta-analisi hanno sottolineato l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti ipofrazionati proponendoli come una valida alternativa al trattamento con frazionamento convenzionale, per mantenendo lo stesso controllo locale (21-27), anche nelle pazienti G3 (28).

Per quanto riguarda l'ipofrazionamento nel DCIS, nessuno studio prospettico di fase III è stato finora pubblicato. Negli studi retrospettivi (29-30) e nell'unica metanalisi, che ha valutato 4 studi retrospettivi (23), l'incidenza di recidive locali e la tossicità con ipofrazionamento sono risultate comparabili al frazionamento convenzionale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) dopo chirurgia conservativa può essere eseguita la radioterapia ipofrazionata della mammella in toto.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

QUESITO CLINICO n 3

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicato l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost)?

Poiché la maggior parte delle recidive locali si verifica in corrispondenza o nelle immediate vicinanze del letto tumorale, l'erogazione di un sovradosaggio in questa sede (boost) è stata da sempre considerata utile al fine di ridurre l'incidenza, migliorando il controllo locale (31-33).

Il sovradosaggio può essere somministrato in maniera sequenziale o concomitante all'irradiazione della ghiandola mammaria (*Simultaneous Integrated Boost - SIB*).

Di norma sono previste dosi totali al letto operatorio (irradiazione del corpo mammario e sovradosaggio) di 60 Gy, in caso di margini di resezione istologicamente negativi.

L'impiego del boost concomitante è attualmente sempre più utilizzato nella comune pratica clinica (34-38), poiché consente una riduzione del tempo complessivo del trattamento associato ad un vantaggio radiobiologico dovuto al lieve ipofrazionamento della dose. Dati recenti di letteratura hanno dimostrato che questa modalità di irradiazione, anche con tecniche altamente sofisticate (VMAT tomoterapia) assicura un basso profilo di effetti collaterali acuti e tardivi, soprattutto a livello cutaneo, del tutto sovrapponibili all'impiego di un boost sequenziale o con frazionamento convenzionale (35-38)

Nell'ottica della deintensificazione della dose, per l'ottimizzazione del risultato estetico, della qualità di vita e dei costi, sono stati individuati sottogruppi di pazienti a basso rischio di recidiva locale in cui l'incremento di dose al letto tumorale potrebbe essere omissivo. Sono state definite classi ad alto rischio (pazienti giovani ≤ 40 anni, margini di resezione positivi o close, alto grading,

positività linfonodale, elevato indice proliferativo, presenza di estesa componente intraduttale, di infiltrazione linfovaskolare, recettori ormonali negativi, HER2 iperespresso) che possono trarre maggiore beneficio dal sovradosaggio (39,40).

Tali indicazioni vengono confermati dal trial EORTC (41), in cui la giovane età risulta il fattore che maggiormente influenza la scelta terapeutica riguardo al boost. E' ancora dibattuto, rispetto al frazionamento convenzionale (42), l'impatto che frazionamenti alternativi e tecniche diverse possono avere sul risultato cosmetico (43-45). Nei trattamenti ipofrazionati, si ritiene pertanto raccomandabile l'utilizzo del boost con dose pari a 10 Gy in 4 frazioni (43).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma duttale invasivo l'utilizzo del boost dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere eseguito nelle pazienti ad alto rischio (età < 50 anni, alto grading) o nelle pazienti con margini positivi.	Positività forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Quando tecnicamente possibile ed indicato, si può ricorrere alle tecniche di radioterapia peri-operatoria (brachiterapia [BKT] interstiziale o con Mammosite e radioterapia intraoperatoria [IORT] con elettroni o fotoni), utilizzando il boost anticipato sul letto chirurgico, per sterilizzare eventuali residui neoplastici.

Le dosi impiegate sono nell'ordine di 10-12 Gy, prescritte all'isodose 90-100%.

4.1.3 Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa

I margini di resezione chirurgica identificano la distanza tra il tumore e il bordo del tessuto circostante che viene asportato in toto. La definizione univoca dello stato dei margini è argomento controverso poiché, spesso, per il loro studio sono adottati criteri e procedure anatomopatologiche diverse (46).

Nel trattamento del carcinoma mammario l'approccio chirurgico ha lo scopo di raggiungere la radicalità, con margini di resezione negativi. Il reale vantaggio della ri-escissione sul controllo

locale non è univoco (47).

I criteri SSO-ASTRO (48) approvati dall'ASCO (49) definiscono, nel trattamento conservativo del carcinoma invasivo in I-II stadio, *standard di margine adeguato* l'assenza di cellule neoplastiche sul margine chirurgico inchiostrato (“*no ink on tumor*”): pertanto non vi è indicazione alla ricerca routinaria di margini più ampi. In situazioni cliniche particolari (donna giovane, multipli margini < 1 mm su ampia estensione, estesa componente intraduttale e volume mammario che può permettere facilmente una re-escissione senza impatto cosmetico, situazioni logistico-organizzative) l'ampliamento chirurgico dei margini può essere preso in considerazione dopo attenta discussione multidisciplinare (49).

Tali raccomandazioni non sono ritenute applicabili:

- in presenza di diagnosi di carcinoma duttale in situ (48)
- in pazienti che per vari motivi non ricevono RT dopo chirurgia conservativa
- in caso di irradiazione parziale della mammella
- dopo chemioterapia neoadiuvante *

**Il Panel di esperti della 15^a Conferenza di San Gallen (50) ha approvato la definizione di ‘no ink on tumor’ come margine di resezione chirurgica adeguato anche nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, con una percentuale di accordo elevata per le pazienti senza malattia patologica residua multifocale.*

Il Gruppo di lavoro Senonetwork (51) raccomanda , inoltre:

- in caso di margine positivo, la descrizione del margine interessato, dell'unicità/molteplicità dei foci di interessamento, dell'estensione lineare del coinvolgimento espressa in millimetri, nonché della presenza sul margine di eventuale componente in situ;
- in caso di margine negativo la definizione della distanza tra lesione invasiva/in situ ed i margini macroscopici.

In letteratura esiste consenso sull'aumento del rischio di recidiva locale quando i margini sono positivi, sebbene la dimensione dell'effetto vari nei diversi studi (52). Tale rischio non è annullato con dosi più elevate di RT (“boost”), dalle terapie mediche adiuvanti o dalla biologia favorevole (48,52).

Non vi sono considerazioni conclusive in merito alla correlazione tra dosi di RT e controllo locale in relazione allo stato dei margini a causa dell'eterogeneità delle dosi totali e delle tecniche utilizzate nei diversi studi nonché della mancanza di gruppi di controllo (48, 53).

QUESITO CLINICO n 4

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, non radicalizzabili chirurgicamente, è indicata la radioterapia con “boost” ad alte dosi?

E' auspicabile che la preferenza dell'opzione terapeutica più adatta al singolo caso clinico sia formulata in un ambito di discussione multidisciplinare (Tab.2).

✓ Margini positivi multipli:

In considerazione dell'alto rischio di recidiva locale deve essere sempre presa in considerazione la re-escissione, se fattibile, o la mastectomia.

Se la paziente non è avviata a chirurgia è raccomandato un incremento della dose del “boost” fino a un massimo di 20 Gy o dose equivalente in regime di ipofrazionamento (53). Ma nonostante ciò, il tasso di controllo locale è inferiore a quello ottenuto dalla chirurgia (51). Dosi superiori a 20 Gy dovrebbero essere evitate per il rischio eccessivo di effetti collaterali e di risultati cosmetici più scadenti (53).

✓ Margine positivo unico:

Premesso che la condotta clinica in questi casi é analoga a quella indicata nel caso di margini multipli (51). La decisione sulla strategia terapeutica si basa in questi casi sulla dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine e sulla presenza degli altri noti fattori di rischio per recidiva locale. Possono essere presi in considerazione sia la re-escissione sia la somministrazione di un boost a dosaggio aumentato, fino ad un massimo di 20Gy. Altri fattori di rischio possono avere un peso nella strategia terapeutica, che deve derivare da una discussione multidisciplinare con adeguata informazione della paziente.

Se il margine positivo è quello anteriore (sotto la cute) o quello posteriore (sulla fascia muscolare) non sono indicati re-escissione o “boost” ad alte dosi (51).

Concludendo quindi la re-escissione chirurgica o la mastectomia rappresentano il trattamento più indicato nelle pazienti con tumore della mammella operato in modo conservativo e con margini positivi, soprattutto multipli. La radioterapia con “boost” ad alte dosi dovrebbe essere considerata come trattamento di seconda linea, qualora non sussista la possibilità di un nuovo intervento di radicalizzazione del margine, oppure in caso di rifiuto della paziente a sottoporsi a nuova chirurgia, dopo adeguata informazione sul rapporto rischio/beneficio.

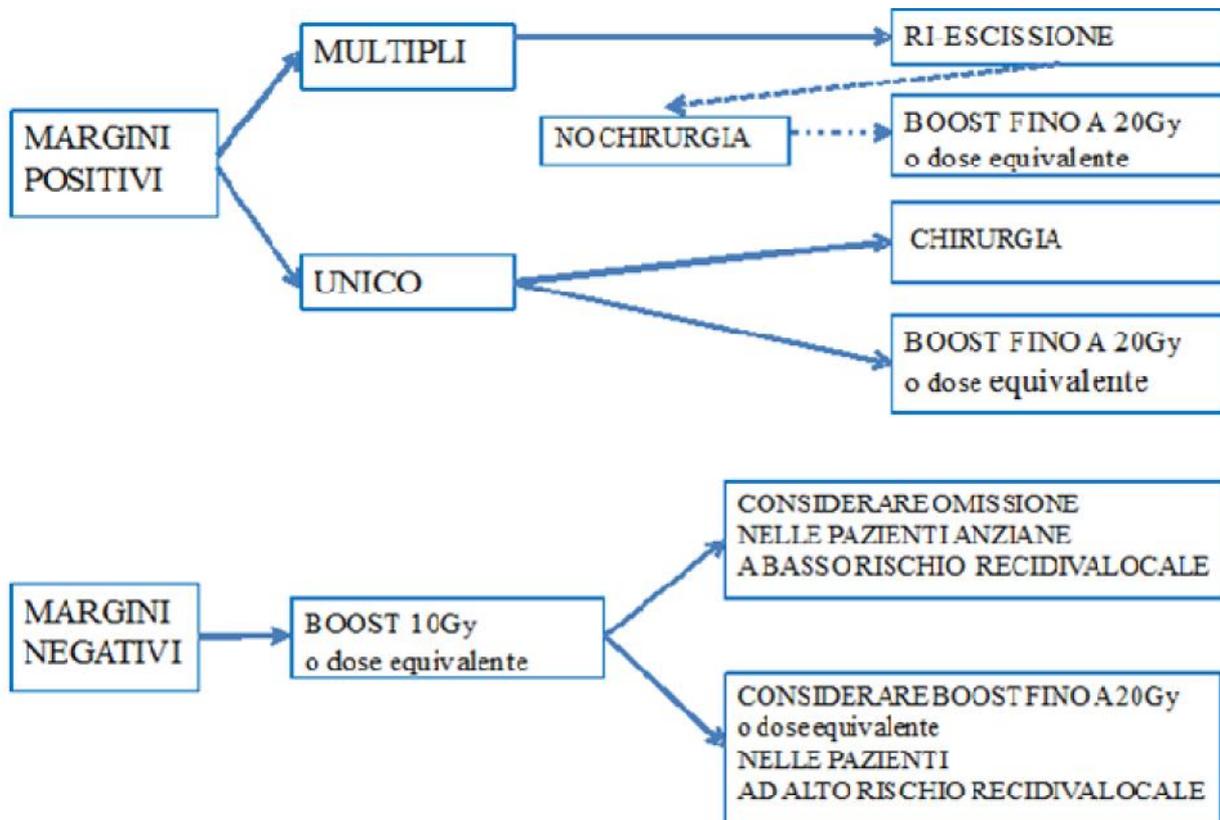
✓ **Margini Negativi:**

Il “boost” è indicato in caso di presenza di fattori di rischio di recidiva locale alla dose standard di 10 Gy o dose equivalente. Nelle situazioni a maggior rischio di recidiva locale e/o minima distanza della lesione dai margini, la dose del “boost” può raggiungere 14-20 Gy (51,54) (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, multipli o unico, non radicalizzabili chirurgicamente, dovrebbe essere eseguita la radioterapia con “boost” ad alte dosi.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Tabella 2: Stato dei margini.



Bibliografia

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265.
2. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694
3. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:1-9.

4. Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences. *The Breast* 2010; 19:192-197
5. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331-341
6. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-1107
7. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 467-471
8. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513-520
9. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013 Sep 18
10. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel)*. 2015 Aug;10(4):240-5.
11. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al.: DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 825–833
12. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162 (3):409-417
13. Hickey BE et al, Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Breast Cancer Group, Cochrane Database Syst Rev*, 2016, Jul 18; 7.
14. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(3):409-417. **(livello evidenza Ia)**

15. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018 May - Jun;8(3):145-152
16. FAST Trialists group, Agrawal RK, Alhasso A, Barrett-Lee PJ, et al. First results of the randomised UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). *Radiother Oncol* 2011; 100: 93-100.
17. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 9;390 (10099):1048-1060.
18. Haviland JS, Mannino M, Griffin C, Porta N, Sydenham M, et al START Trialists' Group. Late normal tissue effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials. *Radiother Oncol*. 2018 Jan;126(1):155-162.
19. Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, Khalil J et al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Women With Node-Positive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Mar 1;97(3):563-570
20. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG, Aloï D, Configliacco E et al. Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breast cancer post-conservative surgery: impact on late toxicity. *Radiat Oncol*. 2015 Aug 20;10:177.
21. Kim KS, Shin KH, Choi N, Lee SW. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery. *Radiat Oncol J*. 2016 Jun;34(2):81-7
22. Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:1017-24.
23. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015;114:50-5
24. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, et al. Effect of radiotherapy boost and hypofractionation on outcomes in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2011;117:54–62.
25. Lalani N, Paszat L, Sutradhar R, et al. Long-term outcomes of hypofractionation versus

- conventional radiation therapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:1017–1024.
26. Hathout L, Hijal T, Théberge V, et al. Hypofractionated radiation therapy for breast ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:1058–1063.
 27. Nilsson C, Valachis A. The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2015;114:50–55.
 28. Herbert C, Nichol A, Olivotto I, et al. The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:2086–2092
 29. Oar AJ, Boxer MM, Papadatos G, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *J Med Imag Radiat Oncol* 2016; 60: 407-413.
 30. Isfahanian N, Al-Hajri T, Marginean H, et al. Hypofractionation Is an Acceptable Alternative to Conventional Fractionation in the Treatment of Postlumpectomy Ductal Carcinoma In Situ With Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 2017; Apr.2017: e77-e85.
 31. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265
 32. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271.
 33. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al.: The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881–10882 ‘boost versus no boost’ trial. *Cancer Radiother* 2008; 12: 565–570.
 34. Nitsche M, Dunst J, Carl UM, Hermann RM. Emerging Role of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost in Modern Radiotherapy of Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2015 Oct;10(5):320-4. **(Review Article)**
 35. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, et al.: Phase I–II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in

- breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012; 7: 145.
36. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, et al.: Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 40–44.
 37. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, Ifode C, Navarra P, Comito T, et al. Hypofractionation with simultaneous boost in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A prospective evaluation of a case series and review of the literature. *Breast*. 2018 Aug 22;42:31-37
 38. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J, et al.; ARO Study Group: Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010—01). *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 646–653.
 39. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4939-4947
 40. Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy: A review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:210-219.
 41. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16: 47–56.
 42. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15:963–968.
 43. Koulis TA, Phan T, Olivotto IA. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015 Oct 27;7:363-70.
 44. Peterson D, Truong PT, Parpia S, et al; RAPID Trial Investigators. Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID Trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:968–976.

45. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, et al. The Cambridge breast intensity-modulated radiotherapy trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity. *Clin Oncol*. 2011;23:662–673.
46. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al: The association of surgical margins and local recurrence in woman with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:717-730.
47. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al: Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I-II invasive breast cancer. *JCO* 2014; 32; 1507-1515.
48. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ et al. Margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stage I-II invasive breast cancer. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline. *JCO* 2014; 32; 1502-1506.
49. Jaggi R, Smith BD, Sabel M et al Individualized, Patient-Centered Application of Consensus Guidelines to Improve the Quality of Breast Cancer Care. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 88: 535-536.
50. Curigliano G. Burstein HJ. Winer EP et al: De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017: Special article Volume 28.
51. Galimberti V, Taffurelli M, Leonardi MC et al: Surgical resection margins after breast-conserving surgery: Senonetwork recommendations. *Tumori* 2016; 102: 284-289.
52. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al: Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *EJC* 2010; 46:3219-3232.
53. Livi L, Meattini I, Franceschini D, et al. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol* 2013; 108:273-278.
54. La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e criteri guida. Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, 2013

4.2 RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA (protesi/espansori/ricostruzione autologa)

4.2.1 Definizione dei volumi di irradiazione e dosi

4.2.2. Introduzione – procedure ricostruttive

4.2.2.1 Tipologie di ricostruzione (breve sintesi)

4.2.2.2 Integrazione della radioterapia con la chirurgia ricostruttiva e con eventuale chemioterapia

4.2.2.3 Cenni fisico-dosimetrici

Bibliografia

Per le indicazioni al trattamento con la Radioterapia (RT) dopo mastectomia radicale senza ricostruzione si rimanda al Capitolo 3.1. Anche per le indicazioni dopo chemioterapia neoadiuvante (in caso di pazienti sottoposte a mastectomia) si rimanda al Capitolo 3.1. Per il trattamento delle stazioni linfonodali si rimanda alla trattazione specifica nel capitolo 4.3.

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o ricostruzione in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e/o della protesi?**
- 2. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o ricostruzione in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e prima del posizionamento della protesi?**
- 3. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla ricostruzione immediata e dalla RT adiuvante su parete ricostruita?**
- 4. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita al completamento dei trattamenti adiuvanti?**
- 5. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è quella immediata-ritardata con posizionamento di espansore, su cui effettuare RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita?**

4.2.1 Definizione dei volumi di irradiazione e dosi

Quando indicata l'irradiazione post-mastectomia, la parete toracica deve essere trattata includendo la cute e il piano muscolare con esclusione del piano costale. Dopo mastectomia il trattamento convenzionale prevede 50-50,4 Gy in 25-28 frazioni, eventualmente seguito da boost nei casi con margini positivi. Attualmente schemi ipofrazionati moderati possono essere utilizzati per l'irradiazione post-mastectomia, ma questo tipo di indicazione non rappresenta lo standard terapeutico.

4.2.2. Introduzione – procedure ricostruttive

Nell'ambito della ricerca bibliografica sono stati esaminati 42 studi, tra i quali 2 metanalisi e 2 revisioni sistematiche.

Attualmente è sempre più frequente che una donna richieda una procedura ricostruttiva dopo mastectomia. I timori, presenti in passato, di un rischio di ritardo diagnostico o di un aumento nella difficoltà di riconoscimento di una recidiva locale dopo ricostruzione sono stati superati. Pertanto, le procedure ricostruttive dopo mastectomia, possono essere offerte a tutte le donne che lo richiedano, in assenza di controindicazioni mediche e/o tecnico-operative. Non sono documentate, inoltre, differenze in termini di incidenza, sequenza temporale e caratteristiche cliniche della recidiva locale e a distanza, né è stato dimostrato un ritardo nella somministrazione della chemioterapia in caso di ricostruzione (1,2,3).

In considerazione dell'aumento delle indicazioni alla RT post-mastectomia, dovuto al significativo miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza nelle pazienti trattate, è necessario che il radioterapista oncologo valuti l'interazione del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita. La RT infatti può comportare un aumento del tasso di complicanze chirurgiche, incrementandolo del 6-10%, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata: con protesi (infezioni, contrattura capsulare, necessità di revisione chirurgica e fallimenti ricostruttivi); con lembo (fibrosi, contrazione volumetrica, necessità di revisione chirurgica) (4, 6). Queste complicanze si presentano con modalità ed intensità diverse a seconda della sequenza temporale utilizzata per l'esecuzione del trattamento radioterapico. E' opportuno quindi discutere approfonditamente, sia in ambito multidisciplinare sia con la paziente, le problematiche e le decisioni relative alla miglior integrazione del trattamento radiante con i vari approcci chirurgici. Esistono infatti vantaggi e svantaggi per ogni tipo di scelta ricostruttiva.

4.2.2.1 Tipologie di ricostruzione (breve sintesi)

Dal punto di vista della sequenza temporale occorre distinguere ricostruzioni immediate (in corso di mastectomia), precoci (entro un anno dalla mastectomia) e differite (oltre un anno dopo mastectomia). Il timing ottimale è oggetto di dibattito e le attuali evidenze non rafforzano in modo univoco un approccio piuttosto che un altro.

Le procedure ricostruttive possono essere effettuate utilizzando:

a) impianti protesici (espansore/protesi). Sono realizzabili in presenza di un buon trofismo del muscolo pettorale e di sufficiente superficie cutanea. Il posizionamento immediato di protesi

definitiva è attuabile solo in pazienti con mammelle di piccole dimensioni, per le quali non sia necessaria la distensione progressiva del piano muscolo-cutaneo. L'uso di espansori mammari prevede l'inserimento nella tasca chirurgica di un impianto a superficie testurizzata dotato di valvola. Esso viene progressivamente aumentato di volume mediante insufflazione di soluzione fisiologica all'interno della camera espandibile, distendendo così i tessuti muscolo-cutanei sovrastanti. Ciò consente, in un secondo tempo, il posizionamento di una protesi di dimensioni più cospicue rispetto alla ricostruzione immediata con impianto definitivo.

b) tessuti autologhi per confezionare lembi, come il *deep inferior epigastric perforator* (DIEP) o il *transverse rectus abdominis musculocutaneous* (TRAM), o procedure combinate (lembo di *latissimus dorsi* + impianto protesico).

4.2.2.2 Integrazione della radioterapia con la chirurgia ricostruttiva e con eventuale chemioterapia

Timing e sequenza ottimali di mastectomia-ricostruzione-chemioterapia-RT non sono ad oggi chiaramente stabiliti e condivise. Le strategie principali sono le seguenti.

a) RT in caso di ricostruzione con espansore/protesi.

L'utilizzo di ricostruzione immediata o in due tempi seguita dalla radioterapia sull'espansore o sulla protesi è l'opzione più consolidata secondo molti Autori (7), e quindi la più frequentemente utilizzata (80% circa delle ricostruzioni). Inoltre questo approccio offre la possibilità di eseguire un intervento tardivo di salvataggio con lembo autologo (4, 5, 8), in caso di insorgenza di complicanze.

Esistono sostanzialmente 2 possibili sequenze operative:

Opzione 1: posizionamento di espansore--> protesi--> RT;

Opzione 2: posizionamento di espansore--> RT--> protesi ;

(va considerata anche una terza possibilità: espansione tardiva con *latissimus dorsi*).

QUESITO CLINICO n° 1

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e/o della protesi?

L'opzione espansore-->protesi-->RT (9, 10, 11) é consigliata da molti Autori (12), soprattutto se viene effettuata chemioterapia adiuvante. Infatti, questa opzione comporta minori tassi globali di fallimento (failure rate 1-16% rispetto a 8-32% con RT sull'espansore), anche se con risultato

estetico lievemente peggiore soprattutto per una maggiore incidenza di contrattura capsulare (8, 12, 13). Solamente nel 10-15% dei casi, però, tale contrattura è severa (grado III e IV di Baker) e richiede una correzione chirurgica (14). Un più elevato tasso di contratture si riscontra nel caso di protesi contenenti soluzione salina, rispetto alle protesi con silicone (15). Nel caso di chemioterapia neoadiuvante questa opzione non viene raccomandata, poiché i tempi per l'inizio della RT sarebbero eccessivamente lunghi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti operate di mastectomia seguita da ricostruzione con espansore/protesi e chemioterapia adiuvante, la sequenza che ottiene il minor tasso globale di fallimenti a distanza di tempo e che può essere seguita è quella: espansore→chemioterapia→protesi→RT	Positiva debole

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

QUESITO CLINICO n° 2

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e prima del posizionamento della protesi?

L'opzione espansore RT protesi, utilizzata soprattutto in caso di impiego di chemioterapia neoadiuvante, potenzialmente comporta un maggiore tasso di fallimenti in termini di rottura della protesi, rispetto all'irradiazione dopo il posizionamento della protesi, ma minore frequenza di contratture capsulari, con conseguente miglior risultato estetico (5, 16).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e mastectomia con previsione di successiva ricostruzione con espansore/protesi (anche al fine di evitare eccessivi ritardi nei tempi della RT) la sequenza che può essere seguita è quella: espansore→RT→protesi.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

b) RT in caso di ricostruzione con lembo autologo.

La soluzione con lembo autologo sarebbe, secondo molti Autori, da considerarsi come “gold standard”, pur essendo più complessa ed impegnativa per gli operatori e per le pazienti a causa di ospedalizzazioni più lunghe e frequenti; essa può garantire maggiore soddisfazione delle pazienti per il risultato estetico, la qualità di vita, e il minor tasso di complicanze (4, 8, 17, 18, 19, 20, 21, 22). L'utilizzo della RT prima o dopo la ricostruzione non sembra influenzare il tasso di eventi avversi (23).

Esistono sostanzialmente tre possibili strategie di irradiazione:

- 1) utilizzo immediato di lembo autologo post-mastectomia, seguito da RT
- 2) utilizzo, differito nel tempo, del lembo autologo, dopo aver completato l'iter terapeutico di mastectomia-chemioterapia-RT
- 3) utilizzo, dopo mastectomia skin sparing, di ricostruzione in 2 step: posizionamento di espansore rapida espansione RT intervallo di tempo variabile ricostruzione con lembo (cosiddetta “*delayed-immediate reconstruction*”).

QUESITO CLINICO n° 3

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla ricostruzione immediata e dalla RT adiuvante su parete ricostruita?

L'utilizzo di questa opzione viene considerato controverso, per il rischio di complicanze post attiniche, in particolare fibrosi del lembo, liponecrosi, risultato estetico non ottimale e per la

frequente necessità di ulteriori procedure chirurgiche(5, 24, 25, 26, 27); più recentemente, diversi Autori hanno invece indicato tale approccio come accettabile e sicuro (20, 23, 28, 29).

QUESITO CLINICO n° 4

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita al completamento dei trattamenti adiuvanti?

La scelta di utilizzare il lembo autologo, dopo completamento dell'iter terapeutico, è la soluzione più raccomandata, per la possibilità di ottenere buoni risultati estetici con minore tasso di complicanze peri e post-operatorie. (5).

QUESITO CLINICO n° 5

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è quella in due tempi con posizionamento di espansore, su cui effettuare RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita?

Questo approccio, finalizzato al miglioramento del risultato estetico, comporta la necessità di 2 interventi chirurgici. Inoltre è possibile che il breve periodo di tempo intercorrente tra RT e ricostruzione possa incrementare il rischio di complicanze postoperatorie, rispetto a una ricostruzione effettuata più tardivamente come indicato nella modalità precedente.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti operate di mastectomia seguita da ricostruzione con lembo autologo e chemioterapia adiuvante, la sequenza che ottiene il minor tasso di complicanze a distanza di tempo con buoni risultati estetici e che può essere seguita è quella: mastectomia→chemioterapia→RT→lembo autologo	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

Indipendentemente dalla modalità di integrazione Chirurgia-RT (scelta che presenta comunque un certo grado di incertezza circa l'opzione considerabile ottimale per la singola paziente), alcuni fattori sembrano comunque essere associati a maggiore incidenza di complicanze e vanno quindi tenuti presenti nel processo decisionale: la somministrazione di chemioterapia e/o ormonoterapia (indipendentemente dal timing), il fumo, l'obesità, il diabete e le malattie vascolari periferiche (7, 30, 31, 32, 33, 34). L'età > 65 anni sembra correlata ad un peggior risultato cosmetico e a complicanze più frequenti, senza rappresentare comunque un fattore limitante per le procedure ricostruttive rispetto alle pazienti più giovani (35, 36).

4.2.2.3 Cenni fisico-dosimetrici

Esistono alcune condizioni che comportano possibili modifiche nella distribuzione di dose e nella omogeneità della stessa rispetto a quanto pianificato.

a) Nelle pazienti con espansore o protesi, il trattamento della parete toracica è talora complicato dal ripido cambiamento del profilo anatomico tra la regione sovra/sottoclaveare e il volume, spesso cospicuo, della mammella ricostruita, con possibile maggiore irradiazione degli organi critici (OAR) e difficoltà nelle giunzioni tra i campi.

Se il grado di riempimento dell'espansore è elevato, la mammella assume una forma "innaturale" con conseguente rischio di irradiazione di quella controlaterale, degli OAR e di aree non appartenenti al PTV. E' ovviamente importante che il volume non si modifichi durante il corso della RT. Alcuni Autori evidenziano la possibilità di ridurre il volume dell'espansore prima della RT, pratica di possibile utilizzo per semplificare la geometria di trattamento e permettere una migliore copertura delle aree linfonodali senza sovradosaggi agli OAR adiacenti come cuore e polmoni (37, 38). Non esistono ad oggi dati certi sulla quantità di liquido da rimuovere; tale fattore dipende dalle dimensioni della mammella controlaterale e della specifica anatomia del paziente.

Non ci sono evidenze su quale possa essere la migliore tecnica (3D-CRT, IMRT, '*field-in-field*', o altre) per ridurre in modo significativo i tassi di complicanze da RT, a parte un trend favorevole per la posizione prona rispetto a quella supina (39).

b) La presenza di espansore con valvola metallica, solitamente costituita da metalli particolari (terre rare), può causare:

- artefatti sulle immagini di tomografia computerizzata;

- sovradosaggi nelle zone strettamente adiacenti alla valvola stessa (ad una distanza di circa 5-10 mm) e/o riduzione della dose a valle (40), in genere non clinicamente significativi. Un'esperienza relativamente recente ha documentato una possibile perdita di copertura del CTV (che può raggiungere picchi del 12-13%), e conseguente disomogeneità nel campo di irradiazione. Gli Autori consigliano di correggere le eterogeneità con l'uso di software con algoritmi di calcolo validati per materiali ad alto Z (41).

c) Uso eventuale di bolus, al fine di superficializzare la dose, spostando il punto di build-up, per coprire adeguatamente dal punto di vista dosimetrico il tessuto cutaneo e sottocutaneo che circonda la protesi. Non esiste consenso unanime sulla modalità di utilizzo di questi presidi. Ad esempio, per un trattamento IMRT con fotoni da 6MV si evidenziano perdite in cute anche del 50-60% nel primo cm (42). Ciò si ripercuote ovviamente sulla copertura del tessuto cutaneo che circonda la protesi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Chagpar A, Langstein HN, Kronowitz SJ et al: Treatment and outcome of patients with chest wall recurrence after mastectomy and breast reconstruction. *Am J Surg* 2004; 187: 164-169.
- 2) Huang CJ, Hou MF, Lin SD et al: Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:1079-1086.
- 3) Rozen WM, Ashton MW, Taylor GI et al: Defining the role for autologous breast reconstruction after mastectomy: social and oncologic implications. *Clin Breast Cancer* 2008; 8:134-142.
- 4) El-Sabawi B, Ho AL, Sosin M et al: Patient-centered outcomes of breast reconstruction in the setting of postmastectomy radiotherapy: A comprehensive review of the literature *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017; 70: 768-780.
- 5) Kuerer HM, Cordeiro PG, Mutter RW: Optimizing Breast Cancer Adjuvant Radiation and Integration of Breast and Reconstructive Surgery asco.org/edbook | 2017 ASCO EDUCATIONAL BOOK
- 6) Magill LJ, Robertson FP et al: Determining the outcomes of post-mastectomy radiation therapy delivered to the definitive implant in patients undergoing one- and two-stage implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017; 70: 1329-1335.
- 7) Quinn TT, Miller GS et al: Prosthetic breast reconstruction: indications and update. *Gland Surg* 2016; 5(2): 174-186.
- 8) Ricci JA, Epstein S et al: A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *Journal of surgical research* 2017; 218: 108-116.
- 9) Ho YA, Hu ZI, Mehrara BJ et al: Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing *Lancet Oncol* 2017; 18: 742–53
- 10) Agarwal S, Kidwell KM, Farberg A et al: Immediate reconstruction of the radiated breast: recent trends contrary to traditional standards. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2551–59.
- 11) Frasier LL, Holden S, Holden T et al: Temporal trends in postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in National Comprehensive Cancer Network guidelines. *JAMA Oncol* 2016; 2: 95–101.

- 12) Nava MB, Pennati AE, Lozza L et al: Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128:3 53-359.
- 13) Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B et al: What is the optimum timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135: 1509-1517.
- 14) Patani N, Devalia H, Anderson A et al: Oncological safety and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surg Oncol* 2008.
- 15) McCarthy CM, Klassen AF, Cano SJ et al: Patient satisfaction with post-mastectomy breast reconstruction: a comparison of saline and silicone implants. *Cancer* 2010;116: 5584-91.
- 16) Lee KT, Mun GH: Optimal Sequencing of Postmastectomy Radiotherapy and Two Stages of Prosthetic Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1262–1268.
- 17) Sue-Fen See M, Farhadi J: Radiation Therapy and Immediate Breast Reconstruction. Novel Approaches and Evidence Base for Radiation Effects on the Reconstructed Breast. *Clin Plastic Surg* 2018; 45: 13–24.
- 18) Poppe MM and Agarwal JP: Breast Reconstruction With Postmastectomy Radiation: Choices and Tradeoff. *Journal of Clin Onc* 2017; 35, No 22: 2467-2470.
- 19) Pusic AI, Evan M, Fine N et al: Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. <https://doi-org.bvs.clas.cineca.it/10.1200/JCO.2016.69.9561>
- 20) Sekiguchi K, Kawamori J, Yamauchi H: Breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy: complications by type and timing and other problems in radiation oncology. *Breast Cancer* 2017; 24: 511–520.
- 21) Jagsi R, Jiang J, Momoh AO et al: Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Ann Surg*. 2016; 263(2): 219–227.
- 22) Jagsi R, Momoh AO, Ji Qi et al: Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *JNCI* 2018; 110, Issue 2.
- 23) Parra Pont L, Marcelli S et al: Immediate Breast Reconstruction with Abdominal Free Flap and Adjuvant Radiotherapy: Evaluation of Quality of Life and Outcomes. *Plast. Reconstr. Surg* 2017; 140: 681.

- 24) Tran NV, Chang DW, Gupta A et al: Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:78-82.
- 25) Spear SL, Ducic I, Low M et al: The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115: 84-95.
- 26) Rogers NE, Allen RJ: Radiation effects on breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:1919-1924; discussion 1925-1926.
- 27) Mirzabeigi MN, Smartt JM, Nelson JA et al: An assessment of the risks and benefits of immediate autologous breast reconstruction in patients undergoing postmastectomy radiation therapy. *Ann Plast Surg*. 2013; 71: 149-155.
- 28) Sacotte R, Fine N, Kim JY et al: Assessing long-term complications in patients undergoing immediate postmastectomy breast reconstruction and adjuvant radiation. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 91-97
- 29) Carlson GW, Page AL, Peters K et al: Effects of radiation therapy on pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2008; 60: 568-572.
- 30) Chawla AK, Kachnic LA, Taghian AG et al: Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 520-526.
- 31) Tallet AV, Salem N, Moutardier V et al: Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and aesthetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 136-142.
- 32) Cowen D, Gross E, Rouannet P et al: Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 627-634.
- 33) McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E et al: Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121:1886-92.
- 34) Lam TC, Hsieh F et al: Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction after Mastectomy with or without Prior Postmastectomy Radiotherapy. *Plast Reconstr Surg; Glob Open* 2017; 5: e1489
Published online 21 September 2017.

- 35) Lipa JE, Youssef AA, Kuerer HM et al: Breast reconstruction in older women: advantages of autogenous tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1110-1121.
- 36) Aristei C, Falcinelli L, Bini V et al: Expander/implant breast reconstruction before radiotherapy: outcomes in a single-institute cohort. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:1074-1079.
- 37) Thomas K, Raimi A et al: Radiation practice patterns among United States radiation oncologists for postmastectomy breast reconstruction and oncoplastic breast reduction. *Pract Radiat Oncol*. 2014; 4(6): 466-71.
- 38) Chen SA, Hiley C, Nickleach D et al: Breast reconstruction and post-mastectomy radiation practice. *Radiat Oncol* 2013; 8: 45.
- 39) Muresan H, Lam G et al: Impact of Evolving Radiation Therapy Techniques on Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139: 1232-1239.
- 40) Damast S, Beal K. et al: Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation delivery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;1: 66.
- 41) Chen SA, Ogunleye T, Dhabbaan A et al: Impact of internal metallic ports in temporary tissue expanders on postmastectomy radiation dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 1:85, 630-635.
- 42) Shiau AC, Chiu MC et al: Surface and superficial dose dosimetric verification for postmastectomy radiotherapy. *Med Dosim* 2012; 37(4): 417-24.

4.3 IRRADIAZIONE DELLE STAZIONI LINFONODALI

4.3.1 Introduzione

4.3.2 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1mi/mac sottoposte a sola Biopsia del Linfonodo Sentinella

4.3.3 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1 con 1-3 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

4.3.4 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN2-3 con ≥ 4 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

4.3.5 Radioterapia delle stazioni linfonodali dopo Terapia Medica Neoadiuvante

Bibliografia

4.3.1 Introduzione

Nel corso dell'ultimo decennio le indicazioni all'irradiazione delle stazioni linfonodali sono progressivamente mutate. La sempre maggiore propensione chirurgica alla de-intensificazione del trattamento dell'ascella sta portando ad una necessaria ridefinizione del ruolo e dell'opportunità del trattamento radiante locoregionale nelle pazienti con biopsia del linfonodo sentinella (BLS) positiva, per cui la dissezione ascellare non rappresenta più lo standard terapeutico come fu storicamente.

Analogamente, per le pazienti sottoposte a terapia medica neoadiuvante non esistono al momento studi prospettici che chiariscano le indicazioni al trattamento radiante post-chirurgico. E' sempre più diffuso, anche in questo sottogruppo di pazienti, l'impiego della biopsia del linfonodo sentinella, con altrettanta incertezza nella definizione dell'iter terapeutico successivo. Recenti evidenze scientifiche hanno, inoltre, rilevato un impatto significativamente positivo, in termini di controllo locale e mortalità cancro-relata, della radioterapia locoregionale anche nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi dopo dissezione ascellare.

Molti studi sono attualmente in corso e provvederanno a fornire maggiori evidenze ed a chiarire il ruolo della radioterapia locoregionale in queste aree "grigie". Nell'attesa di tali risultati, la decisione clinica può essere supportata dalla identificazione delle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (vedi capitolo 1, paragrafo 1.4.5) che possano maggiormente beneficiare dell'intensificazione dei trattamenti, e dalla discussione dei casi in ambito multidisciplinare. In questa sede è opportuno sottolineare che le indicazioni, le dosi e i volumi del trattamento sui distretti linfonodali della mammella sono stati notevolmente influenzati dal miglioramento di efficacia delle terapie sistemiche così come dall'utilizzo di tecniche radioterapiche che nel corso delle ultime decadi hanno ridotto e quasi annullato gli effetti collaterali acuti e tardivi del trattamento radiante stesso.

Relativamente alla stesura di questo capitolo oltre alle fonti generali indicate nell'introduzione è stato preso in considerazione il documento condiviso dal gruppo AIRO mammella "**Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie**", redatto nel 2015. Nei paragrafi che seguono vengono affrontati 7 quesiti ritenuti rilevanti sull'argomento e associati a quattro specifici contesti clinici: Biopsia del linfonodo sentinella, stato linfonodale N+ con 1-3 linfonodi positivi, stato linfonodale N+ con 4 o più linfonodi positivi, stato linfonodale dopo NAT. Alcuni di questi quesiti sono già stati proposti nel capitolo 3.1, al quale si rimanda per le specifiche indicazioni all'irradiazione della parete toracica/mammella in base all'estensione del T, lasciando in questa sede una definizione più specifica relativamente all'irradiazione delle stazioni linfonodali in base al coinvolgimento dell'N.

4.3.2 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1mi/mac sottoposte a sola biopsia del Linfonodo Sentinella

Per anni, la linfoadenectomia (ALND) ha rappresentato il trattamento standard nelle pazienti con linfonodo sentinella (SN) positivo. L'entità dell'interessamento delle stazioni linfonodali ascellari micro e macroscopica è tra i più importanti fattori prognostici sfavorevoli nelle pazienti affette da carcinoma della mammella, insieme al profilo biomolecolare (1-5).

Nelle donne con carcinoma mammario e linfonodi clinicamente negativi l'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella (SNLB) ha sostituito la dissezione ascellare (ALND) come standard per la valutazione dello stato linfonodale (6-8).

Secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC 2016) (9) la presenza di cellule tumorali isolate (ITC, definite come aggregati di cellule di diametro complessivo < 0.2 mm o di numero inferiore a 200) non fa considerare la biopsia del SN come positiva. Le pazienti con tale presentazione hanno prognosi simile alle pazienti con linfonodi negativi (classificate pN0(i+)).

Vi è invece una definizione separata per la micrometastasi (pN1mi: dimensione > 0,2 mm e non superiore a 2,0 mm) e per la macrometastasi (dimensione > 2 mm). Globalmente il rischio di coinvolgimento dei linfonodi ascellari non-SN sembra correlato al carico di malattia presente nel LS: tale rischio è del 7-12% in caso di presenza di ITC, del 20-25% in caso di pN1mi e del 40-58% in caso di pN1 (10,11). Nonostante ciò il tasso di recidiva ascellare è stato osservato solo nello 0,3% per le pazienti con micrometastasi e nello 0.7% per le pazienti con macrometastasi, come documentato in una revisione retrospettiva di 30 studi, in 7.151 donne con linfonodo sentinella positivo non sottoposte a ALND di completamento con un follow-up mediano di 45 mesi (12). La maggior parte degli studi riporta dati contrastanti sul significato prognostico della micrometastasi (13).

I risultati degli studi ACOSOG Z0011 (10,14), IBCSG 23-01 (15) e OTOASOR (16) dimostrano che, nelle donne clinicamente T1N0 sottoposte, dopo chirurgia conservativa e SLNB con micro o macrometastasi, a radioterapia e/o trattamento sistemico, la ALND può essere omessa senza compromettere il controllo loco-regionale e la sopravvivenza. In una review del 2012 (17) che analizza il tasso di recidiva ascellare (ARR) nelle pazienti con SNLB positivo non sottoposte a ALND, la ARR risultava dello 0.3% (0-3.7%: 10 pz) nelle pazienti con pN1mi (3468 pz in 27 studi) e dello 0.7% (0-7.1%: 24 pz) nelle 3268 pazienti con pN e macrometastasi.

Diversi trials randomizzati e metanalisi sulla radioterapia adiuvante hanno dimostrato in queste pazienti un significativo vantaggio sia in termini di tasso di recidiva di malattia che di sopravvivenza (18-19). Parimenti la metanalisi dell'EBCTCG (20) conferma che dopo mastectomia e dissezione ascellare, oltre al trattamento sistemico, la RT estesa anche alle stazioni linfonodali,

riduce sia l'incidenza della recidiva sia la mortalità anche in donne con 1-3 linfonodi positivi. In letteratura pochi studi analizzano l'estensione ottimale della terapia locoregionale nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo e non sottoposte a ALND. Alcuni autori ipotizzano un ruolo della RT estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla linfoadenectomia (21). I risultati di studi importanti, quali EORTC 10981-22023 "AMAROS" (22) (ALND vs RT), ACOSOG Z0011 (14) (sola BLS vs ALND) e suo aggiornamento (23,24) e IBCSG 23-01 (15) - che a differenza del precedente prevedeva sia una chirurgia conservativa che la mastectomia - hanno dimostrato un eccellente controllo loco-regionale anche nel braccio delle pazienti trattate con trattamento radiante e la possibilità di omettere la linfoadenectomia nelle donne con un tumore mammario T1-T2 (<3cm), SNLB positivo con minimo coinvolgimento linfonodale, sottoposte a chirurgia conservativa, radioterapia e terapia sistemica adiuvante, a fronte di una riduzione delle complicanze post-operatorie e di un miglioramento della qualità di vita. E' importante ricordare che è possibile, mediante l'utilizzo di campi tangenti con margine craniale più elevato, la somministrazione di una dose maggiore di radioterapia ai linfonodi di I e II livello ascellare, senza raggiungere però una adeguata dose terapeutica (25-27). Non sono, peraltro, disponibili dati certi relativi allo studio ACOSOG Z0011 sulla dose somministrata ai linfonodi ascellari nei diversi Centri a causa della disomogeneità della conformazione e della pianificazione, correlata non solo all'operatore ma anche alla morfologia delle pazienti. Dati relativi alla recente pubblicazione dell'update dello studio (24), con un follow-up mediano di 9.3 anni, confermano una OS a 10 anni del 83.6% nel gruppo della ALND versus 86.3% nel gruppo della SNLB (differenza non statisticamente significativa). Anche alla luce di tale risultato, gli autori dello studio concludono che la linfoadenectomia potrebbe essere non giustificata nelle donne con un tumore mammario T1-T2 (<3cm), SNLB positivo, sottoposte a chirurgia conservativa, radioterapia e terapia sistemica adiuvante, a fronte di una riduzione delle complicanze post-operatorie e di un miglioramento della qualità di vita. Il trial IBCSG 23-01 aveva arruolato soltanto casi pN0 (i+) e pN1mi, ma, a differenza dello studio Z0011, era consentito sia l'intervento chirurgico conservativo che la mastectomia (15). Pur essendo sostanzialmente gravato da simili limitazioni statistiche e di selezione delle pazienti dello Z0011, gli autori concludono che, con una DFS a 5 anni dell'87.8% (con SN pN1mi e ALND) versus 84.4% (con SN pN1mi e senza ALND), la ALND può essere omessa nelle pazienti con tumore mammario iniziale con un minimo coinvolgimento linfonodale, riducendo la tossicità post-chirurgica senza impattare significativamente sulla sopravvivenza. Anche lo studio ungherese OTOASOR (16) (dissezione ascellare versus radioterapia linfonodale regionale nello stadio I e II con pN1sn) ha dimostrato analoghi risultati, dimostrando che l'irradiazione non è statisticamente inferiore rispetto all'opzione chirurgica.

QUESITO CLINICO n. 1

Nelle pazienti con pN1mi/ macrometastasi (pN1mac) dopo biopsia del linfonodo sentinella (BLS), in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla dissezione linfonodale ascellare (ALND)?

Occorre, alla luce degli studi analizzati, fare una netta distinzione tra pN1mi e pN1mac nelle diverse condizioni prognostiche e biomolecolari. Nei casi di micrometastasi al linfonodo sentinella non viene oggi ritenuta più necessaria la dissezione ascellare. In caso di macrometastasi invece, poiché il rischio di ulteriore diffusione nei linfonodi non-SN aumenta fino al 40-58%, la procedura che prevede solo la SNLB non rappresenta lo standard terapeutico per tutte le pazienti. In queste situazioni, in caso di omissione della linfoadenectomia, la RT potrebbe rappresentare un'alternativa, ma sono necessari ulteriori studi, al momento appena ideati o iniziati, per definire indicazioni, dosi e volumi ottimali. Di particolare interesse risultano diversi studi Europei (28-31) che valutano possibili alternative alla dissezione ascellare in pazienti pN1mic/mac (nessun trattamento della regione ascellare o sola radioterapia). Poiché l'indicazione alla RT sui linfonodi sovraclaveari/III livello, è sempre stata correlata al dato istopatologico, in assenza di ALND, sono stati proposti numerosi modelli matematici per valutare la probabilità di coinvolgimento linfonodale sulla base dei fattori prognostici (32). I nomogrammi e i sistemi di score offrono, tuttavia, soltanto delle stime di rischio che devono essere valutate su base individuale per ciascuna paziente (33-36). Tecnicamente il I° e il II° livello linfonodale ascellare andrebbero sempre contornati, in modo da verificare la reale copertura con i campi tangenti, che potrebbero eventualmente essere modificati per includere questi livelli all'interno di dosi adeguate e con un rischio minimo di aumento di tossicità (vedi capitolo 5).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nelle pazienti con pN1mi/mac dopo BLS, in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla ALND	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

4.3.3 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1 con 1-3 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

Le indicazioni al trattamento dei linfonodi di drenaggio del distretto mammario dipende, oltre che dal reperto di malattia metastatica, dall'adeguatezza della dissezione ascellare. Dopo mastectomia o chirurgia conservativa e linfadenectomia ascellare adeguata nelle pazienti affette da carcinoma mammario ad alto rischio (es. T3-T4 e/o con 4 o più linfonodi ascellari positivi), l'irradiazione linfonodale è ormai consolidata, poiché la radioterapia riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale (19, 37-43). I volumi di irradiazione sono in questo caso i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari omolaterali, a comprendere i linfonodi del III livello ascellare, in quanto sede più frequente di recidiva regionale (44,45), associati alla parete toracica o alla mammella (vedi capitolo 3.1).

Nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi l'irradiazione delle stazioni linfonodali è ancora oggetto di dibattito. Recentemente una rianalisi del Breast International Group 02-98 Trial ha mostrato come le pazienti con queste caratteristiche abbiano presentato tassi di recidiva loco regionale a 10 anni ridotti dopo RT (2.5% vs 6.5%, HR=0.29, p=.005) senza tuttavia mostrare benefici in termini di sopravvivenza cancro-specifica (84.3% vs 83.9%, HR=0.98, p=0.91). Gli autori concludono pertanto che l'indicazione andrebbe stabilita in ambito multidisciplinare in base a fattori di rischio individuali (46).

Riguardo l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna in caso di negatività clinica, al momento attuale, non c'è ancora parere unanime. Infatti, sebbene vari studi abbiano dimostrato un vantaggio in termini di riduzione degli eventi di recidiva locale nelle pazienti sottoposte ad irradiazione della catena mammaria interna, soprattutto nei casi con malattia localizzata nei quadranti mediali della ghiandola e/o in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, l'eterogeneità degli schemi terapeutici applicati non permette di trarre conclusioni definitive sul suo reale vantaggio (19,37,45,47,48,58-60).

Per quanto riguarda la dose di prescrizione, il frazionamento convenzionale è di norma quello utilizzato per l'irradiazione delle stazioni linfonodali. Pochi studi di natura prevalentemente retrospettiva sono disponibili in letteratura sull'utilizzo dell'ipo-frazionamento in quest'ambito, ed anche se non dimostrato in maniera definitiva, i dati da essi derivati sembrerebbero suggerire un'efficacia del trattamento paragonabile al frazionamento convenzionale in termini di tassi di recidiva locale e sopravvivenza generale, senza impattare negativamente sulla tossicità acuta e tardiva, sebbene in presenza di risultati controversi in termini di effetti collaterali a lungo termine (49,50).

Per i seguenti 4 quesiti si fa specifico riferimento anche alle indicazioni poste nel capitolo 3.1.

QUESITO CLINICO n. 2

Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi (pN1a) è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio non trattate chirurgicamente (vedi capitolo 3.1) rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

In caso di fattori prognostici sfavorevoli (vedi capitolo 1, paragrafo 1.4.5), il rischio di recidiva loco-regionale, senza RT, può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale (41,51). Vari studi hanno dimostrato un aumento di recidiva loco-regionale ed un peggioramento dell'OS in caso di omissione della RT sulle stazioni linfonodali in pazienti con 1-3 linfonodi metastatici (35,52). Anche nella recente metanalisi dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) (20), pur con le possibili criticità legate alla eterogeneità delle pazienti, nei casi con 1-3 linfonodi positivi la radioterapia ha ridotto il rischio di recidiva globale di 1/3 e la mortalità di 1/5. Una ulteriore recente metanalisi e revisione sistematica ribadisce il beneficio della radioterapia sulla recidiva locoregionale in pazienti dopo mastectomia ed in presenza di 1-3 linfonodi interessati, con un minor impatto sulla sopravvivenza (53).

Restano da definire alcune contraddizioni ad oggi ancora non risolte in merito alle indicazioni della RT post-operatoria. In particolare, a fronte del suddetto riconosciuto vantaggio dell'irradiazione sui linfonodi in caso di 1-3 positivi, in pazienti ad alto rischio, le ultime Linee Guida ASCO-ASTRO-SSO, pur ribadendo che la radioterapia post-mastectomia riduce il rischio di recidiva locoregionale, a distanza e mortalità per pazienti con pT1-2, ritengono che possano esistere sottogruppi di pazienti con rischio di recidiva molto basso, per le quali il beneficio assoluto della radioterapia post-operatoria è superato dalle potenziali tossicità; pertanto nel porre l'indicazione al trattamento adiuvante, in queste situazioni, si raccomanda la valutazione individualizzata all'interno di un team multidisciplinare (54).

Infine, in una determinata categoria di pazienti, potrebbe essere indicato effettuare il trattamento radiante sulla sola parete toracica, senza includere i drenaggi linfonodali. Si attendono per questo i risultati del trial SUPREMO (55).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
---------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------

B	La radioterapia dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi può essere proposta in presenza di fattori prognostici sfavorevoli.	Positiva debole
---	---	-----------------

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

QUESITO CLINICO n. 3

Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT3-4 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio non trattate chirurgicamente rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

Molti studi randomizzati e metanalisi (19,37-40) hanno dimostrato che la radioterapia determina una riduzione delle recidive loco-regionali e un miglioramento della sopravvivenza globale in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dal numero di linfonodi ascellari positivi. Negli studi condotti da Recht et al. e Katz et al. (41,42), inoltre, disegnati per esaminare il ruolo della chemioterapia adiuvante e nei quali le pazienti non erano state sottoposte a radioterapia post-operatoria, è stata osservata una maggiore incidenza di recidive loco-regionali, principalmente a carico della parete toracica e dei linfonodi sovraclaveari, nel sottogruppo di pazienti con 4 o più linfonodi positivi e con tumori di dimensioni superiori a 4-5 cm. I vantaggi della radioterapia post-mastectomia in tutte le pazienti N+ sono anche confermati dalla recente metanalisi dell'EBCTCG del 2014 (20). I dati di letteratura su cui si basano le attuali indicazioni al trattamento radiante derivano da studi effettuati in un periodo storico che precede di molti anni quello attuale, con conseguenti notevoli cambiamenti negli schemi di terapia sistemica, nelle tecniche e nell'accuratezza della RT. Non è possibile, inoltre, nessuna valutazione dei fattori bio-patologici, a cui si dovrà invece fare riferimento negli studi futuri.

Concludendo, nel caso qui considerato di malattia localmente avanzata (pT3-pT4), seppure con limitato coinvolgimento linfonodale (linfonodi ascellari positivi 1-3), il trattamento radiante comprensivo delle stazioni linfonodali, è giustificato dall'estensione del T che costituisce un importante fattore di rischio per la recidiva loco-regionale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nelle pazienti con malattia pT3-4 e 1-3 linfonodi ascellari positivi , dopo mastectomia e linfoadenectomia ascellare, la radioterapia della parete toracica e delle stazioni linfonodali di drenaggio non trattate chirurgicamente dovrebbe essere proposta e considerata parte integrante del trattamento.	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

QUESITO CLINICO n. 4

Dopo chirurgia conservativa e linfoadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

Molti studi pubblicati in questi ultimi anni, prevalentemente retrospettivi, hanno valutato il ruolo della RT regionale nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi dopo chirurgia conservativa e linfoadenectomia. Pur nella loro eterogeneità legata al numero di pazienti, periodo analizzato, schemi di terapia sistemica adiuvante e volumi di irradiazione, questi studi confermano l'importanza dei fattori di rischio precedentemente citati nelle pazienti mastectomizzate e, in particolare, l'associazione tra di loro. Ciò che emerge complessivamente è che, anche dopo chirurgia conservativa, la RT delle stazioni linfonodali dovrebbe essere presa in considerazione se coesistono due o più di questi fattori di rischio (47,56,57).

Recentemente, sono stati presentati i risultati definitivi di due studi randomizzati, MA.20 (58) ed EORTC22922-10925 (59), che hanno valutato il ruolo dell'irradiazione linfonodale regionale (linfonodi sovra-sottoclaveari, catena mammaria interna e linfonodi ascellari) in pazienti N1 o N0 ad alto rischio sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, e che hanno mostrato che la radioterapia linfonodale regionale incrementa la DFS a 10 anni e riduce il tasso di recidive locali e a distanza, senza tuttavia ottenere un chiaro incremento della OS. Anche la metanalisi congiunta dei 2 trials (60) ha mostrato un beneficio in termini di OS a favore dell'irradiazione regionale linfonodale. Tuttavia, l'eterogeneità dei pazienti inclusi e la mancanza dei dati individuali degli stessi non ha reso possibile una analisi dei sottogruppi di pazienti in base a fattori di rischio.

L'indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali in queste pazienti dovrebbe essere considerata se coesistono due o più fattori di rischio sfavorevoli (47,56,57). È comunque, opportuna la discussione multidisciplinare di ogni caso clinico e una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nelle pazienti con malattia pT1-2 e con 1-3 linfonodi ascellari positivi dopo quadrantectomia (chirurgia conservativa?) e linfadenectomia, la radioterapia delle stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente può essere proposta in presenza di fattori di rischio	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

4.3.4 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN2-3 con 4 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare

QUESITO CLINICO n. 5

Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria localmente avanzata (stadio III) sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia e linfadenectomia ascellare con 4 linfonodi positivi è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente, rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

Il vantaggio della radioterapia postoperatoria nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi è stato evidenziato dalle meta-analisi dell'EBCTCG in termini di recidiva locale, di sopravvivenza cancro-specifica e di OS (con un vantaggio a 20 anni del 7.6% dai dati pubblicati nel 2014), indipendentemente dall'utilizzo della chemioterapia adiuvante (9). La RT sulle sole stazioni linfonodali di drenaggio, omettendo l'irradiazione della parete toracica, ha un impatto sul controllo loco-regionale ma non su tutte le recidive né sulla sopravvivenza cancro specifica (61). I principali

Gruppi di Studio/Società Scientifiche e le Linee Guida raccomandano, in queste situazioni, l'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio (20,62-64). Nei trial analizzati nelle metanalisi dell'EBCTCG non sono stati utilizzati farmaci di ultima generazione né le classificazioni molecolari attualmente in uso. In tal senso, perciò, potrebbe esistere una categoria di pazienti con profilo molecolare di malattia ad alto rischio di ricaduta sistemica (es. triple negative) in cui la radioterapia, pur riducendo il rischio di recidiva loco-regionale, non comporti un reale vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-relata (65).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria localmente avanzata (stadio III) sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia e linfadenectomia ascellare con linfonodi positivi 4 si dovrebbe proporre l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

Per la definizione dei volumi si rimanda alla specifica APPENDICE DI CONTORNAMENTO

4.3.5 Radioterapia delle stazioni linfonodali dopo Terapia Medica Neoadiuvante

La somministrazione di terapia medica neoadiuvante (NAT) prima dell'intervento chirurgico è considerata un valido approccio, sia per rendere operabili neoplasie localmente avanzate, sia per favorire la chirurgia conservativa qualora questa non sia possibile all'esordio della malattia per le dimensioni della neoplasia in rapporto al volume della mammella (66). Molteplici studi randomizzati non hanno documentato differenze significative in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale tra terapia medica primaria e adiuvante, ed hanno identificato nel miglior trattamento locoregionale della malattia il vantaggio elettivo della NAT (66). La NAT inoltre può consentire il "down staging" anche del cavo ascellare, con possibile negativizzazione dello stato linfonodale (67) e la potenziale sterilizzazione di focolai ad elevata probabilità di diffusione

metastatica. Ad oggi in letteratura esistono informazioni limitate circa il tasso di LRR dopo NAT. I dati relativi ai fattori predittivi di ricaduta locoregionale dopo NAT sono piuttosto eterogenei, ma convergono nell'identificare lo stato clinico linfonodale, la dimensione della neoplasia primaria e la risposta al trattamento medico quali principali fattori di rischio. L'indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali, quindi, dovrebbe essere basata su tali fattori.

QUESITO CLINICO n. 6

Nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e chirurgia con dissezione linfonodale ascellare è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale?

Il ruolo della dissezione ascellare è stato messo in discussione dai risultati dello studio NSABP B-04 che ha dimostrato come, in pazienti con ascella clinicamente negativa, vi sia un rischio di circa il 40% di presenza di linfonodi N+ subclinici ma di questi solo il 17.8% vada poi incontro a recidiva a dieci anni. L'aggiunta della ALND e la radioterapia sulle stazioni linfonodali non migliorano gli outcomes a lungo termine (68,69). Nonostante ciò, la dissezione rimane il gold standard nella stadiazione dell'ascella perché fornisce: un eccellente controllo regionale di malattia, informazioni prognostiche ed aiuta a definire le candidate alle terapie adiuvanti (sia chemio che radioterapia), oltre a confermare un aumento del controllo regionale di malattia, (69,70). I dati relativi ai fattori predittivi indipendenti di LRR sono piuttosto eterogenei, ma convergono nell'identificare lo stadio clinico (dimensioni della neoplasia e carico di malattia ascellare) e la risposta al trattamento medico quali principali fattori di rischio. L'indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali, quindi, dovrebbe essere basata su tali fattori (71). Anche l'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27 (72), ha confermato quali principali fattori predittivi di LRR, lo stato clinico linfonodale (cN0 versus cN+) e la risposta al trattamento medico, evidenziando un significativo incremento del rischio di LRR nelle pazienti con persistenza di malattia linfonodale indipendentemente dalla risposta alla terapia medica neoadiuvante. In queste pazienti, dopo NAT e ALND, il rischio di recidiva linfonodale appare correlato anche alla presentazione clinica (2-3% a 10 anni nel gruppo cN0 versus 7-8% nel gruppo cN+); a tal riguardo si deve notare che il tasso di LRR in questa analisi è stato riportato considerando solo il primo evento di recidiva: i dati, quindi, potrebbero sottostimare il reale tasso di recidiva linfonodale in questa tipologia di pazienti. La percentuale di recidive linfonodali risulta, invece, essere inferiore al 2% nelle pazienti con risposta patologica completa (ypN0) dopo NAT (72-74).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e chirurgia con dissezione linfonodale ascellare l'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere proposta in presenza di linfonodi patologici dopo terapia medica neoadiuvante per ridurre il rischio di recidiva locoregionale	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

N.B. Si precisa che nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e dissezione linfonodale ascellare non vi è parere unanime sulla radioterapia delle stazioni linfonodali in caso di risposta patologica completa dopo dissezione. In questo caso infatti la qualità delle evidenze è molto bassa (Livello SIGN 2-, Qualità B) e la stima dell'effetto è inaffidabile per esprimere raccomandazioni congruenti

Quesito Clinico n. 7

Nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e sola biopsia del linfonodo sentinella dopo terapia medica neoadiuvante è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale?

La stadiazione clinico-strumentale del cavo ascellare eseguita prima della NAT fornisce informazioni circa lo stato linfonodale ascellare senza l'effetto confondente della terapia medica, ma l'utilità clinica di questa informazione è limitata dal momento che generalmente non ha effetto riguardo all'indicazione alla terapia sistemica. Il gold standard precedentemente accettato della dissezione linfonodale ascellare per la stadiazione è stato recentemente messo in discussione dalla diffusione della biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) sia nelle pazienti con ascella clinicamente negativa che nei casi di iniziale positività linfonodale (75), al fine di evitare la dissezione linfonodale sia nelle pazienti con negatività linfonodale ab inizio che in quelle che raggiungono una

negatività linfonodale dopo NAT. Oltre alla mancanza di dati sull'impatto prognostico che l'astensione dalla dissezione linfonodale ascellare potrebbe avere in queste pazienti, alcuni autori non sembrerebbero favorevoli alla SLNB eseguita prima della NAT poiché questa procedura potrebbe potenzialmente alterare il circolo linfatico e quindi condizionare sia le vie di diffusione linfonodale metastatica che l'informazione riguardo il reale grado di down-staging (76). Una alternativa ragionevole alla stadiazione chirurgica pre-NAT è rappresentata dall'agoaspirato linfonodale (Fine Needle Aspiration, FNA) (77). Questo approccio può aiutare a stabilire la presenza di malattia in questa sede senza alterare l'anatomia del cavo ascellare, marcare i linfonodi per una futura rimozione chirurgica e fornire direttamente informazioni in merito alla risposta delle metastasi ascellari.

D'altra parte, uno dei maggiori argomenti a favore della biopsia del linfonodo sentinella eseguito prima della NAT è che esso potrebbe aiutare a identificare le pazienti candidate ad un trattamento radioterapico loco-regionale. Infatti, utilizzando come fattori predittivi indipendenti di LRR lo stadio clinico (dimensioni della neoplasia e carico di malattia ascellare) e la risposta al trattamento medico, sembrerebbe possibile (in base alle caratteristiche di malattia pre-trattamento e alla risposta alla NAT stratificare e potenzialmente comprendere quelle che saranno le pazienti a maggior rischio di ricaduta loco-regionale e che quindi potrebbero realmente giovare di un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali (78). Tuttavia prima che tale approccio diventi standard (soprattutto nei pazienti cN+) e alla luce dei risultati degli studi retrospettivi presenti in letteratura (79,80), che riportano un più basso tasso di LRR e una più alta OS con l'aggiunta della RT post-operatoria dopo NAT, risultano fondamentali i dati degli studi clinici randomizzati in corso per comprendere quali pazienti in risposta patologica completa possano beneficiare di un trattamento radioterapico per ridurre il rischio di LRR (NSABP B-51/RTOG 1304 trial).

Alla recente Consensus Conference di St. Gallen il panel di esperti si è espresso fortemente a favore della procedura del SLNB eseguita dopo la NAT, in donne che si presentano all'esordio con ascella clinicamente negativa (81).

La biopsia del linfonodo sentinella post-NAT non solo potenzialmente evita la necessità di eseguire una dissezione ascellare nel 30-40% delle pazienti, ma è in grado di fornire informazioni in merito al down-staging patologico (82,83), dato che rappresenta un importante fattore prognostico e un marker surrogato di aumentata OS (soprattutto nelle pazienti triple negative e HER2 positive).

La fattibilità e l'accuratezza della SLNB dopo NAT è stata studiata in diversi scenari clinici e specialmente in pazienti che si presentano con documentato coinvolgimento ascellare all'esordio, concludendo che questa metodica, eseguita dopo NAT, è una procedura adeguata in alternativa alla dissezione (84-90,77). Tuttavia, sono ancora in corso studi in cui gli autori suggeriscono che ulteriori analisi dei fattori associati con un elevato False Negative Rate (FNR) siano necessari,

prima di utilizzare in modo diffuso il linfonodo sentinella in queste pazienti (91).

Al fine di ottimizzare l'accuratezza della SLNB dopo NAT nelle pazienti con documentato coinvolgimento linfonodale all'esordio, devono essere prese in considerazione alcune importanti misure: una corretta selezione delle pazienti (clinicamente T1-3N1), mappatura con doppio marcatore, identificazione e rimozione di 2 o più linfonodi sentinella, posizionamento di clip nel linfonodo coinvolto e recupero al momento della SLNB. L'identificazione del linfonodo sentinella nella chirurgia ascellare rimane un tema oggetto di studi clinici (92,93). L'appropriatezza clinica della biopsia del linfonodo sentinella eseguito post-NAT sarà confermata dal tasso di ricaduta ascellare, tendenzialmente basso (94).

In conclusione, la stadiazione dell'ascella con SNLB dopo NAT ha degli importanti benefici clinici, oltre a ridurre l'impatto della chirurgia ad un unico tempo. È infatti in grado di ridurre il tasso di dissezioni linfonodali, fornisce informazioni dirette circa la chemiosensibilità ed è un importante fattore prognostico e un promettente strumento per guidare successive decisioni terapeutiche loco-regionali e sistemiche.

Per le pazienti con documentato coinvolgimento linfonodale clinico all'esordio e che risultano avere una positività di malattia al linfonodo sentinella eseguito dopo terapia medica neoadiuvante il trattamento standard ad oggi prevede la dissezione linfonodale ascellare. Lo studio ALLIANCE A011202 randomizza questa tipologia di pazienti a dissezione linfonodale versus non ulteriori terapie chirurgiche (prevedendo l'irradiazione regionale linfonodale), al fine di valutare se l'esclusione della dissezione ascellare non comprometta gli outcomes clinici (95). Per le pazienti con carcinoma mammario clinicamente positivo all'esordio per interessamento ascellare di malattia, avviate a terapia medica neo-adiuvante con risposta clinico-radiologica e successiva biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa, la radioterapia sulle stazioni linfonodali non dovrebbe essere eseguita, poiché tali pazienti potrebbero essere considerate a basso rischio di recidiva loco-regionale. Tuttavia, tale parere non è unanime e si attendono i risultati degli studi clinici randomizzati in corso. A livello nazionale, ha preso avvio lo studio NEONOD 2 che l'AIRO in accordo con i colleghi chirurghi senologi ha condiviso nella stesura del protocollo per uniformare nei vari centri la procedura radioterapica. Si tratta di uno studio clinico non-controllato disegnato come uno studio di non-inferiorità per verificare se l'omissione di intervento sui linfonodi ascellari nelle pazienti con SLNypN1mi (biopsia linfonodo sentinella micrometastatico) dopo NAC non comporti un peggioramento significativo nella sopravvivenza o nel rischio di recidiva locoregionale o a distanza rispetto a pazienti con SLN negativo (SLNypN0) per cui l'omissione di trattamento ascellare rappresenta attualmente il trattamento standard (96).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario clinicamente negativo all'esordio per interessamento ascellare di malattia, avviate a terapia medica neoadiuvante e successiva biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa, la radioterapia ascellare non dovrebbe essere eseguita perché il rischio di recidiva loco regionale è basso.	Negativa debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
B	Nelle pazienti con carcinoma mammario clinicamente positivo all'esordio per interessamento ascellare di malattia, avviate a terapia medica neoadiuvante con risposta clinico-radiologica e successiva biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa, la radioterapia delle stazioni linfonodali non dovrebbe essere eseguita.	Negativa debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**

BIBLIOGRAFIA

1. Bruna Karina Banin Hirata, Julie Massayo Maeda Oda, Roberta Losi Guembarovski et al. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2014, Article ID 513158, 12 pages.
2. Knoop AS, Lænkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, Ejlersen B; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(8):1412-21
3. Masataka Sawaki, Ai Idota, Mari Ichikawa et al. Impact of intrinsic subtype on predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Oncology Letters* 8: 1707-1712, 2014.
4. Antonio Ieni, Valeria Barresi, Rosario Caltabiano, et al. Discordance rate of HER2 status in primary breast carcinomas versus synchronous axillary lymph node metastases: a multicenter retrospective investigation. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 1267–1272.
5. San-Gang Wu, Fang Peng, Juan Zhou, Jia-Yuan Sun, et al. Number of Negative Lymph Nodes Can Predict Survival after Postmastectomy Radiotherapy According to Different Breast Cancer Subtypes. *Journal of Cancer* 2015, Vol. 6 (3): 261-269.
6. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumor-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1277–84.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599–609.
8. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–53.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99.
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575.
11. Meattini I, Saieva C, Bertocci S, Francolini G, et al. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori* 2015; 101(1): 78-83.

12. Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, et al. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4140).
13. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *Int J Surg*. 2016 Oct; 34:73-80.
14. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426–32.
15. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
16. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):672-679.
17. Claire M.T.P Francissen, Pim J.M.Dings, et al. Axillary Recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol*(2012) 19: 4140-4149.
18. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. For the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
19. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-Year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
20. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-years recurrence and 20-year breast cancer mortality: Metanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-35.
21. Birgitte Vrou Offersen, Hanne Melgaard Nielsen, et al. Is regional nodes radiotherapy an alternative to surgery? *The Breast* 22(2013) S118-S128.

22. Mila Donker, Geertjan van Tienhoven, Marieke E Straver, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10.
23. Reshma Jagsi, Manjeet Chadha, Janaki Moni, Karla Ballman, et al. Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014, 32: 1-7.
24. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
25. Y. Belkacemi, Q. Allab-Pan, V. Bigorie, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I–II and the sentinel node area. *Annals of Oncology* 24: 2023–2028, 2013.
26. Aristei C, Chionne F, Marsella AR et al Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 69–73
27. Orecchia R, Huscher A, Leonardi MC et al Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes. *Br J Radiol* 2005; 78: 51–54.
28. Goyal A, Dodwell D. POSNOC: A Randomised Trial Looking at Axillary Treatment in Women with One or Two Sentinel Nodes with Macrometastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Dec;27(12):692-5.
29. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer*. 2015 Sep 3;15:610.
30. De Boniface J, Frisell J, Andersson Y, et al. SENOMAC Trialists' Group. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer*. 2017 May 26;17(1):379.
31. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes. *Breast*. 2016 Dec;30:197-200.

32. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes. *EJSO* 2014; 40(7): 835-42.
33. Bruce G. Haffty, Robert Wood Johnson. Positive Sentinel Nodes Without Axillary Dissection: Implications for the Radiation Oncologist. *JCO*, Vol 29, N.34, 2011: pp 4479-4481.
34. Focus On 2014 Senonetwork Italia "Trattamento dell'Ascella" (Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli).
35. Yates L, Kirby A, Crichton S, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, N.5, pp. 2093–2103, 2012.
36. Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005 Sep;181(9):580-6.
37. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
38. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
39. Van de Steen J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-272.
40. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
41. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700.
42. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-2827.
43. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.
44. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy

- of breast cancer III-radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 342-351.
45. Strom EA, Woodward WA, Katz A et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1508-1513.
 46. Zeidan YH, Habib JG, Ameye L et al. Postmastectomy Radiation Therapy in Women with T1-T2 Tumors and 1 to 3 Positive Lymph Nodes: Analysis of the Breast International Group 02-98 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101(2):316-324.
 47. Livi L, Scotti V, Saieva C, et al. Outcome after conservative surgery and breast irradiation in 5717 patients with breast cancer: implications for supraclavicular nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 978-983.
 48. Jagsi R, Pierce L. Radiation therapy to the internal mammary nodal region in breast cancer: the debate continues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 813-815.
 49. Leong N, Truong PT, Tankel K, et al. Hypofractionated Nodal Radiation Therapy for Breast Cancer Was Not Associated With Increased Patient-Reported Arm or Brachial Plexopathy Symptoms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99(5):1166-1172.
 50. Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, et al. Hypofractionated Regional Nodal Irradiation for Women with Node-Positive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 Mar 1;97(3):563-570.
 51. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:4247-4254.
 52. Yu JL, Park W, Huh SJ et al. Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1135-1141.
 53. Headon H, Kasem A, Almukbel R, et al. Improvement of survival with postmastectomy radiotherapy in patients with 1-3 positive axillary lymph nodes: A systematic review and meta-analysis of the current literature. *Mol Clin Oncol*, 2016; 5:429-436).
 54. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:38–51.
 55. Thomas JS, Hanby AM, Russell N, et al. The BIG 2.04 MRC/EORTC SUPREMO Trial:

- pathology quality assurance of a large phase 3 randomised international clinical trial of postmastectomy radiotherapy in intermediate-risk breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163:63–69.
56. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol* 2011; 22: 842-847.
 57. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, et al. The prognostic value of lymph nodes ratio in node – positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2607-2614.
 58. Whelan TJ, Olivotto I, Parulekar WR, Ackerman I, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4):307-16.
 59. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4):317-27.
 60. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a metaanalysis of randomized trials- an update. *Radiation Oncology* 2015; 10:258.
 61. van la Parra RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1128-1135.
 62. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.
 63. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by site. Breast Cancer. Version 1.2018. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 64. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, Vol. 19, Issue 5 (March 1), 2001: 1539-1569.
 65. Russel NS, Kunkler IH, van Tienhoven G. Determining the indications for post mastectomy radiotherapy: moving from 20th century clinical staging to 21st century biological criteria. *Ann Oncol* 2015; 26: 1043-1044.

66. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425-1433.
67. Mittendorf EA, et al. Implementation of the american college of surgeons oncology group z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2468-2473.
68. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1977; 39: 2827–39.
69. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674–81.
70. Tausch C, Taucher S, Dubsky P, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1808–17
71. Kaufmann M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
72. Mamounas EP, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project b-18 and b-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960-3966.
73. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004–09.
74. Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015;93:180-189.
75. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018 Nov;105(12):1541-1552.
76. Hy-De Lee, Sung Gwe Ahn, Seung Ah Lee, et al. Prospective Evaluation of the Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Negative Axillary Conversion after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2015 Jan; 47(1): 26–33.

77. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64.
78. Mamounas EP, et al. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *The Lancet* 2017; 6736(17):3145-4.
79. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004–09.
80. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4691–99.
81. St Gallen CC 2017
82. 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.
83. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.
84. Mamounas EP. Timing of determining axillary lymph node status when neoadjuvant chemotherapy is used. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: 364.
85. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Young WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 97–103.
86. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009; 16: 551–63.
87. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2694–702.
88. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after

- neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19: 3177–84.
89. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–18.
 90. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–61.
 91. Boughey JC, Ballman K, Symmans WF, et al. Methods impacting the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0–T4,N1–2) who receive neoadjuvant chemotherapy—Results from a prospective trial—ACOSOG Z1071 (Alliance). *Cancer Res* 2015; 75 (suppl 9): abstract P2-01-02.
 92. Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261: 378–82.
 93. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–78.
 94. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 361–68.
 95. Clinicaltrials.gov [Web site]. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy, Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
 96. Tinterri C. et al “Micrometastatic sentinel lymph node but no axillary nodal clearance in the setting of breast cancer neoadjuvant chemotherapy: could it become a new paradigm? The NEONOD2 trial may get the answer. *In press*.

4.3 IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA (PBI)

4.3.1 Introduzione

4.3.2 PBI con Fasci esterni di Fotoni

4.3.3 PBI con Brachiterapia

4.3.4 PBI Intraoperatoria

Bibliografia

4.3.1 Introduzione

L'irradiazione parziale della mammella (*partial breast irradiation*, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (*whole breast irradiation*, WBI) ed un miglior profilo di tossicità. La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) e radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT), che sono state oggetto di studi prospettici di fase II e III.

QUESITI CLINICI

- 1) **Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante a basso rischio, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di la recidiva locale?**
- 2) **Nelle pazienti affette da carcinoma in situ, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di recidiva locale?**

QUESITO CLINICO n 1

Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante a basso rischio, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di recidiva locale?

La PBI rappresenta un'opzione terapeutica alternativa in pazienti selezionate affette da neoplasia mammaria in fase iniziale. Essa permette un tempo di trattamento complessivo minore (quando accelerata), una diminuzione di tessuto mammario sano irradiato ed una conseguente potenziale riduzione della tossicità e delle liste di attesa, se confrontata con il trattamento WBI. Il ruolo della PBI è stato studiato in ampi studi prospettici di fase 3, con tecniche differenti [1-6]. La maggior parte dei risultati pubblicati hanno mostrato esiti contrastanti in termini di recidive locali di malattia, senza però differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale nel confronto con la WBI [7].

4.3.2 PBI con Fasci esterni di Fotoni

Il trial IMPORT LOW [1], studio di non inferiorità a 3 bracci con schema ipofrazionato di 15 frazioni (WBI a 40 Gy senza boost *versus* WBI a dose ridotta di 36 Gy con boost fino a 40 Gy *versus* PBI a 40 Gy) ha arruolato pazienti affette da neoplasia mammaria in fase iniziale di tipo luminale, perfettamente in linea con le raccomandazioni *Groupe Europeen de Curietherapie-*

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) [8] e con la *consensus* aggiornata nel 2017 *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) [9]. Infatti, la maggior parte delle pazienti arruolate presentavano stato linfonodale pN0 (98%), grado tumorale 1-2 (91%), recettore per gli estrogeni (ER) positivo (95%), *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) negativo (94%).

L'IMPORT LOW rappresenta un esempio paradigmatico di come una adeguata selezione delle pazienti possa essere con successo trattata con PBI (tasso di recidive locali: 0.5% con PBI versus 1.1% con WBI; $p=0.420$) [1]. Inoltre, la PBI ha portato ad un miglior risultato cosmetico rispetto alla WBI, con differenze statisticamente significative riguardo a cambiamenti dell'aspetto della mammella (modifiche moderate/marcate: 15 % con PBI versus 27 % con WBI, $p<0.0001$) e all'indurimento dei tessuti (ad un follow-up mediano di 72 mesi), utilizzando una tecnica semplice di radioterapia ad intensità modulata *field-in-field*, ampiamente riproducibile nei centri di radioterapia.

Il trial monocentrico dell'Università di Firenze [2] ha dimostrato un'equivalenza in termini di recidiva locale tra pazienti trattate con PBI accelerata (30 Gy in 5 frazioni), con tecnica ad intensità modulata (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT) e pazienti trattate con WBI con tecnica 3-D conformazionale (incidenza di recidive locali: 1.5% con PBI versus 1.4% con WBI; $p=0.86$). Inoltre, nel braccio PBI si è osservata una significativa riduzione della tossicità cutanea e un migliore recupero della qualità della vita rispetto al braccio WBI [10].

4.3.3 PBI con Brachiterapia

Questi dati eccellenti sono in linea con i risultati del trial GEC-ESTRO, dove la PBI è stata eseguita con brachiterapia multicatetere. In pazienti selezionate, affette da tumore mammario in fase iniziale dopo chirurgia conservativa della mammella, il tasso di recidive locali a 5 anni con PBI era di 1.44% rispetto a 0.92% ottenuto con WBI ($p=0.42$) [4]. Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI [11].

Qualora disponibile, ed in presenza di un'elevata expertise, la brachiterapia multicatetere rappresenta un approccio di elezione per effettuare la PBI, con robusti dati di letteratura in termini di controllo locale e profilo di tossicità della tecnica.

4.3.4 PBI Intraoperatoria

Al contrario, gli studi clinici randomizzati pubblicati che hanno utilizzato la IORT con elettroni o fotoni (IOERT/kV-IORT) hanno ottenuto risultati non del tutto conclusivi sulla pari efficacia del trattamento di PBI rispetto alla WBI [5,6].

La IOERT è, in ogni modo, da ritenere, con i dati pubblicati e attualmente disponibili, un'opzione ragionevole per il trattamento di pazienti altamente selezionate secondo le raccomandazioni internazionali ASTRO e GEC-ESTRO di radioterapia oncologica [9, 14], laddove non sia possibile effettuare il trattamento con brachiterapia o radioterapia a fasci esterni. Può inoltre essere impiegata per sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica ed acerba maturità dei risultati pubblicati [12], non è raccomandata come tecnica per PBI.

Ad un follow-up mediano di 5.8 anni, il trial ELIOT, che ha investigato l'efficacia di elettroni intraoperatori, ha evidenziato un rapporto di rischio di 9.3 a sfavore della IOERT rispetto alla WBI, con tassi di LRR 4.4% nel braccio IOERT vs 0.4% nel braccio WBI ($p < 0.0001$) [5]. Tuttavia, un'analisi critica della selezione delle pazienti del trial, ha evidenziato una percentuale consistente di tumori con alti fattori di rischio (dimensioni della neoplasia superiori a 2 cm, 4 o più linfonodi ascellari positivi, G3 e sottotipo molecolare *triple negative*), la cui inclusione può aver significativamente influenzato i risultati finali dello studio [13]. Infatti, analisi sulla popolazione non inclusa nel trial, hanno mostrato che le pazienti categorizzate come pazienti ideali secondo le linee guida ASTRO e ESTRO avevano una incidenza di recidive locali a 5 anni ritenuta accettabile (1.5%-1.9%) [14].

I risultati preliminari del trial di non-inferiorità TARGIT A [6], che ha investigato l'efficacia dei fotoni a bassa energia, sono stati pubblicati con un follow-up mediano immaturo (2.5 anni), ed hanno mostrato complessivamente un significativo aumento della incidenza di recidive locali nel braccio kV-IORT rispetto al braccio WBI (3.3% *versus* 1.3%; $p = 0.042$). Inoltre i risultati dello studio sono stati ampiamente dibattuti dalla comunità scientifica, che ha fortemente criticato la prematurità della pubblicazione e – soprattutto - alcune assunzioni statistiche alla base del disegno del trial, che ne hanno indebolito la solidità scientifica [12].

Discussione

Il recente ed elevato livello di evidenza fornito dal trial IMPORT LOW [1] ha dimostrato come una adeguata selezione delle pazienti porti ad una non-inferiorità della PBI nei confronti della WBI per quanto riguarda il controllo locale di malattia. Il ruolo delle caratteristiche biologiche della malattia, ad integrazione della stadiazione, delle comorbidità delle pazienti e della qualità della vita, sembra pertanto rivestire un ruolo chiave nella scelta del miglior trattamento da parte clinico [15].

Come conseguenza, nel 2016 il Consensus britannico del *Royal College of Radiologist* ha affermato che nell'esecuzione della PBI il regime a fasci esterni adottato nel trial IMPORT LOW [1], così come la brachiterapia multicatetere descritta nel trial GEC-ESTRO [4], può essere

considerato per le pazienti con età 50 anni, tumore 3 cm, linfonodi negativi, grado 1-2, ER positivo, HER2 negativo, con margini chirurgici di 2 mm, non ad istologia lobulare [16].

In accordo con il trial IMPORT LOW [1], la maggior parte degli studi di fase III pubblicati hanno dimostrato risultati quantomeno equivalenti, se non superiori alla WBI in termini di tossicità e cosmesi [2-5]. In controtendenza, l'analisi ad interim del RAPID trial [3], che utilizzava tecnica 3D conformazionale e schema giornaliero bi-frazionato ha riportato risultati cosmetici insoddisfacenti a 3 anni (35% [PBI] vs 17% [WBI]; $p < 0.001$). Possibili cause possono essere ricercate nell'elevato volume di mammella residua omolaterale ricevente il 95% della dose di prescrizione (benché, secondo protocollo, fosse ristretto a <35%) e il più alto effetto biologico sui tessuti sani al bi-frazionamento giornaliero con inadeguato tempo di recupero tra una frazione e l'altra [17].

Mentre la tossicità e la cosmesi sembrano pertanto essere fortemente dipendenti dalla tecnica di scelta, l'efficacia della PBI sembra essere strettamente correlata ad una adeguata selezione delle pazienti.

I dati derivanti dagli studi randomizzati in corso (NSABP/RTOG NCT00103181, RAPID NCT00282035, SHARE NCT01247233, IRMA NCT01803958) e dai follow-up a lungo termine dei trials pubblicati saranno fondamentali nel confermare il ruolo della PBI come standard clinico in alternativa alla WBI. Durante il *San Antonio Breast Cancer Symposium 2018* sono stati presentati i risultati ad un follow up mediano di 10 anni del RAPID trial, che hanno dimostrato la non inferiorità della PBI nei confronti della WBI.

Attualmente, i criteri di inclusione del trial IMPORT LOW [1], analogamente alle raccomandazioni GEC-ESTRO [8] ed ASTRO [9], dovrebbero essere utilizzati nella pratica clinica e definitivamente integrati nel processo decisionale del Radioterapista Oncologo per il trattamento delle pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte a chirurgia conservativa e candidate a radioterapia adiuvante [18].

Conclusioni

Nella selezione delle pazienti candidabili a PBI sono raccomandati i seguenti criteri:

- Criteri di inclusione come da IMPORT LOW trial [1] e GEC-ESTRO trial [4].
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni del Consensus ESTRO [8].
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni aggiornate nel 2017 del Consensus ASTRO [9].

Metodiche di scelta per la PBI sono rappresentate dalla brachiterapia e dalla radioterapia a fasci esterni.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Pazienti con età 50 anni, affette da carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale (3cm , pN0), grado nucleare 1-2, ER+, HER2 negativo, sottoposte a chirurgia conservativa con almeno 2 millimetri come margini chirurgici, dovrebbero essere considerate per PBI	Positiva forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

QUESITO CLINICO n 2

Nelle pazienti affette da carcinoma in situ, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di recidiva locale?

L'impiego della PBI nel trattamento del DCIS, sulla base delle conoscenze isto-patologiche delle modalità di diffusione del tumore all'interno del complesso sistema dutto-lobulare della mammella, appare controverso. Gli studi che hanno valutato l'impiego della PBI nel DCIS sono ad oggi poco numerosi e non randomizzati [19-21]. Mentre le raccomandazioni GEC-ESTRO la considerano possibile soltanto all'interno di trials clinici prospettici [8], il recente aggiornamento del Consensus ASTRO [9] indica la possibilità di eseguire la PBI nel DCIS anche al di fuori di studi clinici randomizzati, qualora tutte le seguenti caratteristiche siano rispettate: DCIS diagnosticato con lo screening, G1-2, con diametro 2,5 cm e con margini negativi 3 mm. Viene inoltre precisato che tra le tecniche di PBI non deve essere compresa la IORT, raccomandazione che viene confermata dai dati di recidiva a lungo termine [22].

La PBI non rappresenta, dunque, uno standard terapeutico per il DCIS, ma può essere considerata in casi altamente selezionati o all'interno di studi clinici [23].

Livello di evidenza SIGN 2++

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
-----------------------------------	--------------------------------	--

B	Nelle pazienti affette da carcinoma duttale in situ la PBI non dovrebbe essere impiegata al di fuori di studi clinici.	Negativa debole
---	--	-----------------

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**

BIBLIOGRAFIA

1. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390: 1048-60.
2. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 451-63.
3. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4038–45.
4. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-38.
5. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomized controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77.
6. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-13.
7. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD007077.
8. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-73.
9. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-9.
10. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: Health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2017; 76: 17-26.
11. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-

- conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 259-68.
12. Hepel J, Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 255-7.
 13. Silverstein MJ, Fastner G, Maluta S, et al. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1--ELIOT. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3787-92.
 14. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 106: 21-27.
 15. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2019 Jan 9. doi: 10.1093/annonc/mdy537.
 16. The Royal College of Radiologists. Postoperative radiotherapy for breast cancer: UK consensus statements. London: The Royal College of Radiologists, www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco2016_breast-consensus-guidelines.pdf; 2016 [accessed 9 March 2019].
 17. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1–9.
 18. Meattini I, Livi L, Pallotta S, L. Marrazzo. “Partial breast irradiation: The time is there!”. *Breast* 2018; 38: 98-100.
 19. Ciervide R, Dhage S, Guth A, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e159-164.
 20. Park SS, Grills IS, Chen PY, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 403-408.
 21. Shah C, McGee M, Wilkinson JB, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 259-263.
 22. Leonardi MC, Corrao G, Frassoni S, et al. Ductal carcinoma in situ and intraoperative partial breast irradiation: Who are the best candidates? Long-term outcome of a single institution series. *Radiotherapy and Oncology* 2019; 133: 68–76.
 23. Meattini I, Poortmans P, Livi L, et al. DCIS Partial breast irradiation for ductal carcinoma in situ: The Goldilocks principle? *Breast J* 2018; 24: 1118-1119.

5. APPENDICE BOOST

5.1. Boost dopo intervento chirurgico conservativo

5.2. Boost dopo intervento chirurgico di mastectomia

Bibliografia

Questo breve paragrafo puntualizza il ruolo e le modalità del sovradosaggio sulle sedi a maggior rischio di ripresa (*“letto chirurgico”*) nelle condizioni più frequentemente riscontrabili nella pratica clinica corrente. Nonostante, questo argomento sia stato già trattato diffusamente nei relativi capitoli di pertinenza (3.2 e 4.1), si è deciso riportare in questa appendice le principali indicazioni al boost per facilitarne la consultazione.

5.1. Boost dopo intervento chirurgico conservativo

QUESITI CLINICI

- 1. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicata l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost)?**
- 2. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, non radicalizzabili chirurgicamente, è indicato eseguire un “boost” ad alte dosi?**
- 3. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS), trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il boost sul letto tumorale?**

QUESITO CLINICO n 1

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicata l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost)?

Poiché la maggior parte delle recidive locali è stato lungamente considerato utile per migliorare il controllo locale documentata in corrispondenza o nelle immediate vicinanze del letto tumorale, al fine di ridurre l'incidenza, l'erogazione di un sovradosaggio in questa sede (boost) è stato da sempre considerato utile per migliorare il controllo locale (1-3).

Il sovradosaggio può essere somministrato in maniera sequenziale o concomitante all'irradiazione della ghiandola mammaria (Simultaneous Integrated Boost - SIB).

Di norma sono previste dosi totali al letto operatorio (irradiazione del corpo mammario e sovradosaggio) di 60 Gy, in caso di margini di resezione istologicamente negativi.

L'impiego del boost concomitante è attualmente sempre più utilizzato nella comune pratica clinica (4-8), poiché consente una riduzione del tempo complessivo del trattamento associato ad un vantaggio radiobiologico dovuto al lieve ipofrazionamento della dose. Dati abbastanza recenti di

letteratura hanno dimostrato che questa modalità di irradiazione, anche con tecniche altamente sofisticate (VMAT, tomoterapia) assicura un basso profilo di effetti collaterali acuti e tardivi, soprattutto a livello cutaneo, del tutto sovrapponibili all'impiego di un boost sequenziale o con frazionamento convenzionale (5-8)

Nell'ottica della deintensificazione della dose, per l'ottimizzazione dell'efficacia biologica, della qualità di vita e dei costi, sono stati individuati sottogruppi di pazienti a basso rischio di recidiva locale in cui l'incremento di dose al letto tumorale potrebbe essere omesso. Sono state individuate delle classi di rischio alto (pazienti giovani ≤ 40 anni o con fattori di rischio per recidiva locale, quali margini di resezione in presenza di malattia o prossimi, alto grading G3, positività linfonodale, elevato indice proliferativo, presenza di estesa componente intraduttale, di infiltrazione linfovaskolare, recettori ormonali negativi, HER2 iperespresso) che possono trarre sicuro beneficio dal sovradosaggio (9,10).

Tali indicazioni vengono confermati dal trial EORTC (11), in cui la giovane età risulta il fattore che maggiormente influenza la scelta terapeutica riguardo al boost. E' ancora dibattuto, rispetto al frazionamento convenzionale (12), l'impatto che frazionamenti alternativi e tecniche diverse possono avere sul risultato cosmetico (13-15). Nei trattamenti ipofrazionati, si ritiene pertanto raccomandabile l'utilizzo del boost con dose pari a 10 Gy in 4 frazioni (13).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma duttale invasivo l'utilizzo del boost dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere indicato nelle pazienti ad alto rischio o nelle pazienti con margini positivi.	Positività forte

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Quando tecnicamente possibile ed indicato, si può ricorrere alle tecniche di radioterapia perioperatoria (brachiterapia [BKT] interstiziale o con Mammosite e radioterapia intraoperatoria [IORT] con elettroni o fotoni), utilizzando il boost anticipato sul letto chirurgico, per sterilizzare eventuali residui neoplastici.

Le dosi impiegate sono nell'ordine di 10-12 Gy, prescritte all'isodose 90%-100%.

QUESITO CLINICO n 2

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, non radicalizzabili chirurgicamente, è indicato eseguire un “boost” ad alte dosi?

La ri-escissione chirurgica o la mastectomia rappresentano il trattamento più indicato nelle pazienti con neoplasia mammaria operata in modo conservativo e con margini chirurgici positivi. La radioterapia con “boost” ad alte dosi dovrebbe essere considerata come trattamento di seconda scelta, qualora non sussista la possibilità di un nuovo intervento di radicalizzazione del margine, oppure in caso di rifiuto della paziente, adeguatamente informata sul rapporto rischio/beneficio, a sottoporsi a nuova chirurgia. E’ auspicabile che la preferenza dell’opzione terapeutica più adatta al singolo caso clinico sia formulata in un ambito di discussione multidisciplinare.

Margini positivi multipli: in considerazione dell'alto rischio di recidiva locale deve essere sempre presa in considerazione la ri-escissione, se fattibile, o la mastectomia.

Se la paziente non viene avviata a chirurgia è raccomandato un incremento della dose del “boost” fino a un massimo di 20 Gy o dose equivalente in regime di ipofrazionamento (17). Ma nonostante ciò, il tasso di controllo locale è inferiore a quello ottenuto dalla chirurgia (16). Dosi superiori a 20 Gy dovrebbero essere evitate per il rischio eccessivo di effetti collaterali e di risultati cosmetici più scadenti (17).

Margine positivo unico: Premesso che la condotta clinica in questi casi é analoga a quella indicata nel caso di margini multipli (16), la decisione sulla strategia terapeutica si basa in questi casi sulla dimensione dell’estensione lineare del coinvolgimento del margine e sulla presenza degli altri noti fattori di rischio per recidiva locale.

Se il margine positivo è quello anteriore (sotto la cute) o quello posteriore (sulla fascia muscolare) non sono indicati ri-escissione o “boost” ad alte dosi (16).

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
-----------------------------------	--------------------------------	--

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, multipli o unico, non radicalizzabili chirurgicamente, dovrebbe essere indicata la radioterapia con "boost" ad alte dosi.	Positiva forte

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

QUESITO CLINICO n 3

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS), trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il boost sul letto tumorale?

Il ruolo del boost sul letto tumorale è stato analizzato da diversi autori, con dose totale di 10-20 Gy (18-22) e sono in corso due studi clinici randomizzati (BIG 3-07/TROG 07.01, BONBIS), i cui risultati non sono ancora noti.

Una minore incidenza di recidive ipsilaterali con l'impiego del boost è stata evidenziata in particolare nei casi con margini positivi, con comedo-necrosi e stato recettoriale sconosciuto (22) e nelle pazienti più giovani (≤ 45 anni) (23). L'unica metanalisi ad oggi pubblicata, condotta su 12 studi osservazionali, non ha evidenziato differenze nel rischio di recidive locali; tuttavia nel gruppo di pazienti con margini positivi (6 studi analizzati) un ridotto rischio di ricaduta locale è stato osservato con l'aggiunta del boost (24).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere indicato il boost sul letto tumorale nelle donne giovani (età 45-50 anni) oppure con margini positivi.	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**

5.2. Boost dopo intervento chirurgico di mastectomia

La gestione del boost nelle pazienti con indicazione al trattamento radiante post-mastectomia è un tema molto incerto e dibattuto che non trova in letteratura una risposta esaustiva, lasciando la decisione all'esperienza del singolo Centro.

Nel 2001 le linee guida ASCO (25) non chiarivano se un sovradosaggio sulla cicatrice chirurgica potesse essere utile, data la carenza di dati a riguardo. I successivi aggiornamenti delle linee guida non hanno affrontato questo aspetto (26) che sembra rimanere a discrezione dell'oncologo radioterapista. In letteratura non sono presenti studi prospettici in questo setting ed i dati in nostro possesso derivano da valutazioni retrospettive. In una analisi pubblicata nel 2012 su 582 pazienti, l'utilizzo di un boost >50.4 Gy sulla parete toracica ha determinato un vantaggio in termini di controllo locoregionale rispetto alle pazienti trattate con una dose $<$ di 50.4 Gy soprattutto nei casi ad alto rischio (27). In una analisi condotta su 323 pazienti, donne con margini positivi hanno beneficiato di una boost sulla cicatrice chirurgica con una dose ≥ 65 Gy (28). Le linee guida NCCN indicano che in alcuni pazienti (some cases based on risk) possa essere raggiunta la dose totale di 60 Gy sulla parete toracica, 46-50 Gy sulla parete ed un boost sulla cicatrice, 1.8-2 Gy/fr, con elettroni o fotoni. L'indicazione quindi che sembra più ragionevole è quella di trattare con un boost le donne con determinati fattori di rischio o con margini close o positivi.

L'aumento della dose totale sulla parete toracica da 60 a 66 Gy in pazienti con carcinoma infiammatorio della mammella sembrerebbe impattare positivamente nelle pazienti "*poor responder*" alla chemioterapia, margini close o positivi, età $<$ ai 45 anni (29). L'International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer del 2018 indica come "appropriato" un boost sulla parete toracica (e sui linfonodi coinvolti all'esordio) fino ad una dose di 60 Gy nelle pazienti con carcinoma infiammatorio della mammella (30).

Una recente Survey che ha coinvolto numerosi Centri Europei (31) focalizzata sui temi meno standardizzati nella pratica clinica del trattamento radiante post-mastectomia ci mostra come la gestione del boost in questo setting di pazienti sia abbastanza eterogeneo. In caso di irradiazione della parete toracica, la principale indicazione al boost sembrerebbe rappresentata dalla presenza di margini close o coinvolti dalla malattia. La presenza di altri fattori di rischio (vedi paragrafo 1.4.5) potrebbero rappresentare un'indicazione al boost e andrebbero valutati caso per caso e condivisi in ambito multidisciplinare.

In caso di mastectomia *nipple o skin sparing* non è chiaro se l'aggiunta del boost riduca l'incidenza delle recidive in tale sede. I fattori associati a più alti tassi di recidiva a livello del complesso areola-capezzolo comprendono il sospetto clinico di coinvolgimento del capezzolo, ampie dimensioni del tumore, breve distanza dal tumore a complesso areolare, posizione nel quadrante centrale del tumore, multicentricità/ multifocalità e linfonodi ascellari positivi (32). In tali casi andrebbe valutata l'indicazione al boost e condivisa in ambito multidisciplinare.

Per quanto riguarda le modalità, il boost può essere erogato con tecniche di radioterapia a fasci esterni (elettroni e fotoni) o con tecniche di radioterapia intraoperatoria. La dose di prescrizione è generalmente compresa tra 10 e 16 Gy.

Bibliografia

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265
2. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271.
3. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al.: The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881–10882 'boost versus no boost' trial. *Cancer Radiother* 2008; 12: 565–570.
4. Nitsche M, Dunst J, Carl UM, Hermann RM. Emerging Role of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost in Modern Radiotherapy of Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2015 Oct;10(5):320-4.
5. Scorsetti M, Alongi F, Fogliata A, et al.: Phase I–II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012; 7: 145.

6. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, et al.: Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 40–44.
7. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, Ifode C, Navarra P, Comito T, et al. Hypofractionation with simultaneous boost in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A prospective evaluation of a case series and review of the literature. *Breast*. 2018 Aug 22;42:31-37
8. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J, et al.; ARO Study Group: Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010—01). *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 646–653.
9. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4939-4947
10. Graham P, Fourquet A. Placing the boost in breast-conservation radiotherapy: A review of the role, indications and techniques for breast-boost radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:210-219.
11. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16: 47–56.
12. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15:963–968.
13. Koulis TA, Phan T, Olivotto IA. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015 Oct 27;7:363-70.
14. Peterson D, Truong PT, Parpia S, et al; RAPID Trial Investigators. Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID Trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:968–976.
15. Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, et al. The Cambridge breast intensity-modulated radiotherapy trial: patient- and treatment-related factors that influence late toxicity. *Clin Oncol*. 2011;23:662–673.

16. Galimberti V, Taffurelli M, Leonardi MC et al: Surgical resection margins after breast-conserving surgery: Senonetwork recommendations. *Tumori* 2016; 102: 284-289.
17. Livi L, Meattini I, Franceschini D, et al. Radiotherapy boost dose-escalation for invasive breast cancer after breast-conserving surgery: 2093 patients treated with prospective margin-directed policy. *Radiother Oncol* 2013; 108:273-278.
18. Amichetti M, Vidali C. Radiotherapy after conservative surgery in ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 635404 doi: 10.1155/2012/635404.
19. 36. Riou O, Lemanski C, Guillaumon V, et al. Role of the radiotherapy boost on local control in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012 ; 2012: 748196.
20. 37. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, et al. Ductal carcinoma in situ--the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e153-158.
21. 38. Meattini I, Livi L, Franceschini D, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 613-618.
22. 39. Moran MS, Zhao Y, S Ma, et al. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017; March 30: e1-e9.
23. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. [Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group](#). *J Clin Oncol*. 2009 27(32): 5319-24.
24. Nilsson C, Valachis A The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: A meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2015; 114: 50-55.
25. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG; American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1539-69.
26. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, Hudis CA, Hwang ES, Kirshner JJ, Morrow M, Salerno KE, Sledge GW Jr, Solin LJ, Spears PA, Whelan TJ, Somerfield MR, Edge SB. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jan;24(1):38-51.

27. Panoff JE, Takita C, Hurley J, Reis IM, Zhao W, Rodgers SE, Gunaseelan V, Wright JL. Higher chest wall dose results in improved locoregional outcome in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 1;82(3):1192-9.
28. Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Benda RK, Morris CG. Postmastectomy radiotherapy: patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):716-25.
29. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary SE, Perkins GH, Oh JL, Yu TK, Terrefe W, Sahin AA, Hunt KK, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Oct 1;72(2):474-84.
30. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, Rea D, Berdichevski F, El-Shinawi M, Bellon J, Le-Petross HT, Lucci A, Babiera G, DeSnyder SM, Teshome M, Chang E, Lim B, Krishnamurthy S, Stauder MC, Parmar S, Mohamed MM, Alexander A, Valero V, Woodward WA. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018 Apr 6;9(8):1437-1447. doi: 10.7150/jca.23969.
31. Aristei C, Kaidar-Person O, Tagliaferri L, Arenas M, Coles CE, Offersen BV, Frezza G, Leonardi MC, Valentini V, Bourgier C, Poortmans PMP. The Assisi Think Tank Meeting and Survey of post MAstectomy Radiation Therapy after breast reconstruction: The ATTM-SMART report. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Apr;44(4):436-443. doi: 10.1016/j.ejso.2018.01.010. Epub 2018 Jan 12.
32. Gomez C, Shah C, McCloskey S, Foster N, Vicini F. The role of radiation therapy after nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2237-44. doi: 10.1245/s10434-013-3446-z. Epub 2014 Apr 1. Review.

APPENDICE CONTORNAMENTO

6.1 Introduzione

6.2 Mammella e Parete Toracica

6.2.1 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Mammella

6.2.1.1 Limiti anatomici del CTV della Mammella

6.2.2 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Parete Toracica:

6.2.2.1 Limiti anatomici del CTV della Parete Toracica

6.3 Boost sul Letto Operatorio

6.4 Stazioni Linfonodali

6.4.1 Linfonodi Sovraclaveari ed Infraclaveari

6.4.2 Linfonodi ascellari

6.4.3 Linfonodi mammari interni

6.5. Organi a Rischio

6.5.1 Polmone

6.5.2 Cuore e Vasi Coronarici

6.6. Organi di Interesse

6.6.1 Laringe

6.6.2 Tiroide

6.6.3 Articolazione Scapolo-Omerale

6.6.4 Plesso Brachiale

6.6.5 Midollo Spinale

6.6.6 Esofago

6.6.7 Trachea

6.6.8 Coste - Parete Toracica

6.6.9 Mammella Controlaterale

Bibliografia

1. Introduzione

L'implementazione delle tecniche radioterapiche (3D-CRT, IMRT, IGRT) richiede un'accurata conoscenza anatomica dei volumi bersaglio, al fine di minimizzare il rischio di *geographic miss* e risparmiare gli organi a rischio (OR). In letteratura, è stata riportata una significativa variabilità intra- ed inter-osservazionale nella definizione dei CTV della mammella, della cavità escissionale (1-3) e dei linfonodi di drenaggio (4,5). La variabilità maggiore è stata riscontrata nella delineazione delle strutture linfonodali, poiché la posizione delle braccia e la massa corporea influenzano la profondità tissutale e di conseguenza la localizzazione delle strutture muscolari e vascolari (6). Nell'ottica di un'ottimizzazione e di una maggiore standardizzazione dei trattamenti radioterapici, questa appendice si propone di dare delle indicazioni generali sulla contornazione dei volumi bersaglio e dei possibili OR nel trattamento radiante del carcinoma mammario. L'aderenza alle linee guida di contornamento è stata valutata da Ciardo e Leonardi, nell'ambito del Gruppo di Studio AIRO per la patologia mammaria, confrontando le contornazioni effettuate da 3 gruppi di radioterapisti (junior, senior e senior dedicati alla patologia mammaria). I risultati ottenuti si sono dimostrati in linea con i dati di letteratura. Maggiore omogeneità è stata riscontrata tra i radioterapisti junior ed i senior dedicati; le principali difficoltà sono state riscontrate nei casi con anatomia sfavorevole (7).

Sul margine adeguato da attribuire al CTV per ottenere il PTV non c'è ancora un consenso. Le raccomandazioni ESTRO mettono in evidenza l'impossibilità di stilare linee guida diffusamente applicabili, a causa delle diverse apparecchiature, tecniche utilizzate, misure di controllo e differenti margini di errore nei vari centri di radioterapia (RT).

Molteplici fattori condizionano infatti l'entità dei margini: i sistemi utilizzati per il controllo delle immagini, la frequenza dei controlli, la tecnica utilizzata, il controllo o meno del respiro, le dosi, i sistemi di immobilizzazione, l'anatomia della paziente, l'esperienza del singolo centro, l'utilizzo di protocolli di correzione degli errori (8).

Il margine appropriato, pertanto, deve essere calcolato in ogni singolo centro, in stretta collaborazione tra medico, fisico sanitario e tecnico sanitario di radiologia medica.

Nella stesura di questa sezione riguardante la definizione dei limiti anatomici per la contornazione dei CTV e degli organi a rischio non è stata riportata la classificazione per livelli di evidenza secondo SIGN, perché i dati descritti, data la tipologia di informazioni, non hanno un corrispettivo outcome clinico documentato. Per eventuali approfondimenti o esempi di contornamento dei diversi volumi di

interesse si rimanda alle voci bibliografiche e ai casi clinici di seguito riportati.

2. Mammella e Parete Toracica

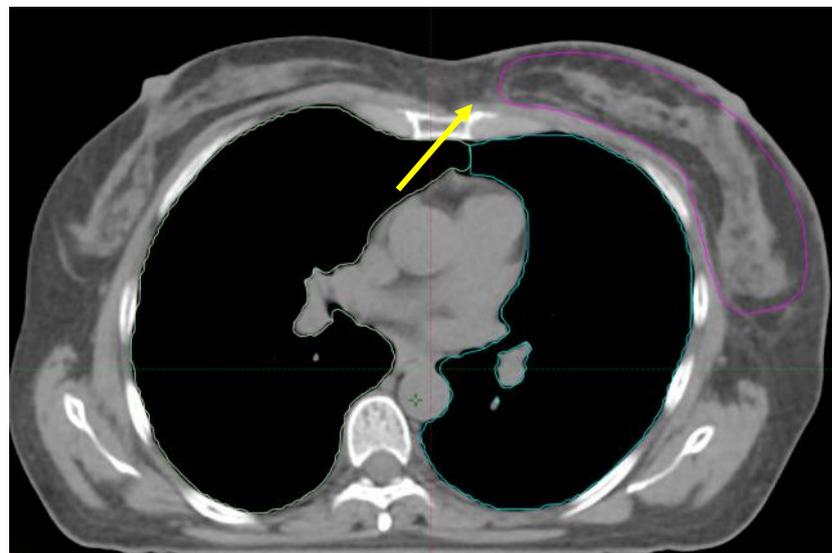
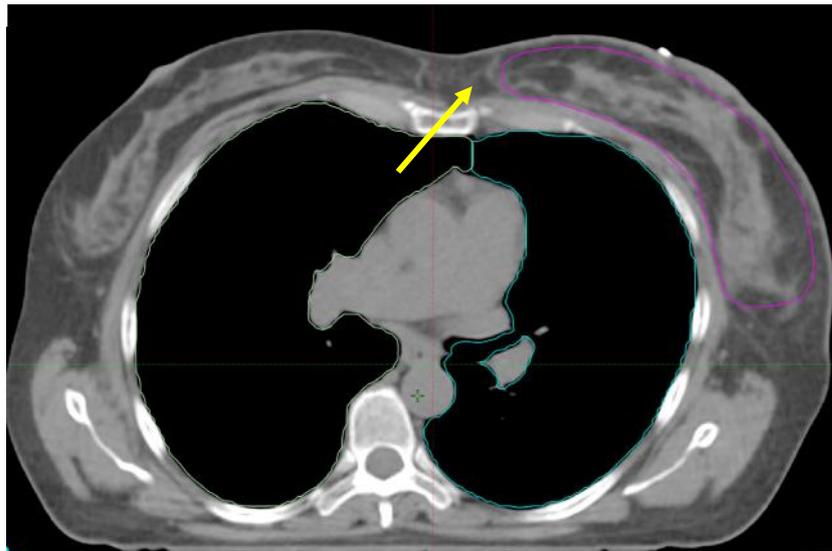
2.1 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Mammella

1. Il contornamento deve essere eseguito su ogni scansione di tomografia computerizzata (TC) con uno spessore non superiore a 5 mm;
2. Per facilitare la contornazione, réperi radiopachi possono essere posizionati intorno al profilo della mammella, per identificare i limiti palpabili della ghiandola, tenendo però in considerazione che questi réperi non necessariamente rappresentano i veri limiti del CTV;
3. E' consigliabile ottimizzare la finestra di rappresentazione TC, al fine di migliorare l'apprezzabilità del contrasto tra i diversi tessuti;
4. E' importante tenere conto che la presenza di tessuto ghiandolare è variabile (generalmente minore in postmenopausa per la progressiva sostituzione adiposa) e che la parte radiologicamente evidenziabile può non rappresentare la reale estensione della ghiandola.

2.1.1 Limiti anatomici del CTV della Mammella (9)

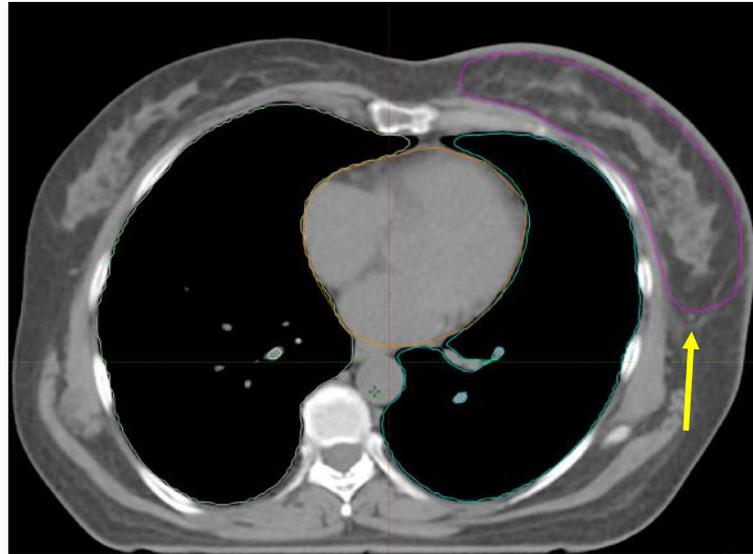
- Il limite craniale è rappresentato dal limite superiore della ghiandola quando visibile; qualora non evidenziabile, il limite superiore è rappresentato dal margine caudale della giunzione sterno-claveare;
- Il limite ventrale è 5 mm sotto la superficie cutanea, eccetto nei casi pT4b, pT4c e pT4d nei quali la superficie cutanea è infiltrata e pertanto va inclusa nel CTV;
- Il limite dorsale è costituito dal bordo ventrale del muscolo grande pettorale; quando questo non è presente, è rappresentato dal margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali. Nella porzione caudale della mammella il margine dorsale può essere anteriorizzato, in particolare nelle pazienti obese con uno spessore maggiore di tessuto sottocutaneo, in quanto questo spesso rappresenta piuttosto il tessuto adiposo sottocutaneo che si estende dalla parete addominale e che non fa parte del CTV. Questo accorgimento può ridurre la dose al cuore nel trattamento della mammella sinistra;

- Il limite mediale è rappresentato dal limite mediale visibile della ghiandola e, quando difficilmente identificabile, dal limite laterale dello sterno. Tuttavia, spesso è possibile identificare, in particolare nelle scansioni più craniali, i rami mammari mediali originati dall'arteria toracica interna. Il tessuto ghiandolare mammario è posizionato lateralmente a tali vasi, determinando, pertanto, un limite molto utile, per ridurre l'estensione mediale del CTV, in particolare nelle mammella ptosiche e pendule;



- Il limite laterale è costituito dal tessuto mammario visibile; tuttavia, soprattutto nelle pazienti obese, è spesso difficile definire chiaramente tale limite. Anche in questo caso, un valido aiuto è fornito dai vasi, poiché è possibile identificare l'arteria toracica laterale, da cui è irrorata la

porzione laterale della mammella ed il CTV dovrebbe essere delineato ventralmente/medialmente a tale vaso.



- Il limite caudale è rappresentato dal limite inferiore del tessuto mammario visibile;
- Il CTV dell'intera mammella deve inoltre comprendere con adeguati margini il letto operatorio.

2.2 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Parete Toracica

1. Il contornamento deve essere eseguito su ogni scansione TC con uno spessore non superiore a 5 mm;
2. Per facilitare la contornazione, réperi radioopachi possono essere posizionati seguendo i limiti anatomici della parete toracica, incluso un répere sulla cicatrice di mastectomia;
3. E' consigliabile ottimizzare la finestra di rappresentazione TC al fine di migliorare l'apprezzabilità del contrasto tra i diversi tessuti.

2.2.1 Limiti anatomici del CTV della Parete Toracica (10)

- Il limite craniale è rappresentato dalla giunzione sterno-claveare;
- Il margine ventrale è costituito dalla superficie cutanea;

- Il margine dorsale è rappresentato dal margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali ed include il muscolo grande pettorale;
- Il margine mediale è identificato dal limite laterale dello sterno;
- Il limite laterale è rappresentato dalla linea medio-ascellare fino al muscolo latissimo del dorso escluso;
- Il limite caudale è costituito dal limite inferiore visibile o dal limite inferiore della mammella controlaterale.

	Limite Mediale	Limite Laterale	Limite Craniale	Limite Caudale	Limite Anteriore	Limite Dorsale
CTV mammella	Limite mediale del tessuto mammario visibile/lateralmente alle branche mammarie mediali dell'arteria toracica interna quando visibili/ Se non visibili	Limite laterale del tessuto mammario visibile / anteriormente e medialmente all'arteria toracica laterale, quando visibile / se entrambi non visibili, muscolo latissimo del	Limite craniale del tessuto mammario visibile/ quando non chiaramente evidenziabile considerare il margine caudale della giunzione sterno-claveare	Limite tessuto mammario visibile/solco sottomammario	A 5 mm sotto la superficie cutanea; va inclusa la cute nei casi di infiltrazione cutanea	Bordo ventrale del muscolo grande pettorale; quando questo non è presente: margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali

	limite laterale dello sterno	dorso escluso				
CTV parete toracica	Limite laterale dello sterno	Linea medio-ascellare, fino al muscolo latissimo del dorso escluso	Bordo caudale della testa della clavicola	Limite visibile- palpabile / limite del tessuto ghiandolare controlaterale su immagini TC	Superficie cutanea La cicatrice chirurgica dovrebbe essere inclusa interamente	Margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali. Incluso il muscolo grande pettorale

3. Boost sul Letto Operatorio

Nella definizione del letto operatorio per la contornazione in RT (RTE) sono utili: la presenza delle clips chirurgiche, l'individuazione del sieroma qualora presente e l'identificazione del tramite chirurgico, delle aree di distorsione e di diversa densità post-chirurgiche del tessuto mammario, confrontate anche con la mammella controlaterale.

La presenza delle clips è fondamentale per la definizione delle pareti della cavità escissionale ed è fortemente raccomandata. Le clips dovrebbero essere inserite prima della traslocazione del tessuto mammario qualora venissero impiegate le tecniche di chirurgia oncoplastica. La maggior parte degli studi ne suggerisce 6: 4 radiali, 1 sulla parete toracica e 1 superficiale. Il posizionamento delle 6 clips consente l'identificazione del margine craniale, caudale, anteriore, posteriore, mediale e laterale del letto operatorio, tuttavia anche un numero inferiore (da 3 a 5) può fornire analoghe informazioni (11,12).

La presenza del sieroma facilita l'individuazione della sede del boost. Nei casi in cui sia presente il sieroma, può essere utilizzata l'ecotomografia per delineare adeguatamente il letto tumorale, seguendo l'interfaccia tra liquido e tessuto mammario; se invece si utilizzano immagini di co-registrazione RM-TC, il volume del letto tumorale è più ampio, perché viene meglio individuato il sieroma, le eventuali aree di ematoma e di raccolte ematiche (12,13).

Per quanto riguarda i margini GTV-CTV, la maggior parte degli autori consiglia un margine isotropico di 15 mm in tutte le direzioni, che solitamente rappresenta la pratica comune; altri autori evidenziano però come siano fondamentali i margini di escissione chirurgica e la localizzazione del GTV sul pezzo operatorio, suggerendo un margine anisotropico nelle varie direzioni, che tenga conto pertanto della distanza del tumore da ciascun margine (12).

Qualora non siano presenti né le clips né il sieroma, la localizzazione del letto operatorio può diventare più difficoltosa. Infatti, in caso di rimodellamento chirurgico della ghiandola mammaria, il letto operatorio non sempre corrisponde alla cicatrice chirurgica cutanea. Per tale motivo, è indispensabile basarsi sull'anatomia TC della ghiandola, individuando il tramite chirurgico ed eventuali alterazioni radiologiche. E' auspicabile, inoltre, che sia fornita una descrizione completa dell'intervento chirurgico (tipo di intervento con indicazioni sulla eventuale chirurgia oncoplastica) ed avere a disposizione gli esami pre-intervento, soprattutto la mammografia. Qualora richiesta come esame di stadiazione pre-chirurgia, la TC del torace può fornire utili informazioni e può essere co-registrata con la TC di pianificazione per meglio identificare la sede iniziale di malattia neoplastica.

4. Stazioni Linfonodali

4.1 Linfonodi Sovraclaveari ed Infraclaveari

- *Linfonodi sovraclaveari*

Il limite craniale è rappresentato dal limite caudale della cartilagine cricoide. Il limite mediale è costituito dalla trachea, con l'esclusione della ghiandola tiroidea, comprendendo entrambi i vasi: arteria carotide e vena giugulare interna e lo spazio che si trova inferiormente a tali vasi, tra la trachea-tiroide ed il muscolo scaleno anteriore. Il CTV dei linfonodi sovraclaveari va definito a cavaliere del muscolo scaleno anteriore e medio fino al limite laterale della clavicola, includendo anche la vena giugulare interna, che si localizza posteriormente e lateralmente al muscolo scaleno medio. La superficie ventrale e laterale del muscolo scaleno anteriore e medio rappresentano infatti il limite dorsale del CTV, insieme al margine ventrale dell'arteria succlavia. Il limite anteriore dei linfonodi sovraclaveari è, invece, rappresentato dalla superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo. Infine, il limite inferiore del CTV è definito dall'inserzione della clavicola al manubrio sternale (6, 9, 10, 14-17).

- ***Linfonodi infraclaveari***

La contornazione dei linfonodi infraclaveari inizia cranialmente non appena risulta visibile il muscolo piccolo pettorale e va definito il piccolo volume tra la superficie mediale di tale muscolo e l'angolo laterale della clavicola e del muscolo succlavio. Il limite anteriore è rappresentato dal margine posteriore del muscolo grande pettorale, mentre il limite posteriore è definito dal bordo ventrale e laterale del muscolo succlavio e dalla superficie anteriore dell'arteria succlavia-ascellare. Il limite inferiore è pressoché lo stesso dei linfonodi sovraclaveari ed è rappresentato dall'inserzione della clavicola nel manubrio sternale o dal limite craniale dei linfonodi del III livello ascellare, il cui CTV viene definito in continuità con quello dei linfonodi infraclaveari (6, 9, 10, 14-17).

I riferimenti anatomici proponibili sono così riassunti:

	Linfonodi sovraclaveari	Linfonodi infraclaveari
Craniale	Limite caudale della cartilagine cricoide	Limite superiore del muscolo piccolo pettorale

Mediale	Margine laterale della trachea (escludendo la ghiandola tiroide) - superficie mediale dell'arteria carotide e della vena giugulare interna	Angolo laterale della clavicola, bordo laterale del muscolo succlavio
Laterale	Superficie laterale del muscolo scaleno anteriore e scaleno medio, clavicola (includendo la vena giugulare esterna)	Superficie mediale del muscolo piccolo pettorale
Ventrale	Superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo	Superficie profonda del muscolo grande pettorale
Dorsale	Superficie ventrale e laterale del muscolo scaleno anteriore e medio, bordo ventrale dell'arteria succlavia	Bordo ventrale e laterale del muscolo succlavio, arteria succlavia – ascellare
Caudale	Inserzione della clavicola nel manubrio sternale	Inserzione della clavicola nel manubrio sternale

4.2 Linfonodi ascellari

- ***Linfonodi ascellari di I livello:***

Il limite craniale è rappresentato dal piano definito dall'incrocio tra i vasi ascellari (vena e arteria) e il margine laterale del muscolo piccolo pettorale. I vasi ascellari devono essere inclusi con un margine di almeno 5 mm intorno, nel circostante tessuto adiposo. Il limite mediale corrisponde, più cranialmente, al bordo laterale dei linfonodi di II livello, mentre, più caudalmente, è delimitato dalla parete toracica. Il limite laterale è rappresentato da una linea immaginaria che congiunge il muscolo grande pettorale

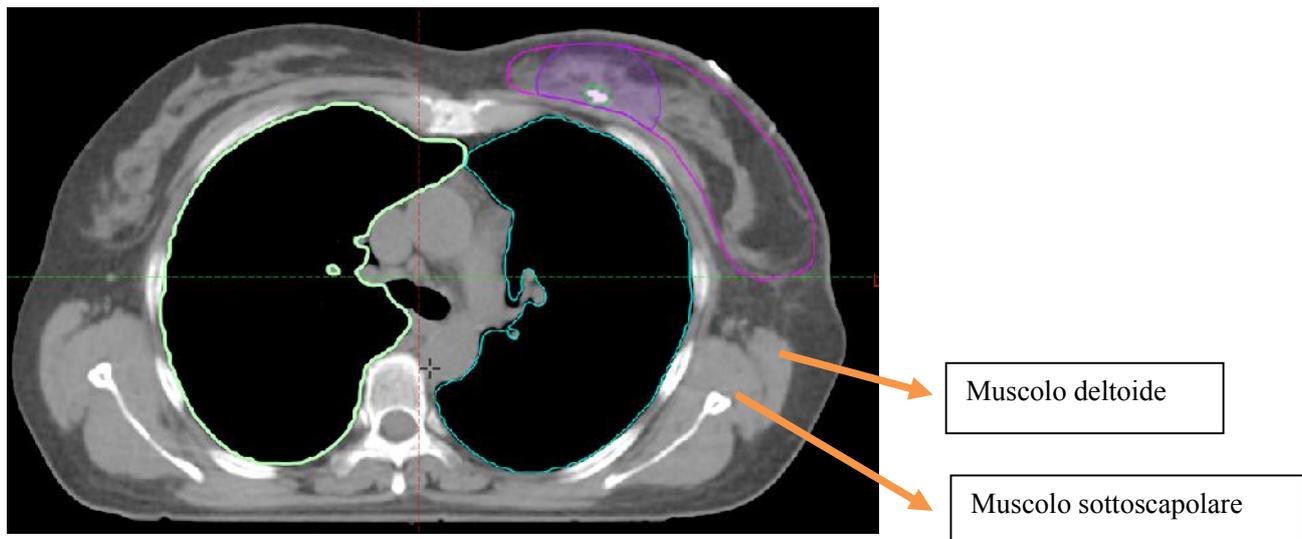
con il muscolo deltoide. Il limite anteriore è costituito dai margini laterali dei muscoli grande e piccolo pettorale e più caudalmente dal solo muscolo grande pettorale. Il limite posteriore corrisponde cranialmente alla superficie anteriore del muscolo sottoscapolare e caudalmente alla superficie anteriore del muscolo latissimo del dorso. Infine, il limite caudale è rappresentato dall'inserzione del muscolo grande pettorale alle coste (in corrispondenza della IV e V costa).

- ***Linfonodi ascellari di II livello:***

Il limite craniale è rappresentato dall'estensione craniale dell'arteria ascellare. Il limite mediale corrisponde al margine mediale del muscolo piccolo pettorale. Il limite laterale è delimitato dal margine laterale del muscolo piccolo pettorale. Il limite anteriore corrisponde al muscolo piccolo pettorale. Il limite posteriore è rappresentato dalle coste e dai muscoli intercostali. Infine, il limite caudale corrisponde al limite inferiore del muscolo piccolo pettorale.

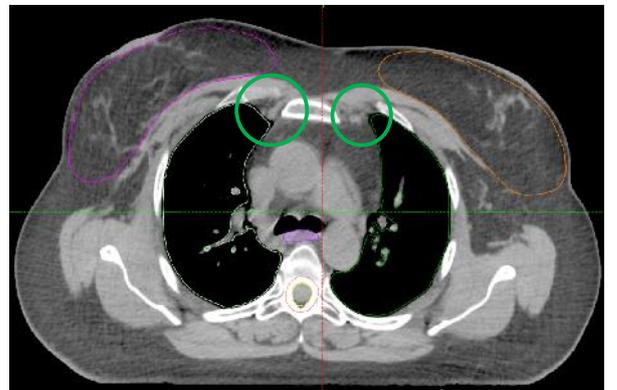
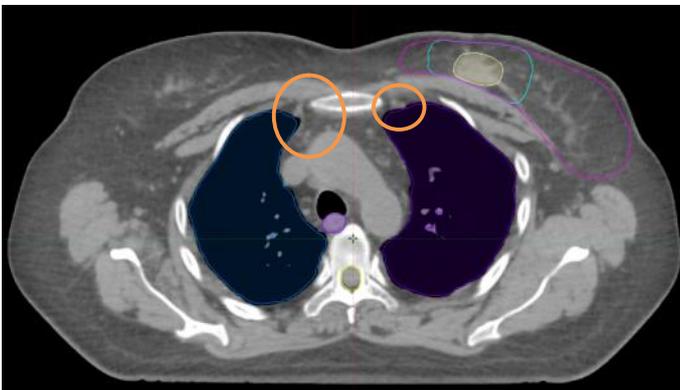
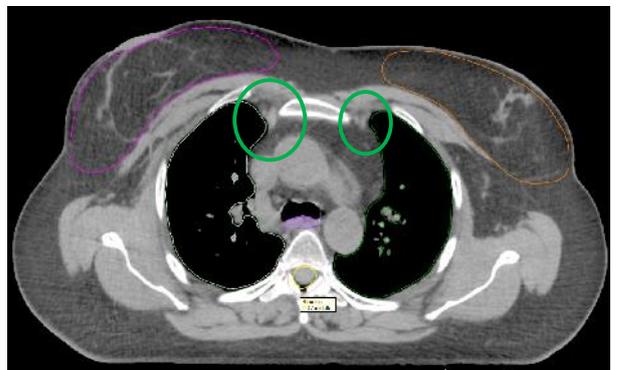
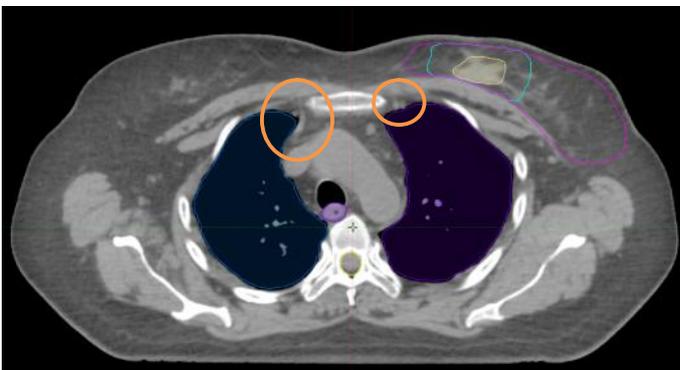
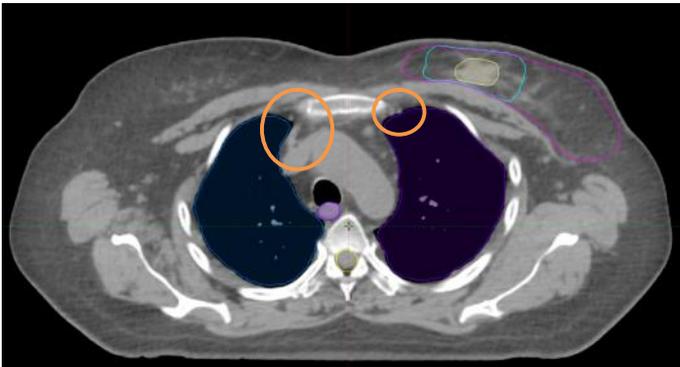
- ***Linfonodi ascellari di III livello:***

Il limite craniale è rappresentato dall'inserzione della clavicola nel manubrio sternale (seguono i linfonodi infraclaveari). Il limite mediale corrisponde alla giunzione tra la vena succlavia e la vena giugulare interna. Il limite laterale è rappresentato dal bordo mediale del muscolo piccolo pettorale. Il limite anteriore è delimitato dalla superficie posteriore del muscolo grande pettorale. Il limite posteriore è costituito dalle coste e dai muscoli intercostali. Infine, il limite caudale può essere definito 5 mm caudalmente alla vena succlavia (9).



4.3 Linfonodi mammari interni

Il CTV dei linfonodi mammari interni include i linfonodi localizzati lungo il decorso delle vene toraciche interne, generalmente posizionate medialmente alle corrispondenti arterie. E' importante tenere presente che a destra la vena toracica interna drena nella vena brachiocefalica, mentre l'arteria toracica interna origina dall'arteria succlavia, con una distanza tra questi vasi (vena e arteria) fino a 1-2 cm in direzione cranio-caudale, dorsalmente alla testa della clavicola. A sinistra, invece, i vasi toracici interni sono connessi con l'arteria succlavia e la vena brachiocefalica con una distanza minore tra di loro. Nella porzione più craniale, dove solo l'arteria è presente, per delineare il CTV devono essere aggiunti 5 mm intorno all'arteria. Per ottenere una delineazione più uniforme ed omogenea tra la porzione craniale e caudale del CTV, si raccomanda di includere l'arteria toracica interna con 5 mm di margine, fino ad 1 cm caudalmente al punto in cui la vena toracica interna drena nella brachiocefalica. Il limite craniale del CTV è rappresentato dal bordo caudale dei linfonodi sovraclaveari. Il limite caudale usualmente è definito dal margine craniale della quarta costa, che corrisponde al terzo spazio intercostale, ma può essere allungato fino al quarto spazio intercostale, a seconda del caso clinico, in particolare se il tumore è localizzato nel quadrante infero-interno. Il limite mediale va definito 5 mm medialmente alla vena mammaria interna o è rappresentato dallo sterno, quando la vena è molto vicina a quest'ultimo. Il limite dorsale è costituito dalla pleura. Il limite ventrale è rappresentato da un'espansione di 5 mm anteriormente ai vasi mammari interni nel tessuto adiposo e il limite laterale è 5 mm lateralmente alla vena mammaria interna (9,18).



	Limite craniale	Limite mediale	Limite laterale	Limite anteriore	Limite posteriore	Limite caudale
Linf I liv ascella	Incrocio tra vasi ascellari e margine laterale	<u>Craniale:</u> bordo laterale linf II livello;	Linea che congiunge il m.grande pettorale e	Margini laterali m. grande e piccolo	<u>Craniale:</u> superficie anteriore m. sottoscapolare;	Inserzione del m. grande pettorale nelle coste

	muscolo piccolo pettorale	<u>Caudale:</u> parete toracica	il m. deltoide	pettorale	<u>Caudale:</u> m. latissimo del dorso	
Linf II liv ascella	Limite craniale dell'arteria ascellare	Margine mediale del m. piccolo pettorale	Margine laterale del m. piccolo pettorale	Muscolo piccolo pettorale	Coste e m. intercostali	Limite inferiore m. piccolo pettorale
Linf III liv ascella	Seguono i linf infraclaveari	Giunzione vena succlavia-vena giugulare interna	Margine mediale m. piccolo pettorale	Superficie posteriore m. grande pettorale	Coste e m. intercostali	5 mm caudalmente alla vena succlavia
Linf mammari interni	Margine caudale dei linf sovraclaveari	5 mm medialmente alla vena mammaria interna e/o sterno	5 mm lateralmente alla vena mammaria interna	5 mm anteriormente ai vasi mammari interni	Pleura	III spazio intercostale; IV spazio intercostale nelle localizzazioni infero-interne

5. Organi a Rischio

QUESITI CLINICI

1. Quali sono i *vincoli di dose* che possono essere suggeriti per il polmone omolaterale nel trattamento della mammella con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?
2. Quali sono i *vincoli di dose* che possono essere suggeriti per il cuore nell'irradiazione della

mammella sinistra con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?

5.1 Polmone

Nella contornazione del polmone si consiglia di utilizzare la finestra per il parenchima. Si può utilizzare il *contouring* automatico, ma vanno esclusi dal volume i bronchi e le eventuali aree atelettasiche (19). L'estensione cranio-caudale della TC di pianificazione deve includere l'intero volume polmonare.

Vincoli di dose suggeriti

QUESITO CLINICO n 1

Quali sono i *vincoli di dose* che possono essere suggeriti per il polmone omolaterale nel trattamento della mammella con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?

Nel trattamento del carcinoma della mammella i vincoli di dose finora utilizzati sono stati quelli estrapolati dagli studi sulla radioterapia del carcinoma polmonare, facendo riferimento alle raccomandazioni del QUANTEC e principalmente a quelle emerse dagli studi dell'RTOG e del CONVERT trial, consigliando i seguenti limiti di dose per il polmone omolaterale: V20 30-35%; V30 20%; MLD (dose polmonare media) 20-23 Gy (20-22). Tuttavia, nell'esperienza clinica i valori di dose ottenuti per il polmone omolaterale, nelle pazienti con anatomia favorevole, sono nella maggior parte dei casi più bassi. Una recente revisione sistematica sulla dose somministrata al polmone omolaterale e controlaterale in 471 trattamenti per carcinoma della mammella in 32 paesi dal 2010 al 2015 ha evidenziato che la dose media al polmone omolaterale (MLD ipsi) era mediamente 9 Gy: 8,4 Gy per l'irradiazione della mammella in toto/parete toracica in posizione supina senza controllo del respiro, 11,2 Gy quando venivano inclusi ascella/regione sovraclaveare, 14 Gy quando venivano irradiati anche i linfonodi mammari interni omolaterali. Il trattamento in *breath hold* riduceva la MLD ipsi a 1 Gy, 2 Gy e 3 Gy rispettivamente. In posizione prona e nel decubito laterale nel trattamento

della sola mammella/parete toracica, senza linfonodi, la MLD ipsi era in media di 1,2 Gy e 0,8 Gy rispettivamente. I valori maggiori venivano riportati per la tecnica IMRT in posizione supina: MLD ipsi di 9,4 Gy. Per gli altri parametri: la V20 ipsilaterale era in media 15,9% e la V5 ipsilaterale 40,9%. Nel trattamento in posizione prona o con protoni sia la V20 che la V5 facevano registrare valori inferiori. La V5 era più alta nei trattamenti con tecnica IMRT. La dose media controlaterale (MLD cont) era 2,2 Gy, mentre la dose media ad entrambi i polmoni (MLD whole) era in media di 6 Gy. La dose al polmone controlaterale era maggiore nei trattamenti IMRT, ma veniva minimizzata nelle tecniche volumetriche e risultava vantaggiosa nel caso dell'irradiazione di volumi linfonodali estesi, specie se con l'inclusione dei linfonodi mammari interni (23).

La dose somministrata al polmone varia notevolmente in base all'anatomia della paziente, ai volumi irradiati, alla tecnica utilizzata, all'impiego o meno del controllo del respiro (24). E' necessario mettere in atto tutte le possibili soluzioni al fine di minimizzare la dose al polmone, come la precisa delineazione dei volumi, in particolare delle strutture linfonodali, l'utilizzo qualora possibile del *breath hold* e della tecnica IMRT volumetrica VMAT in pazienti con anatomia sfavorevole, specie se necessitano dell'irradiazione dei linfonodi mammari interni (23).

Sulla base dei dati di letteratura per il trattamento della sola mammella o parete toracica con tecnica 3D conformazione e frazionamento convenzionale si potrebbero suggerire i seguenti vincoli di dose:

Polmone omolaterale

V5 < 40%

V20 15%

V30 10%

MLD 8-9 Gy

Funzionalità polmonare (entrambi i polmoni)

MLD 6 Gy

Per quanto riguarda il trattamento ipofrazionato non ci sono ancora dati specifici sui vincoli di dose agli organi a rischio. Negli studi dosimetrici con il frazionamento più comunemente impiegato dello START B (2,67 Gy per 15 frazioni) i vincoli solitamente considerati per il polmone omolaterale erano: V25 < 5%; V20 < 10%; V16 < 15-20%; V8 < 30-35%; V4 < 40-50% (25-28).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	<p>Nella radioterapia della mammella con frazionamento convenzionale e con tecnica standard 3D conformazionale si possono proporre i seguenti vincoli di dose per il polmone omolaterale:</p> <p><i>V5 < 40%</i> <i>V20 15%</i> <i>V30 10%</i> <i>MLD 8-9 Gy</i></p>	Positiva debole

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

5.2 Cuore e Vasi Coronarici

QUESITO CLINICO n 2

Quali sono i *vincoli di dose* che possono essere suggeriti per il cuore nell'irradiazione della mammella sinistra con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?

Nel corso degli ultimi anni, è emersa sempre di più l'esigenza di un'adeguata definizione del volume cardiaco. Il QUANTEC nel 2010 ha evidenziato la necessità di linee guida per ridurre la variabilità interosservatore nella contornazione cardiaca. Ha inoltre analizzato gli *endpoints* clinici e subclinici che riflettono la tossicità cardiaca radioindotta, le cui manifestazioni hanno una latenza diversa, che può variare da mesi (pericarditi) ad anni (coronaropatie, eventi ischemici cardiaci), suggerendo di

considerare il cuore, anche dal punto di vista dosimetrico, come costituito da più substrutture con radiosensibilità diversa e differente probabilità di danno (29).

Nel 2011 i ricercatori della Michigan University hanno sviluppato un atlante di contornazione delle camere cardiache, delle arterie coronarie, dei sistemi di conduzione e delle valvole cardiache (30).

Più recentemente altri autori hanno proposto un atlante in cui le camere cardiache e le arterie coronarie vengono divise in subsegmenti (31).

In un lavoro più recente del 2016 è stata valutata dosimetricamente la distribuzione di dose al cuore e alle sue sotto-strutture funzionali: valvola aortica, valvola polmonare, parete cardiaca (pericardio, coronarie e miocardio escludendo il setto interventricolare), porzioni anteriore destra (includendo l'arteria coronaria destra ed il nodo senoatriale) e anteriore sinistra (includendo le coronarie principale sinistra e discendente anteriore), porzione centrale (32). I diversi modelli di distribuzione di dose nelle diverse substrutture cardiache suggeriscono che piuttosto che affidarsi al solo parametro della dose cardiaca media, si potrebbe correlare la dose a quella particolare struttura a rischio di andare incontro ad un determinato evento cardiaco. In particolare, una correlazione tra RT e stenosi coronarica è stata evidenziata in una serie di pazienti trattate per carcinoma mammario. Oltre ai fattori di rischio individuali, nell'era delle terapie sistemiche, le antracicline ed il trastuzumab comportano un rischio indipendente di tossicità cardiaca. E' auspicabile quindi identificare ogni rischio supplementare potenziale dovuto alla RT per poterlo minimizzare.

L'attenzione di questi ultimi anni si sta concentrando soprattutto sull'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) che, essendo il vaso coronarico più vicino al volume mammario, è ragionevole che possa essere maggiormente coinvolto (30). Alcuni studi, inoltre, hanno correlato la dose al ventricolo sinistro ad anomalie subcliniche dello stesso (33,34). Il volume di ventricolo sinistro irradiato, infatti, sembra essere il più importante fattore predittivo per i difetti perfusionali (29). Uno studio di coorte su 910 pazienti ha riportato che il volume del ventricolo sinistro che riceve 5 Gy è un'importante fattore prognostico dose-volume, soprattutto se correlato all'età e ai fattori di rischio individuali del paziente, per eventi acuti coronarici e pertanto dovrebbe esser il più possibile minimizzato (35).

- **Cuore:**

- Si suggerisce di ottimizzare la finestra di rappresentazione delle immagini TC di centraggio (width 500 e level 50) (33).
- Comprendere il cuore e l'intero pericardio.

Limiti anatomici (30,33)

CRANIALE	Piano passante per la porzione inferiore dell'arteria polmonare sinistra
CAUDALE	Piano passante per la porzione superiore del lobo epatico sinistro
LATERALE	Pleura mediastinica e parenchima polmonare
ANTERIORE	Tessuto adiposo del mediastino anteriore
POSTERIORE	Esofago e aorta discendente

- ***Vasi Coronarici***

Per l'ottimale visualizzazione dei vasi coronarici, la finestra di rappresentazione TC suggerita è width 150 e level 50 (33). Nella pratica corrente, in assenza di mezzo di contrasto, le coronarie sono difficili da delineare con precisione e riproducibilità, considerando anche la grande variabilità interindividuale. L'arteria coronarica sinistra origina dall'aorta ascendente; dopo la sua origine decorre dietro il tronco polmonare dirigendosi in avanti fino al solco interventricolare anteriore dove si divide nei suoi due rami: discendente anteriore (LAD) e circonflessa (LCx). La LAD discende nel solco interventricolare anteriore e circonda nella maggior parte dei pazienti l'apice del ventricolo sinistro per poi risalire nel solco interventricolare posteriore e terminare sulla superficie diaframmatica del ventricolo sinistro. In una minoranza di pazienti termina a livello dell'apice cardiaco (33, 36-38).

- ***Ventricolo Sinistro***

Il ventricolo sinistro ha una forma leggermente allungata rispetto al ventricolo destro e si trova in posizione posteriore rispetto a questo e allo sterno, poggiando in larga parte sul diaframma. E' simile ad un cono la cui punta corrisponde all'apice cardiaco. E' separato dal ventricolo destro dal setto interventricolare e dall'atrio sinistro dall'orifizio mitralico.

La contornazione del ventricolo sinistro è opzionale, ma può essere utile in alcune condizioni cliniche ed anatomiche, per poter stimare la dose somministrata.

Vincoli di dose che possono essere suggeriti per il cuore e la LAD nell'irradiazione della mammella sinistra

Si raccomanda che il volume cardiaco irradiato sia il più possibile minimizzato, senza compromettere la copertura del target.

Sulla base dei dati presenti in letteratura, si potrebbero proporre i seguenti vincoli di dose per il frazionamento convenzionale, con tecnica 3D CRT standard senza l'utilizzo del *breath hold* e in assenza di comorbidità cardiologiche di rilievo (29, 39-42):

Cuore in toto

Dose media 5 Gy

V5 Gy 40-50%

V20 < 12,5%

V25 < 10%

Nel trattamento con tecnica *breath hold* sono state proposte una dose media < 3 Gy e una V25 < 5%.

Al momento, in letteratura non ci sono raccomandazioni specifiche sui vincoli di dose per le coronarie e in particolare per la LAD; emergono a questo proposito solo dati dosimetrici. Dalle rilevazioni dei vari studi si potrebbe suggerire per la dose media alla LAD di non superare i 20 - 25 Gy, cercando di minimizzarla il più possibile; con tecnica *breath hold* non superare i 15 Gy.

Anche per quanto riguarda il trattamento ipofrazionato non ci sono ancora dati specifici sui vincoli di dose agli organi a rischio. Negli studi dosimetrici con il frazionamento più comunemente utilizzato dello START B (2,67 Gy per 15 frazioni) i vincoli di dose solitamente utilizzati per il cuore erano: dose media 3-4 Gy, V40 < 3%; V18 Gy < 5%; V8 < 30% (25-28).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
---------------------------------------	--------------------------------	--

C	<p>Nella radioterapia della mammella sinistra (anatomia favorevole) con frazionamento convenzionale e con tecnica standard 3D conformazionale si possono proporre i seguenti vincoli di dose per il cuore in toto:</p> <p>Dose media 5 Gy V5 Gy 40-50% V20 < 12,5% V25 < 10%</p>	Positiva debole
---	---	-----------------

QUALITA' GLOBALE DELL'EVIDENZA: Moderata

Non essendoci ancora un'estrema chiarezza sui vincoli di dose da utilizzare, sarebbe auspicabile che ogni singolo centro registrasse i valori di dose ottenuti nei vari piani di cura per i singoli organi a rischio, differenziandoli a seconda della tecnica e del frazionamento utilizzato e, determinando i migliori valori medi ottenuti, effettuasse un'ottimizzazione dei successivi trattamenti sulla base di questi.

6. Organi di Interesse

Gli organi di interesse non rappresentano OR prioritari, ma la contornazione di almeno una parte di essi potrebbe essere utile in alcune tipologie di trattamenti ed, in particolare, in caso di irradiazione di volumi estesi, nei trattamenti ad intensità modulata, nei casi in cui sussistano importanti comorbidità e/o nei casi di re-irradiazione.

6.1 Laringe

La laringe è un condotto impari e mediano che inizia facendo seguito al faringe e continua nella trachea e si divide in: sovraglottide (rappresentata da epiglottide, pliche ari-epiglottiche, aritenoidi, false corde), glottide (rappresentata dalle corde vocali vere e dalle commissure anteriore e posteriore) e sottoglottide (rappresentata dalla regione che si estende dal margine inferiore della glottide al margine

inferiore della cricoide). Se si ritiene utile considerare la laringe come organo di interesse, si possono utilizzare per la contornazione i seguenti limiti:

- Limite craniale: margine superiore dell'epiglottide;
- Limite caudale: margine superiore della cartilagine cricoide;
- Limite anteriore: osso ioide, spazio pre-glottico, cartilagine tiroidea;
- Limite posteriore: lume faringeo, muscolo costrittore inferiore del faringe;
- Limite laterale: cartilagine tiroidea (43).

- ***Vincoli di dose suggeriti***

In ambito radioterapico le tossicità maggiori a carico della laringe, come la condronecrosi, sono state osservate con dosi molto elevate > 70 Gy, con frazionamento convenzionale, mentre l'incidenza di condronecrosi con le usuali dosi terapeutiche è $< 1\%$.

Per ogni 1% di volume laringeo che riceve dosi > 50 Gy con frazioni di 2 Gy, è descritto un aumento del 3% del rischio di edema laringeo di grado superiore o uguale a 2 per un'irradiazione a tutto spessore.

Pertanto il volume di laringe che riceve una dose ≈ 50 Gy e la dose laringea media dovrebbero essere mantenuti quanto più bassi possibile per ridurre al minimo l'incidenza di edema laringeo. Si potrebbero proporre come vincoli di dose per la laringe una dose media $< 44-45$ Gy e una $V50 < 27\%$ (43,44)

6.2 Tiroide

La ghiandola tiroidea ha una densità tendenzialmente elevata a causa del suo contenuto in iodio ed è ben visibile sulle immagini TC senza l'ausilio di alcun mezzo di contrasto. I margini superiori dei lobi tiroidei sono evidenziabili cranialmente alle corna inferiori della cartilagine cricoidea. Il margine posteriore è a contatto con l'esofago e l'istmo della ghiandola è posto anteriormente alla trachea (45).

- ***Vincoli di dose suggeriti***

Le attuali conoscenze sull'ipotiroidismo radioindotto nelle pazienti affette da carcinoma mammario sono limitate, poiché la ghiandola tiroide non è stata routinariamente considerata come un OR nella RT del carcinoma della mammella; pertanto solo pochi studi hanno analizzato nel *dose-volume histogram*

(DVH) la dose ricevuta dalla tiroide. In accordo con gli studi presenti in letteratura, l'incidenza di ipotiroidismo in questa categoria di pazienti varia dal 6% al 21% (46). La maggior parte delle pazienti che hanno sviluppato un ipotiroidismo subclinico o clinico erano state irradiate sulla regione sovraclaveare; inoltre la radiosensibilità della ghiandola tiroide sembrerebbe diminuire con l'aumentare dell'età, con una minore incidenza di ipotiroidismo nelle pazienti anziane. L'impatto sulla funzionalità ghiandolare della chemioterapia e della ormonoterapia risulta controverso, così come il ruolo della chirurgia. Alcuni studi hanno mostrato la V30 come unico fattore predittivo di ipotiroidismo (47, 48); altri studi la V45, considerando come valore soglia una $V45 < 50\%$ (49). Un recente lavoro retrospettivo condotto su 243 pazienti affette da carcinoma mammario ha valutato il volume assoluto di ghiandola tiroide irradiato, la dose minima (Dmin), media (Dmean) e massima (Dmax) ricevuta dalla tiroide e la percentuale di tiroide ricevente 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy, 40 Gy e 50 Gy. Un ipotiroidismo subclinico e clinico è stato riscontrato nel 21% dei casi ed è insorto dopo 27 mesi dalla fine della RT; l'84% di queste pazienti era stata irradiata sulla regione sovraclaveare. Il volume ghiandolare, inoltre, nelle pazienti che hanno sviluppato ipotiroidismo era minore rispetto alle pazienti con normale funzionalità tiroidea. All'analisi univariata solo la Dmean e la Dmax si sono rilevate significative, all'analisi multivariata solo la Dmean. Una $Dmean > 21$ Gy si è dimostrata il valore soglia per l'insorgenza di ipotiroidismo (50).

Pertanto, potrebbero essere utili valutazioni per minimizzare la dose media ricevuta dalla ghiandola tiroide, soprattutto nelle pazienti giovani nelle quali occorre irradiare anche la regione sovraclaveare, monitorando la funzionalità tiroidea dosando TSH, FT3 ed FT4, prima e dopo il termine della RT.

6.3 Articolazione Scapolo-Omerale

L'articolazione scapolo omerale è costituita dalla parte prossimale dell'omero, dalla cavità glenoidea della scapola e dall'articolazione acromion-clavicolare. La testa dell'omero si articola con la cavità glenoidea della scapola. Il tetto dell'articolazione scapolo-omerale è formato dall'acromion e dalla clavicola. Per la contornazione dell'articolazione scapolo-omerale è, quindi, importante riconoscere tali strutture. Si consiglia di utilizzare la finestra TC per l'osso.

- ***Vincoli di dose suggeriti***

Al momento non esistono in letteratura vincoli di dose per l'articolazione scapolo-omerale. I dati sulle dosi ricevute dalla testa omerale e dai tessuti adiacenti nel trattamento radiante del carcinoma

mammario sono piuttosto scarsi e da questi non si evince una relazione dose-effetto per la mobilità della spalla. Si consiglia, comunque, di porre particolare attenzione alla dose ricevuta da tali strutture, soprattutto in caso di irradiazione dei linfonodi loco-regionali e in caso di ritrattamento. Nelle Linee Guida ESTRO (9) si suggerisce di dare un'espansione di 1 cm intorno alla testa omerale per ottenere un PRV, utile al fine di risparmiare ulteriormente tale struttura, ma non vengono attribuiti constraints di dose specifici. Convenzionalmente sono state proposte una $D_{mean} < 40$ Gy e una $V50 < 10\%$.

6.4 Plesso Brachiale

Cenni anatomici

Il plesso brachiale è responsabile dell'innervazione cutanea e muscolare della gabbia toracica, della spalla e dell'arto superiore ed è formato dai rami anteriori del 5°, 6°, 7°, 8° nervo cervicale e del 1° nervo toracico. Riceve anche un piccolo contingente di fibre dal ramo anteriore del 4° nervo cervicale e del 2° nervo toracico; è caratterizzato da ripetute anastomosi e suddivisioni dei suoi nervi presentando frequenti variazioni individuali.

Il plesso brachiale, nel suo insieme, si estende trasversalmente dai lati della colonna vertebrale al cavo ascellare. I tronchi primari superiore, medio ed inferiore, che ne rappresentano la porzione prossimale, occupano la loggia sovraclaveare; i tronchi secondari, che costituiscono la porzione distale del plesso, sono contenuti nel cavo ascellare.

I tronchi primari e le radici sono disposti l'uno sull'altro nell'interstizio muscolare compreso tra il muscolo scaleno anteriore ed i muscoli scaleni medio e posteriore. Questi due ultimi muscoli e i tronchi primari sono tenuti insieme da una lamina fibrosa, che dipende dalla fascia cervicale media. Al davanti e al di sotto del tronchi primari decorre l'arteria succlavia che emette a questo livello alcune collaterali, tra cui l'arteria scapolare posteriore e l'arteria trasversa della scapola.

I tronchi secondari del plesso brachiale si trovano sotto la clavicola, al limite tra la loggia sovraclaveare e la cavità ascellare. Inizialmente ravvicinati e dislocati posteriormente all'arteria ascellare, si dispongono poi attorno ad essa in sede laterale, mediale e posteriore. Anteriormente sono ricoperti dalla fascia clavicolo-pettorale e dal muscolo piccolo pettorale; posteriormente appoggiano sul muscolo sottoscapolare e sui tendini dei muscoli grande dorsale e grande rotondo. Dal tronco secondario posteriore originano il nervo radiale ed il nervo ascellare; dal tronco secondario laterale si dipartono il nervo muscolocutaneo e la radice laterale del nervo mediano; dal tronco secondario mediale nascono la

radice mediale del nervo mediano, il nervo ulnare, il nervo cutaneo mediale del braccio ed il nervo cutaneo mediale dell'avambraccio.

Raccomandazioni per la contornazione del plesso

- Identificare i forami neurali dei nervi cervicali C4-C5 e dei primi due nervi toracici T1-T2 nelle scansioni sagittali, al fine di individuare il limite superiore ed inferiore del plesso brachiale.
- Contornare i rami ventrali di C5-T1 alla loro uscita dai forami intervertebrali.
- Contornare i tronchi del plesso brachiale tra il muscolo scaleno anteriore, medio e posteriore, arrivando fino al limite laterale di tali muscoli.
- Seguire l'inserzione dei muscoli scaleni nella prima costa.
- Contornare le biforcazioni del plesso, i tronchi secondari ed i rami terminali, seguendo il decorso dell'arteria succlavia fino in ascella.
- A livello di D2 ed inferiormente, il plesso è delimitato posteriormente dal fascio neuro-vascolare dei vasi succlavi.
- Le branche terminali iniziano dal margine laterale del muscolo piccolo pettorale.

La TC con mezzo di contrasto consente una migliore delineazione del plesso brachiale. Nella TC di simulazione senza mezzo di contrasto per la contornazione dei tronchi principali del plesso brachiale si utilizzano i vasi succlavi come surrogato. La RM consente una migliore individuazione del plesso brachiale, ma il suo utilizzo non rientra ancora nella pratica clinica (51-53).

- ***Vincoli di dose suggeriti***

La plessopatia brachiale è stata raramente riportata. Il rischio può raggiungere il 5%, in correlazione alla dose totale, al frazionamento, al volume di plesso irradiato e alla concomitanza della chemioterapia. Quando si verifica, solitamente avviene in pazienti irradiati per carcinoma mammario con dosi per frazione > 3 Gy. Con una dose totale di 50 Gy in frazionamento convenzionale (2Gy/frazione), l'incidenza storicamente riportata di neuropatia brachiale è 1%. Per i pazienti con patologia del distretto cervico-cefalico, che sono stati sottoposti a RT con tecniche ad intensità modulata, nei suoi protocolli di studio degli ultimi anni, l'RTOG ha stabilito come limite di Dmax al plesso brachiale una dose compresa tra 60 e 66 Gy con frazionamento convenzionale e consiglia di mantenere la V60 < 5% (54).

Nel trattamento del carcinoma mammario, tuttavia, il Danish Breast Cancer Cooperative Group raccomanda che la Dmax al plesso brachiale non superi i 54 Gy (15). Uno studio francese suggerisce una Dmax che non ecceda i 60 Gy e se possibile i 50 Gy (55). Uno studio più recente ha riscontrato qualche caso di plessopatia brachiale anche in pazienti trattate con una dose totale di 50 Gy in frazionamento convenzionale e con tecnica 3D conformazionale sulla parete toracica e regione sovraclaveare dopo linfadenectomia ascellare. Nello studio la distribuzione di dose non era perfettamente omogenea e gli autori riportano in alcuni casi una Dmax al plesso brachiale > 110% della dose di prescrizione. E' stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra l'incidenza di plessopatia brachiale e l'elevato numero di linfonodi ascellari asportati ed un trend a favore della correlazione tra l'insorgenza di plessopatia e la giovane età, la bassa statura ed il ridotto peso corporeo, indicando una più alta dose al plesso brachiale in questa tipologia di pazienti specificamente legata alle caratteristiche anatomiche (56). Un altro lavoro ha indagato l'incidenza di una manifestazione iniziale della neuropatia brachiale, quale la comparsa di parestesia (57). Lo studio ha dimostrato una correlazione tra una V40 13.5 cm³ e l'insorgenza di parestesia, ad indicare l'importanza del volume di plesso irradiato, oltre alla Dmax.

Pertanto, in caso di trattamento precauzionale dei linfonodi loco-regionali, si potrebbe consigliare una Dmax 54 Gy, ponendo particolare attenzione al volume di plesso irradiato, soprattutto nelle pazienti giovani e magre.

6.5 Midollo Spinale

In letteratura non esiste un'uniformità nella definizione del volume e vengono descritte 4 diverse modalità di contornazione: midollo spinale, midollo spinale + 2-3 mm, midollo spinale + involucri, canale midollare. Non esiste, inoltre, un'uniformità nella definizione dei limiti: alcuni autori consigliano di contornare il midollo spinale fino a 6 mm al di sopra e al di sotto del PTV (58); l'RTOG consiglia come limite per la contornazione 10 cm al di sopra e al di sotto del PTV (19).

In questi criteri guida, consideriamo il lavoro sulla contornazione degli OR e sui vincoli di dose per la radioterapia toracica, che raccomanda di contornare il canale vertebrale, partendo dallo stesso limite superiore dell'esofago fino al margine inferiore di L2 (19).

- *Vincoli di dose suggeriti*

La delimitazione e la definizione di vincoli di dose per il midollo spinale è importante in caso di trattamento dei linfonodi loco-regionali. Il midollo spinale è il più classico esempio di organo in serie e, pertanto, deve essere posta attenzione alla dose massima somministrata. Si potrebbe consigliare come vincolo di dose per il midollo spinale una dose massima (D_{max}) < 50 Gy in frazionamento convenzionale (59).

6.6 Esofago

L'esofago è un organo ipomobile: si muove 5 mm nella sua parte cefalica, 7 mm nella sua porzione mediale e 9 mm nella sua porzione caudale nelle direzioni antero-posteriore e cranio-caudale (60,61); la sua circonferenza varia in base alla deglutizione e il DVH può non riflettere esattamente le dosi di volume parziale. Nel procedimento della contornazione va identificato nella sua intera lunghezza dalla cartilagine cricoide alla giunzione gastro-esofagea.

- ***Vincoli di dose suggeriti***

I constraints di dose più comunemente utilizzati per la tossicità esofagea sono estrapolati da studi sul trattamento del tumore polmonare, con dosi di prescrizione più elevate e spesso in associazione a chemioterapia. Nel trattamento della mammella, l'esofago può essere interessato nell'irradiazione delle strutture linfonodali; si tratta per lo più di un'esofagite acuta di lieve entità che si risolve completamente dopo circa 15-20 giorni dal termine della radioterapia. Seguendo il documento del QUANTEC si potrebbero consigliare una dose media 34 Gy, una V_{35} 50% e una V_{50} 40% (62).

6.7 Trachea

La trachea è costituita da 15-20 anelli cartilaginei, tra loro connessi da lamine fibrose, denominate legamenti anulari e si estende dalla VI-VII vertebra cervicale fino alla III-IV vertebra toracica nella proiezione posteriore, mentre nella proiezione anteriore il punto di biforcazione corrisponde ad una linea orizzontale passante per le seconde cartilagini costali. Va contornata in tutta la sua estensione fino alla biforcazione (19).

- ***Vincoli di dose suggeriti***

La trachea è difficilmente considerabile un OR nel trattamento del carcinoma mammario, tuttavia può essere utile la sua definizione in caso di volumi estesi, malattia localmente avanzata e trattamenti con intensità modulata. Convenzionalmente è stato proposto come vincolo di dose una D_{mean} 45 Gy

6.8 Coste - Parete Toracica

Le coste sono segmenti scheletrici che si articolano posteriormente con le vertebre toraciche e circoscrivono, come archi, gran parte della cavità toracica. Sono formate da una parte ossea, la costa propriamente detta, che è completata in avanti da un tratto cartilagineo, la cartilagine costale. Nella contornazione delle coste e della parete toracica sono inclusi i muscoli intercostali e le terminazioni nervose ed esclusi i corpi vertebrali, la cute, lo sterno e le altre strutture muscolari (19).

- ***Vincoli di dose suggeriti***

La parete toracica può essere considerata come organo in parallelo se si tiene conto della struttura anatomica e funzionale nella sua totalità, avendo come *endpoint* per la tossicità il dolore, mentre può essere considerata organo seriale se si tiene conto delle singole coste, considerando come *endpoint* per la tossicità la frattura costale. La tossicità radioindotta, infatti, può essere rappresentata dalla frattura costale con o senza dolore e dal dolore in assenza di frattura, dovuto alla neuropatia radio indotta ai nervi intercostali o branche nervose o ad entrambi (63). I fattori di rischio individuali per la tossicità sono rappresentati dall'obesità, dall'alto body mass index (BMI), dalla presenza di malattie del tessuto connettivo, dall'osteoporosi, dal fumo (64,65). Nella RT del tumore della mammella può diventare importante la dose somministrata alla singola costa nel caso in cui la malattia iniziale sia localizzata in stretta prossimità della parete toracica e debba essere somministrato un boost con dosi elevate o un ritrattamento sulla parete toracica. Il dolore toracico radio-indotto sembra essere più frequente nelle donne giovani, alle quali viene somministrato un boost con dose più elevata (66), mentre la frattura costale, anche se rara, sembra essere correlata con la dose/frazione, soprattutto nei casi di reirradiazione (67). Pertanto, si consiglia di porre particolare attenzione ad evitare hot spot sulle coste/parete toracica, soprattutto quando si somministrano dosi elevate (non superare i 66 Gy) e di porre particolare attenzione alla scelta del frazionamento nei casi di re-irradiazione, preferendo schemi con dose/frazione < 4 Gy.

6.9 Mammella Controlaterale

La mammella controlaterale va contornata seguendo gli stessi limiti anatomici del CTV mammario, identificando il parenchima ghiandolare ed escludendo la cute, il muscolo pettorale, i muscoli intercostali e le coste.

- ***Vincoli di dose suggeriti***

La dose alla mammella controlaterale è influenzata da molteplici fattori, principalmente dalla variabilità anatomica (dimensioni della mammella, distanza dalla mammella trattata) e dalla tecnica utilizzata. E' noto come il tessuto mammario sia altamente sensibile alle radiazioni e pertanto la mammella controlaterale dovrebbe essere considerata come un OR (25,68). Alcuni studi hanno riscontrato un'aumentata incidenza di carcinoma mammario controlaterale in pazienti irradiate ad un'età inferiore a 45 anni, mentre non è stato riportato un aumento significativo del rischio di un secondo tumore alla mammella controlaterale in pazienti trattate con RT per il carcinoma primario ad un'età > 45 anni. Nel WECARE study, è stata analizzata anche la localizzazione sui diversi quadranti del carcinoma insorto sulla mammella controlaterale e, pur essendo sempre più frequente come sede quella al quadrante supero-esterno, nelle pazienti irradiate rispetto ai controlli è stata riscontrata una più alta proporzione di localizzazioni ai quadranti interni o centrali, indicando probabilmente che può esistere una relazione dose-risposta (69,70). Pur non essendo possibile al momento estrapolare dalla letteratura dei vincoli di dose per la mammella controlaterale, si suggerisce di minimizzare quanto più possibile la dose media alla mammella controlaterale, la V5Gy e la V10Gy (in trattamenti IMRT), ponendo particolare attenzione alle pazienti di età < 45 anni.

Bibliografia

1. van Mourik AM, Elhkuizen PHM, Minkema D, et al. Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 94: 286-291, 2010
2. Batumalai V, Koh ES, Delaney GP, et al. Interobserver variability in clinical target volume delineation in tangential breast irradiation: a comparison between radiation oncologists and radiation therapists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 23: 108-113, 2011
3. Yang J, Woodward WA, Reed VK, et al. Statistical modelling approach to quantitative analysis of interobserver variability in breast contouring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89: 214-221, 2014
4. Castro Pena P, Kirova YM, Campana F, et al. Anatomical, clinical and radiological delineation of target volumes in breast cancer radiotherapy planning: individual variability, questions and answers. *Br J Radiol* 82: 595-599, 2009

5. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG multi-institutional and multiobserver study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 944-951, 2009
6. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 71:287-295, 2004
7. Ciardo D, Argenone A, Boboc GI, et al. Variability in axillary lymph node delineation for breast cancer radiotherapy in presence of guidelines on a multi-institutional platform. *Acta Oncol* 56 (8): 1081-1088, 2017
8. Cabanne A, Schicka U, Pradiera O, et al. Establishing margins from CTV to PTV in breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 20: 640-644, 2016
9. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 114: 3-10, 2015
10. White J, Tai A, Arthur D, et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. RTOG Radiation Therapy Oncology Group Web site. <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>
11. Hammer J, Mazon JJ, Van Limbergen E. Breast boost –why, how, when..? *Strahlenther Onkol* 175: 478-483, 1999
12. Kirby AM, Coles CE, Yarnold JR. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 94: 255-263, 2010
13. Kirby AM, Yarnold JR, Evans PM et al. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1276-82, 2009
14. Madu CN, Quint DJ, Normolle DP, et al. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 221: 333-339, 2001
15. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncologica Early Online*: 1-8, 2013

16. Reed VK, Cavalcanti JL, Strom EA, et al. Risk of subclinical micrometastatic disease in the supraclavicular nodal bed according to the anatomic distribution in patients with advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 435-440, 2008
17. Cucciarelli F, Kirova YM, Palumbo I, Aristei C. Supraclavicular and infraclavicular lymph node delineation in breast cancer patients: a proposal deriving from a comparative study. *Tumori* 101 (5): 478-486, 2015
18. Jethwa KR, Kahila MM, Hunt KN, et al. Delineation of internal mammary nodal target volumes in breast cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97 (4): 762-769, 2017
19. Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 1442-1457, 2011
20. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3): S70-S76, 2010
21. Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. A phase I/II radiation dose escalation study with concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non-small-cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77 (2): 367-372, 2010
22. Faivre-Finn C, Falk S, Aschcroft L. et al. Protocol for the CONVERT trial-Concurrent ONce-daily VErus twice-daily RadioTherapy: an international 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemoradiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status. *BMJ Open* 6(1):e009849, 2016
23. Aznare MC, Duane FK, Darby SC, et al. Exposure of the lungs in breast cancer radiotherapy: A systematic review of lung doses published 2010-2015. *Radiother Oncol* 126: 148-154, 2018
24. Kim H, Bae HS, Lee MY, et al. Analysis of predictive factors for lung injury after forward-planned intensity-modulated radiotherapy in whole breast irradiation. *J Breast cancer* 17: 69-75, 2014
25. Tolia M, Platoni K, Foteineas A, et al. Assessment of contralateral mammary gland dose in the treatment of breast cancer using accelerated hypofractionated radiotherapy. *World J Radiol* 3(9): 233-240, 2011
26. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, et al. Phase II trial of hypofractionated VMAT-based treatment for early stage breast cancer: 2-years toxicity and clinical results. *Radiat Oncol* 11:120, 2016

27. Fogliata A, Nicolini G, Bourgier C, et al. Performance of a Knowledge-Based Model for Optimization of Volumetric Modulated Arc Therapy Plans for Single and Bilateral Breast Irradiation. *PLoS ONE* 10 (12), 2015
28. Rice L, Goldsmith C, Green M, et al. An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. *Breast Cancer-Targets and Therapy* 9: 437-446, 2017
29. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3): S77-S85, 2010
30. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79: 10-18, 2011
31. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 122: 416-422, 2017
32. Wollschager D, Karle H, Stockinger M, et al. Radiation dose distribution in functional heart regions from tangential breast cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 119 (1): 65-70, 2016
33. Ausili Cefaro G, Genovesi D, Perez CA. *Delineating organs at risk in Radiation therapy*. Springer 2013
34. Erven K, Jurcut R, Weltens C, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 79 (5): 1444-1451, 2011
35. Van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol* 35 (11): 1171-1178, 2017
36. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 30(4): 380-386, 2012
37. Kirova YM, de Almeida CE, Canary PC, et al. Heart, coronaries and breast cancer radiotherapy. *Breast* 20: 196-197, 2011

38. Atean I, Pointreau Y, Barillot I, et al. Organs at risk and target volumes: Definition for conformal radiation therapy in breast cancer. *Cancer Radiother* 16: 485-492, 2012
39. Moiseenko V, Einck J, Murphy J, et al. Clinical evaluation of QUANTEC guidelines to predict the risk of cardiac mortality in breast cancer patients. *Acta Oncol* 55: 1506-1510, 2016
40. Noel G, Antoni D, Barillot I, et al. Delineation of organs at risk and dose constraints. *Cancer Radiother* 20: S36-60, 2016
41. Vandendorpe B, Servagi Vernat S, Ramiandrisoa F, et al. Doses to organs at risk in conformational radiotherapy and stereotaxic irradiation: The heart. *Cancer Radiother* 21 (6-7): 626-635, 2017
42. Becker-Schiebe M, Stockhammer M, Hoffmann W, et al. Does mean heart dose sufficiently reflect coronary artery exposure in left-sided breast cancer radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 192 (9): 624-631, 2016
43. Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ et al. Dosimetric predictor of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 741-749, 2007
44. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al. Radiation dose–volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76(3): S64-S69, 2010
45. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38: 1105-1129, 2000
46. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, et al. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim* 42(3): 190-196, 2017
47. Cella L, Conson M, Caterino M et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1802-1808, 2012
48. Akgun Z, Atasoy BM, Ozen Z, et al. V30 as a predictor for radiation-induced hypothyroidism: a dosimetric analysis in patients who received radiotherapy to the neck. *Radiat Oncol* 9: 104, 2014

49. Kim MY, Yu T, Wu HG. Dose-volumetric parameters for predicting hypothyroidism after radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 4: 331-337, 2014
50. Kanyilmaz G, Aktan M, Koc M, et al. Radiation-induced hypothyroidism in patients with breast cancer: a retrospective analysis of 243 cases. *Med Dosim* 42(3): 190-196, 2017
51. Yi SK, Hall WH, Mathai M, et al. Validating the RTOG-endorsed brachial plexus contouring atlas: an evaluation of reproducibility among patients treated by intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1060-1064, 2012
52. Van de Velde J, Vercauteren T, De Gerssem W, et al. Reliability and accuracy assessment of Radiation Therapy Oncology Group-endorsed guidelines for brachial plexus contouring. *Strahlenther Onkol* 190 (7): 628-632, 2014
53. Basu T, Kataria T, Gupta D, Goyal S. An anatomically validated brachial plexus contouring method for intensity modulated radiation therapy planning. In regard to Van de Velde et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89 (1): 224, 2014
54. RTOG 0619 A Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Versus Chemoradiotherapy and Vandetanib For High-Risk Postoperative Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Available to <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/>
55. Huchet A, Dejean C, Mamou N, et al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: peripheral nerves. *Cancer Radiother* 14: 405-410, 2010
56. Wu S-G, Huang S-J, Zhou J et al. Dosimetric analysis of the brachial plexus among patients with breast cancer treated with post-mastectomy radiotherapy to the ipsilateral supraclavicular area: report of 3 cases of radiation-induced brachial plexus neuropathy. *Radiat Oncol* 9: 292, 2014
57. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, et al. Radiation therapy to the plexus brachialis in breast cancer patients: analysis of paresthesia in relation to dose and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92: 277-283, 2015
58. Ryu S, Jin JY, Jin R et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 109: 628-636, 2007

59. Kirkpatrick JP, Van Der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose–volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3):S42-S49, 2010
60. Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ et al. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomized phase III ROSEL study *Radiat Oncol* 4: 1-14, 2009
61. Dieleman EMT, Senan S, Vincent A et al. Four-dimensional computed tomography analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 775-780, 2007
62. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3) S86-S93, 2010
63. Kimsey F, McKay J, Geftter J et al. Dose-response model for chest wall tolerance of stereotactic body radiation therapy. *Seminars in Radiation Oncology* 26:129-134, 2016
64. Welsh J, Thomas J, Shah D, et al. Obesity increases the risk of chest wall pain from thoracic stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81: 91-96, 2011
65. Kang KH, Okoye CC, Patel RB et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer, *Cancers* 7: 981-1004, 2015
66. Bantema-Joppe EJ, Schilstra C, de Bock CH, et al. Simultaneous integrated boost irradiation after breast-conserving surgery: physician-rated toxicity and cosmetic outcome at 30 months' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: 83(4):e 471-477, 2012
67. Oldenburg S, Valk C, van Os R, et al. Rib fractures after reirradiation plus hyperthermia for recurrent breast cancer. *Strahlenther Onkol* 192(4): 240-247, 2016
68. Kundrát P, Remmele J, Rennau H, et al. Minimum breast distance largely explains individual variability in doses to contralateral breast from breast-cancer radiotherapy. *Radiother Oncol* 131: 186-191, 2019
69. Tolia M, et al. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al. Dose to the contralateral breast from Radiation Therapy and Risk of second primary breast cancer in the WECARE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4): 1021-1030, 2008

70. Xie L, Lin C, Zhang H, Bao X. Second malignancy in young early-stage breast cancer patients with modern radiotherapy. A long-term population-based study (A STROBE-compliant study). *Medicine (Baltimore)*: 97(17), 2018

INDICE DEI QUESITI CLINICI

1. STRATEGIA GENERALE

- Questo capitolo non contiene quesiti clinici

2. TERAPIA SISTEMICA

1. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, quando si ritiene indicato un trattamento con antracicline e taxani, la schedula sequenziale è da preferirsi a quella concomitante?
2. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia e con indicazione a chemioterapia adiuvante (regimi contenenti antracicline e/o taxani), la radioterapia dovrebbe essere posticipata al termine della chemioterapia?

3. CLINICA

3.1 Carcinoma invasivo

1. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?
2. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 4 o più linfonodi ascellari positivi, è indicato eseguire un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
3. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
4. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT1-2 pN+ (1-3 linfonodi ascellari positivi) o pT3 pN0 sottoposte a mastectomia totale, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
5. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo pT3 pN+, pT4, pN \geq 4 linfonodi ascellari positivi, in presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili (indipendentemente

dal T) sottoposte a mastectomia totale è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

6. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a CT neoadiuvante e chirurgia conservativa, è indicato completare il trattamento con la radioterapia che comprenda tutta la mammella?
7. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-cT2 cN1 sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è possibile omettere l'irradiazione loco-regionale?
8. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT3 cN0 sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica +/- stazioni linfonodali locoregionali?
9. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato (cT3 cN1; qualunque cT cN2; cT4 qualunque cN) sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?
10. Nelle pazienti con carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) sottoposte a CT neoadiuvante e mastectomia, è indicata l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente?

3.2 Carcinoma non invasivo e microinvasivo

1. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a rischio alto/ intermedio, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?
2. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) a basso rischio è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?
3. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) in assenza di fattori di rischio, è indicata la radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia rispetto alla sola chirurgia per ridurre il rischio di recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?
4. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS), trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il boost sul letto tumorale?

5. Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento ormonale rispetto al solo trattamento locale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?

3.3 Situazioni Particolari

1. Nelle pazienti affette da neoplasie mesenchimali maligne della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?
2. Nelle pazienti affette da tumori filloidi maligni della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia per ridurre la recidiva locale?
3. Nelle pazienti affette da angiosarcoma della mammella, è indicata la radioterapia dopo mastectomia rispetto alla sola mastectomia, per ridurre la recidiva locale?
4. Nelle pazienti affette da sarcomi rari della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?
5. In pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?
6. In pazienti di età inferiore ai 40 anni affetti da carcinoma infiltrante della mammella, è indicata la radioterapia dopo chirurgia (conservativa o radicale), rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?
7. Nelle pazienti di età superiore ai 70 anni affette da carcinoma infiltrante della mammella tipo luminal A, in stadio precoce, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia conservativa e ormonoterapia, per ridurre la recidiva locale?
8. Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante della mammella in corso di gravidanza, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa, rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva locale?
9. Nelle pazienti affette da linfoma mammario è indicata la radioterapia dopo chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, per ridurre la recidiva locale?
10. Nelle pazienti affette da linfoma mammario indolente è indicata la radioterapia esclusiva rispetto alla sorveglianza, per ridurre la recidiva locale?

3.4 Follow up e tossicità acuta e tardiva

- Questo capitolo non contiene quesiti clinici

3.5 Recidive locoregionali, malattia metastatica

1. Nelle recidive locali dopo mastectomia primaria il trattamento combinato chirurgia-radioterapia migliora il controllo locale rispetto ai trattamenti esclusivi?
2. Nelle recidive locali dopo mastectomia primaria è indicato un sovradosaggio sulla sede della recidiva associato al trattamento radiante della parete toracica rispetto all'irradiazione della sola parete, per migliorare il controllo locale?
3. La RT convenzionale può essere considerata la terapia di elezione nel controllo del dolore da metastasi ossee?

4. RADIOTERAPIA: Volumi di interesse, dosi ed irradiazione parziale

4.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

1. Nelle pazienti affette da carcinoma duttale infiltrante (DCI) in stadio precoce trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?
2. Nelle pazienti affette da carcinoma duttale in situ (DCIS) trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato uno schema di trattamento ipofrazionato?
3. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è indicata l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost)?
4. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattato con chirurgia conservativa, in presenza di margini positivi, non radicalizzabili chirurgicamente, è indicato eseguire un "boost" ad alte dosi?

4.2 Radioterapia dopo mastectomia (Protesi/Espansori Ricostruzione autologa)

1. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o ricostruzione in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e/o della protesi?
2. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia seguita da ricostruzione immediata (protesi) o ricostruzione in due tempi (espansore e protesi successiva), la sequenza migliore di utilizzo della RT è dopo il posizionamento dell'espansore e prima del posizionamento della protesi?

3. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla ricostruzione immediata e dalla RT adiuvante su parete ricostruita?
4. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è rappresentata dalla RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita al completamento dei trattamenti adiuvanti?
5. Nelle pazienti sottoposte a mastectomia con ricostruzione con lembo autologo la sequenza migliore è quella immediata-ritardata con posizionamento di espansore, su cui effettuare RT adiuvante e dalla successiva ricostruzione differita?

4.3 Radioterapia delle stazioni linfonodali

1. Nelle pazienti con pN1mi/ macrometastasi (pN1mac) dopo biopsia del linfonodo sentinella (BLS), in presenza di fattori prognostici sfavorevoli, l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla dissezione linfonodale ascellare (ALND)?
2. Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi (pN1a) è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio non trattate chirurgicamente (vedi capitolo 3.1) rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?
3. Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT3-4 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio non trattate chirurgicamente rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?
4. Dopo chirurgia conservativa e linfadenectomia ascellare, nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?
5. Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria localmente avanzata (stadio III) sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia e linfadenectomia ascellare con 4 linfonodi positivi è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente, rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

6. Nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e chirurgia con dissezione linfonodale ascellare è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale?
7. Nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e sola biopsia del linfonodo sentinella dopo terapia medica neoadiuvante è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari rispetto alla non irradiazione per ridurre la recidiva locoregionale?

4.4 Irradiazione Parziale

1. Nelle pazienti affette da carcinoma infiltrante a basso rischio, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di la recidiva locale?
2. Nelle pazienti affette da carcinoma in situ, è indicata la PBI rispetto alla WBI, per ridurre il rischio di recidiva locale?

5. APPENDICE BOOST

- Questo capitolo non contiene quesiti clinici

6. APPENDICE DI CONTORNAMENTO

1. Quali sono i constraints di dose suggeriti per il polmone omolaterale nel trattamento della mammella con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?
2. Quali sono i constraints di dose suggeriti per l'irradiazione della mammella sinistra con anatomia favorevole e con tecnica 3D conformazionale e frazionamento convenzionale?