


AIRO Breast Cancer Group “Best Clinical Practice” 2022 update

Tumori Journal
1–144
© Fondazione IRCCS Istituto
Nazionale dei Tumori 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/03008916221088885
journals.sagepub.com/home/tmj


Antonella Ciabattoni¹, Fabiana Gregucci²,
Fiorenza De Rose³, Sara Falivene⁴, Alessandra Foza⁵,
Antonio Daidone⁶, Anna Morra⁷, Daniela Smaniotto⁸,
Raffaele Barbara⁹, Laura Lozza¹⁰, Cristiana Vidali¹¹, Simona Borghesi¹²,
Isabella Palumbo¹³, Alessandra Huscher¹⁴, Elisabetta Perrucci¹⁵,
Antonella Baldissera¹⁶, Giorgio Tolento¹⁷, Paolo Rovea¹⁸,
Pierfrancesco Franco¹⁹, Maria Carmen De Santis¹⁰, Alfio Di Grazia²⁰,
Lorenza Marino²⁰, Bruno Meduri²¹, Francesca Cucciarelli²²,
Cynthia Aristei¹³, Filippo Bertoni²³, Marina Guenzi²⁴,
→ Maria Cristina Leonardi⁷, Lorenzo Livi²⁵, Luigia Nardone²⁶,
Francesca De Felice²⁷, Maria Elena Rosetto²⁸, Lidia Mazzuoli²⁸,
Paola Anselmo²⁹, Fabio Arcidiacono²⁹, Rosaria Barbarino³⁰,
→ Mariateresa Martinetti³¹, Nadia Pasinetti³², Isacco Desideri²⁵,
→ Fabio Marazzi³³, Giovanni Ivaldi³⁴, Elisabetta Bonzano³⁵,
Monica Cavallari³⁶, Vincenzo Cerreta³⁷, Vincenzo Fusco³⁸,
Laura Sarno³⁹, Alessio Bonanni⁴⁰, Mariagrazia Mangiacotti⁴¹,
Agnese Prisco⁴², Giovanna Buonfrate⁴³, Damiana Andrulli⁴⁴,
Antonella Fontana⁴⁵, Rita Bagnoli⁴⁶, Luca Marinelli⁴⁷, Chiara Reverberi⁴²,
Giovanna Scalabrino⁴⁸, Francesca Corazzi⁴⁹, Daniela Doino⁵⁰,
Milena Di Genesio Pagliuca⁵¹, Mariagrazia Lazzari⁵²,
Francesca Mascioni⁵³, Maria Paola Pace⁵³, Mirko Mazza⁵⁴,
Pasquale Vitucci⁵⁵, Antonio Spera⁵⁶, Gabriella Macchia⁵⁷,
Mariangela Boccardi⁵⁷, Giovanna Evangelista⁵⁸, Barbara Sola⁵⁹,
Maria Rosa La Porta⁶⁰, Alba Fiorentino², Niccolò Gaj Levra⁶¹,
Edy Ippolito⁴⁷, Sonia Silipigni⁴⁷, Mattia Falchetto Osti⁴⁸,
Marcello Mignogna⁴⁶, Marina Alessandro⁴⁹, Lucia Anna Ursini⁶²,
Marianna Nuzzo⁶², Icro Meattini²⁵ and Giuseppe D’Ermo⁶³

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common tumor in women and represents the leading cause of cancer death. Radiation therapy plays a key-role in the treatment of all breast cancer stages. Therefore, the adoption of evidence-based treatments is warranted, to ensure equity of access and standardization of care in clinical practice.

Method: This national document on the highest evidence-based available data was developed and endorsed by the Italian Association of Radiation and Clinical Oncology (AIRO) Breast Cancer Group.

We analyzed literature data regarding breast radiation therapy, using the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) methodology (www.sign.ac.uk). Updated findings from the literature were examined, including the highest levels of evidence (meta-analyses, randomized trials, and international guidelines) with a significant impact on clinical practice. The document deals with the role of radiation therapy in the treatment of primary breast cancer, local relapse,

and metastatic disease, with focus on diagnosis, staging, local and systemic therapies, and follow up. Information is given on indications, techniques, total doses, and fractionations.

Results: An extensive literature review from 2013 to 2021 was performed. The work was organized according to a general index of different topics and most chapters included individual questions and, when possible, synoptic and summary tables. Indications for radiation therapy in breast cancer were examined and integrated with other oncological treatments. A total of 50 questions were analyzed and answered.

Four large areas of interest were investigated: (1) general strategy (multidisciplinary approach, contraindications, preliminary assessments, staging and management of patients with electronic devices); (2) systemic therapy (primary, adjuvant, in metastatic setting); (3) clinical aspects (invasive, non-invasive and micro-invasive carcinoma; particular situations such as young and elderly patients, breast cancer in males and cancer during pregnancy; follow up with possible acute and late toxicities; loco-regional relapse and metastatic disease); (4) technical aspects (radiation after conservative surgery or mastectomy, indications for boost, lymph node radiotherapy and partial breast irradiation).

Appendixes about tumor bed boost and breast and lymph nodes contouring were implemented, including a dedicated web application. The scientific work was reviewed and validated by an expert group of breast cancer key-opinion leaders.

Conclusions: Optimal breast cancer management requires a multidisciplinary approach sharing therapeutic strategies with the other involved specialists and the patient, within a coordinated and dedicated clinical path. In recent years, the high-level quality radiation therapy has shown a significant impact on local control and survival of breast cancer patients. Therefore, it is necessary to offer and guarantee accurate treatments according to the best standards of evidence-based medicine.

Keywords

Breast cancer, Radiation therapy, Best clinical practice, Evidence-based medicine

¹UOC Radioterapia, P.O. San Filippo Neri, ASL Roma I, Roma, Italy

²UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale Generale Regionale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA), Acquaviva delle Fonti, Italy

³UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Chiara, Trento, Italy

⁴UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale del Mare, ASL Napoli I Centro, Napoli, Italy

⁵Radioterapia Oncologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy

⁶UO Radioterapia Oncologica, Villa S. Teresa, Bagheria (PA), Palermo, Italy

⁷UOC Radioterapia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy

⁸UOC Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma, Italy

⁹UO Radioterapia, Ospedale Oncologico A. Businco, ASL Cagliari, Cagliari, Italy

¹⁰SC Radioterapia I, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

¹¹Radioterapia Oncologica, Radioterapia Oncologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste, Italy

¹²UO Radioterapia Arezzo Valdarno, Azienda USL Toscana Sud Est, Arezzo, Italy

¹³Sezione di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi di Perugia e Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia, Italy

¹⁴Radioterapia Oncologica, Fondazione Poliambulanza, Brescia, Italy

¹⁵SC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia, Italy

¹⁶UO Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italy

¹⁷Radioterapia, Azienda Ospedaliera Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

¹⁸Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy

¹⁹Dipartimento Medicina Traslazionale (DIMET), Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

²⁰Radioterapia Humanitas, Istituto Clinico Catanese, Catania, Italy

²¹UOC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena, Italy

²²SOD Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Italy

²³Radioterapia Oncologica, Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica, Roma, Italy

²⁴Radioterapia Oncologica, IRCCS Policlinico San Martino e Università, Genova, Italy

²⁵UOC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze e Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "M. Serio" - Università di Firenze, Firenze, Italy

²⁶UOC Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma, Italy

²⁷Dipartimento Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza, Università di Roma, Roma, Italy

²⁸UOC Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo, Italy

²⁹SC Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni, Italy

³⁰UOC Radioterapia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma, Italy

³¹UOC Radioterapia, Ospedale Ca' Foncello, Treviso, Italy

- ³²Servizio Radioterapia, ASST Valcamonica Esine e Università degli Studi di Brescia, Esine (BS), Italy
- ³³UOC Radioterapia Oncologica, IRCCS A. Gemelli, Fondazione Policlinico Universitario, Roma, Italy
- ³⁴UO Radioterapia, ICS Maugeri SpA SB-IRCCS – Pavia, Italy
- ³⁵Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo e Università di Pavia, Pavia, Italy
- ³⁶SC Radioterapia E.O. Ospedali Galliera, Genova, Italy
- ³⁷UO Radioterapia, Policlinico di Monza, Monza, Italy
- ³⁸IRCCS CROB Rionero in Vulture – Potenza, Italy
- ³⁹UOC Radioterapia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy
- ⁴⁰UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli - Isola Tiberina, Roma, Italy
- ⁴¹UOC Radioterapia, Ospedale Generale Provinciale San Camillo De Lellis, Rieti, Italy
- ⁴²SOC Istituto di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine, Italy
- ⁴³UOC Radioterapia, Ospedale della Misericordia, Azienda USL Toscana Sud Est, Grosseto, Italy
- ⁴⁴UOC Radioterapia, Oncologica Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata, Roma, Italy
- ⁴⁵SC Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Maria Goretti, Latina, Italy
- ⁴⁶SC Radioterapia, Area Omogenea Radioterapia, Ospedale San Luca, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca, Italy
- ⁴⁷UOC Radioterapia Oncologica, Policlinico Universitario Campus Biomedico, Roma, Italy
- ⁴⁸Dipartimento Radioterapia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Sant'Andrea, Sapienza, Università di Roma, Roma, Italy
- ⁴⁹SC Radioterapia Oncologica, Ospedale di Città di Castello, Città di Castello (PG), Italy
- ⁵⁰UO Radioterapia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italy
- ⁵¹UOC Radioterapia P. Mazzini, Teramo, Italy
- ⁵²SC Radioterapia Oncologica, ASL Taranto - Presidio Ospedaliero S. G. Moscati, Taranto, Italy
- ⁵³UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale Generale Provinciale di Macerata, Area Vasta 3, Macerata, Italy
- ⁵⁴Azienda Ospedaliera San Salvatore Muraglia, Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro, Italy
- ⁵⁵UOC Radioterapia Oncologica e Radiobiologia Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Presidio Ospedaliero De Lellis, Catanzaro, Italy
- ⁵⁶UOC Radioterapia ASP Agrigento, Agrigento, Italy
- ⁵⁷UOC Radioterapia Oncologica, Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II - Università Cattolica S. Cuore, Campobasso, Italy
- ⁵⁸UOC Radioterapia ARNAS Civico Palermo, Italy
- ⁵⁹SS Radioterapia, Ospedale San Giovanni Antica Sede (SC Radioterapia U-AOU Città della Salute e della Scienza), Torino, Italy
- ⁶⁰SC Radioterapia, Ospedale Civile ASL TO4, Ivrea, Italy
- ⁶¹Radioterapia Oncologica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar (VR), Italy
- ⁶²UOC Radioterapia Oncologica, Ospedale SSAnnunziata, Università Gd'Annunzio, Chieti, Italy
- ⁶³Dipartimento di Chirurgia P. Valdoni, Sapienza Università di Roma, Co-Coordiatore Task force per le Malattie del Seno LILT Sede Centrale, Italy

Corresponding author:

Antonella Ciabattoni, UOC Radioterapia, P.O. San Filippo Neri, ASL Roma I, Roma, 00135, Italy.
Email: antonella.ciabattoni@aslroma1.it

Acknowledgements

Si ringraziano per la revisione esterna:

Chirurgia Senologica

Prof. Mario Taffurelli, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Sant'Orsola, Bologna

Prof. Corrado Tinterri, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

Radiologia diagnostica

Prof. Francesco Sardanelli, Università degli Studi di Milano
Dr.ssa Stefania Montemezzi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Oncologia Medica

Prof. Paolo Vigneri, A.O.U. Policlinico G. Rodolico - San Marco, Centro di Oncologia ed Ematologia Sperimentale, Catania

Dr. Andrea Michelotti, Azienda Ospedaliera universitaria Pisana, Ospedale S.Chiera, Pisa

Dr. Luigi Coltelli, UOC Oncologia Medica Ospedali Riuniti di Livorno

Anatomia Patologica

Dr.ssa Donatella Santini, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola, Bologna

Prof.ssa Giulia D'Amati, Sapienza Università di Roma, Roma

Si ringraziano il Consiglio Direttivo e la Commissione Scientifica di AIRO (Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica) per la revisione critica e l'approvazione finale del manoscritto (Nr. 40/2021).

Si ringrazia la LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori), Presidente Prof. F. Schittulli, per il contributo (Grant 5 x 1000 anno 2019-20) che ha reso possibile questa pubblicazione.

The Authors thank the Scientific Committee and Board of the AIRO for the critical revision and final approval of the manuscript (Nr. 40/2021). The Authors thank the Board of the LILT for the economic contribution of the manuscript.

ORCID iDs


Antonella Ciabattoni  <https://orcid.org/0000-0002-3377-4251>

Fabiana Gregucci  <https://orcid.org/0000-0002-9947-9650>

Isacco Desideri  <https://orcid.org/0000-0002-9880-8387>

Alessio Bonanni  <https://orcid.org/0000-0002-3855-1735>

Mattia Falchetto Osti  <https://orcid.org/0000-0002-8996-5559>

Marianna Nuzzo  <https://orcid.org/0000-0002-8723-9123>

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE E METODOLOGIA | 8 |
| 1. STRATEGIA GENERALE | 9 |
| 1.1 Introduzione | 9 |
| 1.2 Approccio multidisciplinare – Breast Unit | 10 |
| 1.3 Controindicazioni relative ed assolute | 10 |
| 1.4 Valutazione preliminare | 12 |
| 1.4.1 Dati clinici | 12 |
| 1.4.2 Dati strumentali | 12 |
| 1.4.3 Dati chirurgici | 12 |
| 1.4.4 Dati patologici | 13 |
| 1.4.5 Fattori prognostici e predittivi | 13 |
| 1.5 Stadiazione | 14 |
| 1.6 Mutazioni BRCA1 e BRCA2 | 17 |
| 1.7 Pacemaker e altri Dispositivi Elettronici | 18 |
| Bibliografia | 19 |
| 2. TERAPIA SISTEMICA | 21 |
| 2.1 Introduzione | 21 |
| 2.2 Terapia Sistemica Primaria | 21 |
| 2.2.1 Introduzione | 21 |
| 2.2.2 Obiettivi della Chemioterapia Primaria | 22 |
| 2.3 Terapia Sistemica Adjuvante | 23 |
| 2.3.1 Generalità | 23 |
| 2.3.2 Fattori Prognostico-predittivi nella scelta della Terapia Adjuvante | 23 |
| 2.3.3 Cenni sulle Combinazioni Farmacologiche | 24 |
| 2.3.4 La Chemioterapia Adjuvante e la RT nella malattia HER2 Positiva | 25 |
| 2.4 Integrazione tra Terapia Sistemica e Terapia Radiante | 25 |
| 2.5 Malattia Metastatica (Stadio IV) | 26 |
| 2.5.1 Generalità | 26 |
| 2.5.2 La Terapia Ormonale | 27 |
| 2.5.3 La Chemioterapia | 27 |
| 2.5.4 Le Terapie Biologiche | 27 |
| 2.5.5 Terapia Medica delle Metastasi Ossee | 29 |
| Bibliografia | 29 |
| 3. CLINICA | 32 |
| 3.1 Carcinoma invasivo | 32 |
| 3.1.1 Introduzione | 32 |
| 3.1.2 Indicazioni alla Radioterapia Adjuvante | 33 |
| 3.1.2.1 Radioterapia dopo Chirurgia Conservativa | 33 |
| 3.1.2.2 Radioterapia dopo Mastectomia Totale | 34 |
| 3.1.2.3 Indicazioni alle Sedi da Irradiare | 35 |
| 3.1.3 Radioterapia dopo Chemioterapia Neoadjuvante | 35 |
| 3.1.3.1 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadjuvante e Chirurgia Conservativa nella Malattia cT1-cT2 –cN1 | 36 |
| 3.1.3.2 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadjuvante e Mastectomia nella Malattia cT1-cT2 cN1 | 36 |
| 3.1.3.3 Radioterapia dopo Terapia Medica Neoadjuvante e Mastectomia nella Malattia cT3-cN0 | 36 |
| 3.1.3.4 Radioterapia nella Malattia Localmente Avanzata dopo Terapia Medica Neoadjuvante e Mastectomia: cT3 cN1, qualunque cT- cN2, cT4 qualunque cN | 37 |
| 3.1.4 Radioterapia nel Carcinoma Infiammatorio | 37 |
| 3.1.5 Carcinoma Occulto | 38 |
| Bibliografia | 38 |
| 3.2 Carcinoma non invasivo e microinvasivo | 40 |
| 3.2.1 Introduzione | 40 |
| 3.2.2 Indicazioni alla Radioterapia | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.3 Linfonodi ascellari | 44 |
| 3.2.4 Neoplasia lobulare in situ | 44 |
| 3.2.5 Carcinoma Carcinoma microinvasivo | 45 |
| 3.2.6 Carcinoma papillare intracistico | 45 |
| Bibliografia | 45 |
| 3.3 Situazioni Particolari | 47 |
| 3.3.1 Introduzione | 47 |
| 3.3.2 Neoplasie Mesenchimali | 48 |
| 3.3.2.1 Tumore Filloide | 49 |
| 3.3.2.2 Angiosarcoma e altri Sarcomi | 50 |
| 3.3.3 Carcinoma della Mammella Maschile | 51 |
| 3.3.4 Carcinoma Mammario nella Donna Giovane | 52 |
| 3.3.5 Carcinoma Mammario nella Donna Anziana | 53 |
| 3.3.6 Carcinoma Mammario e Gravidanza | 55 |
| 3.3.6.1 Gravidanza in Pazienti trattate in precedenza per Neoplasia Mammaria | 56 |
| 3.3.7 Linfoma Mammario | 56 |
| Bibliografia | 58 |
| 3.4 Follow-up e tossicità acuta e tardiva | 63 |
| 3.4.1 Follow-up | 63 |
| 3.4.1.1 Introduzione | 63 |
| 3.4.1.2 Indicazioni ad Esami Strumentali | 63 |
| 3.4.1.3 Controlli in corso di Terapia Ormonale | 64 |
| 3.4.1.4 Pazienti con Mutazione Genica | 64 |
| 3.4.1.5 Raccomandazioni e Stili di Vita | 64 |
| 3.4.1.6 Valutazione degli Effetti Collaterali | 64 |
| 3.4.2 Effetti Collaterali da Radioterapia | 65 |
| 3.4.2.1 Reazioni Cutanee Mammarie | 66 |
| 3.4.2.1 (a) <i>Aspetti Generali</i> | 66 |
| 3.4.2.1 (b) <i>Fisiopatologia del Danno Cutaneo</i> | 66 |
| 3.4.2.1 (c) <i>Fattori di Rischio per le Reazioni Cutanee</i> | 66 |
| 3.4.2.1 (d) <i>Reazioni Cutanee Acute e Tardive</i> | 66 |
| 3.4.2.1 (e) <i>Trattamento delle Reazioni Cutanee</i> | 66 |
| 3.4.2.1 (f) <i>Cosmesi e Qualità di Vita</i> | 66 |
| 3.4.2.2 Tossicità Polmonare | 67 |
| 3.4.2.2 (a) <i>Aspetti Generali</i> | 67 |
| 3.4.2.2 (b) <i>Fisiopatologia del Danno Polmonare</i> | 67 |
| 3.4.2.2 (c) <i>Fattori che influenzano il Rischio di Tossicità Polmonare</i> | 68 |
| 3.4.2.2 (d) <i>Tossicità Polmonare Acuta e Tardiva</i> | 68 |
| 3.4.2.2 (e) <i>Trattamento della Tossicità Polmonare</i> | 68 |
| 3.4.2.3 Tossicità Cardiaca | 68 |
| 3.4.2.3 (a) <i>Aspetti generali</i> | 68 |
| 3.4.2.3 (b) <i>Fisiopatologia del danno cardiaco</i> | 69 |
| 3.4.2.3 (c) <i>Fattori che influenzano il rischio di cardiotossicità</i> | 69 |
| 3.4.2.3 (d) <i>Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco</i> | 69 |
| 3.4.2.3 (e) <i>Trattamento della cardiotossicità</i> | 69 |
| 3.4.2.4 Tecniche di trattamento per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca | 69 |
| 3.4.2.4 (a) <i>Tecniche correlate al ciclo respiratorio</i> | 69 |
| 3.4.2.4 (b) <i>Posizionamento prono</i> | 69 |
| 3.4.2.4 (c) <i>Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT)</i> | 70 |
| 3.4.2.4 (d) <i>Protonterapia (PBT)</i> | 70 |
| 3.4.2.4 (e) <i>Irradiazione Parziale Mammaria (PBI)</i> | 70 |
| 3.4.2.5 Alterazioni dell'arto superiore e della spalla | 70 |
| 3.4.2.5 (a) <i>Linfedema</i> | 70 |
| 3.4.2.5 (b) <i>Fisiopatologia del linfedema</i> | 71 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.2.5 (c) <i>Fattori che influenzano il rischio di linfedema</i> | 71 |
| 3.4.2.5 (d) <i>Metodiche di diagnostica del linfedema</i> | 71 |
| 3.4.2.5 (e) <i>Prevenzione del linfedema</i> | 71 |
| 3.4.2.5 (f) <i>Terapia del linfedema</i> | 72 |
| 3.4.2.5 (g) <i>Plessopatia brachiale</i> | 72 |
| 3.4.2.5 (h) <i>Alterazioni della spalla</i> | 72 |
| 3.4.2.6 <i>Altre complicazioni</i> | 72 |
| 3.4.2.6 (a) <i>Fratture costali indotte da radiazioni (RIRF)</i> | 72 |
| 3.4.2.6 (b) <i>Osteoradionecrosi</i> | 72 |
| 3.4.2.6 (c) <i>Mielite trasversa post-attinica</i> | 72 |
| 3.4.2.6 (d) <i>Capacità di lattazione</i> | 72 |
| 3.4.2.6 (e) <i>Ipotiroidismo</i> | 72 |
| 3.4.2.7 <i>Carcinogenesi</i> | 73 |
| Bibliografia | 74 |
| 3.5 Recidive locoregionali, malattia metastatica | 81 |
| 3.5.1 <i>Introduzione</i> | 81 |
| 3.5.2 <i>Recidiva locale dopo Chirurgia Conservativa</i> | 81 |
| 3.5.2.1 <i>Recidiva dopo Chirurgia Conservativa e Radioterapia Adjuvante</i> | 82 |
| 3.5.2.2 <i>Recidiva dopo Chirurgia Conservativa senza Radioterapia Adjuvante</i> | 82 |
| 3.5.3 <i>Recidiva locale dopo Mastectomia</i> | 82 |
| 3.5.3.1 <i>Terapia Sistemica</i> | 83 |
| 3.5.3 <i>Recidiva loco-regionale dopo Mastectomia</i> | 83 |
| 3.5.3.1 <i>Recidiva dopo Mastectomia e Radioterapia Adjuvante</i> | 83 |
| 3.5.3.2 <i>Recidiva dopo Mastectomia senza Radioterapia Adjuvante</i> | 83 |
| 3.5.4 <i>Trattamento chirurgico dell'ascella</i> | 83 |
| 3.5.5 <i>Terapia sistemica</i> | 83 |
| 3.5.6 <i>Re-irradiazione</i> | 83 |
| 3.5.7 <i>Trattamenti Palliativi Locali</i> | 84 |
| 3.5.8 <i>Alternative Terapeutiche</i> | 84 |
| 3.5.9 <i>Carcinoma mammario metastatico</i> | 85 |
| 3.5.9.1 <i>Introduzione</i> | 85 |
| 3.5.9.2 <i>Metastasi ossee</i> | 85 |
| 3.5.9.3 <i>Re-irradiazione ossea</i> | 86 |
| 3.5.9.4 <i>Compressione midollare</i> | 86 |
| 3.5.9.5 <i>Malattia oligometastatica</i> | 87 |
| 3.5.9.6 <i>Metastasi cerebrali</i> | 87 |
| 3.5.9.6.1 <i>Oligometastasi cerebrali</i> | 87 |
| 3.5.9.6.2 <i>Metastasi cerebrali multiple</i> | 88 |
| 3.5.9.7 <i>Metastasi polmonari</i> | 88 |
| 3.5.9.8 <i>Metastasi epatiche</i> | 88 |
| Bibliografia | 88 |
| 4. RADIOTERAPIA: Volumi di interesse, dosi ed irradiazione parziale | 91 |
| 4.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa | 91 |
| 4.1.1 <i>Introduzione</i> | 91 |
| 4.1.2 <i>Definizione dei volumi di irradiazione</i> | 92 |
| 4.1.3 <i>Margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa</i> | 94 |
| Bibliografia | 96 |
| 4.2 Radioterapia dopo mastectomia (Protesi/Espansori Ricostruzione autologa) | 98 |
| 4.2.1 <i>Definizione dei volumi di irradiazione e dosi</i> | 98 |
| 4.2.2. <i>Introduzione – procedure ricostruttive</i> | 98 |
| 4.2.2.1 <i>Tipologie di ricostruzione (breve sintesi)</i> | 98 |
| 4.2.2.2 <i>Integrazione della radioterapia con la chirurgia ricostruttiva e con eventuale chemioterapia</i> | 99 |
| 4.2.2.3 <i>Cenni fisico-dosimetrici</i> | 102 |
| Bibliografia | 103 |

| | |
|--|------------|
| 4.3 Radioterapia delle stazioni linfonodali | 105 |
| 4.3.1 Introduzione | 105 |
| 4.3.2 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1mi/mac sottoposte a sola Biopsia del Linfonodo Sentinella | 106 |
| 4.3.3 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1 con 1-3 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare | 108 |
| 4.3.4 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN2-3 con ≥ 4 linfonodi positivi dopo Linfadenectomia Ascellare | 110 |
| 4.3.5 Radioterapia delle stazioni linfonodali dopo Terapia Medica Neoadiuvante | 111 |
| Bibliografia | 113 |
| 4.4 Irradiazione Parziale | 118 |
| 4.4.1 Introduzione | 118 |
| 4.4.2 PBI con fasci esterni di fotoni | 118 |
| 4.4.3 PBI con Brachiterapia | 119 |
| 4.4.4 PBI intraoperatoria | 119 |
| Bibliografia | 120 |
| 5. APPENDICE BOOST | 121 |
| 5.1. Boost dopo intervento chirurgico conservativo | 121 |
| 5.2. Boost dopo intervento chirurgico di mastectomia | 124 |
| Bibliografia | 124 |
| 6. APPENDICE DI CONTORNAMENTO | 126 |
| 6.1 Introduzione | 126 |
| 6.2 Mammella e Parete Toracica | 127 |
| 6.2.1 Raccomandazioni per il Contornamento del CTV della Mammella | 127 |
| 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 | 132 |
| 6.4.1 Linfonodi Sovraclaveari ed Infraclaveari | 132 |
| 6.4.2 Linfonodi ascellari | 133 |
| 6.4.3 Linfonodi mammari interni | 134 |
| 6.5. Organi a Rischio | 135 |
| 6.5.1 Polmone | 135 |
| 6.5.2 Cuore e Vasi Coronarici | 136 |
| 6.6. Organi di Interesse | 138 |
| 6.6.1 Laringe | 138 |
| 6.6.2 Tiroide | 138 |
| 6.6.3 Articolazione Scapolo-Omerale | 139 |
| 6.6.4 Plesso Brachiale | 139 |
| 6.6.5 Midollo Spinale | 140 |
| 6.6.6 Esofago | 141 |
| 6.6.7 Trachea | 141 |
| 6.6.8 Coste Parete Toracica | 141 |
| 6.6.9 Mammella Controlaterale | 141 |

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 elaborato dal Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria nel biennio 2019-2020, analizzando le evidenze con il metodo suggerito dal Sistema SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk) ed aggiornato, sempre secondo lo stesso sistema, nel Marzo 2021. Esso 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), 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.

È 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 2020, ESMO 2020, NCCN 2020, Consensus St. Gallen 2017, "La radioterapia dei tumori della mammella: Indicazioni e criteri guida" (Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria, 2019).

La classificazione dei *livelli di evidenza* (Tabella I) e della *forza delle raccomandazioni* (Tabella II) è conforme alla metodologia suggerita dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹ e tali livelli contribuiscono a *generare il grado di raccomandazione cioè la qualità globale dell'evidenza (A, B, C, D)* (Tabella III). Una *qualità globale di grado A* è sostenuta da studi di alta rilevanza metodologica; ha quindi una forza più stringente di una *di una di grado B o C*. Una *di grado D* viene estrapolata da studi di bassa qualità; ha quindi una qualità molto debole. Informazioni relative al bilancio beneficio/danno clinico, agli effetti collaterali, alle controindicazioni, e gli elementi qualitativi metodologici sono presentati nel testo²⁻³.

Questo documento viene diffuso a livello nazionale in accordo con il Consiglio Direttivo AIRO.

Tabella I. 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 |
| 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 \geq 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 | Opinione di Esperti |

Tabella II. Forza delle raccomandazioni e significato per la pratica clinica.

| Forza della raccomandazione clinica | Descrizione | Esempio esplicativo |
|-------------------------------------|--|--|
| 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 benefici) | Nei pazienti con caratteristiche Y, l'intervento X non deve essere considerato opzione terapeutica di prima intenzione |

Tabella III. Grado di raccomandazione o Qualità globale dell'evidenza clinica.

| | |
|----------|---|
| A | Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato I++ e direttamente applicabile alla popolazione target. Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati I+ 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 I++ o I+ |
| 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. SIGN www.sign.ac.uk

2. AIRO Metodologia per la stesura di Linee Guida 2017

3. AIOM Linee Guida 2019. Manuale metodologico

I. STRATEGIA GENERALE

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 tumore¹. 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 diagnostici e 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 screening² ha aumentato il riscontro di neoplasie mammarie in stadio iniziale e, insieme alla disponibilità di protocolli terapeutici sempre più efficaci, ha ridotto la mortalità: 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 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; anche se le evidenze in tale ambito sono limitate, va presa in considerazione, 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 mammografico⁴.

Secondo i dati dei Registri Tumori Italiani si stima che anche per il 2020 il carcinoma mammario abbia rappresentato il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne (54.976 casi, pari al 14,6% di tutte le nuove diagnosi di tumore e al 30,3% di tutti i tumori femminili), sia nella fascia di età 0-49 (41%), sia nella classe 50-69 (35%), sia in quella più anziana oltre i 70 anni (22%), con alcune differenze tra le aree geografiche: maggiore incidenza nelle regioni centro-settentrionali e minore in quelle meridionali.

I fattori di rischio ad oggi noti includono: età, familiarità ed ereditarietà, lesioni precancerose, fattori riproduttivi,

fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, esposizione a radiazioni ionizzanti^{5,6}.

Almeno l'80% delle pazienti affette da neoplasia mammaria afferisce ai Centri di Radioterapia italiani⁷.

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.

È auspicabile in ognuna di queste discipline l'applicazione di protocolli di diagnosi e trattamento indicati da linee guida e documenti condivisi da società scientifiche 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)⁸⁻⁹. È 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 clinici⁸⁻¹⁰.

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, individuano il miglior trattamento per la paziente affetta da carcinoma mammario^{9,11}. 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 proposte¹².

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 radiante¹³.

Nel documento di intesa Stato-Regioni del 18 dicembre 2014, vengono proposti 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 mammella¹⁴. La gestione del percorso della paziente è affidato a un gruppo multidisciplinare di specialisti dedicati con specifica esperienza in ambito senologico⁹. 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 cancro al seno in Centri di Senologia multidisciplinari "Breast Unit" riduce il rischio di recidiva e la mortalità a 5 anni del 18%, quale effetto del maggior volume di attività, della elevata esperienza specifica degli specialisti e della maggiore aderenza a linee guida, nonché condivisione di scelte e programmi terapeutici^{15,16}. 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 collegialmente¹⁵.

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. È 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. 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^{9,17}. In considerazione della possibile eterogeneità delle situazioni locali delle Unità di Radioterapia dislocate sul territorio nazionale⁷ 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 attività¹².

Il suo ruolo clinico è più ampio rispetto a quello, pur fondamentale, connesso con la realizzazione tecnica del trattamento radioterapico⁸. 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 ESTRO¹⁸.

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 scritto²⁰.

1.3 Controindicazioni relative ed assolute

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

Tabella I. Possibili controindicazioni alla Radioterapia della mammella.

| | |
|-------------------|--|
| Generali | Impossibilità ad accedere quotidianamente al Centro di Radioterapia Oncologica |
| Specifiche | |
| Assolute | Gravidanza 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. 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. |
| Relative | Malattie del tessuto connettivo (soprattutto sclerodermia) in fase quiescente Pregressa radioterapia del torace Comorbidità cardio-polmonare |

- *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 disturbi 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 adiuvante²¹.

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 radioterapia intraoperatoria (IORT) e adeguato controllo della dose all'utero che non hanno comportato danni teratogenici al feto²². Tuttavia l'impiego dell'PBI rimane controverso nelle pazienti giovani con cancro mammario, a causa dell'aumentato tasso di recidiva locale in questo sottogruppo di pazienti.

2. L'incapacità di mantenere la corretta posizione per l'esecuzione della radioterapia adiuvante e la scarsa compliance rappresentano una controindicazione assoluta perché ne impediscono l'adeguata esecuzione; in tali situazioni si può valutare, in alternativa all'omissione del trattamento radioterapico, l'impiego di una tecnica radioterapica perioperatoria (brachiterapia o 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. Tuttavia, i risultati di studi che hanno analizzato le pazienti con malattie del tessuto connettivo sottoposte a radioterapia per

neoplasia mammaria²³, non sembrano dimostrare che il trattamento radiante comporti un incremento di tossicità, l'unico studio che ha riportato significativa tossicità cutanea ha impiegato la Cobalto-terapia²⁴. Non esistono studi randomizzati che dimostrino chiaramente il ruolo della radioterapia in pazienti con tali patologie auto-immunitarie. 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 certa²⁵. I dati degli studi retrospettivi riguardano pochi casi e sono contrastanti tra loro nei risultati, ancora insufficienti a supportare una specifica controindicazione alla radioterapia nei pazienti con malattie del tessuto connettivo²⁶. Tuttavia, sembra ragionevole un approccio cauto nei casi di malattia in fase attiva. Inoltre il miglioramento continuo delle tecniche radioterapiche potrebbe essere promettente per migliorare la fattibilità e la tollerabilità in questi pazienti. Ulteriori studi prospettici ben progettati, che valutino anche la dose totale più appropriata e gli schemi di frazionamento, probabilmente aiuteranno a superare le preoccupazioni irrisolte sull'indicazione della radioterapia per i pazienti con malattie del tessuto connettivo. Importante dato è che non sembra esserci una correlazione tra dose, frazione e volume irradiato²⁷.

2. La radioterapia adiuvante come ri-trattamento in pazienti con pregressa irradiazione della regione toracica, non può prescindere dalla dettagliata conoscenza e valutazione di precedenti dosi, tecniche e volumi²⁸. Quando il secondo trattamento espone la paziente ad un significativo rischio di tossicità (soprattutto cardiaca e/o polmonare), può essere opportuno valutare la mastectomia o, come alternativa, le tecniche di radioterapia peri-operatoria (brachiterapia o IORT). Per la conferma di tali

indicazioni sono tuttavia necessarie ulteriori indagini e il loro uso dovrebbe essere limitato alla sola sperimentazione clinica²⁹ (vedi paragrafo 3.5).

3. In caso di comorbidità cardio-polmonari la decisione in merito alla esecuzione della radioterapia sulla mammella va effettuata in ambito multidisciplinare valutando il rapporto rischio/beneficio correlato all'intervento terapeutico.

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. È necessario che siano noti i seguenti dati clinici acquisiti prima dell'inizio dell'iter terapeutico³⁰:

- 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

È 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 basale con visualizzazione della neoplasia e delle sue caratteristiche fornisce informazioni fondamentali per la pianificazione del trattamento.

È 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 convenzionale³¹.

È necessario che siano noti, soprattutto in caso di una 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.

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^{32,33}.

Risonanza magnetica. La Risonanza Magnetica Mammaria (RMM) è un'indagine integrativa da effettuarsi su indicazione del radiologo o della Breast Unit nei seguenti casi^{34,35}:

- 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. È 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 tumorale³⁶⁻³⁷.

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. È una condotta chirurgica relativamente meno frequente. Può essere proposta nei seguenti casi:

- paziente anziana fragile con difficoltà ad accessi frequenti e ripetuti in ospedale;
- malattia localmente avanzata con controindicazioni alla chemioterapia neoadiuvante o non risposta;
- controindicazioni assolute alla radioterapia adiuvante;
- opzione possibile e maggiormente utilizzata in 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 com-

pleta 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 morbilità legata al trattamento rispetto alla dissezione ascellare^{38,39}.

Dissezione ascellare. La dissezione ascellare con asportazione di almeno 10 linfonodi⁴⁰ è indicata:

- nei tumori in stadio avanzato T4 e nel carcinoma infiammatorio;
- nel caso di linfonodo sentinella positivo e presenza di macrometastasi all'esordio;
- nel caso di linfonodi ascellari clinicamente e citologicamente positivi;
- nel caso di mancata individuazione del linfonodo sentinella.

1.4.4 Dati patologici. La classificazione anatomo-patologica dei tumori della mammella della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO 2012) è stata aggiornata nel 2019⁴¹ con le seguenti modifiche:

- È stato riconosciuto il valore prognostico dei Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs).
- Il carcinoma midollare è stato considerato come un carcinoma non di istotipo speciale (NST) con ricca componente linfocitaria.
- Per il grado istologico è raccomandato riportare la conta delle mitosi per mm².
- I carcinomi neuroendocrini, rinominati come neoplasie neuroendocrine (NEN) comprendono:
 - **H** tumore neuroendocrino (NET), che esprimono il recettore degli estrogeni, hanno un basso KI67 e mostrano negatività per HER2
 - **H** carcinoma neuroendocrino (NEC), scarsamente differenziate, G3.
- Sono stati introdotti due nuovi tipi istologici: il cistoadenocarcinoma mucinoso e il carcinoma "tall cell" a polarità invertita, con prevalente fenotipo triplo negativo, ma a buona prognosi.

- Per quanto riguarda il carcinoma mucinoso è stata introdotta la variante micropapillare che può presentarsi in giovane età, mostra frequentemente embolizzazione linfovaskolare neoplastica e metastasi linfonodali rispetto al carcinoma mucinoso classico.
- Il carcinoma lobulare in situ è stato riclassificato in 3 forme: classica, florida e pleomorfa, le ultime due più spesso associate a carcinoma invasivo. Esso viene considerato, insieme all'iperplasia lobulare atipica, tra le lesioni epiteliali atipiche originate dall'unità lobulare dei dotti terminali, non essendo più stadiato come pTis.

Al fine di un'adeguata impostazione del trattamento è 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 II)⁴².

Anche per la pianificazione del trattamento con la radioterapia i fattori biologici dovrebbero essere accuratamente valutati.

1.4.5 Fattori Prognostici. Ai fini della scelta terapeutica vengono riconosciuti molto importanti alcuni fattori prognostici⁴³:

- **Età della paziente:** l'età < 40-45 anni
- **Dimensioni del tumore:** > 3.5-4 cm
- **Tipo istologico:** si distinguono istotipi "non speciali" e "speciali", a "buona" e "cattiva" prognosi; ad esempio

Tabella II. Classificazione prognostica *Mod. da breastcancer.org, 2021*⁴⁶.

| Sottotipi genici | Definizione clinico-patologica |
|--|--|
| Luminal A | “Luminal A” ER e/o PgR positivo Her2 neg Ki 67 basso* |
| Luminal B | “Luminal B HER2 negativo” ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki 67 elevato* “Luminal B HER2 positivo” ER e PgR positivo HER2 positivo Ki 67 elevato* |
| HER2-enriched | “HER2 positivo non luminale” ER e PgR negativi HER2 positivo |
| Triple negative/ Basal like | “Triple Negative (duttale) ”** ER e PgR assenti HER2 negativo ** |

*la maggioranza del panel di St Gallen 2013 concorda nel definire elevati valori $\geq 20\%$ (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 di ripresa. Per una migliore definizione prognostica ed una adeguata scelta terapeutica in casi selezionati possono essere attualmente utilizzati dei test di analisi dei profili genici⁴⁷.

gli istotipi tubulari, midollari, adenoido cistico, apocrino hanno una prognosi generalmente migliore degli altri istotipi

- **Grado istologico**
- **Attività proliferativa (Ki 67)**
- **Stato di HER2**
- **Stato recettoriale (ER e PgR)**
- **Invasione linfovaskolare**
- **Stato dei linfonodi ascellari, estensione extracapsulare e nodal ratio** (rapporto tra linfonodi positivi e numero totale di linfonodi esaminati)⁴⁴.
- **Test genomici** (secondo indicazione ministeriale nella decisione riguardo alla terapia sistemica)

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+)⁴⁴. 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 pNm1 e del 40-58% in caso di pNmac⁴⁵.

In base alle caratteristiche biologiche relative all'espressione dello stato recettoriale e alla frazione di proliferazione sono state definite diverse forme prognostiche di carcinoma mammario, come riportato in Tabella II.

1.5 Stadiazione

Il sistema di stadiazione TNM è stato recentemente aggiornato dall'American Joint Committee on Cancer (2017)⁴⁸.

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

where txt in green: bold

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 stadiato dopo terapia neo-adiuvante, indipendentemente dalla risposta alla terapia.
- **Biomarker o Biomarcatori**
 - 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 ormonali, 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.

| Categoria 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 |
| T4a | Estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale) |
| T4b | Ulcerazione della cute e/o noduli macroscopici satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) 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 (mol+) | Riscontro di malattia molecolare attraverso reazione a catena della polimerasi 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) |
| pN3b | pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni positivi agli esami diagnostici); 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 metastasi 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) ypT0N0 o ypTisN0 | <p>La risposta patologica completa può essere determinata solo all'esame istologico. È 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.</p> <p>Il riscontro di isolati foci di cellule tumorali nei linfonodi non costituisce pCR. 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+).</p> <p>Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi prechirurgica di pCR.</p> |
| Risposta clinica parziale (cPR) | <p>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.</p> <p>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 stato 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.</p> <p>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).</p> <p>Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi prechirurgica di PR.</p> |
| Assenza di risposta (NR) | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le tecniche di imaging, in particolare la RMM, possono apportare informazioni utili alla diagnosi prechirurgica di NR.</p> |

1.6 Mutazioni BRCA1 e BRCA2

Circa il 20% 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 malattia⁴⁹.

La presenza delle mutazioni BRCA1 e BRCA2 è associato ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia mammaria ereditaria omo e/o controlaterale e/o un cancro ovarico. 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 successivi⁵⁰.

Le mutazioni BRCA1 si correlano generalmente a 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 sporadico⁵¹.

Tuttavia, sebbene la prognosi specie delle BRCA1 sembri peggiore rispetto alle pazienti con carcinoma mammario sporadico, in diverse pubblicazioni i tassi di sopravvivenza sono risultati simili^{52,53}.

Inoltre alcuni lavori non hanno riportato differenze significative nei tassi di recidiva mammaria a 10 e 15 anni nei portatori di BRCA1/2 a confronto con i casi sporadici⁵⁴.

Sebbene nella maggior parte delle pazienti con mutazione BRCA1 e/o 2 la chirurgia conservativa seguita da radioterapia non venga considerato il trattamento di scelta nelle forme iniziali^{55,56}, un recente documento pubblicato da un panel di esperti di ASCO, ASTRO e SSO ha confermato che le mutazioni BRCA non dovrebbero precludere, quando indicato, il trattamento conservativo⁵⁷. I dati clinici suggeriscono che i profili di tossicità correlata alla radioterapia dopo chirurgia conservativa sono simili nei pazienti con mutazione BRCA1/2 e nei casi sporadici^{58,59}. Modalità e tempi del trattamento non differiscono quindi significativamente da quelli di carcinoma mammario non mutato.

Anche se lavori di riferimento documentano che la mastectomia in pazienti con mutazione BRCA1/2 riduce del 90% il rischio di ulteriore neoplasia mammaria;⁶⁰ una recente analisi della Cochrane sottolinea che la mastectomia bilaterale a riduzione del rischio di cancro non è stata valutata in studi prospettici randomizzati⁶¹.

Ad oggi l'approccio maggiormente utilizzato per ottenere una significativa riduzione del rischio di sviluppare un cancro mammario omo o contro-laterale è quello della mastectomia bilaterale profilattica⁶².

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

Nel dicembre 2019 è stato pubblicato un documento dell'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) che affronta il problema della gestione dei pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili sottoposti a radioterapia. Tale documento analizza i diversi aspetti fisico-dosimetrici e clinici, l'identificazione delle classi di rischio e la loro gestione, le responsabilità delle diverse figure professionali coinvolte.⁶³

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 lineari⁶⁴⁻⁶⁸. 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 dalla 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;
- identificare le diverse classi di rischio in base alla situazione cardiologica della 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 III);
- 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 sia 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;
- nelle pazienti a basso rischio: monitoraggio audiovisivo dopo la prima seduta di RT, a metà trattamento ed alla fine (Figura 1)
- nelle 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)
- nelle 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)
- monitorare il 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.

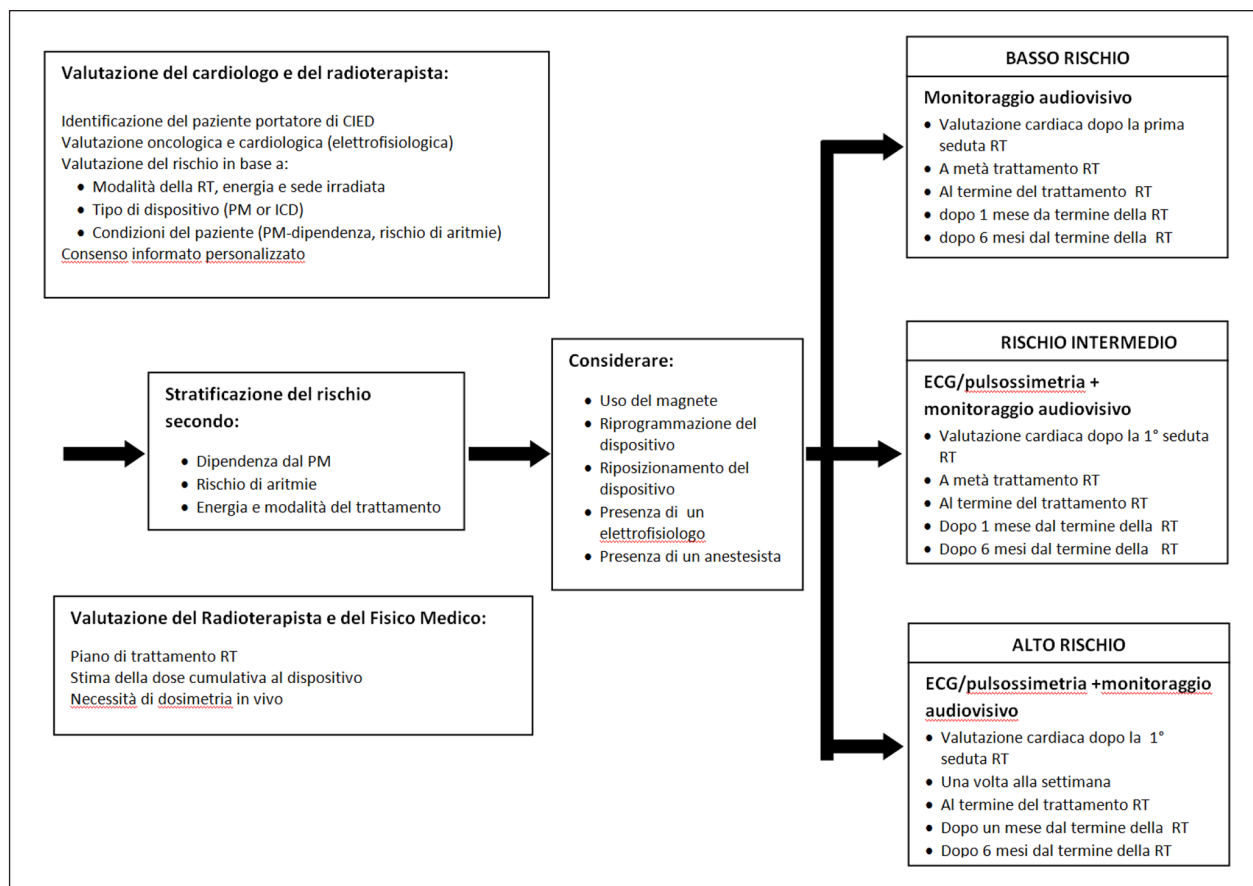


Figura 1. Percorso e follow up dei pazienti con dispositivi.
 Modificato da Zecchin et al⁶⁷.

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale Screening, Rapporto 2017. Versione web: <http://www.osservatorionazionalescreening.it/content/il-2014-2015-dello-screening-organizzato>
- PC Gøtzsche, KJ Jørgensen. Screening for breast cancer with mammography, Cochrane Database Syst Rev 2013.
- I numeri del cancro in Italia, AIRCUM 2020.
- F Sardanelli, HS Aase, M Álvarez, 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.
- E Petracci, A De Carli, C Schairer. Risk factor modification of absolute breast cancer risk. Natl Cancer Inst 2011.
- B Lauby-Secretan, C Scoccianti, D Loomis, et al Breast-Cancer Screening Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med 2015.
- La radioterapia in Italia. Censimento delle strutture e delle attività, AIRO 2020.
- Linee guida AIRO sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia Versione 01.07.2015.
- L. Biganzoli, F. Cardoso, M. Beishon, et al. The requirements of a specialist breast centre. The Breast 2020.
- Rapporti ISTISAN: 05/36 Audit clinico su Indicatori di Qualità in Radioterapia selezionati per patologia, 2005.
- Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione, 2008.
- AR Wilson, L Marotti, S Bianchi, et al; EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer. 2013.
- KH Kim, SM Yeo, IY Cheong, et al, Early Rehabilitation after Total Mastectomy and Immediate Reconstruction with Tissue Expander Insertion in Breast Cancer Patients: A Retrospective Case-control Study, J Breast Cancer 2019.
- “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.
- 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.
- CH Tzai, HF Hsieh, TW Lai, et al. Effect of multidisciplinary team care on the risk of recurrence in breast cancer

- patients: A national matched cohort study; *The Breast*, 2020.
17. PA van Dam, M Tomatis, L Marotti, et al. Time trends (2006-2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. *Eur J Cancer*, 2017.
 18. K. Benstead, PC. Lara, Y Eller, et al. Clinical oncology module for the ESTRO Core Curriculum, Radiotherapy and Oncology, 2019.
 19. G. Elwyn, D. Frosch, R. Thomson, et al, Shared Decision Making: A Model for Clinical Practice. *J Gen Intern Med*. 2012.
 20. Sentenza n°20984 del 27/11/2012 della Suprema Corte Europea dei Diritti dell'Uomo.
 21. L Knabben, MD Mueller . Breast cancer and pregnancy *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017.
 22. V Galimberti, M Ciocca, MC Leonardi, et al. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. *Ann Surg Oncol*. 2009.
 23. I Turesson, J Nyman, E Homberg, et al. A Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996.
 24. R Fleck, MD McNeese, MA Ellerbrook, et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989.
 25. AM Chen, E Obedian, BG Haffty. Breast conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 2001.
 26. N Gaii-Levra, S Sciascia, A Fiorentino, et al. Radiotherapy in patients with connective tissue disease. *Lancet Oncol* 2016.
 27. A Lin, E Abu Isa, KA Griffith, et al. Toxicity of Radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008.
 28. M Chadha, M Trombetta, S Boolbol, et al. Managing a small recurrence in the previously irradiated breast. Is there a second chance for breast conservation? *Oncology* 2009.
 29. L Montagne, A Hannoun, JM Hannoun-Levi. Second conservative treatment for second ipsilateral breast tumor event: A systematic review of the different re-irradiation techniques, *The Breast* 2020.
 30. M. Teshome, HM. Kuerer. 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.
 31. D Bernardi, P Belli, E Benelli, 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.
 32. R Guo, G Lu, B Qin, et al. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018.
 33. A Evans, RM Trimboli, A Athanasiou, 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.
 34. MA Marino, T Helbich, P Baltzer, et al. Multiparametric MRI of the breast: A review. *J Magn Reson Imaging* 2018.
 35. S. Tan, J. David, L. Lalonde, et al. Breast magnetic resonance imaging: are those who need it getting it? *Curr Oncol* 2017.
 36. YM Kirova, PC Pena, T Hijal, et al. Improving the definition of tumor bed boost with the use of surgical clips and image registration in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
 37. Association of Breast Surgery at B. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology : the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009.
 38. AE Giuliano, KV Ballman, L McCall, 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.
 39. V Galimberti, C Chifu, S Rodriguez-Perez, et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast* 2011.
 40. GH Lyman, MR Somerfield, LD Bosserman, 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.
 41. Tumourclassification.iarc.who.int, 2019
 42. <http://predict.nhs.uk>
 43. MT Phung, S Tin Tin, JM Elwood, Prognostic models for breast cancer: a systematic review *BMC Cancer*, 2019.
 44. Liu C, Li H, Zhuo R, et al., Grade-lymph node ratio predicts the survival of breast cancer in different molecular types A surveillance, epidemiology, and end results population-based analysis. *Medicine* (2019) 98:28
 45. I Meattini, C Saieva, S Bertocci, G Francolini, et al. Predictive factors for additional non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori* 2015.
 46. <https://www.breastcancer.org/symptoms/types/molecularsubtypes#:~:text=Luminal%20B%20breast%20cancer%20is,their%20prognosis%20is%20slightly%20worse>
 47. TP McVeigh and MJ Kerin, Clinical use of the Oncotype DX genomic test to guide treatment decisions for patients with invasive breast cancer, *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017.
 48. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017.
 49. H Terui-Kohbata, M Yoshida. Current condition of genetic medicine for hereditary breast cancer. *Molecular and Clinical Oncology* 2017.
 50. KB Kuchenbaecker, JL Hopper, DR Barnes, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017.
 51. ER Copson, TC Maishman, WJ Tapper, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018.
 52. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 19-
 53. Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, et al. Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3191–3196.

54. L Pierce, A Levin, T Rebbeck, 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.
55. YM, A Savignoni, B, et al. 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.
56. A Valachis, AD Nearchou, P Lind, Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat* 2014.
57. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2080–2106.
58. Shanley S, McReynolds K, Ardern-Jones A, et al. Late toxicity is not increased in BRCA1/BRCA2 mutation carriers undergoing breast radiotherapy in the United Kingdom. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7025–7032.
59. JC Drooger, D Akdeniz, J Pignol, 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.
60. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1055–1062.
61. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: Cd002748.
62. HD. Nelson, A. Cantor, et al Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer in Women Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force, *JAMA*. 2019.
63. AAPM TG-203 "Management of Radiotherapy Patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators" *Med. Phys.* 46(12), December 2019.
64. F Hudson, D Coulshed, E D'Souza, 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.
65. C Beardmore. Management of cancer patients receiving radiotherapy with a cardiac implanted electronic device: a clinical guideline. Published on Society of Radiographers, September 17, 2015.
66. CW Hurkmans, JL Kneijens, BS Oei, et al; 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 (NARO). *Radiat Oncol* 2012.
67. M Zecchin, M Severgnini, A Fiorentino, 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.
68. B. Gauter-Fleckenstein, CW. Israel, M. Dorenkamp, et al, DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices *Strahlenther Onkol* 2015.

2. TERAPIA SISTEMICA

2.1. Introduzione

La terapia sistemica rappresenta un momento di importanza fondamentale per le pazienti affette da neoplasia della mammella. Dalla gestione dipende l'andamento clinico e la sopravvivenza. Il trattamento sistemico, quando è 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 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 primaria neoadiuvante è primariamente quello di ottenere una 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 e in cui può essere 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 post-operatorie, soprattutto in caso di radioterapia post-chirurgia¹⁻⁵.

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

La pCR è infatti un fattore prognostico molto rilevante per il rischio di recidiva, specialmente nel carcinoma mammario HER2-positivo e nei tumori triplo-negativi⁶. Per quanto riguarda l'impatto della chemioterapia neoadiuvante sulla sopravvivenza (Overall Survival, OS), una recente meta-analisi ha dimostrato una OS analoga in pazienti sottoposte ad una terapia sistemica pre- o post-operatoria⁷. Data l'importanza della caratterizzazione biologica del tumore mammario, per dare indicazione ad una terapia sistemica primaria è fondamentale la biopsia percutanea con ago tranciante. Ciò permette di caratterizzare la malattia per quanto riguarda l'istotipo, il grado istologico, lo stato recettoriale ormonale (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 prognostici indicativi di maggiore aggressività, la possibilità di effettuare una terapia sistemica primaria è un'opzione percorribile, specie in caso di malattia biologicamente aggressiva (amplificazione HER2, neoplasia triplo-negativo).

Tumori localmente avanzati non operabili (IIIB, IIIC, e carcinoma infiammatorio). In questi casi un intervento chirurgico

quale primo trattamento espone la paziente al rischio di non ottenere una radicalità oncologica, sia a livello del tumore primario che a livello ascellare (dimensioni cospicue e/o 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 un'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 essere sempre presa in considerazione, in accordo con una valutazione multidisciplinare⁹.

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^{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 meta-analisi⁷. 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 possibile utilizzare un derivato del platino (ad es. carboplatino) in associazione al taxano in setting neoadiuvante. Dibattuto anche l'impiego di un derivato del platino in associazione al taxano ~~indipendentemente~~ dallo stato di mutazione *BRCA*. Nelle neoplasie triplo-negative, in caso di mancata pCR dopo chemioterapia neoadiuvante, è diffuso l'utilizzo di una terapia medica con capecitabina orale per una durata complessiva di 6 mesi.

Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo. In tutte le pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo che presentino una indicazione a chemioterapia neoadiuvante, il trastuzumab deve essere associato 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-positivi localmente avanzati e infiammatori. In particolare, in pazienti con tumori operabili è stato dimostrato come il trastuzumab fosse in grado di incrementare il tasso di pCR in assenza di tossicità di rilievo¹⁴. 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 sopravvivenza¹⁵. 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 antracicline¹⁵. In caso di pCR dopo chemioterapia neoadiuvante, vi è indicazione a concludere la terapia adiuvante con trastuzumab al completamento di un anno complessivo di terapia anti-HER2. In caso di mancata pCR dopo chemioterapia neoadiuvante, vi è indicazione a concludere la terapia adiuvante anti-HER2 con l'uso del T-DM1 tri-settimanale, al completamento di un anno complessivo di terapia anti-HER2.

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 e 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 intervento¹⁶, 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 le tempistiche, 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 taxani¹⁹, 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 cardiaca²⁰⁻²³ (vedi Capitolo 5). In base ai risultati di studi randomizzati e di revisione sistematica, si ritiene indicato posticipare la RT al termine del trattamento sistemico²⁴. 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, per quanto raramente utilizzato nell'attuale pratica clinica, possono essere somministrate contemporaneamente²⁵.

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 2018²⁶)
- Stato dei recettori ormonali (determinazione secondo linee guida ASCO/CAP 2010²⁷)
- Età della paziente
- Test genomici (secondo indicazione ministeriale).

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 prevedono²⁸⁻³² così come presentano un vantaggio in termini di ripresa di malattia e sopravvivenza globale con l'utilizzo di regimi contenenti trastuzumab nel setting adiuvante³³⁻³⁸.

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 differenti³⁹⁻⁴¹. In particolare, il sottotipo luminale A presenta la migliore prognosi a distanza di tempo, mentre i sottotipi basal-like, luminal B e 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 prognostica⁴², non è possibile stabilire con le sole analisi clinico-patologiche ed immunoistochimiche una corrispondenza esatta con la prognosi⁴³. Al fine di migliorare la stratificazione del rischio di ripresa di malattia e orientare le scelte terapeutiche, sono stati sviluppati dei test genomici 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/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 randomizzati⁴⁴ Oncotype DX® sembra rappresentare, nei casi con negatività linfonodale e in casi selezionati di pazienti con positività 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 a 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 studiate 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-chemioterapico⁴⁵.

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 2012¹⁶ 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, metotrexate, 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 2-98⁴⁷ 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 e 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 |
|----------------------------|---|-----------------------------|
| 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 |

QUALITÀ 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 randomizzato⁵⁰ 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 adiuvante e la RT nella malattia HER2-positiva. Tutti gli studi di fase III che hanno incluso il trastuzumab nella terapia adiuvante 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 006⁵¹ e lo studio HERA³³ (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 recettoriale³⁶. Nel trial FNCLCC-PACS-04 che ha randomizzato 528 pazienti con linfonodi positivi a ricevere trastuzumab vs l'osservazione dopo il completamento della terapia adiuvante non è stato evidenziato beneficio statisticamente significativo in DFS ed OS⁵². Questi risultati suggeriscono che l'utilizzo concomitante del trastuzumab con la chemioterapia a base di taxani in schedula sequenziale a 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 stato evidenziato anche per i tumori piccoli (<1 cm) con stato linfonodale negativo⁵⁴⁻⁵⁷ e nei pazienti trattati con schemi senza antracicline (ad es. docetaxel e ciclofosfamide⁵⁸). 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 N9831⁵⁹, 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/polichemioterapia, 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 e la tempistica 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 distanza⁶². 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 acuti⁵⁹. Non vi sono 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 endocrina (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi steroidei e non steroidei, soppressori ovarici)⁶⁶⁻⁶⁸ associazione che 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 eribulina⁶⁹, e inibitori di chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6^{70,71}. Tuttavia, la creazione di ampie banche dati multicentriche di carattere nazionale ed internazionale è da incoraggiare per poter integrare in sicurezza le associazioni radioterapia-terapia medica anche in questo setting.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|----------------------------|--|-----------------------------|
| B | 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. | Positiva forte |

QUALITÀ 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 è meno frequente 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 la malattia triplo-negativa (HR-/HER2-) si presenta più frequentemente con metastasi viscerali, così come le malattie HER2+ si possono spesso precocemente associare a metastasi encefaliche⁴².

Anche in questi casi, e forse in maniera ancora più importante, visto l'impegno assistenziale e umano di queste condizioni cliniche, la scelta del trattamento più adeguato per la malattia metastatica dovrebbe essere multidisciplinare e caratterizzata dalla valutazione di numerosi fattori: la biologia ed il carico di malattia, la presenza 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 o 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 o entro 2 anni dal termine delle terapie adiuvanti).

Il trattamento della malattia 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, caratterizzate dallo stato recettoriale ormonale HR+, sono trattate in prima battuta con terapia endocrina, associata a farmaci biologici. In caso di malattia oligometastatica (che rappresenta circa il 5-10% dei casi), al fine di prolungare il controllo di malattia e migliorare la qualità di vita delle pazienti, si ritiene sempre appropriata una valutazione multidisciplinare che consideri l'integrazione di una terapia sistemica ed una terapia loco-regionale ad intento ablativo 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 sempre 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 trattamento⁷².

Le pazienti HR+ con HER2- in assenza di crisi viscerale vengono inizialmente trattate con terapia endocrina in associazione a farmaci biologici (inibitori di chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6). La terapia endocrina dovrebbe

proseguire fin quando la malattia mantiene la propria endocrino-responsività.

Nelle pazienti affette da neoplasia HER2+, un trattamento in combinazione con agenti anti-HER2 (pertuzumab, trastuzumab) deve essere considerato in 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 dell'aromatasi).

La sola opzione terapeutica delle pazienti con malattia metastatica tripla negativa (HR-/HER2-) è caratterizzata dalla chemioterapia. L'associazione di immunoterapia alla chemioterapia è indicata in Ia linea in caso di presenza di positività di PDL1.

Per approfondita trattazione della terapia medica della malattia metastatica (Stadio IV) e consultazione di algoritmi terapeutici si rimanda a linee guida internazionali⁶² e nazionali⁶⁷.

2.5.2 Terapia Endocrina. Nel caso in cui venga posta indicazione a terapia endocrina, la terapia di prima linea e quelle 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 efficacia. Per quanto riguarda le pazienti in premenopausa, la terapia endocrina dovrebbe includere la soppressione farmacologica ovarica, con analogo LH-RH^{73,74}. I farmaci associati sono i medesimi indicati per le donne in post-menopausa: tamoxifene (terapia ormonale naïve)⁷⁵, inibitori dell'aromatasi (con o senza inibitori di chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6), fulvestrant (pazienti già trattate con inibitori dell'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 di sopravvivenza assoluta. In pazienti endocrino-naïve, il fulvestrant ha dimostrato un'efficacia superiore agli inibitori dell'aromatasi⁷⁶. L'aggiunta di un inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6 a un inibitore dell'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 e II linea della malattia metastatica HR+/HER2-.

Tre sono i farmaci attualmente sviluppati in clinica tra gli inibitori di chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6: palbociclib^{77,78}, ribociclib^{79,80} ed abemaciclib^{81,82}.

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 a un inibitore di chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6 sono risultati significativamente più efficaci quando confrontate con un inibitore steroideo delle aromatasi in monoterapia o con fulvestrant in monoterapia⁷⁷.

2.5.3 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, 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 dibattuto⁸⁴⁻⁸⁶.

Nella pratica clinica la chemioterapia viene proseguita fino a progressione. Il fallimento di tre diverse linee di chemioterapia o un *performance status* di 3 o superiore, 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 e 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: antracicine (ad es. adriamicina, epirubicina, doxorubicina 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 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 CLEOPATRA⁸⁷.

Limitati sono invece i dati inerenti all'efficacia di trastuzumab in pazienti precedentemente esposti al farmaco e con recidiva entro un anno dal termine del trattamento⁸⁸. 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-HER2⁸⁹. 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 con malattia HER2-positiva precedentemente esposta a taxano e trastuzumab, con malattia sia progredita durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con 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 metastatica⁸⁹. 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 trastuzumab⁹⁰. Tale combinazione è pertanto approvata in Italia in pazienti affette da neoplasia mammaria avanzata o metastatica HER2-positiva, in progressione dopo un trattamento con antracicline, taxani e almeno una terapia con trastuzumab.

Tucatinib. Tucatinib è un TKI orale altamente selettivo per HER2 che ha dimostrato efficacia in pazienti con neoplasia mammaria HER2-positiva con metastasi encefaliche. Lo studio di fase II HER2CLIMB ha randomizzato pazienti con tumore mammario HER2-positivo avanzato, pre-trattati con pertuzumab e trastuzumab e T-DM1, a ricevere una combinazione di trastuzumab e capecitabina in associazione a tucatinib o placebo.

Lo studio ha dimostrato un beneficio significativo in sopravvivenza libera da progressione (PFS) a un anno e in sopravvivenza globale (OS) con l'aggiunta di tucatinib, a fronte di un modesto incremento della tossicità. In particolare, l'attività si è rilevata eclatante nelle pazienti affette da metastasi encefaliche, in cui la PFS ad un anno è stata del 25% circa con la combinazione comprendente tucatinib vs 0% nelle pazienti che hanno ricevuto placebo, trastuzumab e capecitabina⁹¹. Attualmente tucatinib è autorizzato da EMA, in associazione a trastuzumab e capecitabina, per il trattamento di pazienti adulti affette da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2, ma non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

Trastuzumab Deruxtecan. Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo immuno-coniugato diretto contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata

a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un *linker* scindibile tetrapeptidico. L'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan sono state valutate nello studio DESTINY-Breast01, uno studio di fase 2⁹². Al congresso europeo di oncologia medica ESMO 2021 è stato presentato lo studio DESTINY-Breast03 che ha dimostrato una differenza statisticamente significativa del trastuzumab deruxtecan in termini di di PFS nella terapia di II linea confrontato con T-DM1. Attualmente trastuzumab deruxtecan è autorizzato da AIFA in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2, ma non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale.

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 E2100⁹³ 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-negativo con mutazioni patogenetiche nei geni *BRCA1/2*⁹⁴.

Gli studi OlympiAd ed EMBRACA hanno inizialmente valutato il ruolo degli inibitori di PARP nel carcinoma mammario HER2-negativo in stadio avanzato. Lo studio di fase III OlympiAd ha mostrato una PFS mediana e un tasso di risposte obiettive superiori nelle pazienti HER2-negative trattate con Olaparib rispetto alle pazienti nel braccio di controllo. I dati di OS, tuttavia, non hanno mostrato differenze significative tra i due bracci di trattamento⁹⁵. Lo studio di fase III EMBRACA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di talazoparib rispetto ad una terapia standard a scelta dello sperimentatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) in pazienti HER2-negative con tumore mammario metastatico e mutazione patogenetica germinale di *BRCA1/2*. La PFS mediana è risultata significativamente a favore di talazoparib. Analogamente, i dati di OS hanno dimostrato che talazoparib non migliora la sopravvivenza globale⁹⁶.

Va in conclusione ricordato che tutti i suddetti schemi di terapia farmacologica sono spesso da integrare con trattamenti radioterapici. Questi ultimi rappresentano infatti 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 tossicità cumulativa tra le due modalità di cura; mentre conosciamo bene le interazioni tra i suddetti regimi di mono- o poli-chemioterapia o endocrino-terapia e le radiazioni ionizzanti, non esistono ad oggi dati univoci e consolidati in merito all'uso concomitante/sequenziale della radioterapia con le terapie biologiche. Studi recenti, per lo più aspecifici e riguardanti le potenziali interazioni di questi trattamenti in pazienti affetti anche da altre patologie avanzate, suggeriscono una certa cautela e orientano verso una programmazione preliminare e multidisciplinare della tempistica delle terapie (vedi anche Paragrafo 4 di questo Capitolo).

Immunoterapia. Atezolizumab, un inibitore del checkpoint immunitario rivolto contro il programmed death-ligand 1 (PD-L1), è il primo agente immunoterapico approvato (in combinazione con nab-paclitaxel) per il trattamento del tumore mammario. Lo studio di fase III IMpassion130 ha dimostrato come la combinazione atezolizumab e nab-paclitaxel prolunghi in modo statisticamente significativo la PFS rispetto a placebo e nab-paclitaxel nella popolazione PD-L1-positiva (PFS mediana 7.5 mesi vs 5.0 mesi; HR: 0.62 [95% CI: 0.46, 0.78]; popolazione PD-L1-negativa: PFS mediana 5.6 mesi vs 5.6 mesi, HR 0.95 [95% CI: 0.79-1.15]). L'OS nella popolazione PD-L1-positiva ha dimostrato un vantaggio clinicamente rilevante (OS mediana 25.0 mesi vs 15.5 mesi; HR: 0.62 [95% CI: 0.45, 0.86])⁹⁷. La combinazione nab-Paclitaxel + Atezolizumab è autorizzata da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico che presenti espressione di PD-L1 \geq 1% e non sia stato sottoposto a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

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. zoledronato)⁹⁸ o denosumab⁹⁹.

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)¹⁰⁰. Per l'integrazione della terapia medica delle metastasi ossee con la radioterapia, si rimanda al Capitolo 3.5.

Bibliografia

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 poly-chemotherapy 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. 6129v34.
53. Pivot, 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-bN0M0 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. Murthy K., et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:p. 597–609.
92. S. Modi, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:p. 610–621.
93. 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.
94. Robson, M.E., et al., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523–533.
95. Robson M.E., et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30: p.558–566.
96. Litton J.K., et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: p. 753–763.
97. Emens L.A., et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis, *Annals of Oncology* 2021; 32: p. 983–993
98. O'Carrigan, B., et al., Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 10: p. Cd003474.
99. 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.
100. 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. CLINICA

3.1 CARCINOMA INVASIVO

←
add thin line

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 specificato¹. 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 causa². Studi randomizzati hanno evidenziato che il trattamento conservativo è equivalente alla mastectomia in termini di sopravvivenza globale e cancro specifica³. 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 globale³.

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 > 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 ≤ 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 distanza².

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 studio⁴.

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta, quindi, il trattamento standard dopo chirurgia conservativa²⁻⁶.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

Differenti studi sull'irradiazione mammaria dopo chirurgia conservativa in donne anziane (età pari o superiore a 70 anni) con carcinoma mammario ER-positivo che assumono una terapia endocrina adiuvante hanno dimostrato che la radioterapia non migliora la sopravvivenza ma riduce la recidiva locale⁷⁻⁹. In tale situazione clinica, si può adottare un approccio terapeutico personalizzato, valutando l'eventuale omissione della RT sulla base non dell'età ma delle caratteristiche cliniche della paziente

(comorbidità/aspettativa di vita) e fattori di rischio della malattia^{9,10}.

È 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^{11,12}. 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 rilevante¹³. Mentre è raccomandato nei casi di tumori di alto grado, con componente intraduttale estesa o sottotipi Triplonegativi o HER2-positivi e nelle donne di età inferiore ai 50 anni¹⁰.

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^{3,10,14}.

| 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 |

QUALITÀ 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%)¹⁵⁻¹⁸.

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 malattia¹⁹. In queste situazioni si ritiene indispensabile la discussione multidisciplinare e una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi-benefici²⁰.

| 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, in presenza di fattori di rischio può essere considerato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente | Positiva debole |

QUALITÀ 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 modificata²⁰. 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^{21,22}.

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:

- 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 ele-

vato, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, nodal ratio > 20-25%)^{10,20-25}. 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:

4. caratteristiche delle pazienti (età > 40-45 anni, aspettativa di vita limitata, comorbidità, o altre condizioni che possono aumentare il rischio di complicanze)
5. caratteristiche patologiche associate ad un minor carico tumorale (T1, assenza di invasione linfovaskolare, presenza di un solo linfonodo positivo e/o una metastatizzazione linfonodale limitata (micro-metastasi o ITC)
6. 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 letteratura²⁶, possono essere utili a indirizzare la scelta terapeutica nelle situazioni meno definite.

- b) Neoplasie **pT3 pN0**. La radioterapia sulla sola parete toracica può essere considerata, soprattutto in presenza di fattori di rischio (età ≤ 40-45 anni, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato)^{3,27}.

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

QUALITÀ 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 da T e N) sottoposte a mastectomia totale è indicata l'irradiazione della parete toracica e/o 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 casi¹⁴:

- 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 da T e N

| 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 da T e N) sottoposte a mastectomia totale si dovrebbe eseguire l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente. | Positiva forte |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

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

3.1.3 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^{28,29}.

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 ottimizzazione³⁰.

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, derivando da risultati di studi retrospettivi o, se prospettici, non disegnati per valutare il ruolo della RT postoperatoria dopo chemioterapia neoadiuvante^{30,31}. Lo studio randomizzato NSABP B-51/RTOG 1304 disegnato a tal scopo è ancora in corso³².

La completa definizione clinico-strumentale del tumore 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^{14,33}.

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 chemioterapia³³.

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 positivo³⁴.

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 completa³⁵.

| 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 |

QUALITÀ 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 ascellare³⁵.

Per tale argomento [si 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)³¹.

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. Rimane necessario implementare nuovi studi prospettici per definire il ruolo della radioterapia in questo specifico subset di pazienti^{36,37}.

| 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 loco-regionale. | Positiva debole |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

In caso di persistenza di malattia nelle stazioni linfonodali, queste dovrebbero essere irradiate indipendentemente dai fattori di rischio³⁸.

Per tale argomento [si 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^{20,21,35}. 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 |

QUALITÀ 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, e sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali^{20,21,35,38}.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

3.1.4 Radioterapia nel Carcinoma Infiammatorio. Il carcinoma infiammatorio è una manifestazione biologicamente aggressiva, caratterizzata da rapida progressione e propensione a precoce metastatizzazione. Sebbene rara (2-3% dei tumori mammari), è responsabile dell'8-10% dei decessi correlati a neoplasia mammaria³⁹.

L'obiettività è definita 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 infiltrante⁴⁰.

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% ($p < 0.001$)^{39,41}. 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^{39,41}.

| 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 |

QUALITÀ 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^{41,42}. 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 controllati⁴¹.

Per pazienti con amplificazione di HER2, è indicato un trattamento con Trastuzumab concomitante alla RT⁴³. L'approccio terapeutico multimodale ha significativamente migliorato la sopravvivenza del carcinoma infiammatorio^{39,43,44}.

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, ed è caratterizzata da metastasi linfonodali ascellari in assenza di lesioni mammarie rilevabili all'esame clinico e strumentale⁴⁵. Il trattamento ottimale della mammella omolaterale è controverso mentre viene raccomandata la dissezione ascellare⁴⁵.

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 interessati⁴⁶.

La linfadenectomia ascellare mantiene un ruolo essenziale mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane problematico, basato su dati di serie retrospettive, spesso eterogenee e con scarsa numerosità. Le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla mastectomia⁴⁷, che nel 30% dei casi si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo. Qualora la paziente voglia preservare il seno possono essere considerate o la chirurgia conservativa seguita da radioterapia whole breast o la sola radioterapia whole breast. Non esistono studi prospettici che confrontino mastectomia e radioterapia; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi⁴⁵. Gli studi retrospettivi, in pazienti non sottoposte a mastectomia, hanno mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza per il gruppo di pazienti sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante. Il beneficio della radioterapia si osserva sia dopo mastectomia che dopo chirurgia conservativa. L'irradiazione dei linfonodi regionali è indicata in presenza di fattori di rischio^{47,48}. La terapia sistemica è sempre indicata⁴⁸.

Relativamente alla metodologia del trattamento radiante i dati di letteratura riflettono estrema eterogeneità nei volumi di irradiazione utilizzati (mammella/parete toracica +/- 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)⁴⁷. 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 locale⁴⁹.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia, 2020. 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. Barnard K, Klimberg VS. An Update on randomized Clinical Trials in Breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017 Oct; 26 (4): 587–620.
4. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen 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. Epub 2017 Nov 23.
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
7. Chesney TR, Yin JX, Rajae N, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2017 Apr;123(1):1–9.
8. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jan 21;96(2):115–21.
9. Palumbo I, Borghesi S, Gregucci F, et al. Omission of adjuvant radiotherapy for older adults with early-stage breast cancer particularly in the COVID era: A literature review (on the behalf of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology). *J Geriatr Oncol.* 2021 May 18:S1879-4068(21)00116-8.
10. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. CUSTOMIZING LOCAL AND SYSTEMIC THERAPIES FOR WOMEN WITH EARLY BREAST CANCER: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Jul 6:S0923-7534(21) 02104-9.
11. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6;11(11):CD011987.
12. 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.
13. Martin C. Tom, Sarah M.C., et al. Use of a Radiation Tumor Bed Boost After Breast-Conserving Surgery and Whole-Breast Irradiation: Time Trends and Correlates. *Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol 109, N 1, pp273–280, 2021.*

14. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by site. Breast Cancer. Version 1.2021. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
15. Amy C. Moreno MD, Yan Heather Lin, et al. Use of regional nodal irradiation and its association with survival for women with high-risk, early stage breast cancer: A National Cancer Database analysis. *Advances in Radiation Oncology* 2017; 2: 291–300.
16. Alphonse Taghian, MD, PhD. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. This topic last update: Feb 19, 2021.
17. Stephanie A, Valente, et al. The Landmark Series: Adjuvant Radiation Therapy for breast. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:2203–221.
18. 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.
19. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:307–316.
20. Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria. Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie. Position Paper V. 01-2016.
21. Madeleine C, Strach, et al. Optimise not compromise: The importance of a multidisciplinary breast cancer patient pathway in the area of oncoplastic and reconstructive surgery. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019; 134: 10-21. *Oncology* 2015; 29:657–66.
22. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*, 2017; 28:1700–1712.
23. Fozza A, Giaj-Levra N, De Rose F, et al. Lymph nodal radiotherapy in breast cancer: what are the unresolved issues? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Aug;21(8):827–840.
24. Majd kayali, Joseph Abi Jaoude, et al. Post-mastectomy radiation therapy in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes: No one size fits all. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020 Mar, 147:102880.
25. Shirin Muhsen, MD, Tracy-Ann Moo, et al. Most Breast Cancer Patients with T1-2 Tumors and 1-3 Positive Lymph Nodes Do Not Need Postmastectomy Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 July; 25(7): 1912–1920.
26. Chuanxu Luo, MD, PhD, Xiaorong Zhong, et al. Nomogram Predicting locoregional recurrence to Assist Decision-Making of Postmastectomy radiation Therapy in Patients With T1-2N1 Breast cancer. *Int J radiation oncol Biol phys* 2019, Vol. 103, N 4: 905–912.
27. 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
28. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485–1505.
29. Linee guida neoplasia della mammella AIOM 2020.
30. Arenas M, Selek U, Kaidar-Person O., et al. The 2018 Assisi think tank meeting on breast cancer: International expert panel white paper. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020 April, 151: 102967.
31. 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.
32. Mamounas EP, Bandos H, 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.
33. Laura M. Spring, Geoffrey Fell, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020 June; 26(12): 2838–2848.
34. 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.
35. Monica Morrow and Atif J. Khan. Locoregional Management After neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clin Onc* 2021 May; Vol 38, N 20: 2281–2289.
36. 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.
37. Qian Wang, Jingjing Zhao, et al. Is There a Role for Post-Mastectomy Radiotherapy for T1-2N1 breast Cancers With Node-Positive Pathology After Patients Become Node-negative pathology Following neoadjuvant Chemotherapy?. *Frontiers in Oncology* 2020 June; Vol 10: article 892.
38. 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.
39. Baker JL, Hegde J, Thompson CK, et al. Locoregional management of inflammatory breast cancer. *Current Breast Cancer Reports.* 2020; 12: 326–335.
40. 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.
41. 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
42. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, et al. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 ;93:116–26.

43. 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
44. 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.
45. Kaklamani V, Gradishar WJ. Axillary nodes metastases with occult primary breast cancer. www.uptodate.com, Feb.2021
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Barton SR, Smith IE, Kirby AM, et al. 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. 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 mammografico¹.

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 microcalcificazioni².

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 visibili³.

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 architetturali 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 chirurgici^{6,7}. La presenza di recettori positivi e lo stato post-menopausale sono risultati fattori prognostici favorevoli nelle donne sottoposte a radioterapia dopo chirurgia conservativa⁸. Gli studi più recenti sono rivolti all'analisi del profilo molecolare del DCIS, allo scopo di stratificare il rischio di ciascun caso e implementarlo nella pratica clinica⁹. 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 nel 1996 il Van Nuys Prognostic Scoring Index (VNPI), che è stato rivisto ed aggiornato nel tempo¹⁰. 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 prospettica¹. 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 SloanKettering Cancer Center, basato su 10 indicatori clinici, patologici ed anche relativi al trattamento eseguito¹¹. Tale nomogramma, tuttavia, non tiene conto del profilo molecolare della lesione e tende a sotto-stimare l'eterogeneità del DCIS¹.

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 analizzate⁵.

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 retrospettivi¹²⁻¹⁸, quattro importanti studi prospettici randomizzati¹⁹⁻²², con un follow-up mediano di più di 10 anni e i risultati di sei metanalisi²³⁻²⁸, 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 locali²³ ed un decremento del rischio assoluto di eventi omolaterali del 15% a 10 anni²⁵. 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 anni¹⁹⁻²². Non è stato riscontrato un aumento significativo della mortalità per malattie cardio-vascolari nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria²⁴, tranne che nel trial UK/ANZ²¹ nel quale, tuttavia, il numero di casi è molto limitato. Nella metanalisi condotta da Viani e coll.²³ ed in quella di Wang e coll.²⁸ è stata riportata un'incidenza di tumore mammario controlaterale più elevata nel gruppo di

pazienti sottoposte a RT postoperatoria; in altre tre metanalisi, 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 significativa²⁴⁻²⁶. 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 sopravvivenza²⁵. 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 cumulativa 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 trattamento²⁰. 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 = 1,45-2,96, p<0,001), e influenza la sopravvivenza¹⁹. 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)²⁰.

| 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 |

txt in green: regular

QUALITÀ 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 presentazioni²⁵.

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 rischio²⁵.

Il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo sola chirurgia conservativa è molto variabile da caso a caso e dipende principalmente dall'età ($</\geq 50$ anni), grado nucleare, necrosi, dimensioni del T ($</\geq 2,5$ cm) ed ampiezza dei margini ($</\geq 2$ 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 anatomicopatologiche 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)²⁹. 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, 0,03-0,47; $p < 0,001$). L'update recente dello studio, con un follow-up mediano di 12,4 anni, ha confermato che la radioterapia postoperatoria riduce l'incidenza cumulativa di recidive locali ($p = 0,0001$) e di recidive locali invasive ($p = 0,016$)³⁰. 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 previsto³¹.

Nel secondo studio sono state arruolate 665 pazienti, con DCIS di grado basso/intermedio e diametro $\leq 2,5$ centimetri o di alto grado e diametro ≤ 1 cm, per ricevere escissione locale \pm tamoxifene³². 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 plateau³³.

Il ruolo della partial breast irradiation (PBI), che trova spazio in pazienti selezionate con carcinoma mammario invasivo a basso rischio, è tuttora dibattuto nel trattamento del DCIS. Nelle recenti Linee guida ASTRO³⁴ la PBI trova indicazione (gruppo "suitable") in presenza di DCIS non palpabile, di diametro < 25 mm, con grado G1-2 e margini liberi di ampiezza ≥ 3 mm, con esclusione della IORT tra le tecniche di irradiazione.

Per la Irradiazione parziale della mammella (PBI) si rimanda al Capitolo 4.4.

Negli ultimi anni è emerso l'interesse per l'omissione, anche della chirurgia in pazienti con DCIS a basso rischio. Tre trials clinici (LORD, LORIS e COMET) sono in corso, nei quali le pazienti con DCIS a basso rischio sono randomizzate al trattamento convenzionale (chirurgia conservativa +/- RT +/- ET versus sorveglianza attiva)³⁵.

| 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 |

txt in green regular

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**

Attualmente 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. È 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:

1. multicentrico;
2. esteso, con dimensioni ≥ 4-5 cm o con microcalcificazioni diffuse;
3. 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 informata³⁶.

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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: Alta

Il trattamento radiante sulla parete toracica (± 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 – e l'impiego della mastectomia skin e/o nipple-sparing³⁷⁻³⁹. Il suo ruolo dovrà essere valutato nell'ambito di studi clinici controllati³⁹.

Per i volumi di irradiazione e la dose di prescrizione si rimanda al Capitolo 4.1.

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 Gy⁴⁰⁻⁴² e hanno concluso l'arruolamento delle pazienti due studi clinici randomizzati (BIG 3-07/TROG 07.01, BONBIS), i cui risultati, in termini di ricaduta locale e di sopravvivenza non sono ancora noti.

I fattori che maggiormente influiscono sull'impiego del boost sono i margini positivi, il grading elevato e la giovane età^{41,42}. 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 boost⁴⁰.

| 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 |

QUALITÀ 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 omolaterale?

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 per 5 anni¹⁹. 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

txt in green: regular

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 fattoriale²¹. 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.²⁷ 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)^{43,44}. 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, né di tumori controlaterali. Nella recente meta-analisi di Yan⁴⁵ che ha preso in esame i due trials, non si sono riscontrate differenze significative nell'incidenza di recidive locali, né invasive, né in situ, mentre l'incidenza di carcinoma mammario controlaterale e di carcinoma mammario controlaterale invasivo è risultata significativamente inferiore con l'anastrozolo. Nelle linee-guida dell'NCCN⁴⁶ 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 |



QUALITÀ 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%⁴⁷. 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 mastectomia⁴⁷.

3.2.4 Neoplasia Lobulare. Nella classificazione istologica secondo WHO 2019⁴⁸ il termine neoplasia lobulare non invasiva si riferisce all'intero spettro delle lesioni epiteliali atipiche originate dall'unità lobulare del dotto terminale e caratterizzate da una proliferazione monomorfa di cellule non coese, quali l'iperplasia lobulare atipica (ILA) ed il carcinoma lobulare in situ (LCIS). Quest'ultimo è stato riclassificato in tre forme: classica, florida e pleomorfa; le ultime due sono spesso associate con il carcinoma invasivo o con il DCIS di alto grado⁴⁹. Nell'Ottava Edizione della Classificazione Anatomica AJCC-2017⁵⁰, 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 e florido (P/F LCIS), 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^{49,51,52}. In nessun caso vi è indicazione alla RT complementare⁵¹.

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 loro⁵⁰. 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 screening⁵³. 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%⁵⁴; 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%⁵⁵. 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 mastectomia⁵⁴; è tuttora raccomandabile la biopsia del linfonodo sentinella.

La presenza di margini negativi riduce il rischio di recidiva locale⁵⁶. 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-regionale⁵⁷. 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. 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^{58,59}. 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 ormonale⁵⁸.

Bibliografia

- 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.
- 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.
- Lehman CD Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Ductal Carcinoma In Situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010 Oct; 2010(41): 150–151.
- Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal Carcinoma In Situ: Recent Advances and Future Prospects. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 347385.
- Gorringe KL, Fox SB. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. *Front Oncol* 2017; 7: 248.
- Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014; 112: 1–8.
- Ward EM, DeSantis CE, Lin CC, et al. Cancer Statistics: Breast Cancer In Situ. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:481–495.
- 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.
- Solin LJ Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21: 33.
- Silverstein MJ, Lagios MD. Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) prognostic index. *Breast J* Mar-Apr 2015; 21(2): 127-132.
- 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.
- Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, et al. Local recurrence after duct carcinoma in situ breast conserving treatment: analysis of 195 cases. *Cancer Radiother* 2013; 17: 196–201.
- 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.

14. Schouten van der Velden AP, van Vugt R, Van Dijk 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review). *Cochrane Database Systematic Review*, 4: CD000563, 2009.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. McCormick B. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for “good risk” DCIS: 12-year report from NRG/RTOG 9804. (abstract LBA1.) Presented at the 2018 ASTRO (American Society for Radiation Oncology) Annual Meeting, San Antonio, Texas, October 21–24, 2018.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Han MS, Khan SA. Clinical Trials for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018; 23: 293–301.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Montero-Luis A, Aristei C, Meattini I, et al. The Assisi Think Tank Meeting Survey of postmastectomy radiation therapy in ductal carcinoma in situ: Suggestions for routine practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 138: 207–213.
40. 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.
41. 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.
42. Cutuli B, Lemanski C, De Lafontan B, et al. Ductal Carcinoma in Situ: A French National Survey. Analysis of 2125 Patients. *Clin Breat Cancer* 2020; 20(2): e164v72.
43. 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.

44. 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.
45. Yan Y, Zhang L, Tan L, et al. Endocrine Therapy for Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast with Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT): a Meta-Analysis. *Pathology & Oncology Research*. 2020; 26: 521–531.
46. National Comprehensive Cancer Network . NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2021 January 15, 2021.
47. 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.
48. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. *Pathologica* 2020; 112: 25–41.
49. Foschini MP, Miglio R, Fiore R, et al. Pre-operative management of Pleomorphic and florid lobular carcinoma in situ of the breast: Report of a large multi-institutional series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2019 Dec; 45(12): 2279–2286.
50. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eighth edition. New York, Springer 2017.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology*. 2018 Jan; 50(1): 100–110.
58. Ingle SB, Murdeshwar HG, Siddiqui S. Papillary carcinoma of breast: Minireview. *World J Clin Cases*. 2016 Jan 16; 4(1): 20–24.
59. 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. 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 e dunque gli studi pubblicati riguardano casistiche limitate e spesso sono 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. 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 decade¹. 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 rabdomiosarcoma².

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 rischio³. 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 vinile⁴

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 preoperatoria¹.

Mammografia, ecografia e RM spesso non evidenziano quadri patognomonicamente specifici⁵. 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-TC⁶.

La classificazione di queste neoplasie segue i criteri dell'American Joint Committee of Cancer⁷.

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 margini⁸.

Per la rarità della patologia e la complessità del suo trattamento non si può prescindere da una discussione multidisciplinare dei singoli casi¹ 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 linfoadenectomia 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 comprende più frequentemente farmaci quali 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 a causa del suo impatto sulla recidiva locale, e ne suggeriscono l'uso, soprattutto in neoplasie di grosse dimensioni (superiori a 5 cm) o di alto grado^{9,10}.

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 dovuto 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 |

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

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 |

QUALITÀ 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 neoplastica¹³.

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 neoplastica¹⁴.

I tumori filloidi presentano istologicamente una doppia componente cellulare: stromale ed epiteliale, con un vivace pattern di accrescimento intracanalicolare 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 epiteliale¹².

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: crescita e cellularità, attività mitotica, atipia e crescita stromale; le caratteristiche di infiltrazione dei margini la necrosi e la presenza di cellule eterologhe costituiscono anch'esse un fattore prognostico sfavorevole^{11,12,15,16} (Tabella I).

Il grading della lesione deve essere determinato su ampi campionamenti di tessuto: difficilmente infatti, con la sola citologia e/o biopsia, si ottengono risultati attendibili¹⁷. 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 organi¹⁸.

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 aggressivi¹⁹. 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 bassa²⁰. È comunque da sottolineare come in caso di

Tabella I.

| 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 |

marginii 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 adjuvanti 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 proposto soprattutto nel trattamento di neoplasie maligne in fase postoperatoria dove sembrerebbe contribuire ad 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 caso per caso e non costituisce, attualmente, un'opzione terapeutica standard²¹.

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 adjuvante (con schemi contenenti derivati antraciclinici, ifosfamida, 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 adjuvante 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 adjuvante, 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 |

QUALITÀ 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^{22,23}.

La neoplasia si presenta generalmente come una voluminosa massa palpabile ipervascolarizzata in rapido accrescimento; sono talvolta apprezzabili noduli superficiali^{23,24}.

L'aspetto mammografico è aspecifico e in circa un terzo dei casi la mammografia non è risolutiva, mentre l'ecografia documenta diffuse aree ipo-iperecogene ed ipervascolarizzate. La risonanza magnetica sembra essere la modalità di imaging migliore per la caratterizzazione di queste lesioni²⁵.

L'angiosarcoma e il sarcoma mammario a prognosi più sfavorevole²⁶; 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, fegato e sistema nervoso centrale.

I fattori prognostici ritenuti più importanti sono le dimensioni (> 4 cm) e il grado di differenziazione elevato²³, anche se quest'ultimo non è stato confermato in tutte le casistiche²⁷.

Per quanto riguarda la strategia terapeutica, la chirurgia riveste un ruolo fondamentale nel trattamento di queste neoplasie²⁸ l'intervento generalmente indicato è la mastectomia semplice, mentre la mastectomia radicale viene riservata ai casi con coinvolgimento della fascia e dei muscoli pettorali²⁸. La chirurgia conservativa non dovrebbe essere il trattamento di scelta e potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati, per lesioni piccole e sempre seguita da un trattamento radiante adjuvante^{23,28}. 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 mesenchimali²⁸.

I dati principali a favore della radioterapia adjuvante riguardano una diminuzione delle recidive di malattia, anche in assenza di dati conclusivi sulla sopravvivenza, per il numero limitato di casi^{23,27,29}.

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

Una recente meta analisi che ha valutato i dati riguardanti 380 angiosarcomi primitivi, ha mostrato che, l'età superiore a 60 anni, il grading elevato e la recidiva a distanza sono i fattori associati ad una minore sopravvivenza globale³⁰.

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, reseccabili con margini di resezione negativi^{28,31}. La radioterapia può migliorare il controllo locale per neoplasie voluminose, ad alto grado e per i pochi casi selezionati operati conservativamente²⁸.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**

La prognosi dei sarcomi mammari (liposarcomi, leiomiomasarcomi, fibrosarcomi, raiomiosarcomi, 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 mesi²².

La dimensione della neoplasia e il grading istologico sono fattori prognostici importanti, utili anche ai fini del programma terapeutico^{28,31}.

Non vi è unanime consenso neppure sul ruolo della chemioterapia e sul suo impatto sulla sopravvivenza²⁸; 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 grado³². I farmaci ritenuti più attivi sono la doxorubicina e l'ifosfamide²¹.

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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**

Il carcinoma mammario maschile rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella^{33,34} e si osserva prevalentemente in pazienti di età media compresa tra i 60-65 anni³⁵.

L'etiologia è controversa e multifattoriale: tra le cause principali ci sono alterato metabolismo ormonale con aumento del tasso estrogenico, patologie dei testicoli, sindrome di Klinefelter, cirrosi epatica, obesità, assunzione di estrogeni, ginecomastia, pregresso trattamento radiante su volumi toracici, esposizioni occupazionali, familiarità³³. 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^{34,36}.

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^{33,37}. La neoplasia è frequentemente ormono-responsiva³³⁻³⁵.

La maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi una massa centrale, non dolente, fissa con possibile interessamento ed ulcerazione del capezzolo³⁴. Le procedure diagnostiche sono le stesse utilizzate per le neoplasie femminili³³.

I dati relativi al trattamento non sono desumibili da studi randomizzati, bensì da valutazioni retrospettive, vista la relativa rarità della patologia e dal momento che non esistono studi prospettici in cui siano stati arruolati solo pazienti di sesso maschile affetti da carcinoma mammario³⁸.

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 difficile, se non impossibile, la chirurgia conservativa^{33,34}.

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 sentinella³³.

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 locale³⁹. 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^{39,41} 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 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 avanzata⁴¹; viceversa, secondo altri autori, malgrado una diagnosi più tardiva con forme avanzate, nella popolazione maschile si registra un minor rischio di morte⁴².

3.3.4 Carcinoma Mammario nella Donna Giovane. Il trattamento del carcinoma mammario in queste pazienti non differisce significativamente da quello proposto come standard. È 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 |

QUALITÀ 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 |

QUALITÀ 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 morte⁴⁴. Le donne con età inferiore a 40 anni non sono inserite in programmi di screening organizzato: solo nei casi in cui sia nota l'elevata familiarità, viene loro proposta, 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 occasionale⁴⁵.

A causa della maggiore densità del parenchima ghiandolare, lo studio con mammografia è gravato da minore

sensibilità e può essere integrato con ecografia mammaria^{46,47}. La tomosintesi può migliorare la specificità e sensibilità dello studio mammografico anche in caso di aumentata densità mammaria, che generalmente si trova nelle giovani donne^{48,49}. Alcuni autori statunitensi consigliano l'utilizzo della risonanza magnetica di screening in condizioni di rischio comunque superiore a quello medio^{50,51} ma, in assenza di rischio realmente elevato, tale indicazione è da considerarsi perlomeno controversa⁵².

È noto che tra i fattori di rischio di recidiva per neoplasia mammaria, quello con maggior impatto prognostico negativo e 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 counseling genetico⁵³.

Nelle pazienti giovani, oltre al frequente riscontro di fattori di rischio quali grading elevato, presenza di invasione vascolare, elevati valori di Ki67, positività di HER2, recettori ormonali non espressi e familiarità, anche la giovane età alla diagnosi impatta negativamente sulla prognosi^{54,55}.

Inoltre nelle donne giovani, nonostante siano stati documentati 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^{56,57}.

Per consentire la preservazione dell'integrità corporea, le neoplasie invasive in fase iniziale vengono trattate preferibilmente con chirurgia conservativa, seguita da radioterapia postoperatoria⁵⁸. Per l'elevato rischio di recidiva locale^{11-15%}, che sembrerebbe correlata anche ad un minor intervallo libero da metastasi, è necessaria la radicalità chirurgica e la presenza di margini negativi⁵⁹.

Il trattamento radiante delle neoplasie mammarie nelle pazienti giovani necessita di una particolare ottimizzazione dei volumi e delle dosi, a causa della maggiore aggressività delle neoplasie in questa fascia di età e per la lunga aspettativa di vita di queste donne. Il trattamento radioterapico postoperatorio ipofrazionato dopo chirurgia conservativa sembra essere efficace quanto il frazionamento convenzionale, in termini di riduzione della recidiva loco-regionale, anche nelle pazienti di età inferiore 50 anni^{60,61} (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 situ⁶² (vedi Capitoli 3.1), mentre non vi sono dati a sufficienza a supporto dell'irradiazione parziale⁶³ (vedi Capitolo 4.4).

In caso di mastectomia, le indicazioni alla radioterapia postoperatoria e i volumi di trattamento non differiscono da quelli definiti per le pazienti di altre fasce d'età (vedi Capitoli 3.1 e 4.2), sebbene sia da considerare che i fattori biologici sfavorevoli e la giovane età possano suggerire l'opportunità di un trattamento radiante, anche in presenza di un numero di linfonodi ascellari positivi inferiore a 4^{64,65} o, secondo alcuni autori, addirittura in caso di linfonodi

negativi⁶⁶ (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 completa⁶⁷ (vedi Capitolo 3.1).

Anche il carcinoma duttale in situ spesso presenta, 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 comedonecrosi).

Le pazienti giovani con carcinoma duttale in situ operabili conservativamente devono ricevere la 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 locale⁶⁸ (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^{69,70}.

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 ≤ 2 cm 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 |

QUALITÀ 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 ≤ 2 cm 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Molto Bassa.**

Nei paesi industrializzati l'incidenza di tumori mammari e l'aspettativa di vita delle donne sono in continuo aumento⁷¹. 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)^{71,72}. È da segnalare una certa eterogeneità nella definizione: infatti recentemente la Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG) ha proposto di definire come "anziani" solamente i soggetti di età superiore a 75⁷³, mentre la Società Internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG) i pazienti di età maggiore di 70 anni⁷⁴.

Questa mancanza di evidenze deriva principalmente dal fatto che mancano dati riguardanti in modo specifico pazienti anziane e dal fatto che negli studi randomizzati per lo più non sono arruolate pazienti di età avanzata. I dati epidemiologici suggeriscono che nelle pazienti anziane siano più frequenti neoplasie che presentano fattori biologici favorevoli⁷⁵, ma che allo stesso tempo la diagnosi sia più tardiva a causa della loro esclusione dai programmi di screening (solamente in alcune regioni italiane sono in corso screening estesi fino al range di 69-75 anni). La diagnosi in stadio più avanzato rispetto alle pazienti giovani ed il fatto che tali pazienti ricevano frequentemente trattamenti meno aggressivi può giustificare una minore riduzione della mortalità cancro-specifica⁷⁶⁻⁷⁸.

Come nelle altre fasce di età l'approccio terapeutico è, per le forme tecnicamente operabili, 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 (in particolare in caso di disabilità o importanti co-morbidità)^{79,80}.

In questa categoria di pazienti in particolare, in base ai risultati dello studio randomizzato di fase II IBCSG 23-01⁸¹, che ha dimostrato che l'omissione della linfodectomia ascellare determina una migliore qualità di vita (molto 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 maggiore di 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 ascellare⁸².

La scelta della terapia sistemica deve essere basata sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni generali e co-morbidità della paziente⁸³⁻⁸⁵.

Per le modalità e somministrazione della terapia sistemica si rimanda al Capitolo 2.

In base ai risultati dello studio dell'EORTC⁸⁶, nelle pazienti di età superiore ai 60 anni si può omettere il boost su letto operatorio, che deve essere riservato solo alle condizioni di alto rischio⁸⁷. Nelle pazienti anziane è 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 conservativa⁸⁸.

Lo studio multicentrico PRIME II⁸⁹ ha arruolato 1326 donne con età superiore a 65 anni, sottoposte a chirurgia conservativa, pT1-T2 pN0 pM0, grading G1-2, Luminal A, margini >1 mm 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 trattate con sola OT. Il rischio di recidiva locoregionale a 10 anni ha mostrato un aumento del 7% nelle pazienti che non hanno ricevuto RT (2% RT-OT vs 9% OT). La sopravvivenza globale a 5 anni (OS) è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (95% RT-OT vs 93.9% OT), e non è stata rilevata alcuna differenza nel tasso di recidiva nella mammella controlaterale, di metastasi a distanza o di insorgenza di nuovi tumori.

Nello studio CALGB 9343⁹⁰ sono state randomizzate donne, con età superiore a 70 anni, affette da neoplasia in

stadio I° e recettori estrogenici positivi, a ricevere OT o RT-OT. A 10 anni di follow-up non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale (90% OT vs 98% RT-OT). Infine una recente metanalisi⁹¹ 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 attualmente disponibili in letteratura⁸⁹⁻¹⁰⁰, è possibile che l'integrazione di specifici fattori prognostici associati alle pazienti e alla neoplasia possano consentire di individuare una classe di pazienti a basso rischio nelle quali omettere la radioterapia adiuvante^{101,102}.

In ogni caso le scelte terapeutiche riguardanti le pazienti anziane non solo andrebbero discusse in ambito multidisciplinare, ma dovrebbero prevedere anche un'attenta valutazione delle condizioni cliniche della paziente comprensiva di una valutazione geriatrica multidimensionale¹⁰³. Infine la paziente ed eventualmente la sua famiglia deve essere adeguatamente informata riguardo ai rischi e benefici dell'eventuale omissione del trattamento radiante¹⁰⁴.

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 vengono considerati a rischio di esposizione.

| 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 |

QUALITÀ 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 anni¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

L'insorgenza del carcinoma mammario durante la gravidanza non è associata a specifici fattori di rischio: il fattore ambientale sembra simile a quello della popolazione generale^{105,106,108}; 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*^{109,110}.

La neoplasia può presentarsi come un nodulo non dolente che spesso viene sottostimato per i fisiologici cambiamenti ai quali va incontro il parenchima mammario (ipertrofia e congestione): ciò può determinare un ritardo nella diagnosi^{105-107,111}. Per tale motivo spesso la malattia si presenta in fase avanzata e presenta altresì caratteristiche biologiche di elevata aggressività^{112,113}.

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 e con riduzione della dose assorbita da parte del feto a circa 0.004 Gy, considerata ancora una dose di relativa sicurezza^{114,115}.

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 fetale¹¹⁶. 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 gravidanza¹¹⁷.

Dal punto di vista istologico e immunoistochimico, la forma di riscontro più frequente è il carcinoma duttale infiltrante di alto grado, con linfonodi positivi, recettori negativi, 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 gravidanza¹¹⁷.

Gli esami di stadiazione vengono richiesti in base all'estensione di malattia e all'eventuale sospetto di malattia metastatica, ma va ricordato che '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^{117,118}. Per la diagnosi di metastasi ossee è controindicata la scintigrafia ossea, ma può essere presa in considerazione eventualmente la RM senza mezzo di contrasto¹¹⁹.

Il trattamento proposto può variare in base all'aggressività del tumore e al rischio accettabile per la madre e per il nascituro¹²⁰.

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^{114,120}.

Nonostante la biopsia del linfonodo sentinella sembri, dai pochi dati di letteratura disponibili, essere attuabile e sicura in considerazione della bassa dose di radiazioni al feto,^{119,121} è tuttavia sconsigliata prima della trentesima settimana 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 radioisotopo¹²².

Dalle esperienze della letteratura si evince che, a parte qualche limitazione, la chemioterapia può essere effettuata durante la gravidanza e i dati a disposizione mostrano che durante il secondo e il terzo trimestre possono essere utilizzati schemi a base di antracicline; più limitati invece sono i dati di sicurezza nel primo trimestre. La terapia ormonale, gli anticorpi monoclonali e la radioterapia devono essere invece utilizzati dopo il parto^{105,109,118,119,123}.

In particolare per quanto riguarda la radioterapia, si stima che, alla dose terapeutica di 50 Gy sulla mammella, il feto riceva da 0,039 a 0,15 Gy nel primo trimestre e 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^{121,124,125}.

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 analoga età.

La gravidanza non sembra influenzare negativamente la prognosi della progressiva neoplasia mammaria^{108,126}. Un recente studio fornisce anzi prove significative sulla sicurezza a lungo termine della gravidanza nelle donne sopravvissute al cancro mammario, dimostrando che, con 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 ER-positive in gravidanza e non, e che le pazienti ER-negative nella coorte gravida avevano addirittura una OS migliore¹⁰⁹. 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 cancro della mammella, non è infrequente in queste pazienti 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^{111,112,127,128}.

Il tasso di infertilità iatrogena da farmaci è strettamente dipendente dalla classe, dose e posologia dei chemioterapici utilizzati, dall'età della paziente e dalla sua condizione di fertilità precedente le terapie oncologiche^{109,129}. Si raccomanda 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 rischi¹⁰⁹.

La stimolazione ovarica con alte dosi di estrogeni o letrozolo e gonadotropine è ancora controversa: tuttavia l'uso dell'inibitore delle aromatasi e delle gonadotropine non ha documentato, dopo un follow-up superiore a 5 anni, un aumento del rischio di recidive né un peggioramento della sopravvivenza¹¹⁶.

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 |

QUALITÀ 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata.**

Il linfoma mammario è una patologia estremamente rara: esso rappresenta il 2.2% di tutti i linfomi extra-nodali, con un'incidenza variabile da 0,04% a 0,53% di tutte le neoplasie mammarie¹³⁰.

Il linfoma mammario in base ai criteri diagnostici definiti nel 1972 da Wiesman e Lao¹³¹ e modificati da Hugh e collaboratori nel 1990¹³², viene classificato come: 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 la malattia si localizza in altri siti, pur interessando anche la mammella.

Il linfoma a localizzazione mammaria può essere definito "primitivo" se vengono rispettati i seguenti parametri^{131,132}: 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 femminile¹³³ e la sua incidenza è aumentata negli ultimi anni specialmente nelle donne giovani¹³⁴. In una percentuale

variabile tra il 4 e il 13% esiste un coinvolgimento della mammella controlaterale fin dalla diagnosi¹³³.

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 Hodgkin¹³³. Sono stati, inoltre, descritti casi di linfoma anaplastico a grandi cellule in portatrici di protesi mammarie^{135,136,137}; per tale motivo è stato recentemente consigliato dal Ministero Italiano della Salute un accurato monitoraggio dei nuovi casi¹³⁸.

La diagnosi differenziale tra PBL e carcinoma mammario non è facile dal momento che entrambi si presentano clinicamente come una massa palpabile non dolente: 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)^{133,139}.

La stadiazione, fondamentale per escludere la presenza di localizzazioni in altre sedi e che la lesione mammaria possa essere espressione locale di una malattia sistemica iniziata altrove¹³³, si basa sui criteri di Ann Arbor e prevede: mammografia, ecografia, PET, risonanza magnetica, biopsia osteo-midollare.

I fattori individuati quali indice di prognosi negativa sono la stadiazione Ann Arbor >IE, un IPI (*Indice Prognostico Internazionale*) > 2, elevati livelli sierici di LDH, coinvolgimento bilaterale e dimensioni tumorali >4-5 cm (massa bulky)¹³³.

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 terapeutici¹³³. Il trattamento principale è costituito dalla radioterapia e dalla terapia sistemica, che prevede schemi terapeutici a base di antracicline e rituximab¹³³.

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; tuttavia i dati a riguardo sono controversi¹³³.

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 nelle forme indolenti¹⁴⁰. Il volume da irradiare è costituito da tutta la ghiandola mammaria, ma alcuni esperti propongono l'irradiazione parziale in casi selezionati, quando l'obiettivo di

ridurre la morbilità non espone a maggior rischio di recidive marginali¹⁴¹. 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 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^{140,142}.

Bibliografia

- Lahat G, Lev D, Garstenhaber F, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1045-1051.
- 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.
- Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *Oncologist*. 2012 Mar; 17(3): 405-418.
- 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.
- 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.
- 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.
- AJCC cancer staging manual. Soft tissue sarcoma. Available at <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>
- 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
- Yin M, Mackley HB, Drabick JJ, et al. Primary female breast sarcoma: clinicopathological features, treatment and prognosis. *Sci Rep*. 2016 Aug 11;6:31497.
- Nizri E, Merimsky O, Lahat G. Optimal management of sarcomas of the breast: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14:705-710.
- Spitaleri GL, Toesca A, Botteri E, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Critical review in oncol/hematol* 2013, 88: 427-436.
- Krigs G, Bean GR, Chen YY. Fibroepithelial lesions; the WHO spectrum. *Seminars Diagn Pathol* 2017, 34: 438-452.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, Chen K. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 May;26(5):1263-1275.
- 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.
- Tan BY, Acs G, Apple Sk, et al: Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016 Jan 68 (1) 5-21.
- 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.
- Shaaban M, Barthelmes L. Benign phyllodes tumours of the breast: (Over) treatment of margins - A literature review. *Eur J Surgical Oncol*, 2017 Jul;43(7):1186-1190.
- Kim YJ, Kim K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: An analysis of SEER data. *Breast* 2017 Apr (32):26-32.
- Lahat G, Lev D, Garstenhaber F, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1045-1051.
- Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN, et al. Breast angiosarcoma that is not related to radiation. *Surg Today*. 2011 Feb;41(2):163-8.
- Scow JS, Reynolds CA, Degnim AC, et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol* 2010; 101:401-407.
- 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.
- Hui A, Henderson M, Speakman D, et al. Angiosarcoma of the breast: a difficult surgical challenge. *The Breast* 2012; 21: 584-589.
- 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.
- 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.
- Abdou Y, Elkhanany A, Attwood K, Ji W, Takabe K, Opyrchal M. Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Dec;178(3):523-533.
- 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.
- 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.
- Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1434-43.

34. 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.
35. 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*. 2018 Feb 1;29(2):405–417.
36. 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.
37. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595–604.
38. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, Elias AD, Baskin-Bey ES, Cardoso F. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):37–48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9.
39. 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.
40. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, Jahn M, Costa SD. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(2):465–70. doi: 10.1007/s10549-012-2355-3.
41. 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–
42. Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano MS, et al. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 451–457.
43. 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.
44. 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*. 2018 Apr;168(2):501–511.
45. Qin J, White MC, Sabatino SA, et al. Mammography use among women aged 18-39 years in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(3):687–693.
46. 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.
47. Neal JC, Saith S, Khong-McBride C, Kalantari BN, Ho A, Ariazand V, Ozao-Choy J, Dauphine C. Does diagnostic mammography need to be a routine component of the initial evaluation of a breast symptom in women 30-39 years of age? *Breast J*. 2021 Feb 12.
48. 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.
49. Karimi Z, Phillips J, Slanetz P, Lotfi P, Dialani V, Karimova J, Mehta T. Factors Associated With Background Parenchymal Enhancement on Contrast-Enhanced Mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Feb;216(2):340–348.
50. Aribal E, Asadov R, Ramazan A, et al. Multiparametric breast MRI with 3T: Effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and 1H single voxel spectroscopy in differentiation of Breast tumors. *Eur J Radiol*. 2016 May; 85(5):979–86.
51. Gao Y, Reig B, Heacock L, Bennett DL, Heller SL, Moy L. Magnetic Resonance Imaging in Screening of Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2021 Jan;59(1):85–98.
52. 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.
53. 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
54. 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 Feb;46(2):105–111.
55. Chelmos D, Pearlman MD, Young A, Bozzuto L, Dayaratna S, Jeudy M, Kremer ME, Scott DM, O'Hara JS. Executive Summary of the Early-Onset Breast Cancer Evidence Review Conference. *Obstet Gynecol*. 2020 Jun;135(6):1457–1478.
56. 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.
57. Teoh V, Tasoulis MK, Gui G. Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women with Unilateral Breast Cancer Who Are Genetic Carriers, Have a Strong Family History or Are just Young at Presentation. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 6;12(1):140.
58. Billena C, Wilgucki M, Flynn J, Modlin L, Tadros A, Razavi P, Braunstein LZ, Gillespie E, Cahlon O,

- McCormick B, Zhang Z, Morrow M, Powell S, Khan AJ. 10-year breast cancer outcomes in women ≤ 35 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020.
59. 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.
 60. 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.
 61. Meattini I, Lambertini M, Desideri I, De Caluwé A, Kaidar-Person O, Livi L. Radiation therapy for young women with early breast cancer: Current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019.
 62. 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
 63. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, et al. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18; 7.
 64. 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.
 65. Montero A, Ciérvide R, García-Aranda M, Rubio C. Postmastectomy radiation therapy in early breast cancer: Utility or futility? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Mar;147:102887.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Deluche E, Pierga JY. Chimiothérapie et femme jeune dans le cancer du sein : quelle prise en charge ? (Chemotherapy and young women in breast cancer: what management?). *Bull Cancer*. 2019 Dec;106(12S1):S19-S23.
 70. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C, Saz-Parkinson Z, Quinn C, Langendam M, McGarrigle H, Warman S, Rigau D, Alonso-Coello P, Broeders M, Graewingholt A, Posso M, Duffy S, Schünemann HJ; ECIBC Contributor Group. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer*. 2021.
 71. 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.
 72. Petrakis IE, Paraskakis S. Breast cancer in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Mar- Apr;50(2):179–84.
 73. <https://www.sigg.it/news-geriatria/quando-si-diventano-anziani>.
 74. <http://siog.org/content/defining-elderly>.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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.
 78. 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.
 79. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21: 26–34.
 80. Frebault J, Bergom C, Kong AL. Surgery in the Older Patient with Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019 Jun 25;21(8):69.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Sammons S, Sedrak MS, Kimmick GG. The Evolving Complexity of Treating Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer: Special Considerations in Older Breast Cancer Patients-Part I: Early-Stage Disease. *Drugs Aging*. 2020 May;37(5):331–348.
 85. Hill A, Gutierrez E, Liu J, Sammons S, Kimmick G, Sedrak MS. The Evolving Complexity of Treating Hormone

- Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Negative Breast Cancer: Special Considerations in Older Breast Cancer Patients-Part II: Metastatic Disease. *Drugs Aging*. 2020 May;37(5):349–358.
86. 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.
 87. 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.
 88. Arenas M, Seleck U, Kaidar-Person O, Perrucci E, Montero Luis A, Boersma L, et al. The 2018 assisi think tank meeting on breast cancer: International expert panel white paper. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Jul;151:102967.
 89. 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.
 90. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, 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.
 91. Chesney TR, Yin JX, Rajaei 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.
 92. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4141–9.
 93. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963–70.
 94. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. 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.
 95. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, Gray R, McConkey CC, Sutcliffe R, et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):401–8.
 96. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1;68(2):334–40.
 97. Tinterri C, Gatzemeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, et al. Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: a prospective randomised multicentre trial. *Breast*. 2009 Dec;18(6):373–7.
 98. Tinterri C, Gatzemeier W, Costa A, Gentilini MA, Zanini V, Regolo L, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55–75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):408–15.
 99. Killander F, Karlsson P, Anderson H, Mattsson J, Holmberg E, Lundstedt D, et al. No breast cancer subgroup can be spared postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery. Fifteen-year results from the Swedish Breast Cancer Group randomised trial, SweBCG 91 RT. *Eur J Cancer*. 2016 Nov;67:57–65.
 100. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2294–302.
 101. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541–1557.
 102. Franco P, De Rose F, De Santis MC, Pasinetti N, Lancellotta V, Meduri B, et al.; Clinical Oncology Breast Cancer Group (COBCG) Investigators. Omission of postoperative radiation after breast conserving surgery: A progressive paradigm shift towards precision medicine. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 Feb 8;21:112–119.
 103. Owusu C, Berger NA. Comprehensive geriatric assessment in the older cancer patient: coming of age in clinical cancer care. *Clin Pract (Lond)*. 2014;11(6):749–762.
 104. Rostoft S, van den Bos F, Pedersen R, Hamaker ME. Shared decision-making in older patients with cancer - What does the patient want? *J Geriatr Oncol*. 2020 Aug 21;S1879-4068(20)30400-8.
 105. Amparo R.S., Sanchez Martinez M.C. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:55–58.

106. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I, Lambe M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study. *Cancer*. 2015;121:2072–7.
107. 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.
108. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Malignancies in Pregnancy, Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379: 570–579.
109. Lambertini M, Kroman N, Ameye 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.
110. Korakiti AM, Moutafi M, Zografos E, Dimopoulos MA, Zagouri F. The Genomic Profile of Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol*. 2020 Sep 11;10:1773.
111. 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.
112. Keyser EA, Staat M, Fausett M, et al. Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(2):94–99.
113. Allouch S, Gupta I, Malik S, Al Farsi HF, Vranic S, Al Moustafa AE. Breast Cancer During Pregnancy: A Marked Propensity to Triple-Negative Phenotype. *Front Oncol*. 2020 Dec 23;10:580345.
114. 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.
115. Langer AK. Breast Imaging in Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:17–25.
116. 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*, 2016Apr;101(4):1364–71.
117. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol*.2011;54:591–601.
118. 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.
119. 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.
120. Amouzegar Hashemi F. Radiotherapy in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:125–127.
121. Kasum M, Beketić-Orešković L, Peddi PF. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol*. 2014 Feb;173:13–8.
122. Taffurelli M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *Reviews in Health Care* 2011; 2(2): 101–112.
123. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, Cosso M, Fregatti P, Del Mastro L, Lambertini M. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 3;12(12):3616.
124. Mazzola R, Corradini S, Eidemüller M, Figlia V, Fiorentino A, Gaj-Levra N, Nicosia L, Ricchetti F, Rigo M, Musola M, Ceccaroni M, Gori S, Magrini SM, Alongi F. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Apr;136:13–19.
125. Tehrani OS. Systemic Treatments in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:115–124.
126. Marklund A, Lundberg FE, Eloranta S, Hedayati E, Pettersson K, Rodriguez-Wallberg KA. Reproductive Outcomes After Breast Cancer in Women With vs Without Fertility Preservation. *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):86–91.
127. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Feb;18(1):e79–e88.
128. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1664–1678.
129. Dinas KD. Impact of Breast Cancer Treatment on Fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:175–179.
130. Nicholson BT, Bhatti RM, Glassman L. Extranodal Lymphoma of the Breast. *Radiol Clin NorthAm*. 2016 Jul;54(4):711–26.
131. Wiesman C, Lao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972;29:233–241.
132. Huger JC, Jackson FI, Hanson J, Poppema S. Primary breast lymphoma. An immunohistologic study of 20 new cases. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2602v11.
133. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014Sep;40(8):900–8.
134. Thomas A, Link BK, Altekruse S, Romitti PA, Schroeder MC. Primary Breast Lymphoma in the United States: 1975-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Jun 1;109(6).
135. 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.
136. 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 Mar 1;4(3):335–341.
137. Alotaibi S, Hamadani M, Al-Mansour M, Aljurf M. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Dec 13;S2152-2650(20)30672-8.
138. 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.
139. 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.
140. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis,

- clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2236–44.
141. 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.
142. 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 TOSSICITÀ ACUTA E TARDIVA

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 manifestare¹. 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 follow-up specialistico fossero condotti in ambulatori integrati o, almeno, concordati in ambito multidisciplinare. Dai recenti dati di letteratura si deduce che una corretta anamnesi associata alla visita clinica periodica è una pratica importante per rilevare una eventuale recidiva loco-regionale o l'insorgenza di un secondo tumore ipsi o controlaterale (dal 15 al 46% dei casi) anche in pazienti che si dichiarano asintomatiche¹⁻³. La diagnosi precoce di una recidiva loco-regionale infatti impatta sulla sopravvivenza, anche se comunque nel tempo circa il 20% delle pazienti con recidiva locale e circa il 40% di quelle con recidiva linfonodale potrà sviluppare metastasi a distanza⁴⁻⁶, in rapporto alle caratteristiche biopatologiche e fenotipiche della neoplasia⁶. Sarebbe 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 prolungamento della sopravvivenza e/o di guarigione⁷. Tale

atteggiamento diagnostico, pur non essendo supportato da studi con elevati livelli di evidenza clinica, potrebbe rivelarsi vantaggioso in termini di sopravvivenza delle pazienti. Le Linee Guida ASCO³ suggeriscono che, se una paziente con tumore mammario in fase precoce desidera proseguire il follow-up presso il proprio medico di medicina generale, entrambi devono essere informati in merito al più appropriato programma di follow-up.

3.4.1.2 Indicazioni ad Esami Strumentali. Secondo quanto indicato dalle più recenti linee guida delle Società Oncologiche^{2-5,7,8} 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
- B) l'esecuzione della mammografia è raccomandata annualmente dopo la terapia conservativa, nelle linee guida delle maggiori Società Oncologiche.

Il primo controllo mammografico è consigliato dopo almeno 6 mesi dal termine del trattamento radiante, successivamente ogni dodici mesi^{3,5,8}. 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 postchirurgiche e post-radioterapia diminuiscono la sensibilità e specificità dell'esame rispetto alla popolazione standard di screening⁹. 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^{2,5,7,10}. L'ACR suggerisce l'ecografia come integrazione diagnostica nelle donne con rischio intermedio-alto e con seni di struttura densa¹¹. L'ecografia può essere tenuta in considerazione nel carcinoma lobulare invasivo⁴.

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^{4,12,13}.

La RM presenta un'alta specificità ed accuratezza nel differenziare la cicatrice post-operatoria dalla recidiva^{9,12-14}, ma la sua indicazione è limitata ai casi nei quali non si vorrebbe effettuare il prelievo con ago¹⁵; 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 protesiche¹⁵. La RM mammaria riveste inoltre un ruolo fondamentale del follow-up delle pazienti con protesi sia estetiche sia post-mastectomia: in questi casi l'esame clinico e la sintomatologia dolorosa riferita dalla paziente, il tempo trascorso dall'impianto e i cambiamenti della forma del seno sono i fattori predittivi per l'evidenziarsi di

alterazioni della risonanza magnetica¹⁶. Tra le metodiche diagnostiche la tomosintesi digitale del seno (DBT), ormai ampiamente diffusa, 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 pazienti¹⁷.

Non si hanno a disposizione dati con riferimento all'età e al momento in cui si deve sospendere il controllo mammografico⁷; 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 anni¹². Comunque i dati disponibili suggeriscono di proseguire l'imaging di sorveglianza mammaria in tutte le pazienti con ragionevole aspettativa di vita, poiché l'uso della mammografia si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di mortalità anche nelle donne anziane⁷.

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^{18,19}. Sempre le linee guida internazionali e nazionali non raccomandano l'esecuzione periodica di esami radiologici strumentali quali la radiografia del torace, la scintigrafia ossea, la TC total body, eccetto che in presenza di segni clinici e/o sospetto di ripresa di malattia, al fine di evitare l'inopportuna esposizione a radiazioni ionizzanti alle pazienti asintomatiche.

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 mammella².

Nelle pazienti sottoposte ad ormonoterapia è indicata l'esecuzione di un periodico profilo lipidico per gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati; le più recenti LG AIOM 2020 raccomandano inoltre di valutare l'utilizzo di difosfonati/denosumab dall'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi per pazienti in menopausa e dall'inizio dell'amenorrea indotta da chemioterapia o da GnRH⁷. Per

le pazienti che assumono tamoxifene viene consigliata annualmente una visita ginecologica con ecografia pelvica transvaginale (livello di evidenza SIGN 2++)⁷. Invece per le pazienti che assumono inibitori delle aromatasi (soprattutto nelle pazienti che non hanno effettuato terapia antiassorbitiva ossea upfront) è raccomandata periodicamente una mineralometria ossea computerizzata (MOC) globale e segmentaria⁵.

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 patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2 non hanno variazioni nel controllo annuale di follow-up, se non l'utilizzo periodico della RM mammaria con mezzo di contrasto, dato il rischio notevolmente aumentato di sviluppare un secondo tumore ipsi o contro-laterale²⁰. In queste pazienti è inoltre indicata una stretta sorveglianza ginecologica in rapporto all'aumentato rischio di incidenza del carcinoma ovarico e la valutazione di interventi chirurgici profilattici⁷.

3.4.1.5 Raccomandazioni e Stili di Vita. Durante i periodici controlli clinici, lo specialista deve valutare i sintomi o segni relativi ad ansia e depressione nelle pazienti a rischio psicologico ed eventualmente avviarle a percorsi di sostegno^{21,22}. 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 e degli alcoolici, dieta congrua, attività fisica) per ridurre il rischio di recidiva oncologica²². Gli effetti dello yoga sono stati dimostrati efficaci su QoL, ansia, depressione, disturbi del sonno, affaticamento e sintomi gastrointestinali. L'effetto della medicina alternativa complementare è stato dimostrato agire positivamente su nausea, dolore, affaticamento, rabbia e ansia. Tra i trattamenti per il linfedema, sono stati osservati effetti positivi con l'allenamento di resistenza sulla riduzione del volume del braccio e sulla forza muscolare e al contempo gli interventi psicosociali come la terapia cognitivo comportamentale hanno avuto effetti positivi su QoL, ansia, depressione e disturbi dell'umore. Dovrebbero perciò essere fornite maggiori informazioni e migliori servizi di riabilitazione per aiutare i pazienti con neoplasia mammaria ad accedere ai programmi di riabilitazione^{23,24}.

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^{25,26}. 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. Gli effetti collaterali associati al trattamento radiante della mammella possono manifestarsi precocemente o tardivamente anche per il progressivo aumento della sopravvivenza, ma solitamente, nella quasi totalità delle pazienti, il trattamento radiante della regione mammaria associato o meno a quello delle stazioni linfonodali, è ben tollerato. Alcune tossicità, soprattutto tardive e croniche, possono compromettere l'efficacia clinica delle terapie influenzando la sopravvivenza e la qualità di vita, indipendentemente dalla prognosi oncologica²⁷. 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. Altrettanto 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 raccomandato l'utilizzo scale di valutazione condivise per la rilevazione dell'eventuale insorgenza di effetti collaterali acuti e tardivi²⁷.

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 paziente²⁷.

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 soggetto²⁸. 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 esofagea²⁹ 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.

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 preesistenti al trattamento radiante possono amplificare gli effetti collaterali²⁷.

Fattori legati alla paziente, 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 possono influire sulla comparsa di effetti collaterali²⁷.

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 tardivo³⁰. 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 teleangectasie³¹. Sebbene gli studi di radiogenomica su modelli predittivi 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-attinica³². Altre metanalisi hanno invece evidenziato l'associazione tra polimorfismi di questi geni e la maggiore radiosensibilità tissutale associata anche ad una possibile maggiore incidenza di tumore mammario in particolare nella popolazione caucasica³²⁻³⁵.

Tra gli effetti collaterali tardivi, è stato riscontrato in passato un aumento della patologia cardiaca in pazienti con neoplasia della mammella sinistra sottoposte a trattamento radiante^{36,37} soprattutto in quelle trattate con antracicline e/o Trastuzumab e una maggiore incidenza di fibrosi polmonare in quelle trattate con taxani³⁸.

Tra le raccomandazioni per evitare la cardiotoxicità l'ESMO pone l'attenzione al volume di cuore irradiato, alla dose per frazione, 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 residua³⁹.

L'ASCO ha pubblicato una linea guida sulla prevenzione e monitoraggio della cardiotoxicità, definendo i gruppi di

pazienti ad alto rischio di sviluppare alterazioni cardiologiche⁴⁰. Tutti i soggetti asintomatici dovrebbero essere sottoposti comunque ad ecocardiogramma fra 6 e 12 mesi dal termine del trattamento⁴¹. Anche le pazienti in ormonoterapia, sia con tamoxifene sia con inibitori dell'aromatasi, soprattutto se anche diabetiche, possono essere esposte ad un maggior rischio cardiovascolare a causa della possibile alterazione del metabolismo lipidico^{2,42}.

3.4.2.1 Reazioni Cutanee Mammarie

3.4.2.1 (a) Aspetti Generali, Fattori di rischio e Trattamento

Le reazioni cutanee mammarie rappresentano la tossicità più frequentemente osservata in corso di trattamento ed al successivo follow-up⁴³. La dermatite da radiazioni è stata studiata per decenni e sono stati proposti molti approcci per limitarne l'incidenza e la gravità.

La dermatite acuta, 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^{27,43}. La reazione acuta più frequentemente osservata è la comparsa di eritema cutaneo, a volte associato a prurito^{43,44}. L'eritema può essere accompagnato da edema del tessuto mammario, generalmente più evidente se la mammella è voluminosa, ed eventualmente da dolore^{43,44}. La disepitelizzazione, secca o umida, a livello del solco sottomammario, della regione ascellare e talora anche della regione sterno-clavare nelle pazienti sottoposte a terapia sui drenaggi linfonodali, può comparire nella fase finale del trattamento e comunque dopo una dose superiore a 30 Gy^{27,43,44}.

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 prevalentemente associato ad imbibizione edematosa della cute e del tessuto mammario⁴⁵. Nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità, facilitato dal linfodrenaggio manuale.

In fase tardiva si possono osservare secchezza e ipersensibilità cutanea, iperpigmentazione della cute irradiata e comparsa di teleangectasie distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio, riduzione della elasticità, fibrosi mammaria e indurimento dei tessuti, perdita di volume mammario, retrazione a livello del letto tumorale e stasi linfatica cronica^{45,46}.

Tali alterazioni possono peggiorare nel tempo e produrre modifiche della simmetria e dell'aspetto della mammella; molto raramente, se di grado marcato, possono condizionare negativamente il risultato cosmetico e determinare in detrimento della qualità di vita delle pazienti²⁷.

I fattori di rischio predisponenti all'insorgenza degli effetti cutanei acuti possono essere legati sia alla paziente (dimensione del seno, elevato BMI, età avanzata, co-morbidità e stili di vita) sia ai trattamenti, come tecnica⁴⁵, dosi⁴⁷, volumi⁴⁸⁻⁵⁰ e frazionamenti impiegati⁵¹⁻⁵⁵. Varie tecniche di radioterapia, come la radioterapia con modulazione di intensità, la radioterapia ipofrazionata, l'irradiazione parziale accelerata del seno, il boost integrato simultaneo e il posizionamento prono hanno dimostrato una diminuzione dei tassi di dermatite da radiazioni^{27,56,57}.

L'incidenza di tossicità acuta risulta altresì correlata, oltre che con i parametri dosimetrici del trattamento relativi alla distribuzione di dose e al volume irradiato, anche al trattamento farmacologico effettuato²⁷. In particolare la precedente terapia con antracicline e taxani risulta associata con lo sviluppo di tossicità acuta e tardiva²⁷ e pertanto ne è sconsigliata la somministrazione concomitante con il trattamento radiante. Al contrario la somministrazione concomitante della terapia ormonale e della chemioterapia secondo protocollo CMF non sembrerebbe associata allo sviluppo di tossicità²⁷.

Per quanto riguarda la tossicità tardiva, 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^{58,59}, sebbene una recente metanalisi⁴⁸ non concordi con 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^{43,60}.

L'eritema mammario acuto 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^{43,44}. 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^{43,44,61}. 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 locali⁶².

3.4.2.1 (b) Cosmesi e Qualità di Vita

La comparsa di effetti tardivi, in particolare la riduzione di volume della mammella e la fibrosi⁴⁶ determinano la qualità del risultato cosmetico e possono pertanto influire sulla qualità di vita^{27,63}. 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 peggior risultato cosmetico e fibrosi sottocutanea²⁷. Controverso è invece l'effetto della terapia ormonale, che tuttavia nella pratica clinica viene generalmente effettuata in modalità concomitante al trattamento radiante⁶⁴. 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*⁶⁵. L'influsso negativo del boost sul risultato cosmetico potrebbe essere legato anche all'impiego di schemi ipofrazionati⁶⁶, mentre la modalità temporale di somministrazione del boost, concomitante o sequenziale, non sembra influire sul risultato⁶⁷. 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 e Fattori di rischio

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)⁷⁰. 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 ed è sostenuta dalla proliferazione dei fibroblasti, con conseguente accumulo di collagene e perdita della normale architettura polmonare. Tra questi due tipi di reazioni esiste una fase essudativa intermedia dovuta a una incompleta risoluzione della polmonite acuta⁷¹. La frequenza riportata di RP è molto variabile in rapporto alle modalità di simulazione, alle schedule di trattamento (dose totale e dose per frazione, volumi irradiati), al tipo di radiazione impiegata (elettroni o fotoni) ed alle varie scale valutazione⁷¹. Una metanalisi 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%⁷². La probabilità che una RP clinicamente significativa si manifesti nelle donne trattate con moderne tecniche di RT è dell'1-10%⁷³⁻⁷⁵.

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. Già dagli anni '90 in poi è stata documentata una probabilità di polmonite attinica, con una incidenza variabile fra 8% e 14% in caso di chemioterapia concomitante vs poco più dell'1% in caso di chemioterapia sequenziale⁷⁶⁻⁷⁷. Solo sporadicamente è stata riportata una aumentata incidenza di RP in caso di assunzione di tamoxifene in concomitanza con la RT, in epoca di tecniche di trattamento ormai desuete⁷⁸. L'implementazione delle moderne tecniche di trattamento, grazie alla riduzione del volume polmonare irradiato e alla possibilità di quantificare la dose ricevuta dall'organo, ha permesso di ridurre significativamente il rischio di questo effetto collaterale^{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. L'EORTC ha riportato che l'incidenza di RP aumenta fino al 4% rispetto all'1.3% quando vengono inclusi nel campo di trattamento i linfonodi mammari interni e viene effettuato un trattamento combinato fotoni-elettroni⁸¹. Analogamente, lo studio di Choi⁸⁸ 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 (b) Tossicità Polmonare Acuta e Tardiva

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 febbre, 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.

La RP può essere valutata in molti modi; la scala maggiormente impiegata è quella Common Toxicity Criteria

for Adverse Events. Solo la polmonite sintomatica di grado ≥ 2 è considerata clinicamente significativa e pertanto necessita di trattamento²⁶.

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 pleurica, fibrosi)^{82,83}. 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^{84,85}.

3.4.2.2 (c) *Trattamento della Tossicità Polmonare*

Il trattamento è necessario solo per le pazienti sintomatiche e si basa sulla 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 ridotto 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 troppo precoce della dose di steroide può determinarne una riacutizzazione. 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 inalatori⁸⁶. Sebbene i glucocorticoidi siano efficaci nella fase essudativa acuta del danno, essi hanno un vantaggio minimo in fase tardiva, dopo che la fibrosi si è sviluppata⁸⁷⁻⁸⁸. Il recupero della funzionalità polmonare delle pazienti con RP adeguatamente trattate può avvenire fino a 18 mesi dopo l'insorgenza la RT; successivamente il recupero ulteriore è generalmente raro⁸⁹. Lo sviluppo della fibrosi polmonare sembra essere correlato allo sviluppo di RP moderata (grado 2-3)⁹⁰.

3.4.2.3 *Tossicità Cardiaca*

3.4.2.3 (a) *Aspetti generali e Fattori di rischio*

Sebbene la RT giochi un ruolo innegabile nella sopravvivenza della BC, studi precedenti condotti con tecniche obsolete di RT non cardioprotettive hanno dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare dopo BC-RT senza una soglia di dose di radiazioni sicura, specialmente in pazienti con comorbilità preesistenti o in coloro che ricevono trattamenti sistemici concomitanti o sequenziali. Fortunatamente, gli attuali progressi tecnologici e clinici consentono di ridurre il rischio personalizzando il trattamento, non solo per ogni caratteristica anatomica ma anche per ciascun rischio clinico e la cardio-oncologia è

stata proposta come una nuova strategia per aiutare a prevenire eventi avversi cardiovascolari. Dobbiamo tenere a mente che la prima causa di mortalità associato al cancro è il cancro stesso e la collaborazione multidisciplinare tra professionisti, così come l'educazione dei pazienti ad uno stile di vita sano, gioca un ruolo essenziale nel minimizzando la potenziale morbilità e mortalità derivante dai trattamenti⁹¹.

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 dei trattamenti per patologia mammaria, l'incidenza della tossicità cardiaca correlata alla RT (*Radiation-Related Heart Disease* – RRHD) si manifesta a lungo termine⁹² 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 RRHD⁹³. Oltre alla riduzione significativa dell'incidenza, si è modificata la tipologia degli eventi, nelle casistiche più recenti per lo più limitata a fenomeni ischemici acuti⁹⁴⁻⁹⁹. 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 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. In relazione alla più recente introduzione di schedule di trattamento ipofrazionato, vi sono pochi dati dosimetrici definitivi che possano essere utilizzati come riferimenti certi; si consiglia pertanto l'utilizzo di dosi-soglia biologicamente equivalenti a quelle sopra riportate^{91,94-100}.

Il rischio di sviluppare fenomeni di cardiotoxicità è influenzato da alcune condizioni pre-esistenti (età, familiarità, fumo, stile di vita, sovrappeso), concomitanti (preesistente patologia cardiaca, ipertensione) o specifiche del trattamento¹⁰¹⁻¹⁰². La terapia sistemica con antracicline, taxani, ciclofosfamide e fluorouracile, associata al trattamento radiante, può incrementare il rischio di insorgenza. La tossicità cardiaca è anche 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'assunzione di terapia ormonale, interferendo con i processi coagulativi o con il metabolismo lipidico può collegarsi indirettamente a maggiore rischio di ischemia cardiaca. dal punto di vista più strettamente radioterapico, il volume (mammella o parete toracica sinistra \pm stazioni della catena mammaria interna) e la tecnica utilizzata possono incrementare il rischio cardiaco¹⁰². Per ulteriori approfondimenti si rimanda al capitolo V "Appendice di Contornamento".

L'introduzione delle innovazioni tecnologiche e le interazioni 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 minime¹⁰³. 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)¹⁰³⁻¹⁰⁵. Dati più recenti, ma parziali, pongono l'attenzione sulla relazione non lineare tra dose media e dose ricevuta dalle coronarie, in particolare dalla discendente anteriore sinistra e suggeriscono preferenzialmente la limitazione della dose a tale struttura¹⁰⁶.

3.4.2.3 (b) Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco

Una precoce e accurata rilevazione del danno cardiaco appare cruciale al fine di poter beneficiare di precoci misure terapeutiche.

Il 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 toracico¹⁰⁷. In caso di sintomatologia o riscontro di anomalie subcliniche, saranno effettuati approfondimenti specifici di livello superiore.

L'ecocardiografia è il metodo standard per la valutazione della funzione cardiaca. Con l'associazione del doppler, è possibile valutare la velocità del flusso sanguigno¹⁰⁷, 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 occulte¹⁰⁷.

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.¹⁰⁸

La Troponina I è un biomarker altamente specifico e sensibile. Questo marcatore può essere uno strumento di screening potenzialmente utile nei pazienti chemioterapici, soprattutto con antraciclina, ma i dati riguardanti il suo valore clinico sono ancora limitati¹⁰⁷.

La Risonanza magnetica cardiaca sembra essere un indice affidabile per la valutazione del flusso ematico regionale, dello stato metabolico e della funzione contrattile del muscolo cardiaco¹⁰⁷.

3.4.2.3 (c) Trattamento della cardiotoxicità

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.

È possibile identificare ed utilizzare più tecniche di protezione e/o prevenzione della cardiotoxicità 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^{91,99}. Non è definibile, al momento, un 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'inspirazione (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)¹⁰⁹⁻¹¹¹. 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 omolaterale¹¹²⁻¹¹³. I dati disponibili sui benefici del DIBH per le pazienti con cancro della mammella sinistra consentono di affermare che è possibile ridurre il rischio di malattie cardiache del 13,6% e degli eventi coronarici maggiori del 25,2%¹¹⁴⁻¹¹⁵.

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 al polmone^{116,117}. Uno dei vantaggi proposti dalla tecnica prona è la limitazione del movimento intra-frazione, dovuta alla riduzione dell'escursione respiratoria che si traduce in un identico controllo di malattia a lungo termine ma con minore tossicità per le pazienti con le suddette caratteristiche. Gli studi randomizzati di confronto

tra la posizione prona verso quella supina. dimostrano netta riduzione della dose al polmone in posizione prona, ma una riproducibilità inferiore, sebbene la copertura dosimetrica del volume target (PTV) sia 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 prona¹¹⁸⁻¹¹⁹.

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 globale¹¹⁹⁻¹²⁰. 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)¹²¹. Inoltre la IMRT può ridurre ulteriormente la dose a cuore e polmoni se associata ad altre tecniche di risparmio della tossicità¹²². Tuttavia, i risultati a lungo termine documentano che la IMRT è utile solo in pazienti selezionate poiché 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, i protoni si sono dimostrati in grado di ottenere una copertura omogenea del target senza l'esposizione degli organi circostanti a basse dosi di radiazione¹²³. La PBT ha un eccellente potenziale di minimizzare il rischio di eventi cardiaci, mantenendo la dose media del cuore ≤ 1 Gy. Da un punto di vista dosimetrico, offre una ottimale 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 trattamento¹²⁴. Tuttavia, per fornire conclusioni più solide, sarebbero necessari studi randomizzati di impiego dei protoni verso i fotoni¹²⁵. Attualmente, alla luce dei limitati dati disponibili e dei costi elevati associati al trattamento, la terapia con protoni delle neoplasie della mammella ai fini di una 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 delle pazienti¹²⁶⁻¹²⁷. Può manifestarsi in circa il 20-30% delle pazienti lungo sopravvivenza¹²⁸, ma spesso questi dati sono 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 linfadenectomia¹²⁹. L'incidenza di linfedema dopo biopsia del linfonodo sentinella è dell'1-5%, almeno tre volte inferiore rispetto all'incidenza dopo linfadenectomia ascellare¹²⁹. Rimane elevato il rischio di incidenza da irradiazione dopo dissezione ascellare (aumento di circa 10 volte)¹³⁰. 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 problema¹³¹⁻¹³². In uno stadio precoce questa condizione può essere ancora reversibile, in una fase più avanzata invece si instaura una fibrosi che rende il problema cronico. Il linfedema da RT può insorgere oltre che a carico dell'arto omolaterale anche nella mammella irradiata in tempi molto variabili, da poche settimane ad alcuni anni dopo il termine del trattamento¹²⁹⁻¹³⁰. L'entità del linfedema è sempre in correlazione diretta con il tipo e l'estensione della chirurgia, suggerendo un nesso di causalità diretta tra le due evenienze¹³³⁻¹³⁴.

Lo stimolo infiammatorio cronico legato al sovraccarico del circolo linfatico genera ispessimento fibrotico perilinfatico e perdita di elasticità dei tessuti fino a fenomeni di cheratinizzazione del derma.

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 ormonale¹³⁴.

La linfofasi 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 costituiscono un rischio specifico. È dimostrato un aumentato rischio di linfedema secondario nelle donne obese con BMI oltre 25¹³⁵.

Il volume irradiato correla 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-regionali¹³⁵⁻¹³⁸. 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 anni¹³⁹.

Anche la neuropatia post-attinica dei nervi intercostali può essere considerata tra le cause indirette del linfedema secondario, 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 linfatica¹³⁹⁻¹⁴⁰.

3.4.2.5 (b) Metodiche di diagnostica del linfedema

Non esiste uno standard condiviso per la definizione del linfedema. La diagnosi clinica, metodica non sempre riproducibile ed affidabile, 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 olecranico¹⁴¹. Le linee Guida del National Lymphedema Network¹⁴¹ 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 descrivano posizioni e misure standard per queste procedure.

Le valutazioni strumentali utilizzate sono quelle della diagnostica classica: ecocolordoppler, tomografia computerizzata o risonanza magnetica, linfo-scintigrafia e immunofluorescenza¹⁴².

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.

Le Linee Guida¹⁴³ della Sezione Oncologica dell'*American Physical Therapy Association* chiarendo il ruolo della diagnostica, secondo EBM, nell'inquadramento clinico del linfedema secondario a trattamenti delle neoplasie mammarie identificano le indicazioni relative alla diagnosi e al trattamento¹⁴⁴.

3.4.2.5 (c) Prevenzione del linfedema

La prevenzione del linfedema prevede un programma complesso ed articolato con valutazione clinica del paziente, presa in carico globale e costante nel tempo da parte di una équipe riabilitativa formata dagli specialisti che seguono la paziente nel percorso oncologico (chirurgo, oncologo medico, oncologo radioterapista), dal fisiatra, fisioterapista, infermiere professionale e psicologo¹⁴⁴.

La prevenzione primaria riguarda soprattutto le tecniche chirurgiche (linfadenectomia versus biopsia del linfonodo sentinella). Esiste inoltre la possibilità di eseguire manovre chirurgiche profilattiche come l'anastomosi

venosa-linfatica, da eseguire dopo aver effettuato lo svuotamento ascellare¹⁴⁵.

Sono molte le raccomandazioni EBM riguardanti in particolare gli interventi precoci di riabilitazione funzionale¹⁴⁶. Alcuni studi randomizzati e controllati riguardanti interventi specifici per la prevenzione del linfedema¹⁴⁷ dimostrano l'utilità di avviare già dal giorno prima dell'intervento, esercizi di mobilizzazione del braccio e dell'articolazione scapolo-omeroale e di semplice drenaggio linfatico manuale con finalità preventive da proseguire poi anche dopo l'intervento. Anche il mantenimento di regolari controlli di follow-up congiunto a quello oncologico di base, contribuisce alla prevenzione.

3.4.2.5 (d) Terapia del linfedema

Un intervento tempestivo, con una diagnosi precisa e precoce ed un adeguato trattamento fisioterapico possono evitare le complicanze irreversibili. Anche il linfedema mammario è una complicanza relativamente comune, ma non c'è un chiaro consenso sulla definizione o sulle opzioni di trattamento, che si sono concentrate sulla terapia linfatica decongestionante, compreso il drenaggio linfatico manuale, l'automassaggio, i reggiseni compressivi o il Kinesio taping¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

In caso di infezioni sovrapposte la terapia elettiva è quella con antibiotici (particolarmente utili quelli attivi sullo *Streptococco beta-emolitico*) e/o corticosteroidi sistemici¹⁵⁰. La terapia riabilitativa può essere combinata alle nuove metodiche di microchirurgia linfatica in un percorso integrato chirurgico e fisioterapico¹⁵¹⁻¹⁵². Analogamente alle altre tossicità, la scala maggiormente impiegata è quella Common Toxicity Criteria for Adverse Events²⁶.

3.4.2.5 (e) Plessopatia brachiale

Il trattamento della regione sovraclaveare con dosi elevate di radioterapia può causare alterazioni al plesso brachiale (plessopatia brachiale post-attinica)¹⁵³⁻¹⁵⁴. 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 incluso¹⁵⁵. Il rischio è maggiore con dosi superiori ai 50 Gy ed in associazione con trattamenti chemioterapici¹⁵⁶⁻¹⁵⁷. Attualmente è una complicanza di rara comparsa grazie alle tecniche innovative di RT ed allo sviluppo del piano dosimetrico in 3D che ha il controllo tridimensionale della dose delle strutture a rischio incluse nell'area di trattamento¹⁵³⁻¹⁵⁴.

Si può presentare 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 per compromissione delle componenti radicolari C5-C6, che si manifestano 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^{156-158,167}.

3.4.2.5 (f) *Alterazioni della spalla*

La disabilità cronica dell'arto superiore è una evenienza comune e spesso sottostimata, relata ai trattamenti¹⁵⁹. 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% in relazione al tipo di chirurgia effettuata ed ai livelli di dose di RT erogati¹⁵⁵.

Dalla pratica clinica emerge la necessità di misurare gli effetti della RT sul dolore del cingolo scapolare, e sulla disabilità che può presentarsi dopo la RT, sia in fase precoce sia tardiva, e, per giungere ad elaborare protocolli preventivi di riabilitazione o trattamento¹⁶⁰⁻¹⁶⁴. L'importanza di un progetto riabilitativo multiprofessionale, avente come scopo il reinserimento della persona nella propria quotidianità, è stata sottolineata nel documento finale della Consensus Conference Dalla pratica del "follow up" alla cultura di "survivorship care", del 2015²².

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 osteoradionecrosi¹⁶⁵⁻¹⁶⁶.

3.4.2.6 (b) *Osteoradionecrosi costale*

L'osteoradionecrosi è un evento raro caratterizzato dalla necrosi ischemica di una o più costole indotta dalle radiazioni con o senza necrosi dei tessuti molli, che viene diagnosticata in seguito a comparsa e persistenza di algia accompagnata 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. Per la terapia è stata proposta la somministrazione di pentoxifillina, vitamina E e ossigenoterapia con camera iperbarica, analogamente a quanto avviene nei casi di osteonecrosi mandibolare¹⁶⁸ e nei casi refrattari ai trattamenti medici un approccio chirurgico con resezione ± ricostruzione della parete toracica¹⁶⁸.

3.4.2.6 (c) *Mielite trasversa post-attinica*

La mielite trasversa post-attinica, complicanza molto rara del trattamento radiante delle stazioni linfonodali sovraclavari, è conseguente ad un danno alla sostanza bianca del midollo spinale (oligodendrociti) e a un danno vascolare dell'endotelio (predominante a basse dosi)¹⁶⁹. 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-irradiazione¹⁷⁶. 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 vasavosorum e nervovosorum¹⁶⁹. 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 (sindrome di Lhermitte): ipostesia, parestesia, scosse elettriche dopo flessione 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 solitamente si utilizzano, terapia anticoagulante, ossigenoterapia con camera iperbarica e riabilitazione con fisiokinesiterapia¹⁷⁰⁻¹⁷².

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 ghiandolari¹⁷³. 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 irradiate¹⁷⁴.

3.4.2.6 (e) *Ipotiroidismo*

Le pazienti lungosopravvivenenti possono avere un aumentato rischio di ipotiroidismo, ma il rischio in base alla modalità di trattamento non è chiaro poiché possono concomitare fattori legati ai trattamenti sistemici e alla radioterapia¹⁷⁵.

L'ipotiroidismo clinico sintomatico o biochimico è solitamente correlato al trattamento delle stazioni linfonodali sovraclavari. 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 ghiandola basale e alla associazione con la chemioterapia^{175,176}.

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 considerato un fattore predittivo¹⁷⁷.

Si raccomanda comunque il riconoscimento della tiroide come organo a rischio (OAR) per ridurre al minimo le dosi di radiazioni e l'esposizione al volume tiroideo¹⁷⁸.

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 neoplasia¹⁷⁹⁻¹⁸⁰. 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 1.2¹⁸¹; 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 radiante¹⁸².

Dosi inferiori a 1 Gy non sono state correlate con eccesso di rischio, ma 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^{182,183}. 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 legato a fattori di rischio di tipo ormonale, genetico, alimentare, mentre è minimo il ruolo della RT¹⁸⁰.

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 protettivo¹⁸⁴⁻¹⁸⁵. Nelle pazienti trattate per neoplasia mammaria si rileva un

modesto eccesso di rischio di tumore polmonare¹⁸⁶⁻¹⁸⁷. 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 fumatrici¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. 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).

L'angiosarcoma è il più comune secondo tumore dopo radioterapia: spesso diagnosticato troppo tardi, con una prognosi severa e un alto tasso di recidiva. Tuttavia, a causa della bassa incidenza di angiosarcoma associata alla radioterapia, il beneficio della radioterapia nel trattamento supera il rischio di sviluppare angiosarcoma¹⁹⁰.

Il rischio di sviluppare sarcomi radioindotti è stato stimato pari a 0,1% a 10 anni; la loro insorgenza è legata alla somministrazione di dosi elevate e, pertanto, si presentano tipicamente all'interno del campo di terapia^{183,191}. Il rischio relativo aumenta già nei primi 5 anni dalla RT e raggiunge il massimo tra 5 e 10 anni¹⁸³. L'angiosarcoma nel campo di irradiazione è raro ma, a differenza di altri sarcomi radioindotti, può manifestarsi anche ad un breve intervallo dalla RT¹⁹²⁻¹⁹⁴. 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 anni¹⁷⁹. 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, sopravvivenza da almeno 5 anni¹⁹⁵.

Nonostante un rischio assoluto relativamente piccolo, il numero crescente di sopravvissuti a lungo termine dopo il cancro al seno giustifica la necessità di normali tecniche di radioterapia con risparmio di tessuto¹⁸⁰.

Il rischio di sviluppare una leucemia mieloide acuta dopo la chemioterapia varia con l'età e il passare degli anni dal trattamento sistemico, soprattutto nelle pazienti trattate con alchilanti e/o antracicline¹⁹⁶⁻¹⁹⁷, ed è più elevato in caso di associazione con la RT¹⁹⁶.

Tabella I. 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: terapia antiassorbitiva ossea densitometria ossea e controllo dei livelli dicolesterolo 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 | |

green: Italic

Tabella II. 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 |
| Mammografia | Annuale dopo i 5 anni dal trattamento primario 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 |
| Densitometria 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 |

Bibliografia

- 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.
- 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; 4(6):611–35.
- 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).
- Cardoso F, Kyriakides F, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1194–1220.
- NCCN Guidelines. Breast cancer Updates. <http://www.nccn.org2020>.
- 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.
- AIOM Linee guida: Neoplasie della mammella 2020.
- AIRO Linee Guida: Neoplasie della mammella. 2013.
- SENONETWORK. Focus On Recidiva Intramammaria Dopo Chirurgia Conservativa. <http://www.senonetwork.it/>
- 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.
- 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.
- 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.
- Belli P, Costantini M, Romani M, et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Jun; 73(3):223v35.
- 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.
- 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
- Oliveira ACP, Maino M, Zanin EM, de Carli L, Duarte DW, Collares MVM. Breast Implants Follow-up: Results of a Cross-Sectional Study on Patients Submitted to MRI Breast Examinations. *Aesthetic Plast Surg*. 2021 Feb;45(1):27–34. doi: 10.1007/s00266-020-01962-1. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32959128.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Consensus Conference Dalla pratica del “follow up” alla cultura di “survivorship care”. Roma, 10–11 Settembre 2015.
- Olsson Möller U, Beck I, Rydén L, Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic

- review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019 May 20;19(1):472. doi: 10.1186/s12885-019-5648-7. PMID: 31109309; PMCID: PMC6528312.
24. Falcicchio C, Di Lallo D, Fabi A, Bonucci A, Perrone M, Pace A, Corti A, Giacomelli L, Pugliese P. Use of rehabilitation pathways in women with breast cancer in the first 12 months of the disease: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2021 Mar 24;21(1):311. doi: 10.1186/s12885-021-07927-0. PMID: 33761916; PMCID: PMC7993006.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. West K, Schneider M, Wright C, et al. Radiation-induced oesophagitis in breast cancer: Factors influencing onset and severity for patients receiving supraclavicular nodal irradiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* . 2020;64:113–119.
 30. 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.
 31. Kerns SL, West CMI, Andreassen CN, et al. Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future Oncology* 2014, 10: 2391–046.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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. 37. Veas H, Bigler R, Bieri S, et al. Assessment of cardiac exposure in left tangential breast irradiation. *Cancer Radiother* 2011; 15:670–674.
 38. Aznar MC, Duane FK, Darby SC, Wang Z, Taylor CW. 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. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.022. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246585; PMCID: PMC5807032.
 39. 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.
 40. 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* 2017; 35:893–911.
 41. 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.
 42. He T, Yang W, Zhang X, Li P, Yang D, Wu Y, Fan Y, Xiang M, Huang Q, Chen J, Zhou R, Lv Q, Chen J. Comparative effectiveness of tamoxifen, toremifene, letrozole, anastrozole, and exemestane on lipid profiles in breast cancer patients: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(2):e18550. doi: 10.1097/MD.00000000000018550.
 43. Yee C, Wang K, Asthana R, Drost L, Lam H, Lee J, Vesprini D, Leung E, DeAngelis C, Chow E. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e825–e840. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.015. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30072193.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, et al. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 18:7.
 49. 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.
 50. 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.
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; 162:409–417.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Liu L, Yang Y, Guo Q, Ren B, Peng Q, Zou L, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiation Oncology.* 2020; 15:17.
 55. Palumbo I, Mariucci C, Falcinelli L, Perrucci E, Lancellotta V, Podlesko AM, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy with or without hypofractionated boost in early stage breast cancer patients: a mono-institutional analysis of skin and subcutaneous toxicity. *Breast Cancer.* 2019;26:290–304.
 56. Lee J, Vesprini D, Leung E, DeAngelis C, Chow E. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer.* 2018 Oct;18(5):e825–e840. doi: 10.1016/j.clbc.2018.06.015. Epub 2018 Jul 4. PMID: 30072193.57. Drost L, Li N, Vesprini D, Sangha A, Lee J, Leung E, Rakovitch E, Yee C, Chow E, Ruschin M. Prospective Study of Breast Radiation Dermatitis. *Clin Breast Cancer.* 2018 Oct;18(5):e789–e795. doi: 10.1016/j.clbc.2018.03.008. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29622382.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Mukesh M, Harris E, Jena R, et al. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiation Oncol* 2012; 104:1–10.
 61. Milam EC, Rangel LK, Pomeranz MK. Dermatologic sequelae of breast cancer: From disease, surgery, and radiation. *Int J Dermatol.* 2021 Apr;60(4):394–406. doi: 10.1111/ijd.15303. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33226140.
 62. Ramseier JY, Ferreira MN, Leventhal JS. Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women with breast cancer. *Int J Womens Dermatol.* 2020 Sep 30;6(5):349–356. doi: 10.1016/j.ijwd.2020.07.015. PMID: 33898697; PMCID: PMC8060663.
 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. Ho AY, Ballangrud A, Li G, Gupta GP, McCormick B, Gewanter R, Gelblum D, Zinovoy M, Mueller B, Mychalczak B, Dutta P, Borofsky K, Parhar P, Reyngold M, Braunstein LZ, Chawla M, Krause K, Freeman N, Siu CT, Cost Z, Arnold BB, Zhang Z, Powell SN. Long-Term Pulmonary Outcomes of a Feasibility Study of Inverse-Planned, Multibeam Intensity Modulated Radiation Therapy in Node-Positive Breast Cancer Patients Receiving Regional Nodal Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Apr 1;103(5):1100–1108. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.045. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30508620; PMCID: PMC6777954
 74. Mainwaring W, GhebreYT, NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury. *Chest* 2019;156:150–162.
 75. Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, Manapov F, Behr J, Rimner A, et al. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol.* 2020; 10:214.
 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, Olivetto 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 YW, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Effects of radiation therapy on the lung: Radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004;24:985–97.
 83. M Valli, S Cima, D Gaudino, R Cartolari, L Deantonio, M Frapolli, D Daniele, G A Pesce, F Martucci, N C Azinwi, D Bosetti, S Presilla, A Richetti Skin and lung toxicity in synchronous bilateral breast cancer treated with volumetric-modulated arc radiotherapy: a mono-institutional experience *Clin Transl Oncol*. 2019 Nov;21(11):1492–1498
 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. Veiga C, Chandy E, Jacob J, Yip N, Szmul A, Landau D, McClelland JR. Investigation of the evolution of radiation-induced lung damage using serial CT imaging and pulmonary function tests. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:89–96. doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.026. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32344262; PMCID: PMC7416106.
 86. Magana E, Crowell RE. Radiation pneumonitis successfully treated with inhaled corticosteroids. *South Med J* 2003;96(5):521–4.
 87. Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, et al. Pulmonary complications of radiation therapy. *Clin Chest Med* 2004;25(1):167–77.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. Díaz-Gavela AA, Figueiras-Graillet L, Luis ÁM, Salas Segura J, Ciérvide R, Del Cerro Peñalver E, Couñago F, Arenas M, López-Fernández T. Breast Radiotherapy-Related Cardiotoxicity. When, How, Why. Risk Prevention and Control Strategies. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 4;13(7):1712. doi: 10.3390/cancers13071712. PMID: 33916644; PMCID: PMC8038596.
 92. 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.
 93. 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.
 94. Cheng Y, Nie X, Ji C, et al. Long-Term Cardiovascular Risk after radiotherapy in Women With Breast Cancer. *JAMA* 2017; 1–13.
 95. Caron J, Nohria A. Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This? *Curr Oncol Rep* 2018;20:61.
 96. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*.2019;195:1–12.
 97. Duma MN, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol*. 2019;195:861–871.
 98. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *ClinicalOncol* 2015; 27:621–629.
 99. 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.
 100. Sung SY, Lee JH, Yang KH, Seo Y, Kang MY. Coronary Event Analysis in Breast Cancer Patients Who Received Breast-Conserving Surgery and Post-Operative Radiotherapy: a Korean Nationwide Cohort Study. *J Breast Cancer*. 2020 Apr 29;23(3):291–302. eCollection 2020 Jun.
 101. Marks L, Constine L, Adams M, et al. Cardiotoxicity of radiation therapy for breast cancer and other malignancies. *UpToDate* 2017.
 102. 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.
 103. 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
 104. Piroth MD, R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:1–12.
 105. Naimi Z, Moujahed R, Z, et al. Cardiac substructures exposure in left-sided breast cancer radiotherapy: Is the mean heart dose a reliable predictor of cardiac toxicity? *Cancer Radiother*. 2021 7;S1278-3218(20)30353-X.
 106. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT Study).

107. 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.
108. 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
109. Lee YH, Chang JS, Lee IJ, et al. The deep inspiration breath hold technique using ABC reduces cardiac doses in patients undergoing left-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J* 2013; 31: 239–46. 13.
110. Mast ME, van Kempen-Hartevelde L, Heijenbrok MW, et al. Left-sided breast cancer radiotherapy with and without breath-hold: does IMRT reduce cardiac dose even further? *Radiat Oncol* 2013; 108: 248–53. 14.
111. 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.
112. Fung E, Hendry J. External beam radiotherapy (EBRT) techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure. *Radiography* 2013; 19: 73–8.
113. 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.
114. 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. *Radiat Oncol*. 2018Jan;126(1):148–154. Review.
115. 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*. 2015Mar; 62(1):66–73. Epub 2015 Jan 7.
116. 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.
117. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozsef G, et al. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012;308:861–3.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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
127. 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
128. 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
129. 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* 2008, 26; 5220–5226.
130. Abouelazayem M, Elkorety M, Monib S. Breast Lymphedema After Conservative Breast Surgery: An Up-to-date Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2020 Dec 4:S1526-8209(20)30326-8. doi: 10.1016/j.clbc.2020.11.017. Epub ahead of print. PMID: 33358602.
131. Omar Allam, Kitae E. Park, Ludmila Chandler, et al. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature. *Gland Surg*. 2020 Apr; 9(2): 596–602.
132. 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.
133. Fenglian L, Qian L, Sanli J, et al. A scoring system for predicting the risk of breast cancer-related lymphedema. *Int J Nurs Sci*. 2020 Jan 10; 7(1): 21–28.
134. Gillespie TG, Hoda E. Sayegh, CL, et al. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. *Gland Surg*. 2018 Aug; 7(4): 379–403.
135. 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 web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*, 2016 May 24 (5): 2047–2057
136. 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
137. Mei R Fu, Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3): 241–247.

138. McCaulley L., Smith J., Diagnosis and treatment of lymphedema in patients with breast cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs* 2014, 18 (5), E97–E102.
139. 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.
140. 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):1950–72
141. National Lymphedema Network Medical Advisory Committee, Position Paper: Screening and Measurement for Early Detection of Breast Cancer Related Lymphedema December 2013.
142. Tretbar L.L., Morgan C.L., Simonian S.J., et al, Lymphedema: Diagnosis and Treatment. Springer, 2007. ISBN 1-846- 28-548–8.
143. 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).
144. Thomas F. O'Donnell, Geneve M. Allison and Mark D. Iafrati. A systematic review of guidelines for lymphedema and the need for contemporary intersocietal guidelines for the management of lymphedema *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2020, Vol 8, number 4.
145. 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.
146. Ays J, Arıkan 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.
147. Lacombe 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.
148. Jonge X, Blackwell R, Koelmeyer LA. Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv*. 2021 Apr;15(2):244–258. doi: 10.1007/s11764-020-00928-1. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803533.
149. Stuijver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 13;(2):CD009765. doi: 10.1002/14651858.CD009765.pub2. PMID: 25677413.
150. Fish ML, Grover R, Schwarz GS. Quality-of-Life Outcomes in Surgical vs Nonsurgical Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2020 Jun 1;155(6):513–519. doi: 10.1001/jamasurg.2020.0230. PMID: 32347903.
151. Park KE, Allam O, Chandler L, Mozzafari MA, Ly C, Lu X, Persing JA. Surgical management of lymphedema: a review of current literature. *Gland Surg*. 2020 Apr;9(2):503–511. doi: 10.21037/gs.2020.03.14. PMID: 32420285; PMCID: PMC7225501.
152. Hirche C, Engel H, Seidenstuecker K, Taeger C, Machens HG, Frick A, Harder Y. Rekonstruktive Mikrochirurgie des sekundären Lymphödems: Konsensus der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der peripheren Nerven und Gefäße (DAM) zur Indikation, Diagnostik und Therapie mittels Lymphovenöser Anastomosen (LVA) und vaskularisierter Lymphknotentransplantation (VLKT) [Lympho-reconstructive microsurgery for secondary lymphedema: Consensus of the German-Speaking Society for Microsurgery of Peripheral Nerves and Vessels (DAM) on indication, diagnostic and therapy by lymphovenous anastomosis (LVA) and vascularized lymph node transfer (VLNT)]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2019 Dec;51(6):424–433. German. doi: 10.1055/a-0874-2212. Epub 2019 May 8. PMID: 31067594.
153. 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.
154. Rudra S, Roy A, Brenneman R, Gabani P, Roach MC, Ochoa L, Prather H, Appleton C, Margenthaler J, Peterson LL, Bagegni NA, Zoberi JE, Garcia-Ramirez J, Thomas MA, Zoberi I. Radiation-Induced Brachial Plexopathy in Patients With Breast Cancer Treated With Comprehensive Adjuvant Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2020 Oct 27;6(1):100602. doi: 10.1016/j.adro.2020.10.015. PMID: 33665488; PMCID: PMC7897772.
155. Jansen S, Fossa K, Nesvold IL, et al. Arm and shoulder morbidity following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Acta Oncologica*, 2014.
156. 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.
157. Michael Yan,^{a,*} Weidong Kong,^b Andrew Kerr,^c and Michael Brundage. The radiation dose tolerance of the brachial plexus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Sep; 18: 23–31. Published online 2019 Jun 14. doi: 10.1016/j.ctro.2019.06.006
158. 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.
159. Chrischilles EA, Riley D, et al. Upper extremity disability and quality of life after breast cancer treatment in the Greater Plains Collaborative clinical research network. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 175(3): 675–689. Published online 2019 Mar 9. doi: 10.1007/s10549-019-05184-1
160. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database System Rev* 2010.
161. 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.

162. 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.
163. P Hopwood, JS Haviland, G Sumo, et al; START Trial Management Grop. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Rudra S, Roy A, Brennehan R, Gabani P, Roach MC, Ochoa L, Prather H, Appleton C, Margenthaler J, Peterson LL, Bagegni NA, Zoberi JE, Garcia-Ramirez J, Thomas MA, Zoberi I. Radiation-Induced Brachial Plexopathy in Patients With Breast Cancer Treated With Comprehensive Adjuvant Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2020 Oct 27;6(1):100602. doi: 10.1016/j.adro.2020.10.015. PMID: 33665488; PMCID: PMC7897772
168. Nicholls L, Gorayski P, Harvey J. Osteoradionecrosis of the Ribs following Breast Radiotherapy. *Case Rep Oncol*. 2015 Aug 5;8(2):332–8. doi: 10.1159/000438786. PMID: 26351442; PMCID: PMC4560318.
169. 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.
170. Kline-Quiroz C, Nori P, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation: Acute and Chronic Issues, Nerve Injury, Radiation Sequelae, Surgical and Chemo-Related, Part 1. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):239–250. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.004. Epub 2019 Nov 23. PMID: 32035566.
171. Nori P, Kline-Quiroz C, Stubblefield MD. Cancer Rehabilitation: Acute and Chronic Issues, Nerve Injury, Radiation Sequelae, Surgical and Chemo-Related, Part 2. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):251–262. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.005. Epub 2019 Dec 18. PMID: 32035567.
172. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*, 2001 Dec; 21(4):247–65.
173. Leal SC, Stuart SR, Carvalho HA. Breast irradiation and lactation: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:159–164.
174. Mohamad O. Absence of physiologic breast response to pregnancy and lactation after radiation therapy. *Practical Radiation Oncology* (2016) 6, e25–e26.
175. Falstie-Jensen AM, Esen BÖ, Kjærsgaard A, Lorenzen EL, Jensen JD, Reinertsen KV, Dekkers OM, Ewertz M, Cronin-Fenton DP. Incidence of hypothyroidism after treatment for breast cancer—a Danish matched cohort study. *Breast Cancer Res*. 2020 Oct 13;22(1):106. doi: 10.1186/s13058-020-01337-z. PMID: 33050919; PMCID: PMC7556927
176. Johansen S. Dose distribution in the thyroid gland following radiation therapy of breast cancer—a retrospective study. *Radiation Oncology* 2011;6:68.
177. 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*.
178. Hacıislamoglu E, Canyilmaz E, Gedik S, Aynaci O, Serdar L, Yoney A. Effect of dose constraint on the thyroid gland during locoregional intensity-modulated radiotherapy in breast cancer patients. *J Appl Clin Med Phys*. 2019 Jul;20(7):135–141. doi: 10.1002/acm2.12668. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31231982; PMCID: PMC6612689.
179. 181 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.
180. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiation Oncol*. 2015 Jan;114(1):56–65. doi: 10.1016/j.radonc.2014.10.004. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25454172.
181. 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.
182. 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.
183. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:172–180.
184. Withrow DR, Morton LM, Curtis RE, Schonfeld SJ, Berrington de González A. Radiotherapy for ductal carcinoma in situ and risk of second non-breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):299–306. doi: 10.1007/s10549-017-4410-6. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28744752; PMCID: PMC7271498
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. YM, Nelissen X, Sacino F, Vanderick J, Weerts J, Markiewicz S. Angiosarcoma associated with radiation therapy after treatment of breast cancer. Retrospective study on ten years. *Cancer Radiother.* 2021 Apr;25(2):114–118. doi: 10.1016/j.canrad.2020.05.020. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33487559.
 191. 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.
 192. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104:2682–2688.
 193. Taffurelli M, Pellegrini A, Meattini I, Orzalesi L, Tinterri C, Roncella M, Terribile D, Caruso F, Tazzioli G, Pollini G, Friedman D, Mariotti C, Cianchetti E, Cabula C, Thomas R, Cedolini C, Rovera F, Grassi M, Lucani G, Cappella A, Bortul M, Stacul G, Scarabeo F, Procaccini E, Galimberti V. Secondary breast angiosarcoma: A multicentre retrospective survey by the national Italian association of Breast Surgeons (ANISC). *Breast.* 2019 Jun;45:56–60. doi: 10.1016/j.breast.2019.02.011. Epub 2019 Mar 7.
 194. Verdin V, Mattart L, Cusumano PG, De Hertogh O, De Meester C, Francart D, Kirova YM, Nelissen X, Sacino F, Vanderick J, Weerts J, Markiewicz S. Angiosarcoma associated with radiation therapy after treatment of breast cancer. Retrospective study on ten years. *Cancer Radiother.* 2021 Apr;25(2):114–118. doi: 10.1016/j.canrad.2020.05.020. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33487559.
 195. Chung KC, Kim HJ, Jeffers LL. Lymphangiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in postmastectomy patients. *J Hand Surg Am.* 2000 Nov;25(6):1163–8. doi: 10.1053/jhsu.2000.18490. PMID: 11119680.
 196. Wei JL, Jiang YZ, Shao ZM. Survival and chemotherapy-related risk of second primary malignancy in breast cancer patients: a SEER-based study. *Int J Clin Oncol.* 2019 Aug;24(8):934–940. doi: 10.1007/s10147-019-01430-0. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888527.
 197. Al-Husseini MJ, Mohamed HH, Saad AM, Gad MM, Atia M, Qaddoora U, Abushouk AI, El-Shinawi M. Risk and survival of chronic myeloid leukemia after breast cancer: A population-based study. *Curr Probl Cancer.* 2019 Jun;43(3):213–221. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2018.08.005. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30195804

3.5 RECIDIVE LOCO-REGIONALI, MALATTIA METASTATICA

3.5.1 Introduzione. Con il termine “recidiva locale” si intende la ricomparsa del tumore nella stessa mammella, nella sede o in prossimità del letto tumorale (recidiva “vera”) o nei quadranti mammari circostanti.

Per “recidiva loco-regionale” si intende la ripresentazione di malattia nelle aree di drenaggio linfatico, omolaterali rispetto al primo riscontro di neoplasia mammaria.

Negli ultimi anni si è osservata una riduzione consistente delle recidive loco-regionali al disotto del 10%, grazie

all’ottimizzazione delle terapie, ad un maggior controllo dei margini chirurgici, al miglioramento delle tecniche di radioterapia e all’associazione di trattamenti integrati di radioterapia e terapia medica¹. Ad oggi, circa il 3% o meno delle donne a basso rischio (Luminal A) sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia sviluppa una recidiva loco-regionale, risultato ottenuto anche grazie alla migliore gestione delle strategie terapeutiche per ogni singola paziente^{1,2}. La terapia delle recidive si basa su un approccio multidisciplinare, che comprende chirurgia, radioterapia, chemioterapia, trattamenti biologici e/o terapia endocrina. I trattamenti combinati sono, infatti, correlati a una riduzione della mortalità³.

La prognosi e il programma terapeutico possono variare a seconda che la recidiva sia singola, multipla, associata o meno ad interessamento linfonodale e/o a distanza. In generale, il trattamento radiante in caso di recidive di malattia da carcinoma in situ o da carcinoma infiltrante (non precedentemente sottoposte a radioterapia) si esegue con analoghe indicazioni e modalità rispetto alla radioterapia adiuvante, ad eccezione dell’irradiazione linfonodale che può essere presa in considerazione in alcuni casi selezionati⁴⁻⁶.

Numerosi studi hanno individuato i seguenti fattori come predittivi di rischio di recidiva loco-regionale: l’età alla diagnosi, le caratteristiche istologiche e biologiche di malattia, lo stadio di malattia all’esordio, il numero di linfonodi coinvolti ed il tipo di terapia sistemica eseguita con relativa risposta alla stessa^{2,3,7}. Inoltre, alcuni recenti lavori hanno dimostrato che le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante (NAC), chirurgia e radioterapia hanno un rischio inferiore di recidive loco-regionali a 5 anni, tuttavia il sottotipo triple-negative, lo stadio III di malattia e l’assenza di risposta patologica completa sono fattori prognostici peggiori DFS e OS³.

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

La gestione della recidiva loco-regionale nel carcinoma mammario rimane una sfida, in quanto la letteratura che riguarda questo argomento è estremamente disomogenea, basata su studi prevalentemente retrospettivi e non randomizzati e non permette di ottenere alti livelli di evidenza. Per questo motivo non è possibile formulare indicazioni condivise per specifici quesiti clinici. In assenza di un approccio “*One Size Fits All*”, il presente capitolo riporta le evidenze di maggiore interesse in ambito radioterapico, seppure con i limiti riferibili alla trattazione di un argomento così ampio ed eterogeneo.

3.5.2 Recidiva locale dopo Chirurgia Conservativa. La percentuale di recidiva locale dopo chirurgia 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 anno².

L’iter terapeutico deve essere valutato all’interno del gruppo multidisciplinare che nella scelta del trattamento, considera il rapporto costi/benefici, il rischio di progressione

green=Italic

locale e/o a distanza e le caratteristiche biologiche della malattia. In assenza di metastasi a distanza o in presenza di oligometastasi, il trattamento locale standard è rappresentato dalla chirurgia, che può essere radicale o conservativa⁸⁻¹⁰.

In genere la mastectomia di salvataggio è stata considerata storicamente il miglior trattamento nelle recidive locali, ma negli ultimi anni si è osservato un maggior interesse per una ulteriore chirurgia conservativa. Al momento attuale non esistono studi di fase III che confrontino i due approcci terapeutici e quindi non vi sono indicazioni chiare nella decisione sul trattamento migliore. Alcuni studi in passato non hanno dimostrato significativa differenza tra mastectomia e chirurgia conservativa in termini di sopravvivenza libera da malattia, specifica e globale, così come tra i tassi di sopravvivenza libera da terza ricaduta locale¹¹. Altri lavori hanno evidenziato una maggiore incidenza di recidive nelle pazienti sottoposte a seconda chirurgia conservativa rispetto alla mastectomia¹². Tuttavia, studi recenti mostrano che la chirurgia conservativa associata alla re-irradiazione porta a un tasso di ulteriori recidive equivalente rispetto alla mastectomia, con risultati cosmetici accettabili^{13,14}, suscitando un vivo interesse relativo a questo argomento.

3.5.2.1 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa e Radioterapia Aduvante. Nelle pazienti che hanno già eseguito una radioterapia adjuvante sulla mammella dopo pregressa quadrantomia, il trattamento standard è rappresentato dalla mastectomia di salvataggio seguita o meno dalla ricostruzione. La chirurgia ricostruttiva può essere sia immediata che differita^{10,15}.

Nelle pazienti già irradiate e sottoposte ad una seconda chirurgia conservativa, si può valutare di effettuare una re-irradiazione. 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 riportati in letteratura^{16,17}. In passato le perplessità relative alla re-irradiazione erano legate ai potenziali effetti radiobiologici ed al rischio di tossicità correlata. Tuttavia diversi studi hanno mostrato tossicità cutanea e sottocutanea limitata, variabile dal grado 1 al grado 3 nella maggior parte dei casi, e di grado severo solamente in pochi casi¹⁸. I criteri attualmente riportati in letteratura nella decisione per procedere ad una re-irradiazione sono i seguenti: dimensioni della recidiva, unifocalità, età superiore a 50 anni, fattibilità tecnica e rifiuto della paziente ad eseguire un intervento di mastectomia¹⁹. In caso di re-irradiazione è necessaria un'attenta valutazione della pregressa radioterapia, dell'integrazione con i trattamenti sistemici e delle possibilità derivanti dalle moderne tecniche oggi in uso.

Per un maggior approfondimento sulla re-irradiazione si rimanda al Paragrafo 3.5.6.

3.5.2.2 Recidiva dopo Chirurgia Conservativa senza Radioterapia Aduvante. Nelle pazienti che dopo chirurgia pri-

maria non abbiano eseguito la RT è possibile proporre sia un secondo approccio chirurgico conservativo, se fattibile, seguito dalla RT sull'intera mammella, sia la mastectomia, seguita o meno dalla ricostruzione^{7-10,19}. La chirurgia conservativa in questi casi potrebbe essere presa in considerazione in situazioni selezionate nelle quali è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini liberi, un buon risultato estetico e, preferibilmente, in lesioni insorte tardivamente, di diametro limitato e basso grading^{6,19}.

In questa specifica situazione clinica, le indicazioni e le modalità di trattamento sono assimilabili a quelle del trattamento con radioterapia adjuvante, al quale si rimanda (**Capitolo 3.1**). **Italic**

3.5.3 Recidiva locale dopo Mastectomia. La probabilità a 10 anni che possa insorgere una recidiva locale in pazienti sottoposte a mastectomia per carcinoma mammario in stadio iniziale, senza radioterapia, è circa il 13% (range 10-18%)^{20,21}.

La ricaduta post-mastectomia comporta un rischio considerevole di metastasi a distanza, di disseminazione metastatica subclinica e di morbilità^{6,7,19}.

In circa un terzo di queste pazienti infatti, la recidiva loco-regionale si associa a presenza di malattia a distanza sincrona o metacrona. 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^{6,7,19}. L'OS a 10 anni, è del 22-26%.

La sede di recidiva appare molto importante nel determinare la prognosi. Sopravvivenze migliori si osservano in pazienti con recidiva limitata alla parete toracica, nelle quali i risultati di sopravvivenza a 5 anni sono tra il 20 e il 50% (in media 37%). Per pazienti con intervallo libero post mastectomia maggiore di 2 anni, N0 alla diagnosi, lesione isolata della parete toracica con diametro < 3 cm ed escissione completa, la sopravvivenza è superiore a 70%^{6,7,19}.

Il trattamento locale può essere preso in considerazione anche in presenza di metastasi a distanza, soprattutto nelle donne con età inferiore a 40 anni^{7,21}; esso, infatti, riduce il rischio di progressione locale, con aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita^{17,20}. La strategia terapeutica locale nella recidiva dopo mastectomia è guidata dall'entità della stessa recidiva (malattia operabile vs malattia non operabile) e dall'aver precedentemente ricevuto un trattamento con radioterapia adjuvante.

In generale nella malattia operabile il primo approccio è chirurgico con intento di radicalità⁶. La radioterapia postoperatoria dovrebbe essere somministrata in tutte le pazienti non precedentemente radio-trattate o sulle sedi non già irradiate²²; per le pazienti già sottoposte a precedente RT è necessaria un'attenta valutazione caso per caso.

Il trattamento sistemico dopo una recidiva locale isolata rimane oggetto di controversia⁷.

Viene raccomandato l'inserimento di queste pazienti all'interno di studi controllati.

3.5.3.1 Recidiva dopo Mastectomia e Radioterapia Adjuvante

- **Recidive operabili**

L'escissione dalla lesione, come unico approccio terapeutico, comporta tassi di recidiva locale sino al 35%, mentre la sopravvivenza libera da malattia e quella globale a 5 anni, in assenza di malattia metastatica e con margini indenni, variano tra il 13 e il 60%¹. Nelle recidive locali operabili la resezione chirurgica rimane il trattamento standard con l'obiettivo di ottenere dei margini microscopicamente indenni. Se dopo resezione della recidiva i margini non sono indenni si può, previa valutazione multidisciplinare, prendere in considerazione una re-irradiazione locale.

Per un maggiore approfondimento sulla re-irradiazione si rimanda al *Paragrafo 3.5.6*.

- **Recidive non operabili**

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 trattamento¹. Soprattutto in questi casi le pazienti devono essere valutate 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. L'avvio di un trattamento sistemico è il principale step terapeutico, al quale si possono associare, in pazienti ben selezionate, vari approcci terapeutici locali: la re-irradiazione, l'ipertermia, l'elettro-chemioterapia^{1,6,7}.

Per un maggior approfondimento sulla re-irradiazione si rimanda al *Paragrafo 3.5.6*.

3.5.3.2 Recidiva dopo Mastectomia senza Radioterapia Adjuvante

- **Recidive operabili**

La combinazione del trattamento chirurgico locale con la radioterapia su parete toracica ± irradiazione linfonodale migliora il controllo locale rispetto alle singole metodiche nel 50%-70% dei casi sottoposti ad exeresi chirurgica completa della lesione^{1,6}. Con margini chirurgici negativi è indicata la somministrazione di 45-50 Gy sull'intera parete con frazionamento convenzionale o biologicamente equivalente^{23,24}. 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^{23,24}. La radioterapia

postoperatoria dovrebbe essere somministrata in tutte le pazienti non precedentemente radio-trattate o sulle sedi non precedentemente irradiate²².

- **Recidive inoperabili**

Le recidive inoperabili principalmente si giovano di un approccio iniziale con terapia sistemica⁷. Nel tempo si è ridotto l'approccio chirurgico demolitivo quando non vi è evidenza di una possibile radicalizzazione della malattia⁶. Recidive che invadono le strutture muscolo-scheletriche e/o neuro-vascolari sono di difficile gestione chirurgica. Generalmente, la prognosi di queste pazienti è sfavorevole; quindi, la chirurgia dovrebbe essere intrapresa come misura palliativa, tenendo conto dell'eventuale presenza di malattia a distanza. In combinazione con la terapia sistemica, si può valutare l'associazione della radioterapia con frazionamento convenzionale o equivalente per una dose totale di 50-60 Gy, per consolidare il risultato ottenuto con la terapia sistemica e migliorare la risposta locale^{6,7}. Alte dosi di radioterapia (superiori ai 66-70 Gy) non sembrerebbero migliorare il controllo locale^{18,23} e non sono pertanto di univoco impiego per il rischio di effetti collaterali. Lavori pubblicati negli ultimi anni^{18,23} hanno, infatti, dimostrato che le pazienti con recidiva di malattia inoperabile presentano un controllo locale a 5 anni significativamente più basso (63%) e peggiori tassi di sopravvivenza (34%) rispetto ai pazienti operabili senza malattia residua dopo intervento chirurgico e/o terapia sistemica (81 e 62%, rispettivamente). Se si ottiene una remissione completa dopo la radioterapia, la sopravvivenza a 5 anni aumenta dal 27 al 62%. 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 tumore²⁴.

3.5.4 Trattamento chirurgico dell'Ascella. Non c'è indicazione ad eseguire una revisione chirurgica dell'ascella negativa (cN0) se in precedenza è stata eseguita una linfadenectomia radicale^{8,9}. Mentre, nei casi di precedente biopsia del linfonodo sentinella, l'exeresi di un ulteriore linfonodo sentinella (re-sentinella) può essere tecnicamente possibile, anche se l'accuratezza diagnostica e il *detection rate* risultano inferiori²⁵.

3.5.5 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; la terapia sistemica va considerata caso per caso^{7,8}.

3.5.6 Re-irradiazione. Nella decisione di eseguire una re-irradiazione è necessario tenere conto del precedente trattamento (volumi, dosi e frazionamento), della tolleranza allo

stesso e del tempo intercorso dalla precedente radioterapia al momento di insorgenza della recidiva²⁶. L'interesse crescente sulla re-irradiazione appare correlato al progresso tecnologico degli ultimi anni, che ha portato all'impiego nella pratica clinica di tecniche sofisticate quali l'irradiazione parziale della mammella (fasci esterni, brachiterapia, IORT), la radioterapia stereotassica e la terapia con particelle (protoni e ioni pesanti)²⁷⁻²⁹, che hanno permesso di ridurre significativamente gli effetti collaterali e migliorato gli esiti oncologici. Tuttavia, non esistono al momento indicazioni condivise su tecniche e dosi da utilizzare e la scelta viene demandata al singolo centro, in base all'esperienza e alla disponibilità di risorse^{28,30}.

In generale, l'efficacia della re-irradiazione e la durata della risposta sono dose-dipendenti, per cui si consiglia di somministrare alle pazienti con lunga aspettativa di vita dosi ≥ 40 Gy²⁷. Nei casi di re-irradiazione, è indispensabile un attento bilancio del costo-beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali²⁷. Il superamento di una dose cumulativa di 100 Gy potrebbe esporre a possibili sequele come ulcerazione, plessopatia, osteonecrosi, fratture e cardiomiopatia, fibrosi polmonare. La re-irradiazione può essere presa in considerazione se è trascorso un adeguato intervallo di tempo dal primo trattamento (generalmente superiore a 1 anno) e in assenza di tossicità tardiva²⁶.

- **Re-irradiazione parziale della mammella con RT a fasci esterni**

L'uso della radioterapia a fasci esterni è una possibilità terapeutica interessante in termini di accessibilità e disponibilità di risorse in tutti i centri di radioterapia. Tale trattamento può essere eseguito con tecnica 3D-CRT, tuttavia è consigliabile l'utilizzo di tecniche moderne quali IMRT e VMAT. Frazionamenti convenzionali o equivalenti sono riportati in letteratura³¹⁻³⁵ per una dose totale erogata compresa fra i 45 e i 50 Gy. I primi studi sulla re-irradiazione con RT a fasci esterni hanno dimostrato risultati incoraggianti^{31,32}. Più recentemente, Janssen e coll.³³, valutando un approccio con tecnica 3D-CRT per una dose totale di 45 Gy in 25 frazioni, hanno riportato in 83 pazienti e ad un tempo mediano di follow up di 35 mesi, una rate di ulteriore recidiva locale del 14.5%. I risultati del recente studio di fase 2 RTOG 10-14³⁵ sono altrettanto incoraggianti: infatti con un tempo mediano di follow up di 5.5 anni, 4 pazienti su 58 hanno sviluppato una terza recidiva, riportando una incidenza cumulativa a 5 anni del 5% e una sopravvivenza globale del 95%. Il profilo di tolleranza risulta buono nei differenti studi, con tossicità tardive a carico di cute e sottocute di grado 3 intorno al 7%, tuttavia non sono riportati dati relativi alle sequele cardiache e polmonari. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio delle pazienti che vengono sottoposte a tale trattamento.

- **Re-irradiazione parziale della mammella con brachiterapia**

La brachiterapia interstiziale multicatetere (BIM) è la tecnica di re-irradiazione più studiata, soprattutto in caso di secondo approccio conservativo nelle recidive locali dopo precedente quadrantectomia. Tale modalità terapeutica permette di erogare alte dosi su un piccolo volume, con dosi limitate agli organi sani²⁶. Tuttavia essa richiede risorse dedicate e non è presente nella maggior parte dei centri di radioterapia. Molti studi, che hanno esplorato tolleranza e impatto sugli outcomes oncologici, sono stati pubblicati sull'argomento^{12,36-41}. Lo studio più rilevante condotto dal gruppo di lavoro GEC-ESTRO¹² su 217 pazienti ha riportato una rate di terza recidiva, a 5 e 10 anni rispettivamente, del 5.6 e 7.2%. Nel complesso la tolleranza al trattamento è risultata accettabile. Lo studio GEC-ESTRO riporta un risultato cosmetico buono/eccellente nell'85% delle pazienti, con una tossicità cutanea e sottocutanea di grado 3 nel 10% dei casi.

- **Re-irradiazione parziale della mammella con radioterapia intraoperatoria**

La radioterapia intraoperatoria (IORT) è di crescente interesse, in alternativa alla brachiterapia, poiché consente l'erogazione del trattamento in una singola seduta al momento della chirurgia. Tuttavia, anche tale approccio terapeutico richiede risorse dedicate e non è presente nella maggior parte dei centri di radioterapia. In letteratura vengono riportati studi retrospettivi con casistiche limitate. Nel lavoro con numerosità campionaria più rappresentativa⁴² sono state valutate retrospettivamente 39 pazienti, trattate con IORT con fotoni per una dose di 20 Gy in singola seduta. Ad un tempo mediano di 58 mesi, il rate di terza recidiva è risultato dell'89.9% con effetti collaterali del tutto trascurabili (nessun grado 3 o 4). Ad oggi, con i dati disponibili, tale approccio terapeutico è quello meno raccomandabile, da utilizzare in casi selezionati di malattia a bassissimo rischio o pazienti "unfit" per ricevere altre opzioni terapeutiche.

3.5.7 Trattamenti Palliativi Locali. Il trattamento palliativo sulla mammella si esegue in presenza di lesioni cutanee multiple, ulcerazioni e necrosi della cute, con infiltrazione dei tessuti molli, eventualmente accompagnati da dolore, sanguinamento e/o infezioni. Esse incidono significativamente sulla qualità della vita delle pazienti.

Per definire il migliore iter terapeutico in questo gruppo estremamente eterogeneo di pazienti è fondamentale un approccio multidisciplinare. Non esistono indicazioni universalmente condivise su dosi e frazionamenti, che possono variare, nell'ambito della palliazione, in base all'estensione e alla sede della recidiva²⁴.

3.5.8 Alternative Terapeutiche. L'associazione tra RT e ipertermia, che sfrutta l'efficacia radiosensibilizzante del calore, può rappresentare una opzione terapeutica. Questa tecnica prevede l'uso di temperature elevate fino a 40-44°C

per una durata di 30-60 minuti. L'aumento della temperatura è per lo più generato con onde elettromagnetiche ottenute con varie tecnologie e con diverse modalità: superficiale; interstiziale e/o intracavitaria. L'aggiunta dell'ipertermia alle radiazioni ionizzanti si traduce in un effetto sinergico di radiosensibilizzazione (termo-radioterapia). I dati relativi all'uso dell'HT nelle recidive mammarie locoregionali (LRBR) sono ben convalidati e includono studi randomizzati e metanalisi. Due studi condotti dalla Società Europea per l'Ipertermia Oncologica chiariranno ulteriormente il ruolo del trattamento multimodale con chemioterapia nelle resezioni R1/R2 e l'uso neo-adiuvante della termo-radioterapia.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi retrospettivi con numeri di pazienti relativamente ampi, per valutare pazienti con recidive non resecabili da carcinoma mammario, anche precedentemente irradiate⁴³⁻⁴⁵. Il trattamento termo-radioterapico, con associazione di dosi tra 32 e 60 Gy, con frazionamento normale o ipofrazionato ed ipertermia, con frequenza mono o bi-settimanale, risulta globalmente ben tollerato, con tassi di controllo locale a 3 anni del 25-40% e tossicità acuta e tardiva abbastanza limitata (24-29% e 18-25% > G3)⁴⁶.

La Società Europea di Ipertermia Oncologica (ESHO) ha avviato due studi clinici prospettici sull'impiego dell'ipertermia come trattamento per il carcinoma mammario recidivo non o parzialmente resecabile, che potranno contribuire alle evidenze in questo contesto^{47,48}.

L'elettrochemioterapia (ECT) può rappresentare una valida alternativa nelle pazienti con malattia macroscopica non candidabili ad eseguire né un intervento chirurgico radicale né una re-irradiazione: diversi studi clinici⁴⁹⁻⁵¹ hanno dimostrato l'efficacia e un buon profilo di tollerabilità sia in sessione singola che multipla. Per l'ECT vengono usati regimi a base di cisplatino o bleomicina⁵⁰, iniettati localmente 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.

In questi ultimi anni ha riscontrato ampio interesse anche l'impiego dei protoni nel trattamento delle recidive mammarie dopo precedente irradiazione⁵². La principale motivazione va ricercata nelle dosi di tolleranza dei tessuti sani esposti alla re-irradiazione e nella maggiore possibilità di tutelare tali tessuti, dovuta alla rapida perdita di energia nelle aree immediatamente vicine al target, con elevata conformazione delle dosi terapeutiche e minima deposizione della dose diffusa⁵³.

I dati rimangono tuttavia limitati, a causa della eterogeneità della popolazione trattata, del numero relativamente basso di strutture disponibili, dei follow up relativamente brevi e anche per i costi⁵⁴. Lavori recentemente pubblicati riportano una tossicità accettabile⁵⁵, anche con dosi cumulative superiori a 110 Gy⁵⁶ ed una revisione sistematica ha rilevato che la re-irradiazione con i protoni nelle recidive di cancro mammario è sicura ed efficace^{57,58}.

3.5.9 Carcinoma Mammario Metastatico

3.5.9.1 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 radioterapia⁵⁹.

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.

3.5.9.2 Metastasi ossee. 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 alla 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 viscerali⁶⁰.

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^{60,61}.

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 radioterapia⁶². 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 analgesica, anche se può variare la durata della remissione⁶³. 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 limitata⁶³.

In presenza di lesioni litiche che possono causare fratture patologiche con conseguenti danni neurologici, dovrebbe essere valutata la stabilizzazione chirurgica prima della radioterapia. Questa determina la sclerosi delle metastasi litiche, ma può richiedere più di un anno per completare il suo effetto, anche se può essere evidenziabile radiologicamente già dopo 3-6 mesi dal termine del trattamento⁶⁴. I regimi di ipofrazionamento (30 Gy in 10 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni) si associano a risultati migliori per quanto riguarda la ricalcificazione ossea rispetto alla dose in singola frazione⁶⁵. Questi risultati sono potenziati con la somministrazione concomitante di bifosfonati o denosumab.

3.5.9.3 Re-irradiazione ossea. La re-irradiazione può essere considerata in caso di recidiva del dolore dopo un'iniziale risposta ed ha effetto analgesico nel 70% dei casi. Il ritrattamento deve necessariamente tenere conto della dose precedentemente erogata e della tolleranza degli organi critici. La re-irradiazione 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 multiple⁶⁴. 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)⁶⁶.

3.5.9.4 Compressione midollare. La compressione midollare 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 per 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 radioterapia⁶⁵. 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 compressione midollare è quello di 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 spinale⁶⁷. 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 è di 17-20 mesi⁶⁷. 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 migliore⁶⁵.

La chirurgia ortopedica è indicata nella stabilizzazione di fratture patologiche con interventi di vertebro-plastica in caso di fratture sintomatiche dei corpi vertebrali o per lesioni litiche a rischio di crollo vertebrale e nel trattamento della compressione midollare, con interventi di laminectomia. In particolare la chirurgia decompressiva è indicata quando la compressione è limitata ad un singolo livello, è dovuta a crolli vertebrali con segmenti ossei endocanalari, in caso di recidiva con nuova compressione dopo radioterapia o quando è necessaria una conferma istologica del tumore primitivo. Questo approccio dovrebbe essere proposto alle pazienti con un buon performance status e prognosi favorevole e dovrebbe essere seguita dalla radioterapia, se non già eseguita in precedenza. I trattamenti chirurgici non comportano un reale beneficio di sopravvivenza, ma hanno l'obiettivo di ritardare la morbidità correlata alle metastasi e di migliorare la qualità di vita⁶⁸.

L'associazione tra chirurgia e radioterapia adiuvante aumenta il controllo locale, riducendo la percentuale di secondi interventi e di ri-trattamento rispetto alla sola chirurgia. La letteratura disponibile è insufficiente per concludere se la RT postoperatoria dopo la chirurgia debba essere utilizzata come trattamento standard⁶⁹.

3.5.9.5 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). Alcuni studi riportati in letteratura includono in questa categoria pazienti con un numero di lesioni secondarie fino a 10^{70} .

Questa condizione viene riconosciuta come un'entità clinica con una storia naturale distinta ed una prognosi intermedia tra la malattia localizzata e quella più diffusamente metastatica^{71,72}. La malattia oligometastatica si può presentare alla diagnosi, dopo la terapia sistemica o come ripresa dopo 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 con intento curativo. L'ablazione delle lesioni ripetitive nelle pazienti oligometastatiche porta ad un miglioramento della prognosi, attraverso l'aumento del controllo locale, della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto a quelle con malattia metastatica disseminata.^{73,74}

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)⁷⁵.

La maggior parte dei dati a disposizione in questo ambito 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) $> 70\%$ ^{76,77}.

Il gruppo ASTRO-ESTRO ha stabilito un sistema per la caratterizzazione completa della malattia oligometastatica, che dovrebbe essere valutata in tutti i pazienti con malattia oligometastatica trattati con terapia locale radicale (studio prospettico ongoing OligoCare)⁷².

3.5.9.6 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 e ad una scoperta più precoce delle metastasi subcliniche. La risonanza magnetica con mezzo di contrasto 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. Viene stimato che il 10-30% circa delle pazienti con carcinoma mammario presentino, alla diagnosi, metastasi cerebrali⁷⁸. Si tratta soprattutto di lesioni parenchimali e meno comunemente leptomeningee (1-5%)⁷⁹. 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 cerebrali⁸⁰. 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 casi⁷⁸.

3.5.9.6.1 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)⁷⁹.

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 radioterapia stereotassica e la radiochirurgia costituiscono una importante opzione per le pazienti che non possono effettuare la neurochirurgia. Si tratta di procedure efficaci, non invasive, con bassa morbilità, che permettono 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 la radiochirurgia (SRS) prevede la somministrazione di una dose unica. Entrambe sono tecniche che richiedono l'uso di apparecchiature dedicate: Gamma-knife, Cyber-knife, Linac con sistemi IGRT ed adeguati presidi 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%. La OS mediana dopo sola WBRT è di 4 mesi, mentre può salire a 6-9 mesi con la chirurgia seguita dalla WBRT⁸¹. 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

WBRT⁸². Argomentazioni contrarie all'uso della WBRT dopo chirurgia o radiocirurgia si fondano sulla potenziale tossicità a livello neurocognitivo, cui consegue un effetto detrimentalmente sulla qualità di vita. Pazienti con poche 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 recidiva⁸². La radiocirurgia ha risultati più favorevoli nelle pazienti HER2+ rispetto al HER2- (sopravvivenza mediana 31.3 vs 14.1 mesi). La prognosi è peggiore nel caso di carcinoma triplo negativo⁸³.

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 in questi casi è del 90%, con il 15% circa di remissione completa clinica⁷⁸.

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 PSK⁷⁸.

3.5.9.6.2 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 più spinti sembrano dare remissioni più brevi ed effetti collaterali maggiori. La WBRT ottiene tassi di risposta clinica nel 75% dei casi⁸⁰, tuttavia la sopravvivenza globale (OS) è scarsa: 1-2 mesi nelle pazienti non trattate, 3-6 mesi dopo la WBRT vs 1-2 mesi nelle pazienti non trattate, 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.

3.5.9.7 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 è in via di maggiore diffusione non è ancora abbastanza diffuso ben chiaro nella terapia del carcinoma mammario oligometastatico, consentendo un eccellente controllo locale a fronte di una buona tolleranza. La selezione delle pazienti è fondamentale, prediligendo metastasi di piccole dimensioni ($\leq 2,5$ cm o 1cc) ed in numero limitato (da 1 a 3). La SBRT dovrebbe essere offerta in particolare ai pazienti più giovani con carcinoma mammario oligometastatico⁸⁴. Possono essere somministrate alte dosi di radiazioni in singola frazione (24-30 Gy) o in frazioni multiple (48-60 Gy in 3-5 frazioni), con scelta della dose sulla base delle dimensioni, localizzazione rispettivamente periferica o centrale e coinvolgimento di organi critici, senza sicure differenze significative tra il mono-frazionamento e l'ipofrazionamento in termini di controllo locale^{70,85,86}.

3.5.9.8 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 ablative locali quali la chemio-embolizzazione trans-arteriosa, la radio-embolizzazione, la termoablazione con radiofrequenza o con microonde e la radioterapia stereotassica body (SBRT)⁸⁷. La SBRT è una valida opzione terapeutica per l'efficacia, la bassa morbilità 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 frazioni⁸⁸.

Bibliografia

1. Smith BD, Mittendorf EA, Haffty BG. Multidisciplinary Locoregional Management of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020 Jul 10; 38(20): 2217-2219.
2. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, et al. Locoregional recurrence following breast cancer surgery in the Trastuzumab Era: a systematic review by subtype. *Ann Surg Oncol* 2017 Oct; 24(11): 3124-3132.
3. Keilty D, Nezafat Namini S, Swain M, et al. Patterns of Recurrence and Predictors of Survival in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, Surgery, and Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Nov 1;108(3):676-685.
4. Zhao XR, Xuan L, Yin J, et al. Prognosis and Prophylactic Regional Nodal Irradiation in Breast Cancer Patients with the First Isolated Chest Wall Recurrence After Mastectomy. *Front Oncol.* 2021 Feb 10; 10:600525.

5. Siglin J, Champ CE, Vakhnenko Y, et al. Radiation therapy for locally recurrent breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2012; 2012:571946.
6. Wapnir IL, Khan A. Current Strategies for the Management of Locoregional Breast Cancer Recurrence. *Oncology (Williston Park)*. 2019 Jan 17;33(1):19–25.
7. LG AIOM 2020.
8. NCCN guidelines. Breast cancer versione 1.2021
9. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(3): 845–51.
10. Strnad V, Major T, Polgar C, et al. ESTRO-ACROP guideline: interstitial multi-catheter breast brachytherapy as accelerated partial breast irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO breast cancer working group practical recommendations. *Radiother Oncol*. 2018 Sep;128(3):411–420.
11. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3771e6.
12. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013; 108:226e31.
13. Hannoun Levi JM, van Limbergen E, Gal J, et al. Salvage mastectomy versus second conservative treatment for second ipsilateral breast tumor event: a propensity-score matched cohort analysis. *Int J Radiat Oncol* 2018; 102: S80.
14. Siotos C, Naska A, Bello RJ, et al. Survival and Disease Recurrence Rates among Breast Cancer Patients following Mastectomy with or without Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Aug;144(2):169e–177e.
15. 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.
16. Tabassum Wadasadawala, et al. Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 493–502
17. Hannoun-Levi JM, Ihrai T, Courdi A. Local treatment options for ipsilateral breast tumour recurrence. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):737–41.
18. Harms W, Budach W, Dunst J, et al. Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2016 Apr;192(4):199–208.
19. Carren'o G, Del Casar JM, Corte MD, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* (2007) 102:61–73.
20. Soran A, Dogan L, Isik A, et al. The Effect of Primary Surgery in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. *Ann Surg Oncol*. 2021 Sep;28(9):5048–5057.
21. Gustavo Nader Marta, Tarek Hijal, Heloisa de Andrade Carvalho. Reirradiation for locally recurrent breast cancer. *The Breast* 33 (2017)159–165.
22. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19:851–8.
23. 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.
24. Arati Rani Chand, et al. Can Locoregionally Recurrent Breast Cancer Be Cured? *Clin Breast Cancer*, Vol. 17, No. 5, 326–35,2017.
25. Guru SD, Hoskin TL, Whaley DH, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Surgery in Recurrent Breast Cancer: Peritumoral vs. Periareolar Injections. *Clin Breast Cancer* 2021 Feb 18; S1526-8209(21)00046-X.
26. Sayeh Fattahi BS, Ahmed SK, Perk SS, et al. Reirradiation for locoregional recurrent breast cancer. *Advances in Radiation Oncology* (2021) 6, 100640.
27. Montagne L, Hannoun A, Hannoun-Levi JM. Second conservative treatment for second ipsilateral breast tumor event: A systematic review of the different re-irradiation techniques. *Breast*. 2020 Feb; 49:274–280.
28. Gregucci F, Fozza A, Falivene S, et al. Present clinical practice of breast cancer radiotherapy in Italy: a nationwide survey by the Italian Society of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) Breast Group *Radiol Med*. 2020 Jul;125(7):674–682.
29. Hoyer M. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Chin Clin Oncol*. 2017 Sep;6(Suppl 2): S15.
30. Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, et al. A surveillance study of patterns of reirradiation practice using external beam radiotherapy in Japan. *J Radiat Res*. 2021 Mar 10;62(2):285–293.
31. Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation. *Radiother Oncol* 1997; 42:25e9.
32. Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):687e91.
33. Janssen S, Rades D, Meyer A, et al. Local recurrence of breast cancer: conventionally fractionated partial external beam re-irradiation with curative intention. *Strahlenther Onkol* 2018; 194:806e14.
34. Bazan JG, Wobb JL, Dicostanzo DJ, et al. Re-irradiation of local-regional disease in breast cancer using modern radiation techniques: preliminary results of tolerability and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol* 2018; 102:597e8.
35. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of breast-conserving surgery and 3-dimensional conformal partial breast reirradiation for recurrence of breast cancer in the ipsilateral breast: the NRG oncology/RTOG 1014 phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):75–82.
36. Hannoun-Levi JM, Castelli J, Plesu A, et al. Second conservative treatment for ipsilateral breast cancer recurrence using high-dose rate interstitial brachytherapy: preliminary clinical results and evaluation of patient satisfaction. *Brachytherapy* 2011; 10:171e7.

37. Kauer-dorner D, Potter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol* 2018; 102:96e101.
38. Smanyko V, Meszaros N, Újhelyi M, et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy* 2019; 18:411e9.
39. Montagne L, Gal J, Renaud MC, et al. GEC-ESTRO APBI classification as a decision-making tool for the management of 2nd ipsilateral breast tumor event. *Breast Canc Res Treat* 2019; 176:149e57.
40. Forster T, Akbaba S, Schmitt D, et al. Second breast conserving therapy after ipsilateral breast tumor recurrence - a 10-year experience of re-irradiation. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11:312e9.
41. Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term followup of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 2014; 13:488e92.
42. Thangarajah F, Heilmann J, Malter W, et al. Breast conserving surgery in combination with intraoperative radiotherapy after previous external beam therapy: an option to avoid mastectomy. *Breast Canc Res Treat* 2018;168: 739e44.
43. Linthorst M, Baaijens M, Wiggeraad R, et al. Local control rate after the combination of re-irradiation and hyperthermia for irresectable recurrent breast cancer: results in 248 patients. *Radiother. Oncol.* 117(2), 217–222 (2015).
44. Oldenborg S, Griesdoorn V, Os R, et al. Re-irradiation and hyperthermia for irresectable locoregional recurrent breast cancer in previously irradiated area: size matters. *Radiother. Oncol.* 117(2), 223–228 (2015).
45. De-Colle C, N Weidner, V Heinrich, S Brucker, et al. Hyperthermic chest wall re-irradiation in recurrent breast cancer: a prospective observational study. *Strahlenther Onkol* 2019 Apr;195(4):318–326.
46. Aytac Arslan, N. Ozdemir, M. A. Sendur, Tulay Eren, H. Furkan Ozturk, et al. Hyperthermia and radiotherapy combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review. *Breast Cancer Manag.* (2018) 6(4), 117–126.
47. European Society for Hyperthermic Oncology. Studies on breast cancer. www.esho.info/professionals/studies/breast.html
48. Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumor hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int. J. Hyperthermia* 30(8), 531–539 (2014).
49. Schmidt, I. Juhasz-Böss, E.-F. Solomayer, D. Herr. Electrochemotherapy in Breast Cancer: A Review of References. *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 557–562.
50. Mateusz Wichtowski, Dawid Murawa, Katarzyna Kulcenty, Karolina Zaleska. Electrochemotherapy in Breast Cancer – Discussion of the Method and Literature Review. *Breast Care* 2017; 12:409–414, DOI: 10.1159/000479954
51. Mateusz Wichtowski, Dawid Murawa, Roman Czarnecki, Jacek Piechocki, Zbigniew Nowecki, Wojciech Witkiewicz. Electrochemotherapy in the Treatment of Breast Cancer Metastasis to the Skin and Subcutaneous Tissue – Multicenter Experience. *Oncol Res Treat* 2019; 42:47–51.
52. Plastaras JP, Berman AT, Freedman GM. Special cases for proton beam radiotherapy: re irradiation, lymphoma, and breast cancer. *Semin. Oncol.* 41, 807–819 (2014).
53. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47, 487–491 (1946).
54. 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70, 477–484 (2008).
55. McGee LA, Iftekaruddin Z, Chang JHC, et al. Postmastectomy chest wall reirradiation with proton therapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 99(2), (Suppl.), E34–E35 (2017).
56. Cameron S. Thorpe, Joshua R. Niska, Marlene E. Girardo, Heidi E. Kosiorek, Lisa A. McGee, William F. Hartsell, Gary L. Larson, Henry K. Tsai, Carl J. Rossi, Lane R. Rosen, Carlos E. Vargas. Proton beam therapy reirradiation for breast cancer: Multi-institutional prospective PCG registry analysis. *Breast J.* 2019; 00:1–11
57. V. Verma, J.M. Rwigema, R.S. Malyapa, W.F. Regine, C.B. Simone. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol.* 2017; 125 (1): 21–30.
58. Thorpe CS, Niska JR, Girardo ME, et al. Proton beam therapy reirradiation for breast cancer: multi-institutional prospective PCG registry analysis. *Breast J* 2019; 25:1160 e70.
59. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *JSurg Oncol.* 2012;105:104–110.
60. Rossi L, Longhitano C, Kola F, Del Grande M. State of art and advances on the treatment of bone metastases from breast cancer: a concise review. *Chin Clin Oncol.* 2020 Apr;9(2):18. doi: 10.21037/cco.2020.01.07. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32036675.
61. Marazzi F, Orlandi A, Manfrida S, Masiello V, et al. Diagnosis and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Radiotherapy, Local Approach and Systemic Therapy in a Guide for Clinicians. *Cancers* (Basel). 2020 Aug 24;12(9):2390. doi: 10.3390/cancers12092390. PMID: 32846945; PMCID: PMC7563945.
62. Ripamonti C, Trippa F, Barone G, Maranzano E., Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer. *J. Clin. Med.* 2013, 2,151–175.
63. Lutz S., Balboni T., Jones J., Lo S, et al, Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline, *Pract Radiat Oncol*, Jan-Feb 2017;7(1):4–12, doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001. Epub 2016 Aug 5
64. N. Chiu, L. Chiu, M. Popovic, C. DeAngelis, S. Lutz, et al, Re-irradiation for painful bone metastases: evidence-based approach, *Ann Palliat Med*, 2015 Oct; 4 (4):214–9. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.10.02.
65. De Felice F., Piccioli A., Musio D., Tombolini V, The role of radiation therapy in bone metastases management, *Oncotarget.* 2017 Apr 11; 8(15): 25691–25699. Published online 2017 Jan 26. doi: 10.18632/oncotarget.14823.
66. Ogawa H., Ito K., Shimizuguchi T., Furuya T., Nihei K., Karasawa K. Re-irradiation for painful bone metastases using stereotactic body radiotherapy, Vol. 57, 2018–Issue 12

67. Rades D., Fehlauer F., Schulte R., Veninga T., Stalpers LJA, et al, Prognostic Factors for Local Control and Survival After Radiotherapy of Metastatic Spinal Cord Compression *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 24, N. 21, July 20, 2006.
68. Giraldo A., Benavente S., Ramos M., Vergés R, et al, Effectiveness of radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with short life expectancy, *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, Vol. 22, Issue 1, January–February 2017, 58–63.
69. Willeumier J., van der Linden Y.M., Dijkstra S., 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;12: 138–142.
70. Gutiérrez E., Sánchez I., Díaz O., Valles A., et al., Current Evidence for Stereotactic Body Radiotherapy in Lung Metastases, *Curr. Oncol.* 2021, 28, 2560–2578. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040233>
71. Lievens Y., Guckenberger M., Gomez D., M., et al, Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document, *Radiother Oncol* 2020 Jul;148:157–166, doi: 10.1016/j.radonc.2020.04.003. Epub 2020 Apr 22.
72. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L., et al, Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):e18–e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. PMID: 31908301.
73. Kent CL, McDuff SGR, Salama JK. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed? A narrative review. *Ann Palliat Med.* 2020 Sep 10:apm-20-1128. doi: 10.21037/apm-20-1128. Epub ahead of print. PMID: 32921069.
74. van Ommen-Nijhof A, Steenbruggen TG, Schats W, Wiersma T, et al, Prognostic factors in patients with oligometastatic breast cancer - A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2020 Dec; 91:102114. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102114. Epub 2020 Oct 22. Erratum in: *Cancer Treat Rev.* 2021 Jan;92: 102138. PMID: 33161237.
75. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol.* 2019 Feb;131:45–51. doi: 10.1016/j.radonc.2018.11.022. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30773186.
76. Ricardi U., Badellino S., Filippi A.R.: 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.
77. Trovò M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, et al, Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother.Oncol.* 2018 Jan;126(1):177–180.
78. Mills M.N, Figura N.B, Arrington J.A, Yu H.M, et al, Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Apr;180 (2):279–300. doi: 10.1007/s10549-020-05552-2. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32030570.
79. Figura NB, Rizk VT, Armaghani AJ, Arrington JA, et al., Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Sep;177 (2):277–294. doi: 10.1007/s10549-019-05317-6. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209686.
80. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, Andrews D, et al., 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.
81. Kocher M, Soffiotti 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 ClinOncol* 2011; 29:134–141.
82. Inbar O.C., Sheehan J.P., The role of stereotactic radiosurgery and whole brain radiation therapy as primary treatment in the treatment of patients with brain oligometastases — A systematic review, *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 2016, Vol. 4, 79–88.
83. 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.
84. Weykamp F, König L, Seidensaal K, Forster T, et al., Extracranial Stereotactic Body Radiotherapy in Oligometastatic or Oligo-progressive Breast Cancer, *Front Oncol.* 2020 Jun 26;10: 987. doi: 10.3389/fonc.2020.00987. PMID: 32676455; PMCID: PMC7333735.
85. Navarra P., De Rose F., Ascolese A.M.: SBRT for Lung Oligo-metastases: Who is the perfect candidate? *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 20 (2015) 446–453.
86. Osti MF, Carnevale A, Valeriani M, De Sanctis V, Minniti, et al., R.: Clinical outcomes of single dose stereotactic radiotherapy for lung metastases. *Clin Lung Cancer.* 2013 Nov;14 (6):699–703.
87. Andratschke N., Alheid H., Allgäuer M., Becker G., et al., The SBRT database initiative of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO): patterns of care and outcome analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for liver oligometastases in 474 patients with 623 metastases. *BMC Cancer.* 2018;18:1–11.
88. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, et al., The role of SBRT in oligo-metastatic patients with liver metastases from breast cancer, *Pract Oncol Radiother.*, 2017 Mar-Apr;22(2):163–169.

4. RADIOTERAPIA: VOLUMI DI INTERESSE, DOSI ED IRRADIAZIONE PARZIALE

↑
add thin line

4.1 RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

4.1.1 Introduzione. Questo capitolo analizza la radioterapia dopo chirurgia conservativa per carcinoma infiltrante e 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 5 mm 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. Il posizionamento di reperi, quali clips metalliche, rappresenta una delle metodiche più efficaci per definire il letto tumorale in modo da poterne favorire una accurata definizione nella fase di simulazione del trattamento radiante¹⁻⁵.

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 prevedeva 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 chirurgico⁶. Anche per le stazioni di drenaggio linfonodale la dose richiesta per un trattamento adiuvante era 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)⁷. Il rationale 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 lenta⁸. 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)⁹.

I dati desunti da studi randomizzati¹⁰⁻¹⁴ 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^{15,16}.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati¹⁷ 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) quando confrontata con la radioterapia convenzionale. Anche una revisione sistematica e metanalisi della Cochrane¹⁸ 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 dovrebbe essere considerato uno standard consolidato¹⁹. Nel 2018 è stato quindi pubblicato l'aggiornamento delle linee guida dell'ASTRO sulla irradiazione della mammella in toto in cui si raccomanda l'utilizzo dell'ipofrazionamento anche nelle donne giovani (età inferiore a 50 anni) e nelle pazienti che abbiano ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante²⁰.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta.**

Schemi di ipofrazionamento più spinto sono in corso di valutazione²¹⁻²³. In particolare, sono stati pubblicati i

risultati dello studio FAST-Forward, trial randomizzato di fase 3 che ha confrontato due schedule di ipofrazioneamento spinto (26/27 Gy in 5 sedute) con lo schema dello START B (40 Gy in 15 sedute). Con un follow up mediano di 5 anni, la schedula settimanale di 26 Gy si conferma non inferiore allo schema ipofrazioneato di riferimento in termini di efficacia e tossicità²⁴. La schedula di 26 Gy in 5 frazioni secondo la recente consensus ESTRO-ACROP può essere utilizzata come radioterapia sull'intero corpo mammario dopo chirurgia conservativa²⁵.

Sebbene diversi studi siano stati compiuti o siano in corso per valutare l'impatto dell'ipofrazioneamento sui linfonodi^{23,26-30}, non esistono ad oggi dati univoci e conclusivi riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'ultraipofrazioneamento (5 frazioni). Si attende la pubblicazione dello studio Fast-Forward "nodal". Mentre l'ipofrazioneamento moderato (40 Gy in 15 frazioni) può essere considerato uno standard anche nell'irradiazione linfonodale²⁵.

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 ipofrazioneato?

Anche per il carcinoma duttale in situ alcune recenti meta-analisi hanno sottolineato l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti ipofrazioneati proponendoli come una valida alternativa al trattamento con frazionamento convenzionale, mantenendo lo stesso controllo locale³¹⁻³⁸, anche nelle pazienti G3³⁹.

Per quanto riguarda l'ipofrazioneamento nel DCIS, negli studi retrospettivi^{40,41} e nell'unica metanalisi, che ha valutato 4 studi retrospettivi³², l'incidenza di recidive locali e la tossicità con ipofrazioneamento sono risultate comparabili al frazionamento convenzionale. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati del Danish Breast Cancer Group (DBCG) HYPO trial. Questa analisi include i primi dati randomizzati su un'ampia coorte di pazienti con DCIS (123 pazienti trattate con lo schema ipofrazioneato - 40 Gy in 15 frazioni), riportando un controllo locale simile in entrambi i gruppi di trattamento (convenzionale vs. ipofrazioneato) con un rischio di recidiva locoregionale pari a 7.7%⁴². L'ipofrazioneamento secondo la consensus ESTRO-ACROP può essere utilizzato dopo chirurgia conservativa nel DCIS²⁵.

| 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 ipofrazioneata della mammella in toto. | Positiva debole |

QUALITÀ 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 locale⁴³⁻⁴⁵.

Il sovradosaggio può essere somministrato in maniera sequenziale o concomitante all'irradiazione della ghiandola mammaria (quando pianificato all'interno dello stesso piano di trattamento della mammella, prende il nome di *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 clinica⁴⁶⁻⁵⁰, poiché consente una riduzione del tempo complessivo del trattamento associato ad un vantaggio radiobiologico dovuto al lieve ipofrazioneamento 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 convenzionale⁴⁷⁻⁵⁰.

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 omesso. 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^{51,52}.

Tali indicazioni vengono confermati dai trials EORTC^{53,54}, in cui la giovane età e la presenza di DCIS sono risultati essere fattori prognostici statisticamente significativi per recidiva locale e nelle pazienti con entrambi i fattori, la somministrazione del boost ha consentito una riduzione del rischio a 20 anni dal 31% al 15%. È ancora dibattuto, rispetto al frazionamento convenzionale⁵⁵, l'impatto che frazionamenti alternativi e tecniche diverse possono avere sul risultato cosmetico⁵⁶⁻⁵⁸. Nell'ottica dei trattamenti ipofrazioneati, può essere ritenuto ragionevole l'utilizzo del boost con dose pari a 10 Gy in 4 frazioni⁵⁵.

| 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 |

QUALITÀ 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 diverse⁵⁹.

Nel trattamento del carcinoma mammario l'approccio chirurgico ha lo scopo di raggiungere la radicalità, con margini di resezione negativi. Il reale vantaggio della re-escissione sul controllo locale non è univoco⁶⁰.

I criteri SSO-ASTRO⁶¹ approvati dall'ASCO⁶² definiscono, nel trattamento conservativo del carcinoma invasivo in I-II stadio, *standard di margine adeguato* l'assenza di cellule neoplastiche sul margine chirurgico inchiostroato ("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 multidisciplinare⁶².

Tali raccomandazioni non sono ritenute applicabili:

- in presenza di diagnosi di carcinoma duttale in situ⁶¹
- 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 Gallen⁶³ 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 Senonetwork⁶³ raccomanda, inoltre:

- in caso di margine positivo (presenza di china sulla lesione), specificare: a) di quale margine/i si tratta; b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione; c) la dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm; d) l'eventuale presenza di componente in situ sul margine
- in caso di margine/i indenne/i (non si osserva china sulla lesione neoplastica invasiva e/o eventuale componente duttale in situ) specificare la misura della distanza della lesione dai margini campionati macroscopicamente a meno di 1 cm (compresa la distanza dall'eventuale componente in situ).

In letteratura esiste consenso sull'aumento del rischio di recidiva locale quando i margini sono positivi, sebbene la dimensione dell'effetto vari nei diversi studi⁶⁴. Tale rischio non è annullato con dosi più elevate di RT ("boost"), dalle terapie mediche adjuvanti o dalla biologia favorevole^{61,65}.

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^{61,66}.

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?

È auspicabile che la preferenza dell'opzione terapeutica più adatta al singolo caso clinico sia formulata in un ambito di discussione multidisciplinare (Figura 1).

• 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 ipofrazionamento⁶⁶. Ma nonostante ciò, il tasso di controllo locale è inferiore a quello ottenuto dalla chirurgia⁶⁴. Dosi superiori a 20 Gy

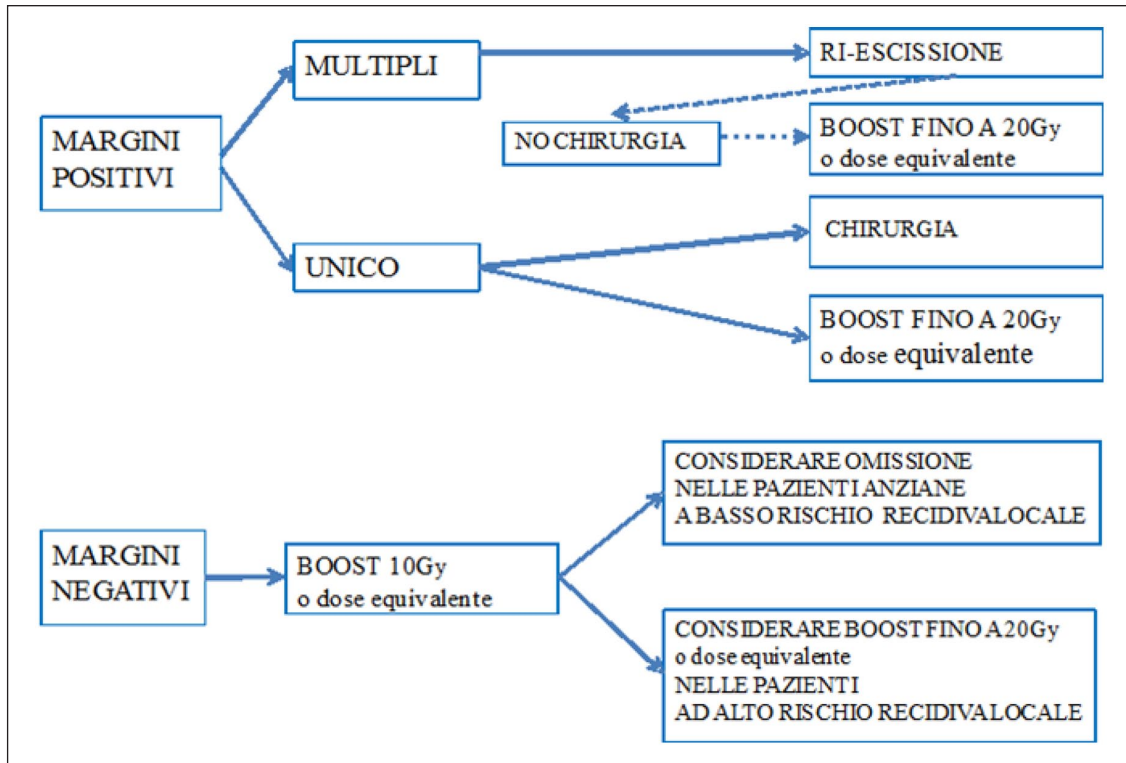


Figura 1. Stato dei margini.

dovrebbero essere evitate per il rischio eccessivo di effetti collaterali e di risultati cosmetici più scadenti^{66,67}.

• **Margine positivo unico**

Premesso che la condotta clinica in questi casi è analoga a quella indicata nel caso di margini multipli^{64,68}, 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 20 Gy. 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^{64,68}.

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 Gy⁶⁸ (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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta.**

Bibliografia

- Kirova YM, Pena PC, Huai T, et al. Improving the definition of tumor bed boost with the use of surgical clips and image registration in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:1352–5; 52. 78.
- Coles CE, Wilson CB, Cumming J, et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery-audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *EJSO* 2009;35:578–82 79.
- Furet E, Peurien D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyal F, Fourquet A, et al. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:830–4.
- Riina MD, Rashad R, Cohen S, Brownlee Z, Sioshansi S, Hepel J, et al. The Effectiveness of Intraoperative Clip Placement in Improving Radiation Therapy Boost Targeting After Oncoplastic Surgery. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10:e348–e56.
- Garreffa E, Hughes-Davies L, Russell S, Lightowers S, Agrawal A. Definition of Tumor Bed Boost in Oncoplastic Breast Surgery: An Understanding and Approach. *Clin Breast Cancer*. 2020;20:e510–e5.
- 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.
- Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679–694.
- 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.
- Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences. *The Breast* 2010; 19:192–197.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. *Lancet Oncol*. 2013 Sep 18.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brunt AM, Haviland JS, Wheatley D, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. April 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
- Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, et al European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer . *The Lancet Oncology*, Vol 23, Issue 1, E21-E31, Jan 01, 2022
- Bellefqih S, Elmajjaoui S, Arab 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.
- 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.
28. 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* 97:116–126, 2005.
 29. Wang SL, Fang H, Song YW, Wang WH, Hu C, Liu YP, Jin J, Liu XF, Yu ZH, Ren H, Li N, Lu NN, Tang Y, Tang Y, Qi SN, Sun GY, Peng R, Li S, Chen B, Yang Y, Li YX. Hypofractionated versus conventional fractionated post-mastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):352–360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1. Epub 2019 Jan 30.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. DeRose F, Fogliata A, Franceschini D, et al. Hypofractionated volumetric modulated arc therapy in ductal carcinoma in situ: toxicity and cosmetic outcome from a prospective series. *Br J Radiol*. 2018 May;91(1085):20170634. doi: 10.1259/bjr.20170634.
 38. F. De Rose, MC De Santis, B. Meduri, C. Franzese, et al. Comparing hypofractionated and conventionally fractionated whole breast irradiation for patients with ductal carcinoma in situ after breast conservation: a propensity score-matched analysis from a national multicenter cohort (COBCG-02 study). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s00432-020-03483-5.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, Stenbygaard L, Mjaaland I, Schreiber A, Kasti UM, Overgaard J, Danish Breast Cancer Group Radiation Therapy C. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3615–25.
 43. 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
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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)
 47. 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.
 48. 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.
 49. De Rose F, Fogliata A, Franceschini D, Iftode 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.

53. 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.
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. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3031
55. 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.
56. Koulis TA, Phan T, Olivetto IA. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015 Oct 27;7:363–70.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Focus on Senonetwork. Margini di resezione chirurgica dopo Chirurgia conservativa. Ottobre 2020
65. 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.
66. 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.
67. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomized EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90:80–85
68. Galimberti V, Taffurelli M, Leonardi MC, et al: Surgical resection margins after breast-conserving surgery: Senonetwork recommendations. *Tumori* 2016; 102: 284–289.

4.2 RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA (Protesi/Espansori/Ricostruzione autologa)

- ✚ 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.

Italic, no return

4.2.1 Introduzione. È sempre più frequente che una donna richieda una procedura ricostruttiva dopo mastectomia. I timori, presenti in passato, del rischio di ritardo diagnostico o di aumento nella difficoltà di riconoscimento di una recidiva locale dopo ricostruzione sono stati superati. Una procedura ricostruttiva deve dunque essere offerta a tutte le donne che lo richiedano, in assenza di controindicazioni mediche e/o tecnico-operative.

Non sono documentate 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}.

Sono ampie le indicazioni alla Radioterapia (RT) post-mastectomia (PMRT), dovute al significativo miglioramento del controllo locale e della sopravvivenza nelle pazienti così trattate, come dimostrato dalla metanalisi EBCTG⁴. Esistono molteplici modalità tecniche ricostruttive: è necessario che il radioterapista oncologo valuti l'interazione del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita.

La RT, pur erogata con le più moderne tecniche (IMRT e VMAT) comporta un aumento del tasso di complicanze chirurgiche del 6-10%, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata.

4.2.2 Tipologie di ricostruzione ed integrazione con la RT. Dal punto di vista della sequenza temporale occorre distinguere ricostruzioni immediate (in corso di

mastectomia) e differite (precoci, ovvero entro un anno dalla mastectomia, e tardive, ovvero oltre un anno dalla 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 impianti o tessuti autologhi.

a) *Impianti: espansore/protesi*

Sono realizzabili in presenza di un buon trofismo del muscolo pettorale e di sufficiente superficie cutanea. Le strategie possono prevedere il posizionamento di espansore seguito da sostituzione protesica, oppure l'utilizzo immediato di protesi.

L'uso di espansori 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.

Il posizionamento immediato di protesi definitiva è attuabile solo in una certa percentuale di pazienti.

Recentemente si è sviluppata la possibilità di rivestire la protesi con una matrice dermica, permettendo così una ricostruzione mammaria sottocutanea prepettorale (PBR). Tale tecnica ha guadagnato velocemente popolarità grazie alla sua caratteristica di preservazione muscolare, garantendo una forma più naturale della mammella ricostruita. La PBR, rispetto alla tradizionale tecnica sottomuscolare in uno o due step chirurgici, appare migliore anche rispetto al dolore postoperatorio, alla funzionalità dell'arto superiore e all'economicità. L'impiego della PBR utilizzando matrice dermica acellulare (ADM) o rete sintetica per rivestire l'impianto in associazione alla PMRT è stato valutato in pochi studi^{5,6}. Due metanalisi riportano un rischio di complicanze chirurgiche con questa tecnica di due-tre volte maggiore^{7,8}.

La ricostruzione basata su impianto prevede comunque maggiore brevità del tempo chirurgico, del ricovero e del tempo di recupero; è inoltre evitata, rispetto al lembo, la presenza di cicatrice sul sito corporeo "donatore".

b) *Tessuti autologhi*

Sono utilizzati per confezionare lembi, come il *deep inferior epigastric perforator* (DIEP) o il *transverse rectus abdominis musculocutaneous* (TRAM), o per procedure combinate (lembo di *latissimus dorsi* + impianto protesico). La ricostruzione autologa offre un migliore esito estetico mammario, maggiore simmetria ed è meno influenzata dall'invecchiamento e dalla perdita/aumento di peso; può essere eseguita in un unico tempo^{9,10}.

Ricostruzione e Radioterapia. La procedura ricostruttiva scelta condiziona il tipo di possibile complicanza post RT. Con l'utilizzo di protesi sono possibili infezioni, necrosi

cutanea, contrattura capsulare, necessità di revisione chirurgica, esposizione/rottura dell'espansore/protesi, o altri fallimenti ricostruttivi; con l'impiego di lembo: fibrosi, necrosi cutanea, liponecrosi, contrazione volumetrica, necessità di revisione chirurgica^{11,12,13}.

Queste complicanze si possono presentare con modalità ed intensità diverse a seconda della sequenza temporale utilizzata per l'esecuzione del trattamento radioterapico. Una metanalisi di 56 studi (5437 pazienti trattati con PMRT dopo ricostruzione mammaria, di cui il 66% con protesi ed il 34% con lembo autologo) evidenzia a 36 mesi un maggiore rischio di infezione, fallimento d'impianto e reintervento fra le pazienti con ricostruzione protesica vs autologa¹⁴. Questi risultati concordano con quelli di altre 2 metanalisi^{15,16} e con il report del Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium¹⁷ e della Cleveland Clinic^{18,19}. Va segnalato comunque che anche il lembo autologo dopo RT può andare incontro ad incremento di complicanze, tra cui contrattura, perdita di volume, scarsa cosmesi e liponecrosi.

I dati globali sono ad oggi, dunque, ancora contrastanti riguardo alla scelta della tecnica migliore²⁰: ad esempio, il panel di esperti delle NCCN Guidelines consiglia che la RT preceda la ricostruzione autologa; in caso di utilizzo di impianto, la scelta è indirizzata verso la modalità a 2 tempi (NCCN version 3.21).

4.2.3 Integrazione della RT 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 RT sull'espansore o sulla protesi è l'opzione più consolidata, e quindi la più frequentemente utilizzata (80% circa delle ricostruzioni).

La ricostruzione immediata con protesi, quando eseguibile, parrebbe la soluzione correlata a minor tasso di complicanze da RT: 50% inferiori rispetto all'uso di espansore e circa sovrapponibili alla combinazione di autologo e RT²¹. Inoltre questo approccio offre la possibilità di eseguire un intervento tardivo di salvataggio con lembo autologo^{11,22,23}, in caso di insorgenza di complicanze.

Esistono sostanzialmente le seguenti possibili sequenze operative:

posizionamento di protesi → RT;

posizionamento di espansore → RT → protesi;

posizionamento di espansore → protesi → RT;

(va considerata anche una ulteriore possibilità: RT e successivo posizionamento di espansore con *latissimus dorsi*).

Il posizionamento dell'espansore dopo RT non è in genere raccomandato, a causa dell'eccessivo tasso di complicanze (dal 30% al 50% in studi recenti)^{18,24,25}. Dopo RT solitamente l'approccio prevede il posizionamento dell'espansore sotto il lembo del latissimus dorsi. È possibile ricoprire l'espansore con tessuto non irradiato: ciò migliora il risultato estetico, ma per i rischi connessi all'asportazione del lembo (indebolimento delle spalle), questa tecnica non riscuote molti consensi.

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 offrire miglior risultato estetico e qualità di vita, con minor tasso di complicanze^{10,26,23,27-34}.

È in discussione se l'utilizzo della RT prima o dopo la ricostruzione influenzi il tasso di eventi avversi^{23,34}. 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").

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?

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^{26,35,36} è consigliata da alcuni autori, soprattutto in caso di utilizzo della chemioterapia adiuvante³⁷. Questa opzione comporta minori tassi globali di fallimento dell'impianto (1-16% rispetto a 8-32% con RT sull'espansore), pur con risultato estetico lievemente peggiore soprattutto per una maggiore incidenza di contrattura capsulare^{23,37,38}. Solamente nel 10-15% dei casi, però, tale contrattura è severa (grado III e IV di Baker) e richiede una correzione chirurgica³⁹. Un più elevato tasso di contratture si riscontra nel caso di protesi contenenti soluzione salina, rispetto alle protesi con silicone⁴⁰. Nel caso di chemioterapia neoadiuvante questa opzione non viene raccomandata, poiché i tempi per l'inizio della RT sarebbero eccessivamente dilazionati.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|----------------------------|---|-----------------------------|
| 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: 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, è probabilmente oggi la più utilizzata⁴¹, soprattutto in caso di impiego di chemioterapia neoadiuvante. Potenzialmente comporta un maggiore tasso di fallimenti rispetto alla RT dopo il posizionamento della protesi, ma minore frequenza di contratture capsulari, con conseguente miglior risultato estetico^{22,42}. È necessaria adeguata gestione delle tempistiche: terminare il riempimento dell'espansore prima dell'inizio della RT; attendere un intervallo di tempo adeguato dopo la RT e prima della sostituzione protesica, almeno 3-6 mesi (tasso di complicanze fra PMRT_PI e PMRT_TE)³³.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|----------------------------|---|-----------------------------|
| 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: espansore → RT → protesi. | Positiva debole |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**.

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 era 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^{22,43,44,45,46}. Più recentemente, diversi autori ed una metanalisi³⁰ hanno invece indicato tale approccio come accettabile e sicuro^{30,47,48,49}: crescenti evidenze infatti suggeriscono che la ricostruzione con lembi autologhi possa tollerare la RT meglio rispetto a quanto precedentemente creduto^{21,33,37}.

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?

L'opzione del lembo autologo, dopo completamento dell'iter terapeutico, rappresenta probabilmente la scelta più conservativa. Evitare di esporre il lembo alla RT diminuisce

l'incidenza di fibrosi, di perdita di volume, di distorsione e di liponecrosi. Inoltre, somministrare la RT sulla parete toracica semplifica il planning del trattamento radiante ed evita il rischio di ritardare l'erogazione della RT stessa.

Possono invece peggiorare sia la soddisfazione delle pazienti che l'impatto psicologico. È anche segnalato un aumento delle infezioni postoperatorie. Inoltre, le anastomosi vascolari che coinvolgono vasi precedentemente irradiati possono causare difficoltà tecniche chirurgiche e un tasso di complicanze intraoperatorie maggiori. Il numero più elevato di complicanze vascolari sembra aversi nei primi mesi dopo RT per poi diminuire col tempo, suggerendo che la ricostruzione sia schedulata oltre i 3 mesi.

Si tratta dunque di una soluzione che è in grado di offrire buoni risultati estetici con minore tasso di complicanze peri e post-operatorie²².

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 intende sommare i benefici delle due precedenti opzioni. La mastectomia skin sparing con posizionamento immediato di espansore consente di preparare la tasca cutanea a 3 dimensioni, evitando l'irradiazione diretta del lembo. Questa tecnica ibrida è stata proposta da Kronowitz⁵⁰, per quelle pazienti in cui non era certa, prima dell'intervento, l'indicazione a RT. Inoltre, in caso di necessità, dopo la RT è anche possibile effettuare un impianto invece del lembo. Comporta però la necessità di 2 interventi chirurgici, associando quindi non solo i benefici ma anche gli aspetti negativi delle 2 modalità. 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. Forse per questo non ha molta diffusione.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione |
|----------------------------|--|-----------------------------|
| 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: mastectomia → chemioterapia → RT → lembo autologo | Positiva debole |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**.

A supporto della pratica clinica, stante il basso livello di evidenza in tale campo, è stata recentemente pubblicata una consensus italiana con metodo Delphi sul tema "Ricostruzione mammaria e radioterapia" a cura del gruppo AIRO di patologia mammaria, che ha coinvolto un expert panel di 40 colleghi. Dalla valutazione multidisciplinare è emersa l'importanza del confronto e della collaborazione tra chirurgo ed oncologo radioterapista finalizzata alla scelta dell'approccio ottimale per ogni singolo paziente⁵¹.

La RT neoadiuvante (NART). Può essere considerata un approccio emergente, nato per facilitare la ricostruzione immediata dopo mastectomia. In letteratura vi sono alcuni studi relativi a questo approccio (sia retrospettivi che prospettici, monoistituzionali e 5 multicentrici), ma nessuno randomizzato⁵². La dose somministrata varia da 50 a 54 Gy, con frazionamento convenzionale; vi sono anche esperienze di ipofrazionamento. Intervallo tra RT e intervento chirurgico: 6-8 settimane. La successiva ricostruzione può ricorrere sia ad impianti che a tessuti autologhi. Nel complesso gli studi paiono dimostrare che la RT neoadiuvante è tecnicamente fattibile e sicura. Non sono riportate importanti complicanze intraoperatorie né ricostruttive; dopo RT neoadiuvante la ricostruzione autologa sembra manifestare minori tassi di fallimento rispetto alla ricostruzione con impianto⁵². È in corso uno studio prospettico controllato randomizzato del MDACC per valutare se l'approccio con RT neoadiuvante possa facilitare l'IBR (NIH NCT02912312). La letteratura non evidenzia tassi di complicanze diversi tra RT neoadiuvante e RT adiuvante.

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 essere sempre associati a maggiore incidenza di complicanze e vanno quindi tenuti presenti nel processo decisionale: la somministrazione di chemioterapia e/o endocrinoterapia (indipendentemente dal timing), il fumo, l'obesità, il diabete e le malattie vascolari periferiche⁵³⁻⁵⁸. 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^{59,60}. È sempre quindi opportuno e consigliabile discutere approfonditamente, sia in ambito multidisciplinare che con la paziente, le problematiche e le decisioni relative alla miglior integrazione della RT con i vari approcci chirurgici. Esistono infatti vantaggi e svantaggi per ogni tipo di scelta ricostruttiva⁴¹.

4.2.4 Cenni fisico-dosimetrici. Generalmente il volume di irradiazione deve comprendere l'impianto, fino alla parete toracica. Il panel di esperti afferma che solitamente il 5-10% del tessuto ghiandolare non viene asportato con la mastectomia totale convenzionale ed è importante che tale tessuto sia compreso nel volume di irradiazione: gran parte

delle recidive si verificano infatti a carico della cute e sottocute (sede di drenaggio linfatico). Il secondo sito più comune di recidiva è a carico del muscolo pettorale, in prossimità del tumore primitivo, per cui è di estrema utilità la collaborazione del Chirurgo operatore per avere un'indicazione circa la procedura chirurgica utilizzata. La posizione del tessuto ghiandolare residuo varia da individuo a individuo ed in base alla procedura chirurgica eseguita (con / senza risparmio di cute o capezzolo). Nella maggior parte dei pazienti, esso si trova lateralmente, a livello del "prolungamento ascellare" e fino al 22% dei casi nella parte superiore quadrante interno. A seguito dell'incremento degli interventi di ricostruzione immediata (IBR), sono state elaborate le Linee Guida di consenso ESTRO ACROP¹⁰ per la delimitazione del volume target radioterapico post-mastectomia dopo ricostruzione immediata con impianto, in caso di stadio iniziale. Lo scopo è quello di creare un CTV limitato alle sole strutture clinicamente rilevanti. L'adozione delle Linee Guida appena indicate richiede di avere a disposizione le informazioni complete relative alla malattia: stadiazione, sito della neoplasia, spessore della parete toracica, presenza di eventuali foci di tessuto ghiandolare residuo, conformazione della mammella controlaterale, una buona conoscenza dell'anatomia mammaria, del decorso del drenaggio linfatico regionale, dello stadio, di tutte le caratteristiche anatomopatologiche necessarie per la migliore definizione e conduzione del trattamento. In assenza di informazioni complete ed adeguate, si consiglia l'irradiazione comprendente l'intero sito di mastectomia, compreso l'impianto, analogamente al comportamento dopo chirurgia conservativa. Dopo mastectomia, il CTV della parete include il residuo di tessuto ghiandolare sottocutaneo e linfatici sottocutanei. Se la cute non fa parte del target, si consiglia di attenersi ai 5 mm di profondità dalla superficie cutanea, per includere i vasi linfatici mammari; se ciò non è possibile a causa della procedura chirurgica adottata e/o dello stiramento della cute residua sull'impianto (non essendo quindi a disposizione i 5 mm indicati), si sconsiglia comunque l'utilizzo di bolus, ottimizzando la tecnica di pianificazione sulla base del software per il calcolo della dose utilizzato, al fine di comprendere adeguatamente i linfatici sottocutanei. Una recente consensus internazionale sull'uso del bolus nel setting della PMRT ne sottolinea l'impiego solo in casi altamente selezionati in cui la cute deve essere inclusa nel CTV, essendo l'uso del bolus correlato ad un incremento significativo della tossicità cutanea acuta e tardiva⁶¹. Dopo una mastectomia con IBR, l'identificazione del letto tumorale è complessa e impegnativa, a causa della asportazione e manipolazione del tessuto durante la ricostruzione. Pertanto, si sconsiglia l'uso del boost sul letto tumorale, a meno che il chirurgo non abbia posizionato clip per indicare i margini di resezione coinvolti che non possono essere rimossi chirurgicamente. Gli Autori consigliano infine la partecipazione a studi clinici e l'inserimento delle

pazienti in data base, come INSPIRE (studio di coorte) e Mastectomy Reconstruction Outcome Consortium (MROC), per valutare gli outcomes dopo mastectomia e ricostruzione. Si incoraggia inoltre la partecipazione a studi clinici come il “DBCG RT Recon Trial” o il “Primary Radiotherapy And DIEP Flap Reconstruction Trial” (PRADA) (NIH NCT02771938).

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. È 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^{62,63}. 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. Questa procedura è comunque controversa. Infatti, altri autori hanno riportato una associazione tra lo svuotamento parziale dell’espansore e il rischio di complicazioni e fallimenti della ricostruzione⁶⁴. 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 supina⁶⁵.
- 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 valle⁶⁶, 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 Z⁶⁷.

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. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials; *Lancet* 2014; 383 (9935): 2127–35.
5. Elswick SM, Harless CA, Bishop SN, et al: Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction with Postmastectomy Radiation Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142:1–12.
6. Sigalove S, Maxwell GP, Sigalove NM, et al: Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiotherapy: Short-Term Outcomes. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5:e1631.
7. Valdatta L, Cattaneo AG, Pellegatta I, et al: Dermal matrices and radiotherapy in breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Plast Surg Int*. 2014; 2014: 472604.
8. Israeli R, Feingold RS: Acellular dermal matrix in breast reconstruction in the setting of radiotherapy. *Aesthet Surg J*. 2011;31:51S–64S.
9. Wilkins EG, Hamill JB, Kim HM, et al: Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction: One-year Outcomes of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) Study. *Ann Surg*. 2018;267:164–70.
10. Kaidar-Person O, Offersen BV, Poortmans P, et al: ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2019;137:159–166.
11. El-Sabawi B, Ho AL, Sosin M, et al: Patient-centered outcomes of breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiotherapy: A comprehensive review of the literature *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2017; 70: 768–780.
12. 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.
13. Kaidar-Person O, Offersen BV, Poortmans P, et al: A multidisciplinary view of mastectomy and breast reconstruction: Understanding the challenges. *Breast* 2021; 56:42–52.
 14. El-Sabawi B, Sosin M, Patel KM, et al: Breast reconstruction and adjuvant therapy: A systematic review of surgical outcomes. *J Surg Oncol* 2015; 112(5):458–64.
 15. Barry M, Kell MR: Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):15–22.
 16. Tsoi B, Ziolkowski NI, Goeree R, et al: Safety of tissue expander/implant versus autologous abdominal tissue breast reconstruction in postmastectomy breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(2): 234–249.
 17. Susan Lamp S: MROC study: Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium. *Plast Surg Nurs* 2012; 32(2): 69–70.
 18. Manyam MV, Shah C, Tendulkar RD, et al: Long-term complications and reconstruction failures in previously radiated breast cancer patients receiving salvage mastectomy with autologous reconstruction or tissue expander/implant-based reconstruction. *Breast J* 2019; 25(6):1071–1078.
 19. Berry T, Suzanne Brooks S, Dietz J, et al: Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 Suppl 3:202–10.
 20. Ho AY, Hu ZI, Wilkins EG at al: Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol.* 2017;18:e742–e53.
 21. Naoum GE, Salama L, Taghian AG, et al: Single Stage Direct-to-Implant Breast Reconstruction Has Lower Complication Rates Than Tissue Expander and Implant and Comparable Rates to Autologous Reconstruction in Patients Receiving Postmastectomy Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020; 106 (3):514–524.
 22. 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
 23. 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.
 24. Berbers J, Van Baardwijk A, Boersma LJ, et al: ‘Reconstruction: before or after postmastectomy radiotherapy?’ A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2014; 50(16):2752–62.
 25. Hoejvig J, Pedersen NJ, Bonde CT: Delayed two-stage breast reconstruction: The impact of radiotherapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019; 72(11):1763–1768.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Poppe MM and Agarwal JP: Breast Reconstruction With Postmastectomy Radiation: Choices and Tradeoff. *Journal of Clin Onc* 2017; 35, No 22: 2467–2470.
 29. 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>
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Shumway DA, Momoh AO, Jagsi R, et al: Integration of Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2020 10;38(20):2329–2340.
 34. Manyam BV, Shah C, Tendulkar RD, et al: Long-Term Outcomes After Autologous or Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiation for Breast Cancer. *Pract Radiat Oncol* 2019; 9(6):e497–e505.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Nava MB, Pennati AE, Lozza L, et al: Outcome of different timings of radiotherapy in implant based breast reconstructions. *Plast ReconstrSurg.* 2011; 128:3 53–359.
 38. 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.
 39. Patani N, Devalia H, Anderson A, et al: Oncological safety and patient satisfaction with skinsparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surg Oncol* 2008.
 40. 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.
 41. Aristei C, Kaidar-Person O, Poortmans P, et al: The Assisi Think Tank Meeting and Survey of post Mastectomy Radiation Therapy after breast reconstruction: The ATTM-SMART report. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(4):436–443.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Kronowitz SJ, Hunt KK, Buchholz TA, et al: Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1617-28.
 51. Meattini I, Becherini C, Bernini M, Bonzano E, Criscitello C, De Rose F, De Santis MC, Fontana A, Franco P, Gentilini OD, Livi L, Meduri B, Parisi S, Pasinetti N, Prisco A, Rocco N. Breast reconstruction and radiation therapy: An Italian expert Delphi consensus statements and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2021 Sep;99:102236. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102236. Epub 2021 May 27.
 52. Singh P, Hoffman K, Kuerer HM, et al: Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic Review and Current Clinical Trials. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(10):3312-3320.
 53. Quinn TT, Miller GS, et al: Prosthetic breast reconstruction: indications and update. *Gland Surg* 2016; 5(2): 174-186.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Lipa JE, Youssef AA, Kuerer HM, et al: Breast reconstruction in older women: advantages of autogenous tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1110-1121.
 60. 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.
 61. Kaidar-Person O, Dahn HM, Nichol AM, Boersma LJ, de Ruyscher D, Meattini I, Pignol JP, Aristei C, Belkacemi Y, Benjamin D, Bese N, Coles CE, Franco P, Ho AY, Hol S, Jagsi R, Kirby AM, Marrazzo L, Marta GN, Moran MS, Nissen HD, Strnad V, Zissiadis YE, Poortmans PM, Offersen BV. A Delphi study and International Consensus Recommendations: The use of bolus in the setting of post-mastectomy radiation therapy for early breast cancer. *Radiother Oncol.* 2021 Sep 23:S0167-8140(21)06735-9. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.012. Online ahead of print.
 62. 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.
 63. Chen SA, Hiley C, Nickleach D, et al: Breast reconstruction and post-mastectomy radiation practice. *Radiat Oncol* 2013; 8: 45.
 64. Woo KJ, Paik JM, Bang SI, Mun GH, Pyon JK. The Impact of Expander Inflation/Deflation Status During Adjuvant Radiotherapy on the Complications of Immediate Two-Stage Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2017 Jun;41(3):551-559. doi: 10.1007/s00266-017-0864-5. Epub 2017 Apr 3.
 65. Muresan H, Lam G, et al: Impact of Evolving Radiation Therapy Techniques on Implant-Based Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139: 1232-1239.
 66. 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.
 67. 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.

4.3 IRRADIAZIONE DELLE STAZIONI LINFONODALI

4.3.1 Introduzione. Nel corso dell'ultimo decennio le indicazioni al trattamento radiante 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 chemioterapia neoadiuvante non esistono al momento studi prospettici che chiariscano le indicazioni al trattamento radiante post-chirurgico. È 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.

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 NACT. 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 tumore primitivo, lasciando in questa sede una definizione più specifica relativamente all’irradiazione delle stazioni linfonodali in base al coinvolgimento linfonodale.

4.3.2 Irradiazione delle stazioni linfonodali in pazienti pN1mi/mac sottoposte a sola Biopsia del Linfonodo Sentinella. Per anni, la linfodectomia (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 biomelocolare¹⁻⁵.

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 linfonodale⁶⁻⁸.

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 mesi¹². La maggior parte degli studi riporta dati contrastanti sul significato prognostico della micrometastasi¹³.

La possibilità di omettere la ALND in pazienti con micro o macrometastasi del linfonodo sentinella (pN1 sn) ha rappresentato per lungo tempo un tema ampiamente dibattuto. I risultati degli studi ACOSOG Z0011^{10,14,15}, IBCSG 23-01¹⁶ - che a differenza del precedente prevedeva sia una chirurgia conservativa che la mastectomia - hanno dimostrato che, nelle donne con un tumore mammario T1-T2 (<3cm), SNLB positivo con minimo coinvolgimento linfonodale, sottoposte a, intervento chirurgico e radioterapia (se non mastectomizzate) e/o trattamento sistematico, la ALND può essere omessa senza compromettere il controllo locoregionale e la sopravvivenza.

In particolare, lo studio ACOSOG Z0011 ha arruolato pazienti cT1-2 cN0 con riscontro di 1-2 micro-macrometastasi del SN, randomizzate ad esecuzione di ALND o non ulteriori procedure a livello ascellare. I dati relativi alla pubblicazione dell’update dello studio¹⁵, 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). È necessario però sottolineare alcuni limiti e bias. Lo studio è stato chiuso prematuramente per la bassa percentuale di eventi (morte) registrati ed inoltre il 19.4% delle pazienti risultava perso al follow up a 5 anni, inficiando la potenza statistica e la qualità dei risultati. Altro aspetto riguarda la minima percentuale (16%) di pazienti arruolate con recettori ormonali (ER/PgR) non espressi e l’assenza di stratificazione sulla base dello stato di Her-2, che non consente di verificare quale sia l’impatto prognostico dei diversi profili molecolari in tale setting di studio. Infine, i dati relativi al trattamento radiante delle pazienti arruolate¹⁷ sono stati dettagliatamente riportati in termini di estensione del campo (tangents, high tangents, supraclavicular field) solo in 228 pazienti (29%).

È importante ricordare che è possibile, mediante l’utilizzo di campi tangenti con margine craniale più elevato (high tangents), la somministrazione di una dose maggiore di radioterapia ai linfonodi di I e II livello ascellare, senza raggiungere però una adeguata dose terapeutica¹⁸⁻²⁰.

Il trial IBCSG 23-01 ha arruolato esclusivamente casi pN0 (i+) e pN1mic, ma, a differenza dello studio Z0011, era consentito sia l’intervento chirurgico conservativo che la mastectomia¹⁶. Pur essendo sostanzialmente gravato da simili limitazioni statistiche e di selezione delle

pazienti dello studio Z0011, gli autori concludono che, con una DFS a 5 anni dell'87.8% (con SN pNmic e ALND) versus 84.4% (con SN pNmic 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. Tali risultati sono stati confermati dalla pubblicazione dell'update dello studio²¹ con 9.7 anni di follow up mediano e una DFS a 10 anni del 74.9% nel braccio ALND versus 76.8% nel braccio SNLB (p: N.S.); il tasso di recidive ascellari è risultato leggermente più elevato nel gruppo di pazienti sottoposto a mastectomia (DFS 70.5% vs 76.4% nel gruppo sottoposto a chirurgia conservativa), ma comunque ritenuto accettabile.

Diversi trials randomizzati e metanalisi hanno dimostrato in pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante un significativo vantaggio in termini di recidiva di malattia e sopravvivenza²²⁻²³. Parimenti la metanalisi dell'EBCTCG²⁴ 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 linfoadenectomia²⁵.

Due trials randomizzati hanno investigato tale aspetto.

Lo studio EORTC 10981-22023 "AMAROS"²⁶ ha randomizzato 1425 donne con SLN positivo a ricevere ALND o irradiazione estesa alla regione ascellare (livelli I-III e parte mediale della fossa sovraclaveare), sia dopo intervento chirurgico conservativo che dopo mastectomia. Con un follow up mediano di 5 anni, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di recidiva linfonodale (0.43% nel braccio ALND vs 1.19% nel braccio RT) e DFS (86.9% vs 82.7%); inoltre, il linfedema è stato riportato più frequentemente nel gruppo di pazienti sottoposte a ALND (23% vs 11%). Sfortunatamente, anche questo studio risulta statisticamente sotto potenziato a causa del limitato numero di eventi (recidive) e del breve periodo di osservazione.

Lo studio ungherese OTOASOR²⁷ (dissezione ascellare versus radioterapia linfonodale regionale nello stadio I e II con pN1sn) ha riportato analoghi risultati, dimostrando che l'irradiazione non è statisticamente inferiore rispetto all'opzione chirurgica. Dopo 8 anni di follow up mediano, la recidiva ascellare è stata del 2% nel gruppo sottoposto a ALND e del 1.7% nel gruppo sottoposto a RT, con una DFS pari a 72.1% vs 77.4%, rispettivamente.

In considerazione di tali evidenze, le recenti linee guida ASCO 2017 ed ESMO 2019²⁸⁻²⁹ supportano l'omissione

della ALND in pazienti con micrometastasi o 1-2 macrometastasi al SN trattate con radioterapia adiuvante (campi tangenziali). Inoltre, in tali casi, nelle linee guida ESMO, il trattamento radiante esteso alla regione ascellare viene considerato una valida alternativa alla ALND, con livello di evidenza IIA.

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, così come il trattamento radiante. 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, attualmente in corso, per definire indicazioni, dosi e volumi ottimali. Di particolare interesse risultano diversi Trials Europei³⁰⁻³³ che valutano possibili alternative alla dissezione ascellare in pazienti pN1mac (nessun trattamento della regione ascellare o sola radioterapia). Nel recente aggiornamento del documento Senonetwork sul trattamento dell'ascella³⁴ viene ribadito il ruolo e la valutazione dei fattori di rischio clinici/biologici individuali nella definizione dei volumi di irradiazione in presenza di BLS positivo per macrometastasi qualora si ometta la linfoadenectomia, specificando che in assenza di tali fattori la paziente è candidata a radioterapia sulla sola mammella, mentre in presenza di fattori di rischio sfavorevoli l'irradiazione linfonodale del I e II livello ascellare potrebbe sostituire la linfoadenectomia.

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 prognostici³⁵. I nomogrammi e i sistemi di score offrono, tuttavia, soltanto delle stime di rischio che devono essere valutate su base individuale per ciascuna paziente³⁶⁻³⁸. 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 (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 |

QUALITÀ 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 dipendono, 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^{23,39-45}. 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^{46,47}, 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 beneficio 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 individuali⁴⁸.

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^{23,39,47,49,50}. Recentemente sono stati pubblicati i risultati con follow up a 15 anni del trial EORTC 22922/10925⁵¹ e che ha incluso pazienti con

tumore mammario in stadio I-III e linfonodi ascellari positivi o tumore primitivo centrale o mediale, randomizzate a ricevere o meno l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna e sovraclaveari. Tali dati hanno confermato un beneficio significativo derivante dalla irradiazione in termini di riduzione delle recidive locali e della mortalità cancro-relata. Non è invece risultata significativa l'associazione con un miglioramento della sopravvivenza.

Alla luce delle recenti evidenze e della più ampia disponibilità di tecnologie di irradiazione avanzate, sarebbe importante riconsiderare l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna anche in caso di negatività clinica, definendo specifici sottogruppi di pazienti in cui il beneficio potrebbe essere superiore. È di recente pubblicazione un lavoro che riassume la variabilità esistente in tal senso nelle differenti linee guida internazionali⁵². Da tale analisi emerge come sia un atteggiamento unanimemente condiviso la valutazione della irradiazione della catena mammaria interna nelle pazienti pT4 e/o pN2-3 e nelle pazienti pT3 o pN1 con fattori di rischio sfavorevoli o tumore centrale/mediale.

Per quanto riguarda la dose di prescrizione, il frazionamento convenzionale è di norma quello utilizzato per l'irradiazione delle stazioni linfonodali. Singole esperienze monoistituzionali prospettiche e retrospettive sono disponibili in letteratura sull'utilizzo dell'ipofrazionamento 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 senza generale, senza impattare negativamente sulla tossicità acuta e tardiva, sebbene in presenza di risultati controversi in termini di effetti collaterali a lungo termine^{23,53-55}. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del primo studio randomizzato di fase III (non inferiorità) di confronto tra frazionamento convenzionale (50 Gy in 25 frazioni) e ipofrazionamento (43.5 Gy in 15 frazioni) in pazienti sottoposte a mastectomia con almeno 4 linfonodi positivi o stadiazione del tumore primario pari a T3-4⁵⁶. Gli autori non riportano differenze significative tra i due gruppi in termini di recidiva locoregionale a 5 anni o tossicità acuta e tardiva, eccetto per la tossicità cutanea acuta di grado 3, significativamente minore nel braccio dell'ipofrazionamento (3% vs 8%, p<0.0001). Tali risultati sono incoraggianti seppur condizionati da un breve follow-up che non consente una valutazione definitiva di eventuali tossicità a lungo termine.

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 la recidiva locoregionale ed impattare favorevolmente sulla sopravvivenza?

Italic

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^{43,57}. 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^{37,58}. Anche nella recente metanalisi dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)²⁴, 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 sopravvivenza⁵⁹.

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 multidisciplinare⁶⁰.

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 SUPREMO⁶¹.

| 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 |

QUALITÀ 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^{23,39-42} 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.^{43,44}, 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 sovraclavari, 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 2014²⁴. 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 linfadenectomia 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**:-

QUESITO CLINICO n. 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?

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 linfadenectomia. 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^{49,62,63}.

I risultati definitivi di due studi randomizzati, MA.20⁶⁴ ed EORTC22922-10925⁶⁵, 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, 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. Tale dato è stato poi confermato dalla recente pubblicazione con i risultati a lungo termine del trial EORTC22922-10925⁵¹. La metanalisi congiunta dei 2 trials⁶⁶ aveva invece mostrato anche 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^{49,62,63}. 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 chirurgia conservativa e linfadenectomia, la radioterapia sulle stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente può essere proposta in presenza di fattori di rischio | Positiva debole |

QUALITÀ 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 linfonodi positivi ≥ 4 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 adiuvante⁹. 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 specifica⁶⁷. I principali Gruppi di Studio/Società Scientifiche e le Linee Guida raccomandano, in queste situazioni, l'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio^{24,68-70}. Nei trial analizzati nelle meta-analisi 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-relata⁷¹.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta**.

Per la definizione dei volumi si rimanda alla specifica APPENDICE DI CONTORNAMENTO

4.3.5 Irradiazione 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 mammella⁷². 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 NAT⁷². La NAT inoltre può consentire il "down staging" anche del cavo ascellare, con possibile negativizzazione dello stato linfonodale⁷³ 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 ricidiva locoregionale?

Il ruolo della dissezione ascellare è stato messo in discussione dai risultati dello studio NSABP B-04 che ha dimostrato come, in paziente 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 ricidiva a dieci anni. L'aggiunta della ALND e la radioterapia sulle stazioni linfonodali non migliorano gli outcomes a lungo termine^{74,75}. 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^{75,76}. 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 fattori⁷⁷. In accordo con le linee guida NICE non ci sono abbastanza evidenze per escludere la radioterapia sulle stazioni linfonodali in nessun sottogruppo di pazienti. La radioterapia dopo NAT dovrebbe

essere offerta a tutte le donne con tumori localmente avanzati e infiammatori e alle pazienti cN2, mentre nelle pazienti pT3 con linfonodi negativi dopo NAT o alle pazienti cN1 dovrebbe essere considerata⁷⁸. In una recente analisi retrospettiva di tre studi randomizzati⁷⁹ è stato dimostrato che la radioterapia riduce il rischio di ricidiva locoregionale soprattutto nei pazienti cT3/4 e nelle pazienti cN+ comprese le ypN0 senza un vantaggio in DFS. Myhashita, et al.⁸⁰ in un'analisi di popolazione ha evidenziato che la radioterapia ha un impatto positivo nella sopravvivenza libera da ricidiva locoregionale, nella sopravvivenza libera da metastasi e in quella globale solo nelle pazienti ypN2-3 ma non in quelle ypN1-ypN0. Il non beneficio dell'irradiazione linfonodale nelle pazienti ypN0 è stato confermato da un altro lavoro indipendentemente dall'istotipo biomolecolare e dalla risposta del tumore primitivo⁸¹. Anche l'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27⁸², 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 ricidiva 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 ricidiva: i dati, quindi, potrebbero sottostimare il reale tasso di ricidiva linfonodale in questa tipologia di pazienti. La percentuale di ricidive linfonodali risulta, invece, essere inferiore al 2% nelle pazienti con risposta patologica completa (ypN0) dopo NAT⁸²⁻⁸⁴. La risposta patologica completa è un surrogato importante per definire l'outcome delle pazienti. Tuttavia nelle pazienti con carcinoma mammario avviate a terapia medica neoadiuvante e dissezione linfonodale ascellare non vi è parere unanime sull'irradiazione delle stazioni linfonodali in caso di risposta patologica completa, in quanto c'è una mancanza considerevole di evidenze di qualità elevata^{85,86}.

| 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 ricidiva locoregionale | Positiva forte |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta.**

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 linfonodale⁸⁷, 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-staging⁸⁸. Un'alternativa ragionevole alla stadiazione chirurgica pre-NAT è rappresentata dall'agoaspirato linfonodale (Fine Needle Aspiration, FNA)⁸⁹. 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 linfonodali⁹⁰. Tuttavia prima che tale approccio diventi standard (soprattutto nei pazienti cN+) e alla luce dei risultati degli studi retrospettivi presenti in letteratura^{91,92}, 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 negativa⁹³. 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^{94,95}, 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^{96-102,89}. 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 pazienti¹⁰³. 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^{104,105}. Galimberti, et al.¹⁰⁶ hanno valutato retrospettivamente 396 pazienti con cT1-4cN0-2 con una risposta patologica completa (ycN0) o persistente cN0 dopo NAT trattate con sola biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) senza ALND se ypN0SLNB. Con un follow-up mediano di 61 mesi, solo una recidiva ascellare è stata osservata nelle pazienti cN1-2 che presentavano all'intervento chirurgico una malattia ypN0SLNB senza ALND. Questi risultati suggerirebbero la SLNB una procedura accettabile nelle pazienti cN1-2 che diventano ycN0 post-NAT. Tuttavia queste conclusioni dovranno essere verificate ed eventualmente confermate dagli studi clinici in corso. Lo Studio GAENA 2 ha riportato che in pazienti cN1-2 con SLNB ypN0 post-NAT la dimensione del tumore residuo al seno ≥ 5 mm e l'invasione linfo-vascolare sono fattori predittivi indipendenti di coinvolgimento linfonodale. Il rischio di coinvolgimento linfonodale positivo nelle pazienti con ypN0 post-NAT è infatti basso (pari al 3,7%) se l'invasione linfo-vascolare è assente e la dimensione del tumore residuo è inferiore a 5 mm, indipendentemente dal numero di SLN rimossi¹⁰⁷. In conclusione, la stadiazione dell'ascella con SLNB 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 clinici¹⁰⁸. Per le 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 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 standard¹⁰⁹. Il ruolo dell'irradiazione linfonodale così come la completa omissione di ogni trattamento a livello ascellare nelle pazienti cT1-2 cN1-ypN0 è in corso di valutazione nello studio NSABP B-51. In attesa di dati più maturi e solidi basare la decisione terapeutica su raccomandazioni internazionali e condivise può essere la scelta vincente per le nostre pazienti¹¹⁰.

| 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 |

QUALITÀ 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 |

QUALITÀ 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. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. 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.
21. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1385–1393. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30196031
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Birgitte Vrou Offersen, Hanne Melgaard Nielsen, et al. Is regional nodes radiotherapy an alternative to surgery? *The Breast* 22(2013) S118–S128.
26. 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.
27. 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.
28. 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 Feb 10;35(5):561–564. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27937089
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. Focus On 2014 – Aggiornato 2020 Senonetwork Italia “Trattamento dell’Ascella” (Coordinatori: Antonella Ciabattoni, Marina Guenzi, Mario Taffurelli).
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumor biological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005 Sep;181(9):580–6.
39. 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.
40. 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.
41. Van de Steen J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiation Oncol* 2000; 55: 263–272.
42. Whelan TJ, Julian J, Wrigg J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220–1229.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1602–1610. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33152277
52. Duane FK, McGale P, Teoh S, et al. International variation in criteria for internal mammary chain radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31: 453–61.
53. 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.
54. 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.
55. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG, 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;10:177.
56. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):352–360. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1. Epub 2019 Jan 30.
57. 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.
58. 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.
59. Headon H, Kasem A, Almkubel 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.

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Whelan TJ, Olivetto I, Parulekar WR, Ackerman I, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4):307–16.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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
70. 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.
71. 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.
72. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425–1433.
73. Mittendorf EA, et al. Implementation of the american college of surgeons oncology groupz1071 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.
74. 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.
75. 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.
76. Tausch C, Taucher S, Dubsy 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.
77. Kaufmann M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *AnnSurg Oncol* 2012;19:1508-1516.
78. NICE guidelines [NG 101] . National Institute for Clinical Excellence, 2018: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations#radiotherapy>.
79. Krug D, Lederer B, Seither F, et al. Post-Mastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Pooled Retrospective Analysis of Three Prospective Randomized Trials. *Ann Surg Oncol*. 2019 Nov;26(12):3892–3901.doi: 10.1245/s10434-019-07635-x. Epub 2019 Jul 26.
80. Miyashita M, Niikura N, Kumamaru H, et al. Role of Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Study from the Japanese Breast Cancer Registry. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug;26(8):2475–2485. doi: 10.1245/s10434-019-07453-1. Epub 2019 May 17.
81. Cho WK, Park W, Choi DH, et al. Role of Elective Nodal Irradiation in Patients With ypN0 After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Breast-Conserving Surgery (KROG 16-16). *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb;19(1):78–86.doi: 10.1016/j.clbc.2018.08.009. Epub 2018 Aug 28.
82. 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.
83. 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.
84. Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancerpatients: A review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015;93:180–189.
85. Marino L, Lancellotta V, Franco P, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast*.

- 2021 Feb;55:119–127. doi: 10.1016/j.breast.2020.12.012. Epub 2021 Jan 2.
86. 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 Jul;194(7):607–618. doi: 10.1007/s00066-018-1270-x. Epub 2018 Jan 30.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Mamounas EP, et al. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *The Lancet* 2017; 6736(17):3145–4.
91. 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.
92. 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.
93. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541–1557. doi: 10.1093/annonc/mdz235. PMID: 31373601
94. 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.
95. 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.
96. Mamounas EP. Timing of determining axillary lymph node status when neoadjuvant chemotherapy is used. *Curr Oncol Rep* 2014; 16: 364.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173:343–352.
108. 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>.
109. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun* 2019 Nov 23;17:100496.doi: 10.1016/j.conctc.2019.100496. eCollection 2020 Mar
110. Dubsky P, Pinker K, Cardoso F, et al. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy

in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):e18–e28. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30580-5.

4.4 IRRADIAZIONE PARZIALE (PBI)

4.4.1 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. 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 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 differenti¹⁻⁷. La maggior parte dei risultati pubblicati hanno mostrato esiti contrastanti in termini di recidive locali di malattia, senza però evidenziare differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale nel confronto con la WBI⁷.

4.4.2 PBI con Fasci esterni di Fotoni. Il trial IMPORT LOW¹, 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 Curie-therapie-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%).

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 Firenze² 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 cumulativa a 10 anni di recidive locali: 3.7% con PBI *versus* 2.5% 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 WBI¹⁰.

Il RAPID trial⁷ ha arruolato 2135 donne, randomizzate a ricevere PBI accelerata (38.5 Gy in 10 frazioni bis in die) o WBI. La maggior parte delle pazienti presentavano una neoplasia mammaria a rischio molto basso. L'incidenza cumulativa a 8 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento (PBI: 3% vs WBI: 2.8%), confermando la non inferiorità della PBI riguardo l'endpoint primario (hazard ratio 1.27, 90% CI 0.84–1.91). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, gli autori hanno riportato una più alta percentuale di tossicità tardiva (grado ≥ 2 : 32% vs 13%, $p<0.0001$) e una cosmesi peggiore nelle pazienti del gruppo PBI.

L'NSABP B-39/RTOG 0413 trial⁶ permetteva l'utilizzo di tre differenti metodiche di PBI: RT a fasci esterni (73% dei pazienti), brachiterapia multi-catetere (6%) or brachiterapia a singolo catetere (21%). I criteri di eleggibilità, inoltre, erano più ampi rispetto ai precedenti trial. La popolazione dei pazienti arruolati è stata pertanto più variegata: un quarto circa dei pazienti con neoplasia di grado 3, il 14% con 1-3 linfonodi ascellari positivi. L'incidenza cumulativa a 10 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento (3.9% nel braccio WBI and 4.6% in quello PBI). Con un HR di 1.22 (90% CI, 0.94 to 1.58), però, la PBI non ha rispettato i criteri di equivalenza pre-definiti. Nessuna differenza è stata riportata, invece, per quanto riguarda le tossicità RT-relata.

4.4.3 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 ($p=0.42$)³. Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI¹¹.

Qualora disponibile, ed in presenza di un elevato 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.

4.4.4 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^{4,5}. 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^{9,12}. Può inoltre essere impiegata per sovradosaggio (boost) sul letto operatorio¹³⁻¹⁵. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica dei risultati pubblicati¹⁶, non è raccomandata come tecnica per PBI.

Nello studio ELIOT⁴, ad un follow-up mediano di 12-4 anni, il tasso di recidiva locale (IBTR) nel gruppo IOERT a 5 anni era del 4,2% (IC 95% 2,8-5,9), a 10 anni dell'8,1% (6,1-10,3) e a 15 anni del 12,6% (9,8-15,9), mentre nel gruppo WBI, il tasso di IBTR a 5 anni era 0,5% (IC 95% 0,1-1,3), a 10 anni era 1,1% (0,5-2,2) e a 15 anni era del 2,4% (1,4-4,0). Globalmente non sono state rilevate differenze significative nella sopravvivenza globale tra i due bracci⁴. Tuttavia, un'analisi critica della selezione delle pazienti del trial, aveva già 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 studio¹⁷. Infatti, l'analisi sulla popolazione non inclusa nel trial, e altri studi con adeguata selezione¹⁸ 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 accettabile¹². Anche le raccomandazioni ESTRO-ACROP per la IORT con elettroni nel carcinoma mammario evidenziano la necessità di una adeguata selezione delle pazienti¹⁹.

I risultati del trial di non-inferiorità TARGIT A⁵, che ha investigato l'efficacia dei fotoni a bassa energia, hanno mostrato complessivamente un significativo aumento della incidenza di recidive locali nel braccio kV-IORT rispetto al

braccio WBI (2.11% *versus* 0.95%). Inoltre i risultati dello studio sono stati ampiamente dibattuti dalla comunità scientifica, che ha fortemente criticato alcune assunzioni statistiche alla base del disegno del trial, che ne hanno indebolito la solidità scientifica¹⁶.

Discussione. L'elevato livello di evidenza fornito dai trial IMPORT LOW, Florence e RAPID trial 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. La valutazione 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 del clinico²⁰.

Come conseguenza, nel 2016 il Consensus UK del *Royal College of Radiologist* ha affermato che nell'esecuzione della PBI il regime a fasci esterni adottato nel trial IMPORT LOW, così come la brachiterapia multicatetere descritta nel trial GEC-ESTRO, 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 lobulare²¹. Tale Consensus UK è stato aggiornato nel 2020 ed ha confermato le indicazioni, includendo anche la radioterapia a fasci esterni con schedula ultra-ipofrazionata in 5-frazioni come da FAST-Forward trial. Sono inoltre state pubblicate le raccomandazioni di Consensus ESTRO-ACROP che includono per la PBI una schedula in 5 frazioni con dose totale compresa tra 26 e 30 Gy²² e che dovrebbero essere seguite nella selezione dei pazienti candidabili a PBI. In accordo con il trial IMPORT LOW, 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^{2,6,11}. In controtendenza, il RAPID trial⁷, che utilizzava tecnica 3D conformazionale e schema giornaliero bi-frazionato, ha riportato risultati cosmetici insoddisfacenti a 5 anni (30% [PBI] vs 18% [WBI]). 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'altra²³. Le schedula bi-frazionata non è pertanto da considerare di elezione nella scelta del regime di PBI.

Mentre la tossicità e la cosmesi sembrano pertanto essere dipendenti dal frazionamento utilizzato, l'efficacia della PBI sembra essere strettamente correlata ad una adeguata selezione delle pazienti.

I dati derivanti dagli studi randomizzati in corso (SHARE NCT01247233, IRMA NCT01803958) e dai follow-up a lungo termine dei trials pubblicati saranno fondamentali per confermare il ruolo della PBI come standard clinico in alternativa alla WBI.

Attualmente, i criteri di inclusione del trial IMPORT LOW, Florence trial, RAPID trial, analogamente alle raccomandazioni GEC-ESTRO, UK, ASTRO, ed ESTRO-ACROP 2022 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 postoperatoria²⁴.

Conclusioni. Nella selezione delle pazienti candidabili a PBI sono raccomandati i seguenti criteri:

- Criteri di inclusione come da IMPORT LOW trial, Florence trial, RAPID trial e GEC-ESTRO trial.
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni della Società europea ESTRO.
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni aggiornate nel 2017 della Società americana ASTRO.
- Raccomandazioni Consensus ESTRO-ACROP 2022.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|---|-------------------------------------|
| A | Pazienti con età ≥ 50 anni, affette da carcinoma mammario invasivo monocentrico/monofocale non-lobulare in stadio iniziale ($T \leq 3$ cm, pN0), grado nucleare 1-2, ER+, HER2 negativo, angioinvasione assente, sottoposte a chirurgia conservativa con almeno 2 millimetri come margini chirurgici, dovrebbero essere considerate per PBI | Positiva forte |

QUALITÀ 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 randomizzati²⁵⁻²⁷. I trial randomizzati di fase III hanno incluso in una minoranza di casi pazienti affetti da DCIS.

Mentre le raccomandazioni di GEC-ESTRO raccomandano la PBI solamente all'interno di trial clinici prospettici⁸, le raccomandazioni aggiornate da ASTRO⁹ indicano la possibilità di eseguire la PBI nel DCIS qualora tutte le seguenti caratteristiche siano rispettate: DCIS diagnosticato con lo screening, G1-2, con diametro ≤ 25 mm e con margini negativi ≥ 3 mm. Viene inoltre precisato che tra le tecniche di PBI non deve essere compresa la IORT²⁸. La PBI non rappresenta, dunque, uno standard terapeutico per il DCIS, ma può essere considerata in casi selezionati (criteri ASTRO) o all'interno di studi clinici, che sono fortemente raccomandati²⁹.

| 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 |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Bassa**.

Bibliografia

1. Coles CE, 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. *The Lancet* 2017;390:1048–1060.
2. Meattini I, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase iii apbi-imrt-florence trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000650.
3. Strnad V, 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. *The Lancet* 2016;387:229–238.
4. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*, 2021 May; 22 (5): 597–608.
5. Vaidya JS, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (target-iort) for early breast cancer: Targit-a randomised clinical trial. *Bmj* 2020; 370:m2836.
6. Vicini FA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: A randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155–2164.
7. Whelan TJ, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (rapid): A randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2165–2172.

8. Polgar C, 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;94:264–273.
9. Correa C, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Practical Radiation Oncology* 2017;7:73–79.
10. Meattini I, 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, 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. *The Lancet Oncology* 2017;18:259–268.
12. Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: Using gec-estro recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013;106:21–27.
13. Ciabattoni A, Gregucci F, Fastner G, Cavuto, et al. IOERT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. *Breast Cancer Res.* 2021 Apr 13;23(1):46. doi: 10.1186/s13058-021-01424-9.
14. Ciabattoni A, Gregucci F, Llange K, et al. Intra-Operative Electron Radiation Therapy (IOERT) Anticipated Boost in Breast Cancer Treatment: An Italian Multicenter Experience, *Cancers* published 7 Jan 2022, 14, 292. <https://doi.org/10.3390/cancers14020292>
15. Fastner G, Reitsamer R, Urbański B, Kopp P, et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB): First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459). *Radiother Oncol.* 2020 May;146:136–142. Epub 2020 Mar 6.
16. Hepel J Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:255–257.
17. Silverstein MJ, et al. Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1–ELIOT *Ann Surg Oncol* 2014;21:3787–3792
18. Cernusco NLV, Del Bianco P, Romano M, Muraglia A, et al. Long-Term Outcomes Using Electron IOERT APBI for Early Stage Breast Cancer: The Verona University Hospital Experience. *Clin Breast Cancer*, 2021 Jun 10;S1526-8209(21) 00143-9. doi: 10.1016/j.clbc.2021.05.015
19. Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, Scherer P, et al, ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radiother Oncol*, 2020 Aug;149:150–157.
20. Curigliano G, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The st. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700–1712.
21. Bloomfield DJ Core Group facilitated by The Royal College of R. Development of postoperative radiotherapy for breast cancer: Uk consensus statements - a model of patient, clinical and commissioner engagement? *Clinical Oncology* 2017;29:639–641.
22. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, et al European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet Oncology*, Vol 23, Issue 1, E21-E31, Jan 01, 2022
23. Yarnold J, 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.
24. Meattini I, et al. Partial breast irradiation: The time is there! *Breast* 2017;38:98–100.
25. Ciervide R, 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.
26. Park SS, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:403–408.
27. Shah C, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clinical breast cancer* 2012;12:259–263.
28. Leonardi MC, et al. Ductal carcinoma in situ and intraoperative partial breast irradiation: Who are the best candidates? Long-term outcome of a single institution series. *Radiother Oncol* 2019;133:68–76.
29. Meattini I, et al. Partial breast irradiation for ductal carcinoma in situ: The goldilocks principle? *The breast journal* 2018;24:1118–1119.

add thin line

5. APPENDICE BOOST

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 si verifica nell'area del "letto tumorale", costituita dal tessuto limotrofo alla malattia macroscopica asportata, il *boost* in tale sede è stato considerato utile per migliorare il controllo locale¹⁻³. Una recente metanalisi ha confermato una significativa riduzione del rischio relativo di recidiva locale di circa il 35% con l'impiego del sovradosaggio⁴, seppure in assenza di significativi benefici sulla sopravvivenza totale e libera da malattia (OS e DFS).

In caso di margini di resezione istologicamente negativi è prevista una dose totale al letto tumorale (irradiazione dell'intera mammella + sovradosaggio) di 60 Gy o biologicamente equivalente nei casi in cui venga utilizzato un regime di ipofrazionamento.

Il sovradosaggio può essere somministrato con diverse tecniche (fasci esterni in maniera sequenziale o concomitante, *Simultaneous Integrated Boost – SIB*, brachiterapia interstiziale o con Mammosite, radioterapia intraoperatoria - IORT, con elettroni o fotoni)⁵⁻⁹, con risultati in termini di controllo locale sostanzialmente sovrapponibili¹⁰. In questi casi le dosi impiegate sono nell'ordine di 10-12 Gy, prescritte all'isodose 90%-100%.

Recenti lavori che hanno confrontato il rischio di recidiva locale in pazienti che hanno ricevuto il boost con tecnica a fasci esterni vs IORT hanno dimostrato un miglioramento sul controllo locale nel braccio IORT probabilmente dovuto all'aumento della dose biologica somministrata^{11,12}.

Dal punto di vista della de-intensificazione della dose totale 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 identificate invece delle classi di rischio elevato (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, alto indice proliferativo, presenza di estesa componente intraduttale, infiltrazione linfovaskolare, recettori ormonali negativi, HER2 iperespresso) che possono trarre sicuro beneficio dal sovradosaggio^{13,14}. Le linee guida NCCN e dell'American Radium Society (ARS) consigliano un aumento

della dose al letto tumorale di 10–16 Gy solo in pazienti a più alto rischio di recidiva locale^{15,16}. Anche l'ASTRO ha sviluppato raccomandazioni in tal senso¹⁷, specificando l'opportunità di un aumento della dose al letto tumorale per le pazienti con carcinoma mammario invasivo con uno dei seguenti criteri: età ≤ 50 anni (qualsiasi grado istologico), da 51 a 70 anni (se alto grado e/o margini positivi). Analogamente suggerimento viene proposto anche per pazienti con DCIS ed età ≤ 50 anni, grado istologico elevato e/o margini *close* (< 2 mm) o positivi, anche se a fronte di una peggiore cosmesi che inficia la qualità di vita¹⁸. La task force dell'ASTRO suggerisce invece di omettere il boost nelle pazienti a basso rischio, in particolare di età > 70 anni con grado basso o intermedio e margini ampiamente negativi (≥ 2 mm). Per le pazienti a rischio intermedio viene raccomandata una decisione condivisa che tenga conto del bilancio tra benefici e potenziali rischi, oltre che delle preferenze della paziente¹⁹.

Tali indicazioni erano già state confermate dal trial EORTC¹⁴ in cui la giovane età risulta il fattore che maggiormente influenza la scelta terapeutica riguardo al boost.

Il miglioramento del controllo locale fornito da un boost è ben documentato con il frazionamento convenzionale²⁰, mentre è ancora dibattuto l'impatto che frazionamenti alternativi e tecniche diverse possano avere sul risultato cosmetico²¹⁻²⁴. Infatti, non ci sono dati sufficienti per valutare specificamente l'effetto dell'aggiunta del sovradosaggio alla radioterapia ipofrazionata. Un'analisi dello studio UK START ha dimostrato che nelle pazienti che hanno ricevuto un boost, il tasso di recidiva locale-regionale non era significativamente diverso tra quelle trattate con ipofrazionamento rispetto a quelle con regime convenzionale (HR 0,99, IC 95% 0,76-1,29)²⁵. Ciò suggerisce che l'effetto era simile in entrambi gli schemi di dosaggio. I principali studi prospettici di fase III riguardanti la radioterapia ipofrazionata sull'intera mammella a confronto con il frazionamento convenzionale non hanno previsto un boost²⁶ o lo hanno utilizzato in modalità sequenziale e non randomizzata^{27,28}.

Nelle pazienti in risposta patologica completa dopo chemioterapia neo-adiuvante e sottoposte a chirurgia conservativa, l'utilizzo del boost non sembra apportare un beneficio clinico significativo in termini di recidiva locale, DFS e OS²⁹.

Il boost concomitante è attualmente sempre più utilizzato nella comune pratica clinica^{5,6}, 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, soprattutto a livello cutaneo, del tutto sovrapponibili all'impiego di un boost sequenziale o con frazionamento convenzionale²¹⁻²⁴. Le recenti

raccomandazioni ASTRO¹⁷ indicano il mantenimento dell'omogeneità di dose all'interno del volume bersaglio come una priorità, utilizzando la tecnica 3D "field in field" come l'approccio da preferire e comunque la tecnica più adeguata disponibile nel singolo centro.

Studi sui *patterns of practice* mostrano comunque una tendenza ad un ridotto utilizzo del sovradosaggio quando si utilizza l'ipofrazionamento rispetto al frazionamento convenzionale³⁰; infatti l'aggiunta di un boost sembra portare a risultati cosmetici peggiori indipendentemente dal programma di frazionamento^{31,32}. Tuttavia, in altri studi, i risultati cosmetici sembrano simili quando il boost viene utilizzato in combinazione con la radioterapia ipofrazionata rispetto a quella con regime convenzionale³³⁻³⁵. Le recenti linee guida dell'ASTRO raccomandano comunque che la decisione di aggiungere il boost sia indipendente dall'intero schema di frazionamento utilizzato¹⁷.

| 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 e/o nelle pazienti con margini positivi. | Positività forte |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Alta.**

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, quando necessaria, rappresentano il trattamento più indicato nelle pazienti con neoplasia mammaria operata in modo conservativo e con margini chirurgici positivi³⁶.

La radioterapia con "boost" ad alte dosi (15-20 Gy) 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.

È 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 ipofrazionamento³⁷. Ma, nonostante ciò, il tasso di controllo locale è inferiore a quello ottenuto dalla chirurgia^{38,39}. Dosi superiori a 20 Gy dovrebbero essere evitate per il rischio eccessivo di effetti collaterali e di risultati cosmetici più scadenti^{37,40}.

Margine positivo unico: Premesso che la condotta clinica in questi casi è analoga a quella indicata nel caso di margini multipli³⁹, 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^{41,42}.

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 dosi³⁹.

| 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 Gy⁴³⁻⁴⁸ 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 multipli foci di microinvasione⁴⁹ o margini positivi, con comedo-necrosi e stato recettoriale sconosciuto⁴⁷ e nelle pazienti più giovani (≤ 45 anni)⁵⁰. 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 boost⁵¹.

| 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 |

QUALITÀ 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 esauritiva, lasciando la decisione all'esperienza del singolo Centro.

Nel 2001 le linee guida ASCO⁵² 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 aspetto⁵³ 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 rischio⁵⁴. In una analisi condotta su 323 pazienti, donne con margini positivi hanno beneficiato di una boost sulla cicatrice chirurgica con una dose ≥/ 65 Gy⁵⁵. Le linee guida NCCN indicano che in alcune pazienti 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 anni⁵⁶. 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 mammella⁵⁷.

Una recente Survey che ha coinvolto numerosi centri europei⁵⁸ 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 alti margini close a 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 positivi⁵⁹. 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

- 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;15:963e968.
- Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*2002;178:615e623.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378e1387.
- Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11: CD011987.
- Hörner-Rieber J, Forster T, Hommertgen A, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with simultaneously integrated boost shortens treatment time and is non-inferior to conventional radiotherapy followed by sequential boost in adjuvant breast cancer treatment: results of a large randomized phase III trial (IMRT-MC2 trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021 Apr 1; 109(5):1311–1324.
- De Rose F, Fogliata A, Franceschini, et al. Hypofractionated whole breast irradiation and simultaneous integrated boost in large breasted patients: long term toxicity and cosmesis. *Clin Breast Cancer* 2020 Dec; 20(6): 527–533.
- Fastner G, Gaisberger C, Kaiser J, et al. ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations for intraoperative radiation therapy with electrons (IOERT) in breast cancer. *Radioth Oncol*, 2020, 149, 150–157.
- Fastner G, Reitsamer R, Urban' ski B, et al. Toxicity and cosmetic outcome after hypofractionated whole breast irradiation and boost-IOERT in early stage breast cancer (HIOB):

no bold!!

- First results of a prospective multicenter trial (NCT01343459) *Radioth Oncol*, 2020, 146, 136–142.
9. Strnad V, Major T, Polgar C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost – GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations *Radioth Oncol*, 2018, 128, 411–420.
 10. Kindts I, Verhoeven K, Laenen A, et al. A comparison of a brachytherapy and an external beam radiotherapy boost in breast-conserving therapy for breast cancer: local and any recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2019 Apr;195(4):310–317.
 11. Ciabattoni A, Gregucci F, Fastner G, et al. IORT versus external beam electrons for boost radiotherapy in stage I/II breast cancer: 10-year results of a phase III randomized study. *Breast Cancer Res*. 2021 Apr 13;23(1):46.
 12. Ciabattoni A, Gregucci F, Llange K, et al. Intra-Operative Electron Radiation Therapy (IOERT) Anticipated Boost in Breast Cancer Treatment: An Italian Multicenter Experience, *Cancers* published 7 Jan 2022, 14, 292. <https://doi.org/10.3390/cancers14020292>
 13. 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.
 14. 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 Jan;16(1):47–56.
 15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. 2020 4/6/2021; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
 16. American Radium Society Appropriate Use Criteria for Breast Cancer. Conservative Surgery and Radiation for Stage I and II Breast Cancer. 4/6/2020; Available from: <https://www.americanradiumsociety.org/page/docsbypanel#breast>
 17. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, 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;8(3):145–52.
 18. King MT, Link EK, Whelan TJ, et al; BIG 3-07/TROG 07.01 trial investigators. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):685–698.
 19. Beaton L, Chan EK, Tyldesley S, et al. In the Era After the European Organisation for Research and Treatment of Cancer ‘Boost’ Study, is the Additional Radiotherapy to the Breast Tumour Bed Still Beneficial for Young Women? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 Jun;32(6):373–381.
 20. James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. (2010) 10: CD003860.
 21. Macchia G, Cilla S, Buwenge M, et al, Intensity-Modulated Radiotherapy with Concomitant Boost After Breast Conserving Surgery: A Phase I-II Trial, *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2020 Nov 12;12:243–249; doi: 10.2147/BCTT.S261587, e-Collection 2020.
 22. Krug D, Baumann R, Krockenberger K, et al, Adjuvant hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost after breast-conserving surgery: results of a prospective trial *Strahlenther Onkol* 2021 Jan;197(1):48–55.
 23. Dicuonzo S, Leonardi MC, Raimondi S, et al, Acute and intermediate toxicity of 3-week radiotherapy with simultaneous integrated boost using TomoDirect: prospective series of 287 early breast cancer patients *Clin Transl Oncol*, 2021 Feb 3.
 24. Fiorentino A, Gregucci F, Mazzola R, et al. Intensity-modulated radiotherapy and hypofractionated volumetric modulated arc therapy for elderly patients with breast cancer: comparison of acute and late toxicities. *Radiol Med*. 2019 Apr;124(4):309–314.
 25. 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, 14: 1086–94.
 26. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2020 Oct 1;38(28): 3261–3272.
 27. Brunt AM, Haviland JS, DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020 May 23; 395(10237): 1613–1626.
 28. Offersen, B.V., et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: the DBCG HYPO trial. *J Clin Oncol* 2020 Nov 1; 38 (31): 3615–3625.
 29. Cho WK, Park W, Choi DH, et al. Is tumor bed boost necessary in patients who achieved ypCR following neoadjuvant chemotherapy and breast conserving therapy? (KROG 12-05 and 16-16). *Breast*. 2019 Jun;45:43–47.
 30. Stokes WA, Jackson MW, Kounalakis N, et al. Disparities and patterns of care in boost utilization for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol*. (2017) 99:2.
 31. Chan EK, Tabarsi N, Tyldesley S, et al. Patient-reported long-term cosmetic outcomes following short fractionation whole breast radiotherapy with boost. *Am J Clin Oncol*. (2016) 39:473–8.
 32. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. *Breast*. (2016) 29:90–5.
 33. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. (2015) 1:931–41.
 34. Youssef A, Stanford J. Hypofractionation radiotherapy vs. conventional fractionation for breast cancer: a comparative review of toxicity. *Cureus* (2018) 10:e3516.
 35. 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) 162:409–17. doi: 10.1007/s10549-017-4118-7
36. Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi JM, et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy.* (2017) 16:552–64
 37. 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.
 38. V. Galimberti, D. Santini, Margini di Resezione Chirurgica dopo Chirurgia Conservativa, *Focus On Senonetwork 2020*. Available from: http://www.senonetwork.it/app/public/files/download/Focus%20on%20MARGINI%20DI%20RESEZIONE%20CHIRURGICA%20DOPO%20CHIRURGIA%20CONSERVATIVA_2020_bp6q6dm6.pdf
 39. Cho WK, Choi DH, Park W, et al. Is higher dose radiation necessary for positive resection margin after breast-conserving surgery for breast cancer? *Breast.* 2019 Oct;47:16–21.
 40. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, et al. Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomized EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 2009;90:80–85.
 41. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* (2014) 32:14.
 42. Gulstene S, Raziye H. Radiation Boost After Adjuvant Whole Breast Radiotherapy: Does Evidence Support Practice for Close Margin and Altered Fractionation? *Front Oncol.* 2020 Jun 26;10:772.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Cambra MJ, Moreno F, Sanz X, et al. Role of boost radiotherapy for local control of pure ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery: a multicenter, retrospective study of 622 patients. *Clin Transl Oncol.* 2020 May;22(5):670–680.
 49. Rakovitch E, Sutradhar R, Lalani N, et al. Multiple foci of microinvasion is associated with an increased risk of invasive local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Nov;178(1):169–176.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, et al. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, 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 Apr 6;9(8):1437–1447. doi: 10.7150/jca.23969.
 58. Aristei C, Kaidar-Person O, Tagliaferri L, Arenas M, et al. The Assisi Think Tank Meeting and Survey of post MAstectomy Radiation Therapy after breast reconstruction: The ATTM SMART report. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Apr;44(4):436–44. doi: 10.1016/j.ejso.2017.11.011.
 59. Gomez C, Shah V, Vicini F. The role of radiation therapy in the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2257–44. doi: 10.1245/s10434-013-3446-z. Epub 2014 Apr 1. Review.

start in the
next page

APPENDICE CONTORNAMENTO

A. 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 escissionale¹⁻³ 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 vascolari⁶. 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 sfavorevole⁷.

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 errori⁸.

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.

B. MAMMELLA E PARETE TORACICA

B.1 Raccomandazioni per il contornamento del CTV della mammella

Il contornamento deve essere eseguito su ogni scansione di tomografia computerizzata (TC) con uno spessore non superiore a 5 mm;

1. 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;
2. È consigliabile ottimizzare la finestra di rappresentazione TC, al fine di migliorare l'apprezzabilità del contrasto tra i diversi tessuti;
3. È importante tenere conto che la presenza di tessuto ghiandolare è variabile (generalmente minore in post menopausa per la progressiva sostituzione adiposa) e che la parte radiologicamente evidenziabile può non rappresentare la reale estensione della ghiandola.

Limiti anatomici del CTV della mammella^{9,10}

- 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 (Figura 1). 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

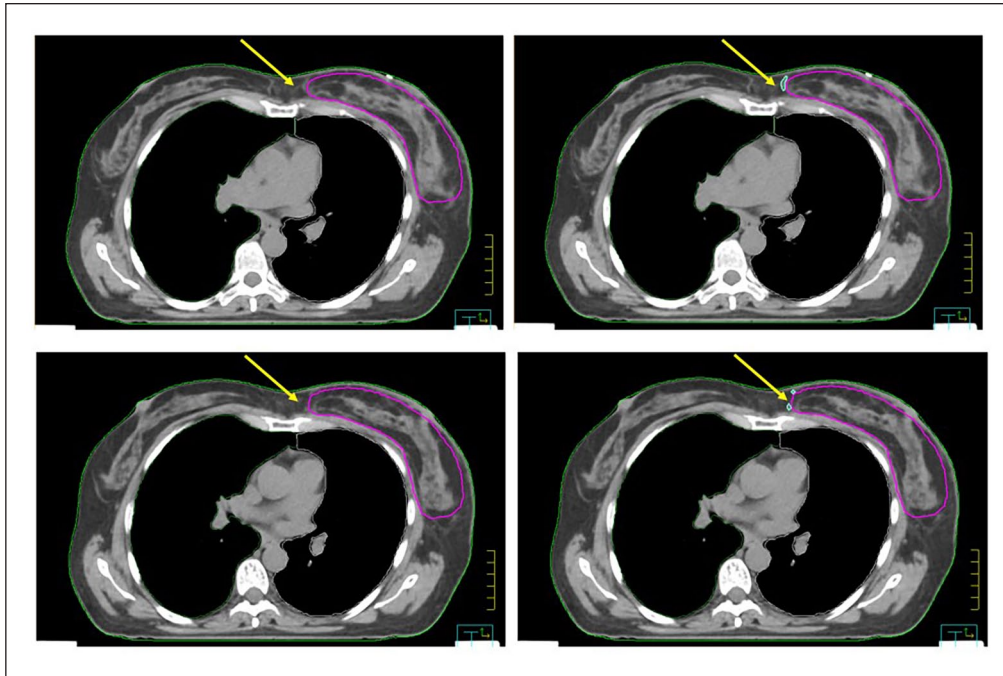


Figura 1. Limite mediale della ghiandola mammaria. La freccia in giallo indica i rami mammari mediali originati dall'arteria toracica interna, identificati nelle immagini a sinistra e contornati nelle immagini di destra in ciano. Il CTV mammella è contornato in magenta.

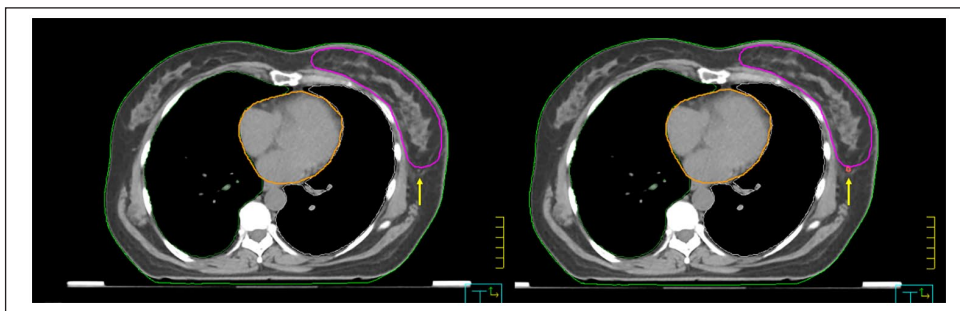


Figura 2. Limite laterale della ghiandola mammaria. La freccia in giallo indica l'arteria toracica laterale, identificata nell'immagine a destra e contornata in rosa nell'immagine a sinistra. Il CTV della mammella è contornato in magenta.

mammella ed il CTV dovrebbe essere delineato ventralmente/medialmente a tale vaso (Figura 2).

- 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.

I limiti anatomici del CTV mammella sono riassunti nella Tabella I.

B2. Raccomandazioni per il contornamento del CTV boost

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}.

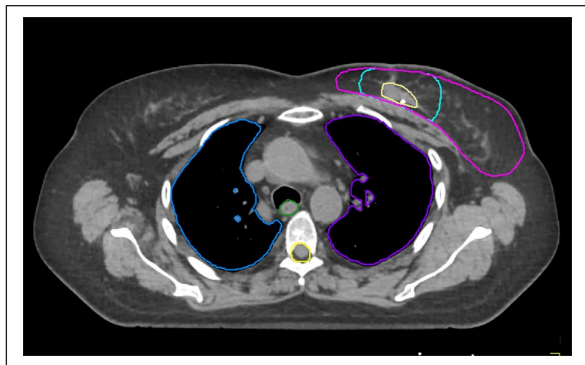


Figura 3. Definizione del CTV boost. In questa immagine è possibile identificare il sieroma con una clip contornati in giallo; il CTV boost è contornato in ciano ed il CTV mammella in magenta.

La presenza del sieroma facilita l'individuazione della sede del boost (Figura 3). Nei casi in cui sia presente il sieroma, può essere utilizzata l'ecotomografia per delimitare 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 margine¹².

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. È 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.

B.3 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, repéri radioopachi possono essere posizionati seguendo i limiti

anatomici della parete toracica, incluso un répere sulla cicatrice di mastectomia;

3. È importante sottolineare che circa il 5-10% del tessuto ghiandolare rimane dopo una mastectomia totale convenzionale. È essenziale includere il tessuto ghiandolare residuo all'interno del CTV della parete toracica.
4. È consigliabile ottimizzare la finestra di rappresentazione TC al fine di migliorare l'apprezzabilità del contrasto tra i diversi tessuti.

Limiti anatomici del CTV della parete toracica^{9,10}

- Il limite craniale è rappresentato dalla giunzione sterno-claveare;
- Il margine mediale è identificato dal limite laterale dello sterno;
- Il limite laterale è rappresentato dall'arteria toracica laterale quando visibile nelle scansioni craniali e 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.

Non c'è un consenso unanime sul limite anteriore, verso la cute, del CTV della parete toracica. Le Linee guida RTOG¹⁰ definiscono il margine anteriore sulla cute, le linee guida ESTRO⁹, invece, a 5 mm dalla cute, eccetto nei casi pT4b, pT4c e pT4d nei quali la superficie cutanea è infiltrata e va pertanto inclusa nel CTV. Gli studi condotti sulle recidive post-mastectomia mostrano come la cute ed il tessuto sottocutaneo siano le sedi più frequenti di recidiva¹⁴⁻¹⁶, inoltre in alcuni casi non è possibile delimitare il CTV a 5 mm dalla cute, a causa dell'esiguità dello spessore della parete toracica. Potrebbe pertanto essere ragionevole un margine di 3 mm dalla cute, con buona copertura del target con le nuove tecniche d'irradiazione. Per quanto riguarda il limite dorsale, posteriore, del CTV della parete toracica, c'è ormai consenso unanime sulla non necessità di includere routinariamente le coste ed i muscoli intercostali, a meno che non sia documentata un'infiltrazione, in quanto la probabilità di recidiva in tali sedi è molto bassa e la loro inclusione comporterebbe una dose più elevata al cuore e al polmone omolaterale. Rimane invece controversa l'inclusione o meno del muscolo pettorale. Le linee guida ESTRO definiscono il limite dorsale del CTV ventralmente al muscolo pettorale maggiore, in assenza di invasione muscolare. Tuttavia, i dati di letteratura evidenziano che il secondo sito di recidiva, dopo la cute ed il tessuto sottocutaneo, è rappresentato dal muscolo pettorale maggiore, che può essere coinvolto fino ad un 28% di casi^{15,16}. Pertanto, soprattutto nei casi ad alto rischio, sembra ragionevole l'inclusione nel CTV del muscolo pettorale maggiore.

I limiti anatomici del CTV della parete toracica sono riassunti nella Tabella I.

Tabella I. Limiti anatomici del CTV della mammella e della parete toracica.

LIMITI ANATOMICI CTV MAMMELLA E CTV PARETE TORACICA

| | LIMITE MEDIALE | LIMITE LATERALE | LIMITE CRANIALE | LIMITE CAUDALE | LIMITE ANTERIORE | LIMITE DORSALE |
|----------------------------|---|--|--|--|---|---|
| CTV mammella | Limite mediale del tessuto mammario visibile/lateralmente alle branche mammarie medialmente dell'arteria toracica interna quando visibili/ Se non visibili limite laterale dello sterno | Limite laterale del tessuto mammario visibile / anteriormente e medialmente all'arteria toracica laterale, quando visibile / se entrambi non visibili, muscolo latissimo del dorso escluso | 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 |
| CTV parete toracica | Limite laterale dello sterno | Arteria toracica laterale quando visibile/ 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 | A 3-5 mm sotto la superficie cutanea; va inclusa la cute nei casi di infiltrazione cutanea e/o anatomia sfavorevole La cicatrice chirurgica dovrebbe essere inclusa interamente | Margine esterno delle coste e dei muscoli intercostali. Inclusione del muscolo grande pettorale nei casi ad alto rischio e con anatomia sfavorevole, da valutare negli altri casi |

Contornamento del CTV della mammella ricostruita con impianto protesico. L'intervento di mastectomia con ricostruzione può variare a seconda dei requisiti oncologici ed estetici. In linea generale, la ghiandola mammaria viene sezionata dall'involucro cutaneo lungo il piano sottocutaneo (fascia di Scarpa). Il complesso areola-capezzolo può essere preservato o meno. La ghiandola viene sezionata dal muscolo pettorale nel piano tra la fascia retro-mammaria e quella pre-pettorale, preservando la fascia, se oncologicamente appropriato. L'impianto (espansore tissutale o impianto permanente) può essere posizionato anteriormente o posteriormente al muscolo pettorale maggiore:

- 1) Posteriore (dorsale) al muscolo pettorale maggiore (posizione retro-pettorale). Materiali aggiuntivi ad es. lembo dermico disepitelizzato, rete sintetica o bio-rete di tessuti animali o umani (matrice dermica acellulare - ADM) vengono spesso utilizzati per fornire una copertura completa dell'impianto caudalmente al muscolo pettorale e per ottenere la forma del seno preferita.
- 2) Anteriore (ventrale) al muscolo pettorale maggiore (pre-pettorale) direttamente nella tasca cutanea. L'impianto è fissato in posizione con una rete a maglia protesica a pori larghi non riassorbibile, realizzata in monofilamento di polipropilene con rivestimento in titanio che copre la maggior parte

della superficie dell'impianto. La rete viene fissata al muscolo grande pettorale mediante punti di sutura riassorbibili, è altamente biocompatibile ed è uno scaffold per la proliferazione cellulare senza impatto oncologico.

Le ultime Linee Guida ESTRO ACROP ci aiutano a definire il CTV della mammella ricostruita con impianto protesico in due modalità: retro-pettorale e pre-pettorale¹⁷.

Le indicazioni presenti nelle ultime Linee Guida si basano sull'osservazione che la maggior parte delle recidive locali dopo la mastectomia si verificano a livello della cute e del tessuto sottocutaneo (range, 72–100%), dove si trovano la maggior parte dei tessuti ghiandolari residui ed i linfatici drenanti. Il secondo sito più comune di recidiva è rappresentato dal muscolo pettorale, specialmente vicino alla sede del tumore primario (0–28%). Gli autori consigliano di delineare il CTV della parete toracica anteriormente al muscolo pettorale maggiore, tranne nei casi in cui sia presente un'infiltrazione muscolare; in questi casi deve essere inclusa anche la porzione di muscolo pettorale coinvolta. Nei casi di infiltrazione/ invasione della gabbia toracica, i muscoli costali / intercostali dovrebbero essere inclusi focalmente nel CTV, anche se la ricostruzione con impianto protesico è generalmente sconsigliata in questa categoria di pazienti. Qualora nella TC di pianificazione

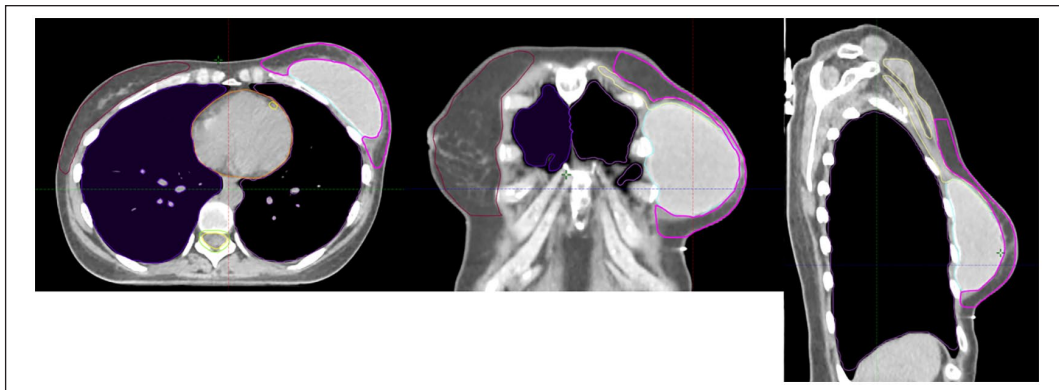


Figura 4. Esempio di CTV della mammella sinistra ricostruita con impianto retro-pettorale.

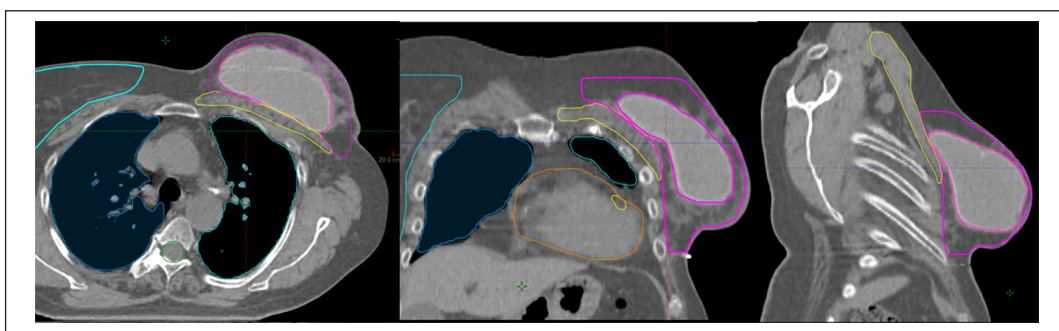


Figura 5. Esempio di CTV della mammella sinistra ricostruita con protesi pre-pettorale.

non sia possibile ricostruire con esattezza la posizione del muscolo pettorale, il limite dorsale del CTV può estendersi localmente sul lato ventrale delle coste. Sarebbe auspicabile, quando possibile, il posizionamento delle clips da parte del chirurgo sulla sede primitiva di malattia e, nel caso di un impianto retro-pettorale, anche sull'inserimento pre-chirurgico del muscolo pettorale maggiore sulle coste al fine di guidare il radioterapista nella corretta delimitazione del target. Nei casi complessi, potrebbe essere opportuno intraprendere la definizione del CTV insieme al chirurgo per personalizzarlo in base alla sede primitiva del tumore e all'estensione di malattia.

CTV parete toracica con impianto retro-pettorale. Se la fascia dorsale della mammella non è interessata dal tumore, il CTV della parete toracica dovrebbe includere solo la porzione di tessuto ventralmente al muscolo pettorale maggiore e l'impianto, tranne a livello mediale, laterale e caudale dove può estendersi al lato ventrale della parete toracica poiché non è coperta dall'estensione pre-chirurgica del muscolo pettorale maggiore. Pertanto, l'impianto può essere escluso dal CTV, mentre la regione che circonda il muscolo pettorale, attorno al quale scorrono i vasi linfatici, dovrebbe essere inclusa (Figura 4). In molti casi, il muscolo pettorale sovrastante l'impianto è molto sottile e difficilmente identificabile con precisione, ciò

significa che il muscolo verrebbe comunque inevitabilmente incluso, almeno parzialmente, nel CTV, pertanto, per semplificare la contornazione, il lato ventrale dell'impianto può essere considerato come margine dorsale del CTV. Per pazienti con fattori sfavorevoli o dove il tumore si localizzava nella porzione di mammella vicino alla fascia dorsale (principalmente tumori che interessano i quadranti inferiori, spesso adiacenti ai muscoli intercostali e alle coste), si consiglia di includere nel CTV anche quel tessuto tra la parete toracica e l'impianto, caudalmente alla posizione pre-chirurgica del muscolo pettorale maggiore (CTV dorsale).

Impianto retro-pettorale contornato in ciano, CTV della parete toracica contornato in magenta, muscolo pettorale contornato in giallo.

CTV parete con impianto pre-pettorale. Il CTV della parete toracica comprende:

- 1) la porzione ventrale tra la cute e l'impianto, contenente il plesso linfatico sottocutaneo e l'eventuale tessuto ghiandolare residuo;
- 2) la porzione dorsale tra l'impianto e il muscolo pettorale / parete toracica, contenente l'eventuale tessuto ghiandolare residuo: da inserire solo in caso di presenza di fattori tumorali avversi (Figura 5).

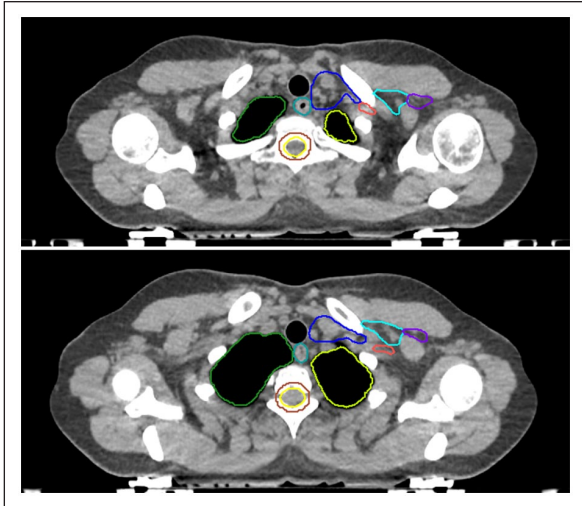


Figura 6. Definizione dei linfonodi sovraclaveari (in blu), infraclaveari (in ciano), interpettorali (in viola). Plesso brachiale contornato in rosso.

Muscolo pettorale contornato in giallo, CTV della parete toracica con impianto pre-pettorale contornato in magenta.

Le ultime Linee Guida ESTRO/ACROP suggeriscono, pertanto, di definire il CTV sulla base delle linee guida generali ed adattarlo caso per caso tenendo conto della discussione multidisciplinare e delle aree ad alto rischio per depositi tumorali subclinici residui.

In ogni caso, se la stadiazione del tumore è sconosciuta o poco chiara, si consiglia di delineare il CTV in maniera convenzionale, includendo l'intero sito della mastectomia, compreso l'impianto.

Se la cute non fa parte del volume target, il limite ventrale è convenzionalmente a 5 mm di profondità dalla superficie cutanea per includere i vasi linfatici sottocutanei della mammella. Tuttavia, ciò potrebbe non essere possibile a causa della procedura chirurgica e dell'allungamento della cute rimanente sull'impianto, risultante in un bordo sottile di cute, rendendo impossibile ritagliare il CTV della parete toracica a 5 mm sotto la superficie cutanea. In questi casi il CTV dovrebbe includere la superficie cutanea. Ad oggi, non abbiamo evidenze certe che possano guidare il radioterapista sull'utilizzo del bolus per aumentare la dose in cute. Una recente survey italiana sull'impiego clinico del bolus nella radioterapia post-mastectomia ha evidenziato una disomogeneità tra i vari centri, riguardo le indicazioni, lo spessore e la durata di utilizzo durante il trattamento¹⁸.

STAZIONI LINFONODALI

I limiti anatomici delle stazioni linfonodali descritti in questa sezione derivano dalla combinazione di più atlanti di contornazione, principalmente RTOG¹⁰, ESTRO⁹ e RADCOMP¹⁹, tenendo conto delle più frequenti localizzazioni di recidiva e

della loro inclusione o esclusione con le varie modalità di contornazione. Anche per quanto riguarda la definizione dei volumi linfonodali, i dati di letteratura ci spingono sempre più a personalizzare il trattamento, sulla base non soltanto dell'anatomia e del profilo di tossicità, ma anche della stadiazione di malattia, dei fattori di rischio e delle caratteristiche biopatologiche, evidenziando come ad esempio le pazienti triple negative e/o con grading elevato ed invasione linfovaskolare tendono a recidivare con più frequenza in siti anatomici solitamente meno coinvolti dai comuni atlanti di contornazione, come nei 5 mm cranialmente all'arteria succlavia e nel compartimento postero-laterale dei linfonodi sovraclaveari^{16,20,21}.

Linfonodi sovraclaveari (IV livello), infraclaveari, interpettorali

Linfonodi sovraclaveari (Figura 6). Il limite craniale è rappresentato dal limite caudale della cartilagine cricoide, 5 mm cranialmente all'arteria succlavia. 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. In casi selezionati, a più basso rischio, si può valutare l'esclusione dell'arteria carotide interna, come nell'atlante ESTRO⁹, al fine di ridurre il margine mediale e preservare la ghiandola tiroide. 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 esterna, 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^{6,9,10,22-25}.

Linfonodi infraclaveari (Figura 6). 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

Tabella II. Limiti anatomici dei linfonodi sovraclaveari, infraclaveari ed interpettorali.

| | Linfonodi sovraclaveari | Linfonodi infraclaveari | Linfonodi interpettorali |
|-----------------|--|--|--|
| Craniale | Limite caudale della cartilagine cricoide | Limite superiore del muscolo piccolo pettorale | Estensione craniale dell'arteria ascellare (5 mm cranialmente alla vena ascellare) |
| 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 | Bordo mediale del muscolo piccolo pettorale |
| Laterale | Superficie laterale del muscolo scaleno anteriore e scaleno medio, clavicola (includendo la vena giugulare esterna) | Superficie mediale del muscolo piccolo pettorale | Bordo laterale del muscolo piccolo pettorale |
| Ventrale | Superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo | Superficie profonda del muscolo grande pettorale | Superficie posteriore 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 | Superficie anteriore del muscolo piccolo pettorale |
| Caudale | Inserzione della clavicola nel manubrio sternale | Inserzione della clavicola nel manubrio sternale | Limite caudale del II livello ascellare |

ascellare, il cui CTV viene definito in continuità con quello dei linfonodi infraclaveari^{6,9,10,22-25}.

Linfonodi interpettorali (Figura 6). I linfonodi interpettorali, anche conosciuti come linfonodi di Rotter, sono localizzati tra i due muscoli pettorali, anteriormente al muscolo piccolo pettorale e posteriormente al muscolo grande pettorale. Il limite craniale è rappresentato dall'estensione craniale dell'arteria ascellare (5 mm cranialmente alla vena ascellare), il limite caudale è rappresentato dal limite caudale del II livello ascellare, il limite mediale dal bordo mediale del muscolo piccolo pettorale e il limite laterale dal bordo laterale del muscolo piccolo pettorale⁹.

I riferimenti anatomici proponibili sono riassunti nella Tabella II.

2.2 Linfonodi ascellari (Figura 8)

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 (Figura 7). 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 (Figura 7). Infine, il limite caudale è rappresentato dall'inserzione del muscolo grande pettorale alle coste (in corrispondenza della IV e V costa) (Tabella III).

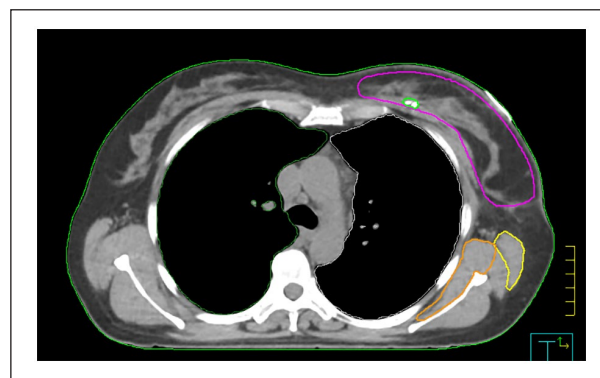


Figura 7. Identificazione del muscolo deltoide contornato in giallo e del muscolo sottoscapolare contornato in arancione.

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 (Tabella III).

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^{9,26} (Tabella III).

3.3 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. È 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

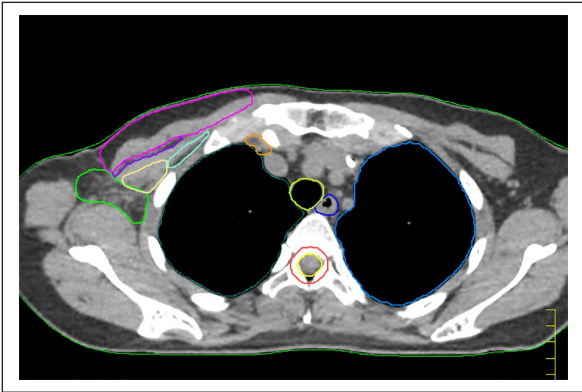


Figura 8. Linfonodi I livello ascellare (verde), linfonodi II livello ascellare (khaki), linfonodi III livello ascellare (acquamarina), linfonodi mammari interni (arancione), CTV della parete toracica (magenta).

arteria) fino a 1-2 cm in direzione cranio-caudale, dorsalmente alla testa della clavicola (Figura 8). A sinistra, invece, i vasi toracici interni sono connessi con l'arteria succlavia e la vena brachiocefalica con una distanza minore tra di loro (Figura 9). 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 delimitazione 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^{9,27} (Tabella III).

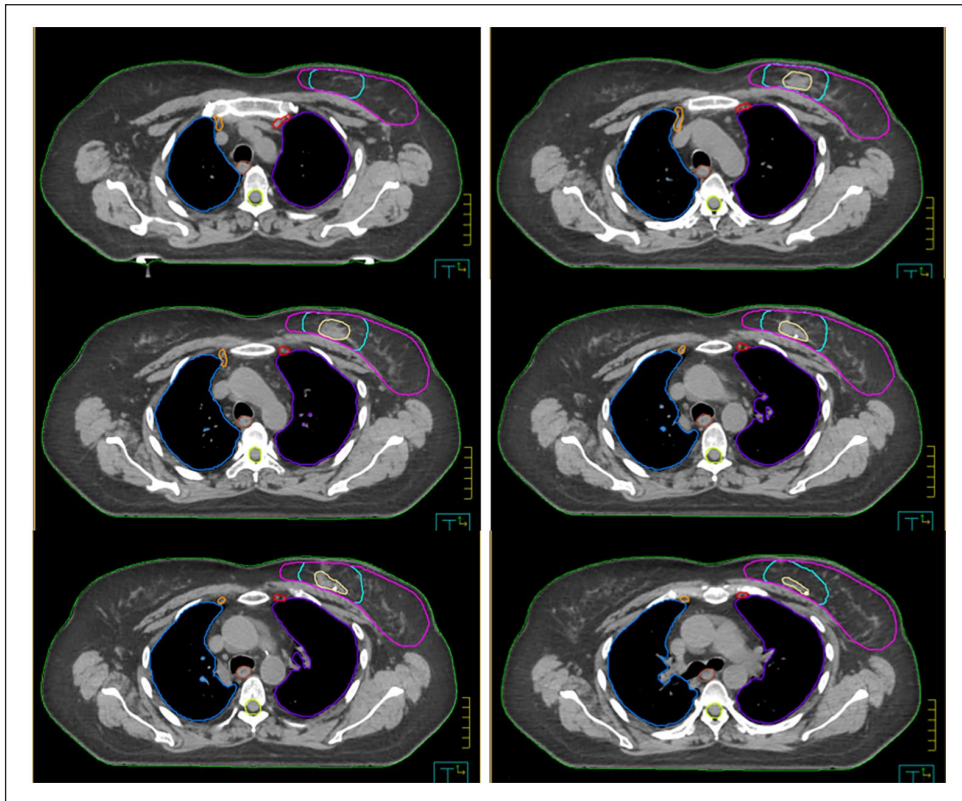


Figura 9. Decorso dei vasi mammari interni di destra (in arancione) e di sinistra (in rosso).

Tabella III. Limiti anatomici dei linfonodi ascellari e dei linfonodi mammari interni.

LIMITI ANATOMICI LINFONODI ASCELLARI E MAMMARI INTERNI

| | Limite craniale | Limite mediale | Limite laterale | Limite anteriore | Limite posteriore | Limite caudale |
|-----------------------------|--|--|--|--|---|---|
| Linf I liv ascella | Incrocio tra vasi ascellari e margine laterale muscolo piccolo pettorale | Craniale: bordo laterale linf II livello; Caudale: parete toracica | Linea che congiunge il m.grande pettorale e il m. deltoide | Margini laterali m. grande e piccolo pettorale | Craniale: superficie anteriore m. sottoscapolare; Caudale: m. latissimo del dorso | Inserzione del m. grande pettorale nelle coste |
| 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 |

D. 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?**

D.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 atelettasiche²⁸. 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 Gy²⁹⁻³¹. 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 interni³².

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 respiro³³. È necessario mettere in atto tutte le possibili soluzioni al fine di minimizzare la dose al polmone, come la precisa delimitazione dei volumi, in particolare delle strutture linfonodali, l'utilizzo qualora possibile del *breath hold* e della tecnica IMRT volumetrica VMAT o Tomotherapy in pazienti con anatomia sfavorevole, specie se necessitano dell'irradiazione dei linfonodi mammari interni³⁴.

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%³⁴⁻³⁷.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| C | 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: V5 < 40% V20 ≤ 15% V30 ≤ 10% MLD ≤ 8-9 Gy | Positiva debole |

QUALITÀ GLOBALE DELL'EVIDENZA: **Moderata**.

D.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 danno³⁸.

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 cardiache³⁹.

Più recentemente altri autori hanno proposto un atlante in cui le camere cardiache e le arterie coronarie vengono divise in subsegmenti⁴⁰.

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 centrale⁴¹. 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 antraciline ed il trastuzumab comportano un rischio indipendente di tossicità cardiaca. È 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 possa essere maggiormente coinvolto³⁹. Alcuni studi, inoltre, hanno correlato la dose al ventricolo sinistro ad anomalie subcliniche dello stesso^{42,43}. Il volume di ventricolo sinistro irradiato, infatti, sembra essere il più importante fattore predittivo per i difetti perfusionali³⁸. 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

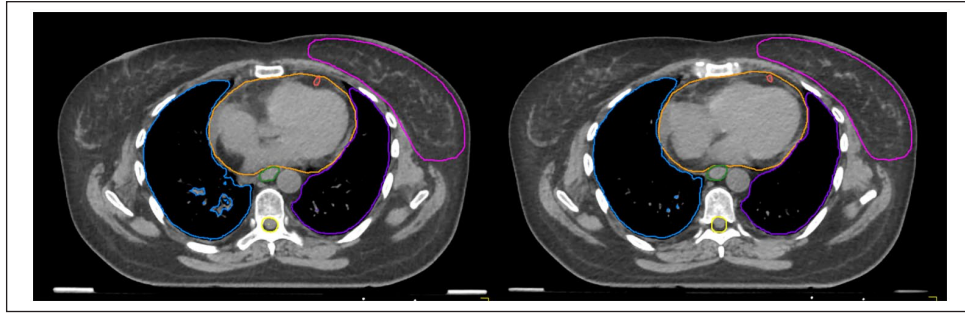


Figura 10. Contornazione del cuore (in arancione) e della LAD (in rosso).

del paziente, per eventi acuti coronarici e pertanto dovrebbe essere il più possibile minimizzato⁴⁴.

Cuore

- Si suggerisce di ottimizzare la finestra di rappresentazione delle immagini TC di centraggio (width 500 e level 50)⁴².
- Comprendere il cuore e l'intero pericardio.

Limiti anatomici^{39,42} (Figura 10)

| | |
|------------|--|
| 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 50⁴². 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^{42,45-47} (Figura 10).

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. È simile ad un cono la cui punta corrisponde all'apice cardiaco. È 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^{38,48-51}:

| | |
|---------------|------------------------|
| CUORE IN TOTO | Dose media \leq 5 Gy |
| | V5 Gy \leq 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 \leq 3-4 Gy, V40 < 3%; V18 Gy < 5%; V8 < 30%³⁴⁻³⁷.

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| C | 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: Dose media \leq 5 Gy V5 Gy \leq 40-50% V20 $<$ 12,5% V25 $<$ 10% | Positiva debole |

QUALITÀ 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.

E₁ 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 trattamento 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.

E_{1.1} 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 tiroidea⁵².

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 \geq 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%^{52,53}.

E₂ 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 evidenzia-bili cranialmente alle corna inferiori della cartilagine cricoide. Il margine posteriore è a contatto con l'esofago e l'istmo della ghiandola è posto anteriormente alla trachea⁵⁴.

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%⁵⁵. 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^{56,57}; altri studi la V45, considerando come valore soglia una V45 $<$ 50%⁵⁸. 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 ipotiroidismo⁵⁹.

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.

E.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 ESTRO⁹ 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 vincoli di dose di dose specifici. Convenzionalmente sono state proposte una Dmean < 40 Gy e una V50 < 10%.

E.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 dei 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 muscolo-cutaneo 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 (Figura 11).

La TC con mezzo di contrasto consente una migliore delimitazione 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 clinica⁶⁰⁻⁶².

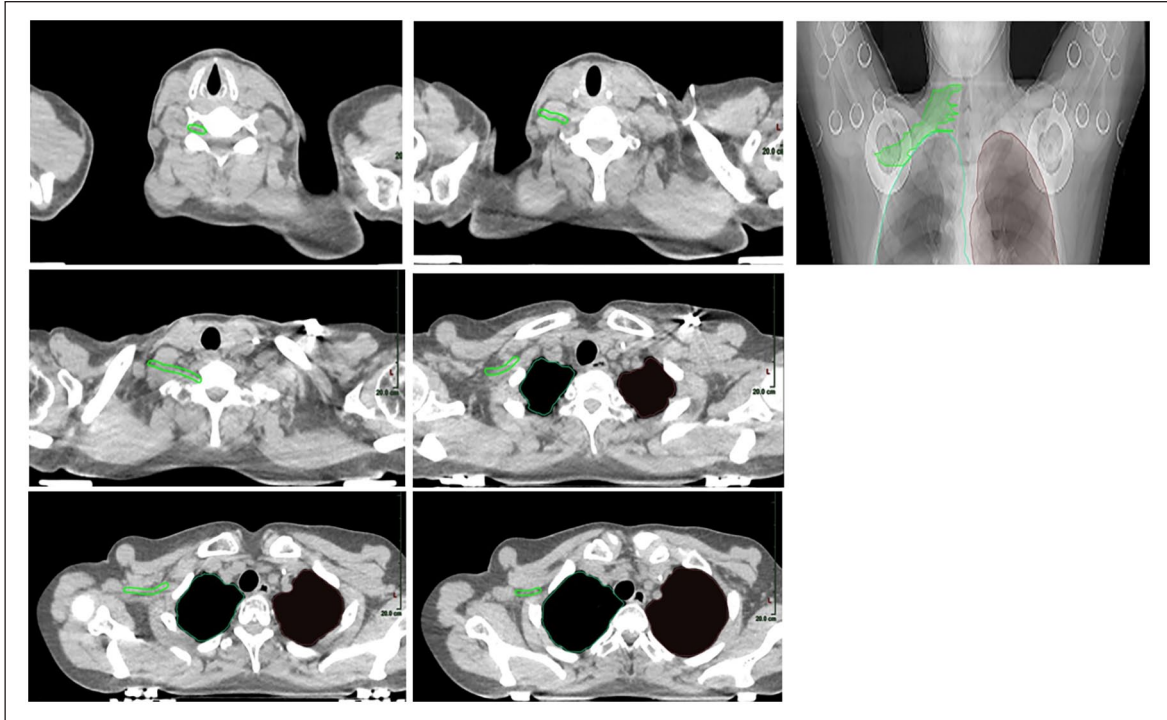


Figura 11. Contornazione del plesso brachiale identificato in verde.

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 $\leq 1\%$. 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 $V60 < 5\%$ ⁶³.

Nel trattamento del carcinoma mammario, tuttavia, il Danish Breast Cancer Cooperative Group raccomanda che la Dmax al plesso brachiale non superi i 54 Gy²⁴. Uno studio francese suggerisce una Dmax che non ecceda i 60 Gy e se possibile i 50 Gy⁶⁴. 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. È 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 anatomiche⁶⁵. Un altro lavoro ha indagato l'incidenza di una manifestazione iniziale della neuropatia brachiale, quale la comparsa di parestesia⁶⁶. Lo studio ha dimostrato una correlazione tra una $V40 \geq 13.5$ 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.

E.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 PTV⁶⁷; l'RTOG consiglia come limite per la contornazione 10 cm al di sopra e al di sotto del PTV²⁸.

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 L2²⁸.

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 (Dmax) < 50 Gy in frazionamento convenzionale⁶⁸.

E-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^{69,70}; 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 vincoli di dose 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 V35 $\leq 50\%$ e una V50 $\leq 40\%$ ⁷¹.

E-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 biforcazione²⁸.

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 Dmean ≤ 45 Gy

E-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 muscolari²⁸.

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 radioindotta ai nervi intercostali o branche nervose o ad entrambi⁷². 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^{73,74}. 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 radioindotto sembra essere più frequente nelle donne giovani, alle quali viene somministrato un boost con dose più elevata⁷⁵, mentre la frattura costale, anche se rara, sembra essere correlata con la dose/frazione, soprattutto nei casi di re-irradiazione⁷⁶. 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.

E-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. È noto come il tessuto mammario sia altamente sensibile alle radiazioni e pertanto la mammella controlaterale dovrebbe essere considerata come un OR^{34,77}. 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^{78,79}. 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

- van Mourik AM, Elhkuizen PHM, Minkema D, et al. Multi institutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 94: 286–291, 2010.
- 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.
- Yang J, Woodward WA, Reed VK, et al. Statistical modeling approach to quantitative analysis of interobserver variability in breast contouring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89: 214–221, 2014.
- 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.
- 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.
- Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, et al. Locoregional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 71:287–295, 2004.
- 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.
- Cabanne A, Schicka U, Pradiera O, et al. Establishing margins from CTV to PTV in breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 20: 640–644, 2016.
- 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.
- 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>
- Hammer J, Mazon JJ, Van Limbergen E. Breast boost –why, how, when..? *Strahlenther Onkol* 175: 478–483, 1999.
- 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.
- 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.
- Pifer PM, Bice RO, Jacobson GM, et al. The lack of consensus of International contouring guidelines for the dorsal border of the chest wall clinical target volume: what is the impact on organs at risk and relationships to pattern of recurrence in the modern era? *Adv Radiat Oncol* 4: 35–42, 2019.
- Wang LW, Zhang HY, Zhong YH. Patterns of chest wall recurrence and suggestions on the clinical target volume of breast cancer: a retrospective analysis of 121 postmastectomy patients. *Cancer Manag Res* 12: 5909–5918, 2020.
- Chang JS, Lee J, Chun M, et al. Mapping patterns of locoregional recurrence following contemporary treatment with radiation therapy for breast cancer: A multi-institutional validation study of the ESTRO consensus guideline on clinical target volume. *Radiother Oncol* 126(1): 139–147, 2018.
- Kaidar-Person O, Offersen BV, Hol S, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 137: 159–166, 2019.
- Nuzzo M, Ursini LA, Patani F, et al. Using the Bolus in Post-mastectomy Radiation Therapy (PMRT): A National Survey on Behalf of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) Breast Cancer Group. *Anticancer Res* 40 (11): 6505–6511, 2020.
- RADCOMP Breast Atlas. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/RADCOMPBreastAtlas.aspx>. Accessed 16 Apr 2020.
- Borm KJ, Voppichler J, Düsberg M, et al. FDG/PET-CT-Based Lymph Node Atlas in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103 (3): 574–582, 2019.
- Beaton L, Nica L, Tyldesley S, et al. PET/TC of breast cancer regional nodal recurrences: an evaluation of contouring atlases. *Radiat Oncol* 15 (1): 136, 2020.
- 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.
- 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.
- 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.

25. 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.
26. Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring Guidelines for the Axillary Lymph Nodes for the Delivery of Radiation Therapy in Breast Cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93: 257–265, 2015.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Faivre-Finn C, Falk S, Aschcroft L, et al. Protocol for the CONVERT trial-Concurrent ONce-daily VErSUS 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.
32. 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* 126: 148–154, 2018
33. 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.
34. 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.
35. 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
36. 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.
37. 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.
38. Gagliardi G, Constone LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3): S77–S85, 2010.
39. 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.
40. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 122: 416–422, 2017.
41. 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.
42. Ausili Cefaro G, Genovesi D, Perez CA. Delineating organs at risk in Radiation therapy. Springer 2013.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Kirova YM, de Almeida CE, Canary PC, et al. Heart, coronaries and breast cancer radiotherapy. *The Breast* 20: 196–197, 2011.
47. 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.
48. 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.
49. Noel G, Antoni D, Barillot I, et al. Delineation of organs at risk and dose constraints. *Cancer Radiother* 20: S36–60, 2016.
50. 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.
51. 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.
52. Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ, et al. Dosimetric predictor of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 741–749, 2007.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 1802–1808, 2012.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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/>
64. Huchet A, Dejean C, Mamou N, et al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: peripheral nerves. *Cancer Radiother* 14: 405–410, 2010.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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 .
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Kang KH, Okoye CC, Patel RB, et al. Complications from stereotactic body radiotherapy for lung cancer, *Cancers* 7: 981–1004, 2015.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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): 1021v1030, 2008.
79. 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.