



**Associazione Italiana
di Radioterapia Oncologica**
Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria

La Radioterapia dei Tumori della Mammella

Indicazioni e Criteri Guida



Gruppo di Lavoro AIRO
per la Patologia Mammaria

La Radioterapia dei Tumori della Mammella Indicazioni e Criteri Guida

COORDINATORI DEL DOCUMENTO

<i>Cynthia Aristei</i>	Radioterapia Oncologica, Università di Perugia	Perugia
<i>Marina Guenzi</i>	Radioterapia Oncologica IRCCS - Azienda Ospedaliero Universitaria San Martino IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova

COORDINATORI DEI CAPITOLI

<i>Maurizio Amichetti</i>	ATreP – Agenzia Provinciale per la Protonterapia	Trento
<i>Antonella Ciabattoni</i>	Radioterapia Oncologica - A.O.C.O. “San Filippo Neri”	Roma
<i>Francesca Cucciarelli</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedali Riuniti	Ancona
<i>Vincenzo Fusco</i>	Radioterapia Oncologica - I.R.C.C.S.- C.R.O.B.	Rionero in Vulture
<i>Alessandra Huscher</i>	Radioterapia Oncologica Fondazione Poliambulanza	Brescia
<i>Maria Cristina Leonardi</i>	Radioterapia Oncologica - Istituto Europeo di Oncologia	Milano
<i>Laura Lozza</i>	Radioterapia Oncologica - Istituto Nazionale Tumori	Milano
<i>Luigia Nardone</i>	Radioterapia Oncologica Università Cattolica Sacro Cuore	Roma
<i>Elisabetta Perrucci</i>	Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera	Perugia
<i>Maria Carla Valli</i>	Radioterapia Oncologica Istituto Oncologico della Svizzera Italiana	Bellinzona (CH)
<i>Cristiana Vidali</i>	Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliero-Universitaria	Trieste

PARTECIPANTI

<i>Rita Bagnoli</i>	Radioterapia Oncologica - Presidio Ospedaliero Campo di Marte	Lucca
<i>Rosaria Barbarino</i>	Radioterapia Oncologica - Tor Vergata	Roma
<i>Filippo Bertoni</i>	Radioterapia Oncologica - Policlinico	Modena
<i>Simona Borghesi</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale “S.Donato”	Arezzo
<i>Gianpiero Catalano</i>	Radioterapia Oncologica- IRCCS MultiMedica Sesto San Giovanni	Castellanza
<i>Luigia Chirico</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale Santa Maria	Terni
<i>Ines Cafaro</i>	Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri	Cremona
<i>Carla De Luca-Cardillo</i>	Radioterapia Oncologica- Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi	Firenze
<i>Alfio Michelangelo Di Grazia</i>	REM Catania	Catania
<i>Alba Fiorentino</i>	Radioterapia Oncologica - I.R.C.C.S.- C.R.O.B.	Rionero in Vulture
<i>Marco Gatti</i>	Radioterapia Oncologica - IRCC – Candiolo	Torino
<i>Cesare Guida</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale San Giuseppe Moscati	Avellino
<i>Maria Rosa La Porta</i>	Radioterapia Oncologica - ASL Torino 4	Ivrea
<i>Arturo Losco</i>	Radioterapia Oncologica Azienda Ospedaliera Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d’ Aragona	Salerno
<i>Lorenza Marino</i>	REM Catania	Catania
<i>Bruno Meduri</i>	Radioterapia Oncologica - Policlinico	Modena
<i>Marcello Mignogna</i>	Radioterapia Oncologica - Presidio Ospedaliero Campo di Marte USL2	Lucca
<i>Lisa Paoletti</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale S.M. Annunziata	Firenze
<i>Patrizia Pittoni</i>	Radioterapia Oncologica Istituto Oncologico della Svizzera Italiana	Bellinzona (CH)
<i>Francesca Rossi</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale S.M. Annunziata	Firenze
<i>Paolo Rovea</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale San Giovanni Antica Sede	Torino
<i>Laura Sarno</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale Niguarda	Milano
<i>Giovanni Silvano</i>	Radioterapia Oncologica – Presidio Ospedaliero “S.G. Moscati”	Taranto



La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e Criteri Guida

<i>Giorgio Tolento</i>	Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliera Policlinico S.Orsola Malpighi	Bologna
<i>Lucia Anna Ursini</i>	Radioterapia Oncologica - Ospedale SS Annunziata	Chieti

COMITATO DI REVISIONE E CONSENSO

<i>Giampiero Ausili Cèfaro</i>	Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"	Chieti
<i>Roberto Orecchia</i>	Università di Milano - Istituto Europeo di Oncologia	Milano
<i>Umberto Ricardi</i>	Università di Torino, Dipartimento di Oncologia	Torino



Indice

1. Strategia generale	13
1.1 Introduzione	13
1.2 Approccio multidisciplinare	13
1.3 Coinvolgimento della paziente nella proposta terapeutica	13
1.4 Controindicazioni	13
1.4.1 Controindicazioni generali	13
1.4.2 Controindicazioni specifiche per la radioterapia	14
1.4.2.1 Controindicazioni specifiche assolute	14
1.4.2.2 Controindicazioni specifiche relative	14
1.5 Valutazione preliminare	14
1.5.1 Dati clinici	15
1.5.2 Dati strumentali	15
1.5.2.1 Dati mammografici	15
1.5.2.2 Dati ecografici	15
1.5.2.3 Risonanza magnetica	15
1.5.3 Dati chirurgici	15
1.5.3.1 Chirurgia conservativa	15
1.5.3.2 Mastectomia totale	15
1.5.4 Dati patologici	16
1.5.5 Dati relativi ai trattamenti sistemici	17
1.6 Stadiazione	17
Appendici	17
A. Raccomandazioni Ministeriali per lo Screening del Carcinoma della Mammella	17
B. Mutazioni BRCA1 e BRCA2	17
C. Malattia Bilaterale	18
D. Pacemaker e altri Dispositivi Elettronici	18
E. Stadiazione	18
F. Categorie di evidenza e consenso NCCN	22
Bibliografia	22
2. Carcinoma invasivo	25
2.1 Introduzione	25
2.2 Indicazioni alla Radioterapia	25
2.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa	25
2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale	25
2.3 Indicazioni alle sedi da irradiare	26
2.3.1 Mammella dopo chirurgia conservativa	26
2.3.2 Parete toracica dopo mastectomia totale	26
2.3.3 Stazioni linfonodali	26
2.4 Frazionamenti e dosi	27
2.5 Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante	28
2.5.1 Malattia iniziale (IIA, IIB) o localmente avanzata operabile (T3N1)	28
2.5.2 Malattia localmente avanzata inoperabile	28
2.6 Radioterapia nel carcinoma infiammatorio	29
2.7 Carcinoma occulto	29
2.7.1 Indicazioni terapeutiche	29
2.8 Margini di resezione dopo chirurgia conservativa	30
2.8.1 Cenni di Anatomia Patologica	30
2.8.1.1 Esame macroscopico	30
2.8.1.2 Valutazione microscopica	30
2.8.2 Indicazioni terapeutiche	30
Bibliografia	31



3. Carcinoma non invasivo e microinvasivo	37
3.1 Carcinoma duttale in situ	37
3.1.1 Introduzione	37
3.1.2 Fattori prognostici	38
3.1.3 Approccio terapeutico	38
3.1.3.1 Chirurgia conservativa	38
3.1.3.2 Mastectomia	39
3.1.3.3 Indagine sui linfonodi ascellari	39
3.1.3.4 Terapia ormonale	39
3.1.4 Radioterapia dopo chirurgia conservativa	39
3.1.5 Recidiva locale	40
3.2 Carcinoma lobulare in situ	40
3.3 Carcinoma microinvasivo	40
Bibliografia	41
4. Tumore mammario nella donna anziana	45
4.1 Epidemiologia	45
4.2 Diagnosi e screening	45
4.3 Trattamento	45
4.3.1 Chirurgia	45
4.3.2 Radioterapia	46
4.3.3 Terapie sistemiche adiuvanti	46
Bibliografia	47
5. Radioterapia e Ricostruzione dopo Mastectomia	51
5.1 Introduzione	51
5.2 Tipi di ricostruzione	51
5.3 Radioterapia dopo ricostruzione mammaria	51
5.3.1 Indicazioni al trattamento	51
5.3.2 Volumi bersaglio	52
5.3.3 Tecniche di irradiazione	52
5.3.4 Effetti collaterali e sequele tardive	52
5.4 Nipple sparing mastectomy	52
Bibliografia	53
6. Situazioni Particolari	57
6.1 Neoplasie mesenchimali	57
6.1.1 Tumore filloide	57
6.1.2 Angiosarcoma	58
6.1.3 Altri sarcomi	58
Bibliografia	59
6.2 Carcinoma della mammella maschile	60
Bibliografia	60
6.3 Carcinoma mammario nella donna giovane	61
Bibliografia	62
6.4 Carcinoma mammario e gravidanza	63
6.4.1 Carcinoma insorto durante la gravidanza	63
6.4.2 Gravidanza in pazienti trattate in precedenza per neoplasia mammaria	64
Bibliografia	64
7. Radioterapia	65
7.1 Definizioni e glossario	65
7.2 Indicazioni al trattamento radiante, volumi di interesse e valutazione della dose agli organi a rischio	65
7.2.1 Indicazioni al trattamento radiante	65



7.2.2 Volumi di interesse	66
7.2.3 Valutazione della dose agli organi a rischio	66
7.3 Pianificazione ed esecuzione del trattamento	66
7.3.1 Set-up	67
7.3.2 Individuazione dei volumi di interesse	67
7.3.3 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e registrazione della dose, calcolo delle unità monitor	67
7.3.4 Esecuzione e verifica del trattamento radiante	68
7.4 Problematiche relative a specifici volumi di irradiazione	68
7.4.1 Sovradosaggio al letto operatorio	68
7.4.1.1 Tecnica di irradiazione ed elaborazione del piano di trattamento	68
7.4.2 Trattamento della parete toracica	69
7.4.3 Trattamento delle stazioni linfonodali	69
Bibliografia	70
Appendice Contornamento	75
A. Introduzione	75
B. Mammella e parete toracica	75
B.1 Raccomandazioni per il contornamento del CTV mammario	75
B.2 Raccomandazioni per il contornamento del CTV della parete toracica	75
C. Boost sul letto operatorio	76
D. Stazioni linfonodali	76
D.1 Linfonodi sovraclaveari e infraclaveari	76
D.2 Linfonodi ascellari	77
D.3 Linfonodi mammari interni	78
E. Organi a rischio	78
E.1 Polmone	78
E.2 Cuore e vasi coronarici	78
F. Organi di interesse	78
F.1 Laringe	79
F.2 Tiroide	79
F.3 Articolazione scapolo-omerale	79
F.4 Plesso brachiale	80
F.5 Midollo spinale	80
F.6 Esofago	80
F.7 Coste - parete toracica	80
F.8 Mammella controlaterale	80
Bibliografia	81
Atlante di Contornazione	83
8. Irradiazione Parziale	113
8.1 Introduzione	113
8.2 Brachiterapia	114
8.2.1 Brachiterapia interstiziale	114
8.2.2 Brachiterapia con Mammosite®	114
8.3 IORT	114
8.3.1 IORT con fasci di elettroni	114
8.3.2 IORT con sorgente di raggi x	115
8.4 PBI con fasci esterni	115
Appendice Tecnica	115
A. Brachiterapia Interstiziale	115
A.1 Modalità di esecuzione e Tecnica	115



A.2	Aspetti fisico-dosimetrici	116
B.	Brachiterapia con Mammosite®	116
B.1	Modalità di esecuzione e Tecnica	116
B.2	Aspetti fisico-dosimetrici	117
C.	IORT con fasci di elettroni	118
C.1	Modalità di esecuzione	118
C.2	Tecnica	118
C.3	Aspetti fisico-dosimetrici della IORT con acceleratori mobili	119
D.	IORT con sorgente di raggi x	119
D.1	Modalità di esecuzione e Tecnica	119
D.2	Aspetti fisico-dosimetrici	119
E.	PBI con fasci esterni	120
E.1	Modalità di esecuzione e Tecnica	120
E.2	Aspetti fisico-dosimetrici	120
	Bibliografia	120
9.	Follow-up	125
9.1	Introduzione	125
9.2	Indicazioni.	125
9.3	Pazienti con mutazione genica	126
9.4	Valutazione degli effetti collaterali	126
	Bibliografia	127
10.	Tossicità acuta e tardiva	129
10.1	Introduzione	129
10.2	Reazioni cutanee e mammarie	129
10.3	Tossicità polmonare	130
10.3.1	Tossicità acuta e tardiva	130
10.3.2	Prevenzione della tossicità polmonare	130
10.4	Tossicità cardiaca	131
10.4.1	Aspetti generali.	131
10.4.2	Fisiopatologia del danno cardiaco	131
10.4.3	Fattori associati che influenzano il rischio di cardiotoxicità	131
10.4.4	Fattori di rischio legati al trattamento radioterapico.	132
10.4.5	Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco	132
10.4.6	Tecniche di trattamento per il risparmio del cuore	133
10.5	Alterazioni dell'arto superiore e della spalla	133
10.5.1	Linfedema.	133
10.5.2	Plessopatia brachiale.	134
10.5.3	Alterazioni della spalla.	134
10.6	Altre complicazioni.	135
10.7	Carcinogenesi	135
	Bibliografia	136
11.	Le recidive loco-regionali	143
11.1	Introduzione	143
11.2	Recidiva locale dopo terapia conservativa	143
11.2.1	Fattori di rischio per recidiva	143
11.2.2	Diagnosi	144
11.2.3	Opzioni terapeutiche.	144
11.3	Recidiva loco-regionale dopo mastectomia	144



11.3.1 Fattori di rischio e fattori prognostici correlati alla recidiva locoregionale	144
11.3.2 Opzioni terapeutiche.	145
11.4 Trattamento della recidiva linfonodale	146
Bibliografia	146
12. Trattamenti palliativi locali.	153
12.1 Introduzione	153
12.2 Radioterapia	153
Bibliografia	153
13. Carcinoma mammario metastatico	155
13.1 Introduzione	155
13.2 Radioterapia	155
13.2.1 Metastasi ossee	155
13.2.2 Metastasi cerebrali	156
13.2.2.1 Metastasi singola	157
13.2.2.2 Metastasi multiple	157
13.2.3 Metastasi epatiche e polmonari	157
Bibliografia	157



PREFAZIONE

È con somma soddisfazione che presento “La Radioterapia dei Tumori della Mammella Indicazioni e Criteri Guida”, documento elaborato del Gruppo di Studio AIRO per la Patologia Mammaria.

Da sempre tale Gruppo di Studio si è contraddistinto per un’attività vivace e scientificamente solida al tempo stesso e quest’ultimo lavoro ne è l’evidenza.

L’originalità della presentazione rappresenta un modello che coniuga i diversi aspetti relativi alle neoplasie mammarie: dalla strategia generale alla terapia radiante (comprese le tecniche speciali), dalla gestione della tossicità al follow-up, dall’approccio alle recidive loco-regionali ai trattamenti palliativi.

Gli argomenti trattati vengono affrontati in modo approfondito e con estrema chiarezza: il risultato è quindi un testo di un certo spessore scientifico e al tempo stesso di immediata consultazione, che rappresenta una preziosa guida a disposizione dei radioterapisti oncologi nella direzione della *best practice*.

Quale valore aggiunto, il testo è corredato inoltre da un’iconografia di estrema utilità nella comprensione degli argomenti trattati e che forniscono un messaggio chiaro ed esaustivo, fornendo uno strumento chiaro, sintetico ed efficace.

Un sincero plauso va agli Autori per la capacità dimostrata, attraverso un’esposizione chiara e schematica, nell’elaborare un testo snello, facilmente consultabile, caratterizzato da una bibliografia precisa ed aggiornata, finalizzata ad applicare le migliori evidenze disponibili per il processo decisionale clinico.

Auguro al Gruppo di Studio AIRO per la Patologia Mammaria di continuare il percorso intrapreso, in linea con la *vision* dell’AIRO che è quella di garantire a tutti i pazienti un accesso a trattamenti di qualità nell’ambito della prescrizione, dell’impostazione e dell’esecuzione, nell’ottica di un approccio multiprofessionale e multidisciplinare.

Roma, 23 settembre 2013

Giovanni Mandoliti
Presidente AIRO

1. STRATEGIA GENERALE

1.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne (1). L'introduzione di programmi di screening (2) ha aumentato il riscontro di neoplasie mammarie in stadio iniziale e, insieme alla disponibilità di protocolli terapeutici sempre più efficaci, ha migliorato la sopravvivenza (3). Le raccomandazioni Ministeriali per i programmi di screening sono riassunte nell'Appendice 1 (punto 1).

Si stima che nel nostro Paese ogni anno siano diagnosticati oltre 47.000 nuovi casi: secondo i dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) il carcinoma della mammella occupa, tra le donne, il primo posto in termini di frequenza, rappresentando il 29% di tutte le nuove diagnosi tumorali. Nelle donne di età inferiore a 45 anni costituisce il 36,0% di tutte le neoplasie diagnosticate, in quelle con età compresa tra 45 e 64 anni il 9,8% e nelle ultrasessantacinquenni il 22,3%. L'incidenza presenta alcune differenze tra aree geografiche con livelli maggiori nelle aree centro-settentrionali e inferiori nel meridione (4).

Almeno l'80% di queste pazienti afferrisce ai Centri di Radioterapia (RT) italiani (5).

Affinché protocolli di diagnosi e trattamento ottimali siano offerti a tutte le pazienti e siano correttamente applicati, è necessario prevedere il controllo di qualità delle prestazioni fornite durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico, dall'informazione delle pazienti e dei medici di base all'esecuzione della terapia e del follow-up.

E' suggerito un periodico monitoraggio dei processi, attraverso sia indicatori di autovalutazione che audit esterni (6).

1.2 APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

La valutazione della paziente dovrebbe essere effettuata collegialmente da un gruppo di specialisti dedicati quali radiologo, anatomo-patologo, chirurgo, radioterapista oncologo e oncologo medico che, analizzati i dati anatomo-patologici, clinici e radiologici, individuino il miglior trattamento, finalizzato anche all'ottenimento di un risultato estetico soddisfacente (7).

Nella RT del carcinoma mammario si possono rilevare importanti implicazioni riabilitative: è raccomandata la valutazione specialistica, soprattutto per le pazienti che presentano dolore o limitazioni funzionali dell'arto superiore, tali da compromettere anche il set up del trattamento radiante (8).

1.3 COINVOLGIMENTO DELLA PAZIENTE NELLA PROPOSTA TERAPEUTICA

La paziente deve essere coinvolta nella scelta della strategia terapeutica. Il consenso è obbligatorio e può derivare solo da una corretta informazione sulle opzioni terapeutiche, sulle fasi del trattamento, sui rischi di tossicità e sui risultati. È fortemente raccomandato ricorrere a un documento scritto (9, 10).

1.4 CONTROINDICAZIONI

E' necessario considerare tutte le possibili controindicazioni al trattamento radiante, distinte in generali e specifiche, come sintetizzato nella Tabella 1.

1.4.1 Controindicazioni generali

Prima dell'intervento chirurgico dovrebbe essere valutata la possibilità di accedere ambulatoriamente e quotidianamente al Centro di Radioterapia, in relazione al performance status fisico, psichico e alla situazione logistica. L'età della paziente non costituisce di per sé una controindicazione.

1.4.2 Controindicazioni Specifiche per la Radioterapia

Possono essere distinte in assolute e relative.

1.4.2.1 Controindicazioni Specifiche Assolute

- 1) La gravidanza è controindicazione assoluta alla RT della mammella per il rischio teratogenico, di induzione di aborti, di neoplasie radio-indotte e disordini ematologici nel bambino. Prima dell'inizio del trattamento è necessario accertarsi che le pazienti in età fertile non siano in stato di gravidanza e deve essere loro raccomandato di evitare che questa evenienza si verifichi (11). L'argomento è approfondito nel capitolo 6.
- 2) L'incapacità a mantenere la posizione individuata per l'esecuzione del trattamento è controindicazione in quanto ne impedisce la corretta esecuzione.

1.4.2.2 Controindicazioni Specifiche Relative

- 1) Alcune malattie del collagene quali lupus, sclerodermia, dermatomiosite, se in fase quiescente, rappresentano una controindicazione relativa e, se in fase attiva, assoluta per la segnalata amplificazione della tossicità del trattamento. L'artrite reumatoide non è considerata controindicazione certa alla RT (12, 13).
- 2) L'irradiazione di mammelle di cospicue dimensioni può risultare complessa in relazione alla riproducibilità del set-up e/o alla disomogeneità di dose nel volume bersaglio, con possibile impatto negativo sulla cosmesi. Potrebbero essere valutate opzioni alternative, quali l'irradiazione in posizione prona o in decubito laterale o, in pazienti selezionate, l'irradiazione parziale (vedi Capitolo 8).
- 3) La pregressa irradiazione di volumi toracici, pur non essendo in assoluto una controindicazione, va valutata con cautela. La programmazione del trattamento non può prescindere dalla conoscenza dettagliata di dosi e volumi relativi alla precedente RT (14).

Tabella 1. Controindicazioni alla RT

Generali	<ul style="list-style-type: none"> • impossibilità ad accedere ambulatoriamente e quotidianamente al Centro di Radioterapia (performance status fisico, psichico e situazione logistica.)
Specifiche:	
Assolute	<ul style="list-style-type: none"> • gravidanza • incapacità a mantenere la posizione di esecuzione del trattamento. • malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase attiva
Relative	<ul style="list-style-type: none"> • malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase quiescente • macromastia • pregressa radioterapia degli stessi volumi

1.5 VALUTAZIONE PRELIMINARE

Ai fini di una corretta pianificazione del trattamento radiante in un contesto multidisciplinare, si ritiene necessaria la disponibilità dei dati sotto indicati.

1.5.1 Dati Clinici

E' necessario che siano noti i seguenti dati clinici acquisiti prima dell'inizio dell'iter terapeutico (15)

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

1.5.2 Dati Strumentali

1.5.2.1 Dati Mammografici

La mammografia bilaterale basale con visualizzazione della neoplasia e delle sue caratteristiche, fornisce informazioni fondamentali per la pianificazione del trattamento.

E' necessario che siano noti, soprattutto in caso di un terapia conservativa, i seguenti dati radiologici (16):

- sede della neoplasia
- dimensioni
- eventuale multicentricità/multifocalità
- rapporti con il capezzolo
- rapporti con la cute e la parete toracica
- distribuzione, sede ed estensione di eventuali microcalcificazioni,

E' opportuno che il dato mammografico sia descritto secondo la nomenclatura BiRADS (17) e che sia integrato, in base alla struttura della ghiandola mammaria, con gli altri esami strumentali eventualmente eseguiti.

1.5.2.2 Dati Ecografici

L'ecografia è un esame complementare alla mammografia, necessario soprattutto nelle pazienti con ghiandola particolarmente densa (18).

1.5.2.3 Risonanza magnetica

E' una indagine integrativa da effettuarsi su indicazione del radiologo (19).

1.5.3 Dati Chirurgici

1.5.3.1 Chirurgia conservativa

E' l'approccio più frequentemente indicato per le neoplasie mammarie in stadio iniziale. Ai fini di una corretta pianificazione della RT dovrebbe essere disponibile la descrizione dell'intervento chirurgico sia a livello mammario che ascellare, delle eventuali procedure di oncoplastica eseguite, del numero e del posizionamento delle clips per la individuazione del letto tumorale (6,20-23).

Le pazienti con due o più neoplasie situate in quadranti diversi o con diffuse microcalcificazioni sospette non dovrebbero essere candidate ad un trattamento conservativo, mentre in presenza di più noduli/foci neoplastici nello stesso quadrante l'indicazione deve essere valutata nel singolo caso.

Per le situazioni specifiche relative allo stato dei margini di resezione si rimanda al Capitolo 2.

1.5.3.2 Mastectomia totale

Dovrebbe essere disponibile una descrizione completa dell'intervento chirurgico e delle eventuali complicanze, con la segnalazione di:

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

1.5.4 Dati Patologici

E' necessario che siano noti i seguenti dati patologici di base (24,25) relativi a:

A) caratteri macroscopici

- dimensioni del pezzo chirurgico e del tumore
- rapporti tra tumore e margini chirurgici
- rapporti con cute, fascia, muscolo pettorale e parete toracica

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, numero di linfonodi positivi, sconfinamento extracapsulare
- stato recettoriale
- stato di HER-2
- attività proliferativa (Ki 67)

Alcuni di questi parametri fra loro integrati consentono di individuare categorie prognostiche diverse candidabili a diverse strategie, consentendo una classificazione simile a quella ottenibile dall'analisi del profilo genico (26). Le indicazioni al trattamento sistemico si basano sulla suddetta classificazione (Tabella 2); non sono disponibili al momento dati certi per definire l'opportunità e l'estensione della RT, ma i fattori biologici dovrebbero essere accuratamente valutati (27,28).

Tabella 2. Classificazione prognostica

Sottotipi genici	Definizione clinico-patologica
Luminal A	“Luminal A” ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki67 basso
Luminal B	“Luminal B HER2 negativo” ER e/o PgR positivo HER2 negativo Ki67 elevato * “Luminal B HER2 positivo” ER e/o PgR positivo HER2 sovraespresso o amplificato Ki67 indifferente
Erb-B2 overexpression	“HER2 positivo non luminale” HER2 sovraespresso o amplificato ER e PgR assenti
Basal Like	“Triple Negative (duttale)”** ER e PgR assenti HER2 negativo

*una maggioranza del panel di St Gallen 2013 concorda per definire elevati valori $\geq 20\%$

** nel sottotipo triple negative sono inclusi gli istotipi midollare, adenoido-cistico e apocrini considerati tuttavia a basso rischio per metastasi a distanza

1.5.5 Dati Relativi ai Trattamenti Sistemici

La pianificazione integrata e condivisa dei trattamenti adiuvanti tra i diversi specialisti consente di ottimizzare il timing, evitare potenziali aumenti della tossicità e garantire l'effettuazione del trattamento programmato.

La RT non dovrebbe essere somministrata simultaneamente a trattamenti antitumorali che contengano derivati antraciclinici e/o taxani (29), in considerazione dell'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti molli e cutanei, con possibile peggioramento del risultato estetico. Deve essere altresì considerato il potenziale aumento del rischio di tossicità polmonare e cardiaca, qualora sia irradiata la regione mammaria sinistra (30-33). In base a risultati di studi randomizzati e di revisione sistematica (32), si ritiene indicato posticipare la RT al termine della chemioterapia (29,33,34).

Dopo chemioterapia adiuvante la RT dovrebbe, preferibilmente, iniziare entro un mese 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.

RT e chemioterapia adiuvante con schema CMF possono essere somministrate contemporaneamente (35).

Pur non essendo disponibili dati deducibili da studi randomizzati in merito alla sequenza ottimale tra ormonoterapia e RT, attualmente l'approccio prevalente è quello concomitante (36).

La somministrazione di trastuzumab concomitante a RT non incrementa la tossicità acuta. Non vi sono dati con follow-up adeguato per quanto riguarda la tossicità tardiva (37).

Nelle pazienti non avviate a terapia sistemica, pur in assenza di dati certi derivanti da studi randomizzati, non essendo identificabile una soglia limite, si suggerisce di iniziare il trattamento radiante entro le 20 settimane, soprattutto nei casi ad alto rischio di recidiva quali, ad esempio, donne giovani con margini positivi (40,41). L'importanza dei fattori clinici e biologici deve essere considerata nella pianificazione del trattamento (42).

1.6 STADIAZIONE

Le pazienti con neoplasia mammaria in stadio iniziale, senza metastasi linfonodali, e con caratterizzazione biologica favorevole in assenza di sintomi o segni di malattia sistemica non necessitano di una stadiazione strumentale (43).

Nelle pazienti candidate a chemioterapia neoadiuvante e nelle pazienti operate a maggior rischio di ricaduta, devono essere eseguite indagini laboratoristiche e strumentali al fine di escludere la presenza di malattia metastatica, prima di avviare il trattamento.

APPENDICI

A. Raccomandazioni Ministeriali per lo Screening del Carcinoma della Mammella (2)

- I programmi di screening mammografico mirano a ridurre la mortalità specifica per cancro della mammella nella popolazione invitata a effettuare controlli periodici.

- Effettuare la mammografia ogni due anni può ridurre del 35% il rischio di morire per cancro della mammella in donne di età compresa fra 50 e 69 anni.

- Un aspetto controverso è l'eventuale estensione del programma di screening mammografico con chiamata attiva anche alle donne di 70-74 anni e 40-49 anni per le quali il bilancio tra vantaggi e svantaggi è meno marcato. I programmi regionali stanno vagliando questa possibilità sulla base delle risorse disponibili e delle valutazioni di costo-efficacia; alcune regioni sono già in fase applicativa.

In base al rapporto costo-efficacia le donne attualmente incluse nello screening dovrebbero effettuare la mammografia ogni due anni, mentre nelle donne di 45-49 anni l'intervallo dovrebbe essere di 12-18 mesi.

B. 60 Mutazioni BRCA1 e BRCA2

Le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 sono presenti in circa il 5% delle donne con tumore mammario: tale percentuale sale al 20- 25 % se si considerano tumori insorti in pazienti con storia familiare di tumore mammario e/o di cancro ovarico (44).



Le mutazioni BRCA1 si correlano a tumori di alto grado, ad elevato indice di proliferazione, con bassi o assenti livelli di recettori, sovraespressione dell'oncogene *cerbB2* e, quindi, a prognosi peggiore. Le caratteristiche dei tumori insorti in pazienti portatrici di mutazione per BRCA2 sono simili alle forme a carattere sporadico (44,45).

La chirurgia conservativa seguita da RT non è universalmente considerata il trattamento standard nelle forme iniziali. Infatti, sebbene la mutazione genica non sembri influire sul tasso di recidive “vere” (44,46,47) né aumentare il rischio di secondi tumori radioindotti (48), nonostante la descritta aumentata chemio-radiosensibilità (49,50), la presenza della mutazione genetica può favorire lo sviluppo di un nuovo tumore primitivo omo (51) o controlaterale (47). Il trattamento conservativo non sembra comunque essere gravato da peggioramento della sopravvivenza se associato ad una accurata e corretta sorveglianza (52). Non è infine documentato un incremento di tossicità da RT (53).

Valutate le alternative terapeutiche, la decisione deve essere condivisa con la paziente dopo adeguata informazione sui benefici e sui rischi delle diverse opzioni.

C. Malattia Bilaterale

Qualora sussista indicazione alla RT su entrambe le mammelle/pareti toraciche dopo chirurgia per neoplasia mammaria bilaterale sincrona, si raccomanda di irradiare contemporaneamente entrambe le sedi, secondo le dosi e il frazionamento prescelti (54). La RT pregressa della mammella controlaterale in caso di tumore metacrono non costituisce controindicazione al trattamento, che tuttavia dovrebbe tener conto delle modalità tecniche e delle dosi somministrate in precedenza.

D. Pacemaker e altri Dispositivi Elettronici

Nelle pazienti portatrici di pacemaker cardiaci (IDP) e altri dispositivi, quali il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando alcune importanti raccomandazioni, poiché è noto un possibile malfunzionamento di tali dispositivi a causa degli effetti delle radiazioni ionizzanti e delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari (55-58):

- deve essere visionata la documentazione tecnica, fornita della ditta produttrice, relativa alle specifiche caratteristiche del IDP o del ICD e delle dosi da essi tollerate;
- le condizioni cardiologiche della paziente e il suo stato di “dipendenza” dal dispositivo devono essere valutate e monitorate in stretta collaborazione con il cardiologo di riferimento prima, durante e al termine del ciclo di RT. Il cardiologo responsabile della paziente deve essere contattato e coinvolto nelle decisioni terapeutiche;
- i dispositivi IDP/ICD vanno considerati “organi a rischio”, pertanto devono essere esclusi dai campi di trattamento e ne va evitata l’irradiazione diretta, eventualmente impiegando geometrie di irradiazione “non standard”. Nei casi critici, deve essere richiesta la loro dislocazione in altra sede;
- deve essere valutata la dose assorbita stimata. Non essendo documentato un livello di “dose di sicurezza”, è fortemente raccomandato di non superare la dose totale di 2 Gy al IDP, e di 1 Gy per l’ICD, in quanto questo potrebbe essere sensibile a dosi inferiori;
- è suggerito di non acquisire immagini portali per via elettronica (EPID);
- durante il trattamento deve essere disponibile l’equipaggiamento per la rianimazione cardiopolmonare;
- il dispositivo deve essere monitorato durante il primo mese successivo al termine del trattamento radiante.

E. Stadiazione

CLASSIFICAZIONE AJCC 2009 (7A EDIZIONE)

TUMORE PRIMITIVO (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulare in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mam-

mario sottostante⁽¹⁾

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm

T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm

T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm

T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm

T2: tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)⁽²⁾

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d : carcinoma infiammatorio⁽³⁾

Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili⁽⁴⁾ in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili⁽⁴⁾ e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili⁽⁴⁾ in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, 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 classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm.



CLASSIFICAZIONE PATOLOGICA

pT: Tumore primitivo

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

pN: Linfonodi regionali

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente (aggiungere sn se la classificazione e' basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)

Nota: si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunoistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorale isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunoistochimico

pN0 (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina-eosina o con l'immunoistochimica)

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction)⁽⁶⁾ negativa

pN0 (mol+): RT-PCR positiva⁽⁶⁾ ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunoistochimica

pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁶⁾

pN1mi: micrometastasi (di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁶⁾

pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate con la biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili⁽⁷⁾ in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabili⁽⁷⁾ nei linfonodi mammari interni in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili⁽⁷⁾ 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⁽⁶⁾; 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: metastasi clinicamente rilevabili⁽⁷⁾ nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi; o metastasi in più di tre linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate attraverso biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁵⁾;

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

⁽¹⁾I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

⁽²⁾La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.

⁽³⁾Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. La evidenziazione istologica di invasione tumorale dei linfatici del derma supporta la diagnosi ma tale

caratteristica NON è richiesta per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. L'invasione tumorale dei linfatici del derma senza caratteristiche cliniche tipiche NON è sufficiente per una diagnosi di carcinoma mammario infiammatorio.

⁽⁴⁾Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

⁽⁵⁾ Non clinicamente rilevabile= non rilevabile mediante esami di diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia) o mediante esame clinico.

⁽⁶⁾ RT-PCR= reverse transcriptase/polymerase chain reaction. Sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di RT-PCR quantitativa l'individuazione di micro e macrometastasi. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato¹⁵⁻¹⁷.

⁽⁷⁾ Clinicamente rilevabile= rilevato mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa linfo-scintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette di malignità o presunta macrometastasi patologica sulla base di una aspirazione con ago sottile ed esame citologico.

Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2009

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.
-M0 comprende M0(i+).

-La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.

-Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a



distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

-I prefissi “yc” ed “yp” indicano la classificazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0N0 cM0).

F. Categorie di evidenza e consenso NCCN (59)

Categoria 1: basata su alti livelli di evidenza. Il consenso sull’appropriatezza dell’intervento è univoco

Categoria 2A: basata su bassi livelli di evidenza. Il consenso sull’appropriatezza dell’intervento è univoco

Categoria 2B: basata su bassi livelli di evidenza. C’è consenso sull’appropriatezza dell’intervento.

Categoria 3: basata su qualsiasi livello di evidenza. C’è forte discordanza sull’appropriatezza dell’intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia, 2011. AIOM-AIRTUM. Intermedia editore
2. Raccomandazioni per la pianificazione e l’esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, 2006.
3. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 18;(4): CD001877.
4. Come cambia l’epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico IMPACT Working Group. IMPACT Working Group, Pacini editore, 2011
5. La radioterapia in Italia. Censimento delle strutture e delle attività, AIRO 2008.
6. Rapporti ISTISAN: 05/36 Audit clinico su Indicatori di Qualità in Radioterapia selezionati per patologia.
7. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione, 2008
8. Schieron MP, Carlone M. I bisogni riabilitativi nel carcinoma mammario. In “Libro bianco sulla riabilitazione oncologica”. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2008, 87-93.
9. Ruberto MG. Modalità e schemi per la raccolta del consenso informato. In “La comunicazione della salute. Un manuale” Raffaele Cortina editore, 2009, 323-325.
10. Katz SJ, Lantz PM, Jantz NK et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5526-5533.
11. Rovera F, Frattini F, Coglitore A et al. Breast cancer in pregnancy. *The Breast Journal* 2010; 16 (S1): S22-S25.
12. Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008; 113: 648-653.
13. Lee C, Prabhu V, Slevin NJ. collagen vascular diseases and enhanced radiotherapy-induced normal tissue effects. A case report and a review of published studies. *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 73-78.
14. Chadha M, Trombetta M, Boolbol S et al Managing a small recurrence in the previously irradiated breast. Is there a second chance for breast conservation? *Oncology* 2009; 23: 933-940
15. Jagsi R., Abrahamse P, Morrow M. et al Coordination of breast cancer care between radiation oncologists and surgeons: a survey study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:2072-2078.
16. Di Maggio C, Del Favero C, Frigerio A et al. “Breast charter 2004” Diagnostic approach to breast pathology. *Radiol Med* 2004; 108: 569-587
17. ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS): breast imaging atlas, American College of Radiology, Reston (2003).
18. Yang WT Staging of breast cancer with ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32:331-41.
19. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46:1296-1316.
20. Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois N et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:494-500.
21. 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.

22. Galimberti V, Chifu C, Rodriguez-Perez S et al. Positive axillary sentinel lymph node: is axillary dissection always necessary? *Breast* 2011 (Suppl 3) :S96-98.
23. 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: 569-575.
24. Schnitt S, Connolly J. Processing and evaluation of breast excision specimens: a clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 125-137.
25. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 147-159.
26. Goldhirsch A, Winer E.P., Coates A. S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 *Annals of Oncology* 2013; 1-18.
27. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 141-151.
28. Fyles A, McReady D, Pintilie M et al. Luminal A subtype predicts radiation response in patients with T1N0 breast cancer enrolled in a randomized trial of tamoxifen with or without breast radiation. *Atti San Antonio Breast cancer Symposium*, 2011
29. Ismaili N, Elmajjaoui S, layla L et al. Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective cohort study in a single institution. *BMC Research Notes* 2010; 3: 247-257.
30. Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A 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: 66-72.
31. Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC et al. Factors determining aesthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J* 2007; 13: 140-146.
32. Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD005212. Review
33. Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A et al. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 443-450.
34. Aristei C, Palumbo I, Perrucci E. The association of chemotherapy and radiotherapy: breast cancer. *Curr Drug Ther* 2010; 5: 192-201.
35. Livi L, Saieva C, Borghesi S et al. Concurrent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy for early breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 705-709.
36. Azria D, Jacot W, Gligorov J et al Adjuvant breast cancer treatment with hormono-radiotherapy *Bull Cancer* 2009; 96:285-289.
37. Halyard M, Pisansky TM, Dueck AC, 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: 2638-2644.
38. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 2:102-116.
39. Olivotto IA, Lesperance ML, Truong PT et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:16-23.
40. Ausili Céfaro G, Genovesi D, Marchese R, et al. The effect of delaying adjuvant radiation treatment after conservative surgery for early breast cancer. *Breast J*, 2007; 13: 575-580.
41. Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:687-690.
42. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al.. Radiotherapy timing in 4,820 patients with breast cancer: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 365-369.
43. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6):12-24.
44. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani 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; 120: 119-126.
45. Goodwin PJ, Phillips KA, West DW et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international prospective breast cancer familyregistry population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 30:19-26.



46. Pierce L, Levin A, Rebbeck T et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2 -associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437-2443.
47. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast -conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2304-2311.
48. Kirova YM, Fourquet A, Savignoni A et al. Risk of second non breast malignancies in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Am J Immunol*, 2006; 2: 61-63.
49. Baeyens A, Thierens H, Claes K et al. Chromosomal radiosensitivity in breast cancer patients with a known or putative genetic predisposition. *Br J Cancer* 2002; 87: 1379-1385.
50. Fourquet A, Stoppa-Lyonnet D, Sigal-Zafrani B. et al. Familial invasive breast cancer : clinical response to induction chemotherapy or radiotherapy related to BRCA 1 and BRCA2 mutations. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:127-131.
51. Bourquier C, Ozsahin M, Azria D. Multidisciplinary approach of early breast cancer: the biology applied to radiation oncology. *Radiat Oncol* 2010; 14; 5:2-6.
52. Garcia-Etienne C, Barile M, Gentilini O et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutations carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3380-3387.
53. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3360-3369.
54. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: results and consideration of radiation technique. *Breast Cancer*. 2005;12:135-139.
55. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG et al. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 282-28.
56. Hudson F, Coulshed D, D'Souza E et al. Effect of radiation therapy on the latest generation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54:53-61.
57. Kapa S, Fong L, Blackwell CR, et al Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:727-732.
58. Munshi A, Wadasadawala T, Sharma PK, et al. Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker –challenges and lessons. *Acta Oncologica* 2008; 47:255-260.
59. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Version 2.2013.

2. CARCINOMA INVASIVO

2.1 INTRODUZIONE

I carcinomi invasivi costituiscono circa il 70%-75% dei tumori della mammella; il tipo istologico più comune è rappresentato dal carcinoma duttale, che comprende l'85-90% dei casi (1).

Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di un trattamento conservativo che, in studi randomizzati, è risultato equivalente alla mastectomia (2-9) (**categoria di evidenza 1** del NCCN). La RT postoperatoria riduce il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia, impatta sulla sopravvivenza globale (10,11) e, pertanto, deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo. La sua omissione è opzione che può essere valutata in pazienti selezionate a basso rischio di ripresa di malattia (età ≥ 70 anni, malattia T1N0, recettori ormonali positivi, caratterizzazione biopatologica favorevole), sottoposte a ormonoterapia adiuvante (12-14).

La RT postoperatoria trova indicazione anche in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia (15,16), nelle quali riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale (10).

2.2 INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA

2.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta il trattamento standard dopo chirurgia conservativa (categoria di evidenza 1 del NCCN). Nonostante l'assenza di studi randomizzati, **si raccomanda l'irradiazione delle stazioni sovra-infraclavari omolaterali in pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi (17,18) (categoria di evidenza 2A del NCCN).** Quando 1-3 linfonodi ascellari sono positivi, l'eventuale indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali può essere valutata in base alla copresenza di due o più fattori di rischio (età della paziente, dimensioni, grading e stato recettoriale della neoplasia, numero di linfonodi positivi, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi) (19-23) (**categoria di evidenza 2B del NCCN**). Si attendono i risultati definitivi dello studio randomizzato MA20 (24) per dare precise indicazioni.

2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale

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

- Nei T3N+ e nei T4 qualsiasi N (15-17,25-34) (**categoria di evidenza 1 del NCCN**). **Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato**
- Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale (34)**
- Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) con metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4 (15,16,29-34) (categoria di evidenza 2A del NCCN)**
- Presenza di margini positivi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio (15,35), anche se i dati della letteratura non sono conclusivi.**

Nelle pazienti con malattia T1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, sono stati identificati fattori prognostici (età inferiore a 40-45 anni, dimensioni tumorali uguali-superiori a 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi -nodal ratio- superiore al 20%-25%) (29,30,36-41) **in presenza dei quali, senza RT, il rischio di recidiva loco-regionale può superare il 20%**, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Pertanto, pur in assenza di risultati di studi clinici randomizzati, si suggerisce di informare adeguatamente la paziente sull'**indicazione ad un trattamento radiante postoperatorio (categoria di evidenza 2B del NCCN).**

Tabella 1 Radioterapia post-mastectomia: indicazioni

<ul style="list-style-type: none"> • T3N+ e nei T4 qualsiasi N. T3N0 valutare in base ai fattori di rischio
<ul style="list-style-type: none"> • Tumore esteso alla parete toracica e/o al muscolo pettorale e/o o alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
<ul style="list-style-type: none"> • Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) e numero di linfonodi ascellari positivi ³ 4
<ul style="list-style-type: none"> • Margini positivi

2.3 INDICAZIONI ALLE SEDI DA IRRADIARE

Seguendo le indicazioni al trattamento radiante postoperatorio fornite nel paragrafo precedente, vengono qui indicate le sedi oggetto di irradiazione.

2.3.1 Mammella dopo chirurgia conservativa

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a circa 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute non è parte del volume bersaglio; deve essere inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target.

2.3.2 Parete toracica dopo mastectomia totale

La parete toracica deve essere trattata includendo la cute e il piano muscolare con esclusione del piano costale.

2.3.3 Stazioni linfonodali

L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe tenere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- **Linfonodi ascellari:** la RT sulle stazioni linfonodali ascellari non è indicata nelle pazienti sottoposte a dissezione, indipendentemente dal numero dei linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extracapsulare, a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia residua (20). In presenza di linfonodo/i sentinella positivo/i, se non è stato effettuato lo svuotamento ascellare si suggerisce di valutare, in base alla presenza di fattori di rischio, quali ad es. età, dimensioni del tumore, grading, invasione linfovascolare, stato recettoriale, se irradiare l'ascella (42-45).
- **Linfonodi infra-sopraclaveari:** è indicata l'irradiazione nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nelle forme localmente avanzate (T3 con linfonodi positivi o N0 e T4 indipendentemente dallo stato linfonodale), nei T1-2 con quattro o più linfonodi ascellari positivi (12,13,22-27) (**categoria di evidenza 1** del NCCN). Nei T1-2 il trattamento può essere considerato in presenza di 1-3 linfonodi metastatici, secondo quanto riportato nei paragrafi 2.2.1 e 2.2.2.
- **Linfonodi della catena mammaria interna:** l'indicazione al trattamento precauzionale rappresenta uno degli argomenti più controversi nella terapia del tumore della mammella. I risultati dello studio EORTC 22922, recentemente presentati all'ECCO 2013 (European Cancer Congress, Amsterdam 27 September-1 October 2013), hanno dimostrato un vantaggio ai limiti della significatività nella sopravvivenza globale dopo irradiazione della catena mammaria interna. Il vantaggio è risultato indipendente dallo stato linfonodale e sembra essere annullato dalla somministrazione di chemioterapia adiuvante. Il trattamento radiante ha anche determinato un vantaggio significativo nella sopravvivenza libera da malattia ($p = 0.044$) e da metastasi a distanza ($p = 0.02$). Si ritiene tuttavia di dover attendere la pubblicazione dello studio in esteso per dare precise indicazioni all'irradiazione a scopo precauzionale che, a tutt'oggi, non può essere né raccomandata né sconsigliata. La RT è indicata in presenza di un documentato interessamento.

2.4 FRAZIONAMENTI E DOSI

Dopo chirurgia conservativa il trattamento standard prevede la somministrazione di 50,0-50,4 Gy in regime di frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali).

Poiché la maggior parte delle recidive locali è documentata in corrispondenza o nelle immediate vicinanze del letto tumorale, al fine di ridurre l'incidenza, l'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (boost) è pratica routinaria presso la maggior parte dei centri di radioterapia (46,47). Di norma sono previste dosi totali al letto operatorio (irradiazione del corpo mammario e sovradosaggio) di 60,0 Gy in caso di margini di resezione istologicamente negativi. In presenza di margini non negativi è indicata la somministrazione di una dose più elevata, come indicato nel paragrafo 2.8.3. Sono in corso esperienze che valutano l'impiego del boost integrato o concomitante con diverse modalità esecutive (48-50). La somministrazione del boost può impattare sull'insorgenza di effetti collaterali e determinare un peggioramento del risultato cosmetico. Per ridurre il rischio sono stati individuati sottogruppi di pazienti che possono trarre beneficio dalla sua erogazione (pazienti giovani o con fattori di rischio per recidiva locale, quali margini di resezione non negativi, alto grading, positività linfonodale, elevato indice proliferativo, presenza di estesa componente intraduttale e infiltrazione linfovaskolare, recettori ormonali negativi) e sottogruppi a basso rischio, nei quali l'incremento di dose al letto tumorale potrebbe essere omesso (51,52).

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 somministrare in un tempo totale più breve con dose nominale inferiore ma radiobiologicamente equivalente (ipofrazionamento della dose) (53). Il razionale dell'ipofrazionamento è la dimostrazione che il valore del rapporto α/β per il tumore della mammella è vicino a 4Gy, analogo a quello dei tessuti sani a risposta lenta (54). L'ipofrazionamento è quindi attrattivo sia per la logistica delle pazienti che per l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse dei centri di radioterapia (riduzione del numero degli accessi in ospedale e dei costi diretti ed indiretti del trattamento) (55).

I dati provenienti dalla pubblicazione dei risultati di studi randomizzati (56-60) hanno dimostrato che dosi di 40 Gy in 15 frazioni e 42.5 Gy in 16 frazioni hanno sicurezza e efficacia comparabili al frazionamento convenzionale. Sulla base di questi dati l'ipofrazionamento è considerato uno standard nelle linee guida di paesi anglosassoni (18,61).

I primi risultati di un ulteriore studio randomizzato (62) che compara il trattamento convenzionale con due regimi ipofrazionati più spinti (5 frazioni settimanali di 5.7 Gy fino 28.5 Gy o 6 Gy fino a 30 Gy) evidenziano a 3 anni risultati peggiori per lo schema 30 Gy in 5 frazioni.

A tutt'oggi non sono disponibili dati sufficienti a chiarire alcuni interrogativi legati all'impiego dell'ipofrazionamento:

- in pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma duttale in situ
- relativamente all'eventuale esecuzione di un sovradosaggio (boost)
- all'associazione dell'ipofrazionamento con schemi di chemioterapia adiuvante

poiché le pazienti con tali caratteristiche incluse negli studi sono numericamente insufficienti ad ottenere un elevato livello di raccomandazione.

Sulla base di questi dati, nonostante i dubbi relativi ai rischi per gli OR, alla possibile presenza di hot spot interni al volume mammario e alle problematiche radiobiologiche (54) non sembrano esistere giustificate preoccupazioni tali da scoraggiare nella routine clinica l'adozione di schemi di trattamento ipofrazionati. Evidenze di livello I permettono di applicare un modesto ipofrazionamento in sottogruppi di pazienti candidabili alla irradiazione mammaria postoperatoria dopo chirurgia conservativa cui questi schemi devono essere riservati.

Precauzionalmente, in linea con le linee-guida dell'ASTRO (63), si devono valutare le seguenti possibili cause di esclusione:

- stadi localmente avanzati (pT3-4);
- interessamento linfonodale (pN+);
- età inferiore a 50 anni;
- istologia di carcinoma duttale in situ;
- volume mammario importante definito come distanza tra gli ingressi dei due campi tangenziali maggiore di 25 cm, a causa della difficoltà ad ottenere una distribuzione omogenea della dose e conseguente maggiore probabilità di tossicità;
- piano di trattamento non conforme ai limiti di dose (da valutare dopo elaborazione del piano di trattamento) quali la presenza di aree di parenchima mammario in cui la dose supera il 107% della dose stabilita;
- precedenti trattamenti di RT sugli stessi volumi per altre patologie, ad esempio linfoma;
- trattamento concomitante di schemi di chemioterapia contenenti antracicline o taxani, ma anche CMF per il rischio di un aumento della tossicità acuta cutanea;



- serie cardiopatie o IMA precedente (nel caso della mammella sinistra);
- malattie del collagene.

In pazienti sottoposte a mastectomia si considera adeguata, una dose di 50,0-50,4 Gy, somministrati con frazionamento convenzionale. Non sono al momento disponibili dati certi sul trattamento ipofrazionato della parete toracica. Non esiste accordo definitivo sul ruolo del boost sulla cicatrice (15), il cui impiego deve essere valutato in presenza di margini positivi.

Anche per le stazioni di drenaggio linfonodale la dose richiesta per un trattamento adiuvante è 50,0-50,4 Gy, somministrati con frazionamento convenzionale.

2.5 RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Una trattazione specifica merita l'approccio radioterapico in pazienti sottoposte a terapia sistemica neoadiuvante (denominata "Primary" o "Preoperative Systemic Therapy"- PST), impiegata allo scopo di ridurre il volume neoplastico sino ad ottenere idealmente una risposta patologica completa, trattare la malattia sistemica occulta, ridurre l'estensione locale della neoplasia al fine di consentire una chirurgia conservativa. Rappresenta il trattamento standard per il tumore mammario localmente avanzato, inoperabile all'esordio, mentre è un'opzione per la malattia operabile, volta anche a consentire l'esecuzione di una chirurgia conservativa.

2.5.1 Malattia iniziale (IIA, IIB) o localmente avanzata operabile (T3N1)

Vi sono delle difficoltà a dare indicazioni precise al trattamento radiante postoperatorio, poiché queste sono generalmente derivate da risultati di studi retrospettivi, e la maggior parte degli studi prospettici di PST non sono stati disegnati per valutare il ruolo della RT postoperatoria (64-69).

In pazienti non candidate ad un intervento di chirurgia conservativa per le dimensioni del tumore, il trattamento chemioterapico preoperatorio può essere proposto allo scopo di ridurre il volume neoplastico ed evitare una mastectomia. L'indicazione al trattamento radiante postoperatorio e i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia e dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia), secondo quanto riportato nei paragrafi 2.2 e 2.3. Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della PST, per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia (18).

I recenti risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta alla PST, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia (69). Pertanto, dopo chirurgia conservativa il trattamento radiante è sempre indicato con volumi che variano a seconda della positività linfonodale. Dopo mastectomia la parete toracica e i drenaggi linfonodali dovrebbero essere irradiati in presenza di linfonodi patologici, mentre la RT potrebbe essere omessa se si ottiene una RC sia sul T che sull'N. Nei casi in cui la malattia residua è solo a livello mammario l'indicazione alla RT dovrebbe tener conto della eventuale presenza di altri fattori di rischio (estensione della malattia residua, età giovane, presenza di invasione linfovascolare, assenza di recettori ormonali, margini positivi o entro 1-2 mm) (70,71).

2.5.2 Malattia localmente avanzata inoperabile

Comprende gli stadi IIIA (ad eccezione dei tumori T3N1), IIIB e IIIC. Si tratta di una situazione clinica ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a distanza. Negli ultimi anni la prognosi è migliorata in maniera significativa grazie all'efficacia della terapia multimodale, che è in grado di offrire una probabilità di controllo locale dell'80% o più.

Nei casi in cui il trattamento sistemico preoperatorio (che può prevedere anche l'impiego del trastuzumab nei tumori HER2 positivi) consente di ottenere l'operabilità, è sempre indicata la RT postoperatorio, estesa alla parete toracica (o mammella nei casi sottoposti a chirurgia conservativa) e ai drenaggi linfonodali (seguendo le indicazioni riportate nel paragrafo 2.2) (65,72-77).

Nei casi non responsivi o in progressione dopo PST, e quindi non operabili, la RT può essere effettuata con intento palliativo (vedi Capitolo 12).

2.6 RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA INFIAMMATORIO

È definito dall'UICC come una entità clinico-patologica caratterizzata da eritema diffuso ed edema a buccia d'arancia, spesso senza massa palpabile. Il reperto clinico caratterizzante è conseguente al blocco dei linfatici del derma da parte di emboli neoplastici. Si tratta di una forma relativamente rara (1%-6% dei tumori mammari negli Stati Uniti), la cui incidenza è in aumento (78) e la cui prognosi è peggiore rispetto alle forme localmente avanzate. La neoplasia è frequentemente recettore negativa e HER2-positiva. Sebbene sia richiesta una biopsia per dimostrare la presenza del tumore nel parenchima mammario e nei linfatici del derma e per ottenere una caratterizzazione biopatologica, la diagnosi si basa sui dati clinici.

L'approccio terapeutico prevede una PST seguita, se possibile, da mastectomia radicale modificata (sono controindicate sia la skin sparing mastectomy che approcci conservativi) (79,80). La ricostruzione della mammella può essere proposta, anche se i dati di letteratura sono controversi relativamente al timing (immediata vs differita) (80). La RT postoperatoria è sempre indicata (79-82). In pazienti che non rispondono al trattamento sistemico preoperatorio deve essere considerato un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia.

I volumi di irradiazione sono rappresentati dalla parete toracica o dalla mammella, se la paziente non è stata operata, e dai linfonodi loco-regionali a comprendere, secondo alcuni autori anche i mammari interni. 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 positivi o prossimi, 4 o più linfonodi ascellari positivi, malattia poco responsiva alla PST (80). Frazionamenti non convenzionali, impiegati al fine di vincere la radioresistenza di questo tumore, sono consigliabili al momento solo nell'ambito di studi controllati (83).

2.7 CARCINOMA OCCULTO

In caso di metastasi linfonodali ascellari isolate da carcinoma, accertate istologicamente, la presunta origine mammaria deve essere indagata con metodiche immunoistochimiche, mentre la ricerca del tumore primitivo deve essere effettuata anche con metodiche avanzate di imaging (RM mammaria bilaterale in aggiunta ad esame clinico, mammografico, ecografico) (84-87).

Nel trattamento del carcinoma occulto la linfadenectomia ascellare riveste un ruolo essenziale, mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane tuttora controverso e non codificato: trattandosi di una presentazione rara (<1% di tutti i tumori mammari), non esistono evidenze derivanti da studi randomizzati, ma solo da serie retrospettive spesso eterogenee e con scarsa numerosità (87-92). Nonostante alcune linee guida europee sconsiglino il trattamento della mammella nei casi con RM negativa (93), la sola osservazione non sembra indicata poiché una successiva manifestazione di carcinoma mammario è stata documentata nel 40% dei casi (89-91,94). Le opzioni terapeutiche possibili sono rappresentate essenzialmente dalla mastectomia (88-92,95,96), che si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo nel 30% dei casi, o dall'irradiazione della mammella in toto (**categoria di evidenza 2B** del NCCN) (88,96-98). Non esistono dati di confronto diretto tra mastectomia e RT; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi. Il vantaggio della RT è rappresentato dalla conservazione del seno. Relativamente al trattamento radiante i dati di letteratura riflettono estrema eterogeneità sui volumi di irradiazione utilizzati (mammella o mammella e drenaggi linfonodali), sulla dose ottimale da somministrare (50 Gy vs 60 Gy), sul frazionamento convenzionale vs ipofrazionato.

La prognosi nei casi di carcinoma mammario occulto sembrerebbe essere migliore di quella osservata nei casi con il medesimo interessamento linfonodale e lesione primitiva evidente (stadi II-III); in molte serie l'unico determinante prognostico risulta essere il numero di linfonodi positivi, con risultati peggiori se 4 o più sono interessati. Alcuni autori riportano anche risultati sfavorevoli nel sottotipo triple-negative (99). Riguardo alla caratterizzazione biologica (positività per ER e/o PgR nel 40-50% dei casi, per HER2 nel 30% circa), i dati pubblicati risultano in linea con quanto riportato per le altre forme di carcinoma mammario con linfonodi positivi, a sostegno dell'ipotesi di una non peculiarità biologica delle forme di carcinoma occulto (100).

2.7.1 Indicazioni Terapeutiche

In pazienti nelle quali gli esami di diagnostica strumentale non abbiano permesso di documentare la presenza del tumore primitivo, si suggerisce, a seconda dello stadio di malattia:

TON1:

trattamento dell'N: dissezione ascellare

trattamento del T: mastectomia o RT whole breast. Si suggerisce la dose di 50 Gy con frazionamento convenzionale o dose equivalente con schemi ipofrazionati.

T0N2-3: terapia sistemica neoadiuvante seguita da chirurgia. La RT postoperatoria segue le indicazioni riportate nei paragrafi 2.2 e 2.3.

2.8 MARGINI DI RESEZIONE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Il margine di resezione chirurgica indica la distanza tra il tumore e il bordo del tessuto circostante che viene asportato in toto.

La correlazione tra RT e insorgenza di recidiva locale in relazione allo stato dei margini dopo chirurgia conservativa rappresenta un argomento molto controverso (101). La non univoca definizione dello stato dei margini in letteratura è uno dei principali fattori all'origine della controversia. Infatti, sebbene il termine positivo indichi la presenza di cellule tumorali di carcinoma infiltrante o intraduttale sul margine di resezione chinato, in molti studi è stata anche riportata la valutazione quantitativa della malattia estesa ai margini, con definizione di margine estesamente o focalmente positivo (102). Nel margine "close" cellule neoplastiche di carcinoma infiltrante o intraduttale sono state descritte entro una distanza compresa, a seconda dei diversi studi, tra 1 e 5 mm dal margine di resezione. Infine, con il termine negativo sono stati indicati margini non chinati o a qualsiasi distanza minima dal margine di resezione oltre una distanza compresa tra 1 e 5 mm, in relazione alla definizione di margine "close". Tali definizioni, non solo diverse, ma anche controverse (103-105) nei vari lavori, non hanno tuttavia sempre avuto applicazione nella pratica clinica nei diversi centri. Oltre a problemi classificativi, i risultati di studi che hanno valutato il ruolo dello stato dei margini sul rischio di recidiva sono inficiati da altri bias: la natura retrospettiva, il fatto che alcune pazienti con margini positivi o close siano state sottoposte a riescisione, il follow-up non sempre adeguatamente lungo con conseguente possibile sottostima della reale incidenza di ricaduta locale. Le più recenti indicazioni, alle quali si suggerisce di fare riferimento, dividono i margini in positivi e indenni. Lo stato dei margini è definito in relazione alla presenza sia di carcinoma infiltrante che intraduttale, in quanto la maggior parte degli studi in letteratura non fa distinzione a riguardo (106).

2.8.1 - Cenni di Anatomia Patologica

Poiché lo stato dei margini può influenzare la scelta terapeutica, ne è richiesta una precisa valutazione e una descrizione inequivocabile nella refertazione istologica:

2.8.1.1 *Esame macroscopico*

L'esame macroscopico deve produrre una descrizione, il più possibile dettagliata, del campione chirurgico pervenuto e delle modalità con cui viene campionato.

2.8.1.2 *Valutazione microscopica*

Margine positivo è indicato dalla presenza di china sulla lesione neoplastica invasiva e/o eventuale componente duttale in situ. Deve essere specificato:

- di quale margine/i si tratta;
- se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione;
- la dimensione dell'estensione lineare del coinvolgimento del margine/i espressa in mm;
- l'eventuale presenza di componente in situ sul margine.

Margine/i indenne/i non si osserva china sulla lesione neoplastica invasiva e/o eventuale componente duttale in situ. Deve essere specificata la misura della distanza della lesione dai margini campionati macroscopicamente a meno di 1 cm (compresa la distanza dall'eventuale componente in situ).

2.8.2 Indicazioni terapeutiche

Nella decisione terapeutica, oltre allo stato dei margini, si deve sempre considerare il quadro clinico, biomolecolare

ed istologico complessivo. Infatti, oltre allo stato dei margini, la presenza di altri fattori di rischio (età giovane, stato premenopausale, dimensioni del tumore, estesa componente intraduttale, linfonodi positivi e loro rapporto con il numero dei linfonodi escissi, assetto recettoriale ormonale negativo) (22,107-110), contribuisce ad influenzare negativamente il controllo locale.

E' auspicabile che lo stato finale dei margini sia sempre negativo. Poiché non sempre questo obiettivo può essere raggiunto, si ritiene che margini negativi debbano sempre essere ottenuti nei seguenti casi:

- carcinoma lobulare infiltrante
- presenza di estesa componente intraduttale
- età ≤ 40 anni
- dimensioni del T > 2 cm
- paziente non screening detected
- grading nucleare G3
- indicazione ad una chemioterapia adiuvante, con lungo intervallo chirurgia-RT

Non esistono al momento attuale dati certi che indichino le diverse opzioni terapeutiche e le dosi di RT in pazienti con margini positivi o indenni a distanza $\leq 1-2$ mm. Si ritiene ragionevole suggerire le seguenti indicazioni:

- Margine ignoto:

lo stato dei margini dovrebbe sempre essere specificato e, pertanto, non dovrebbe esistere il gruppo di pazienti con margini "non noti". Quando non è comunque possibile avere notizie sullo stato dei margini, il trattamento radiante dovrebbe corrispondere a quello suggerito in presenza di margini positivi.

- Margine positivo

Multiplo: Il rischio di recidiva è considerato elevato e deve sempre essere richiesta la riescissione. Se i margini rimangono positivi dopo una riescissione, dovrebbe essere considerata l'opportunità di una mastectomia. In caso di rifiuto della paziente alla riescissione o alla mastectomia, previa adeguata informazione della stessa, si suggerisce di aumentare la dose del boost, somministrando dosi variabili, ma in genere fino ad un massimo di 20 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati) (111,112).

Dosi superiori potrebbero esporre la paziente ad un rischio eccessivo di effetti collaterali e avere un effetto negativo sulla cosmesi (113).

Unico: in funzione dell'estensione, possono essere presi in considerazione sia la riescissione sia la RT con dosaggio del boost aumentato, con dosi variabili, ma in genere fino ad un massimo di 20 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati) (114). Questo è il caso in cui la presenza di altri fattori di rischio noti per recidiva locale (115) può avere un peso nella strategia terapeutica, che deve derivare da una decisione multidisciplinare.

- Margine indenne con distanza variabile dalla neoplasia

In relazione alla distanza minima dalla neoplasia e al quadro complessivo del tumore e della paziente, se il rischio di recidiva viene considerato assimilabile a quello del margine positivo, l'approccio radioterapico consiste generalmente nel somministrare una dose più elevata del boost, con dosaggi variabili tra 14 Gy (106) e 20 Gy (116) (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).

Al contrario, se la distanza del margine chirurgico dalla neoplasia viene ritenuta adeguata e, di per sé stessa, comportante un rischio ritenuto basso di recidiva (117), non è richiesto l'adeguamento della dose del boost ad una dose maggiore di 10 Gy (o dose equivalente, nei trattamenti ipofrazionati).

Nei casi di margini indenni, il giudizio sull'impatto della distanza dalla neoplasia sul rischio di recidiva locale deve essere espresso in ambito multidisciplinare e richiede la valutazione di tutti gli altri fattori di rischio noti (118).

BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society: Cancer Facts And Figures 2013. Atlanta GACS, 2013.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347:1227-1232.
3. 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; 347:1233-1241.
4. Clark RM, Whelan T, Levine M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1659-1664.
 5. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-2333.
 6. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348:708-713.
 7. Holli K, Hietanen P, Saaristo R, et al. Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12 year follow-up Results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:927-932.
 8. Malmström P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39:1690-1697.
 9. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC, 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; 17: 401-408.
 10. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 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 randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
 11. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716.
 12. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, 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; 31:2382-2387.
 13. Smith BD, Buchholz TA. Radiation treatments after breast-conserving therapy for elderly patients. *J Clin Oncol* 2013; 31:2367-2368.
 14. Hepel JT, Wazer DE. Should a woman age 70 to 80 years receive radiation after breast-conserving surgery? *J Clin Oncol* 2013; 31:2377-2381
 15. Recht A, Edge SB, Solin JL, et al for the American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1539-1569.
 16. Pierce LJ. Treatment guidelines and technique in delivery of postmastectomy radiotherapy in management of operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:117-124.
 17. Kurtz J for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 38:1961-1974, 2002.
 18. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Breast Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Version 2.2013.
 19. Galper S, Recht A, Silver B et al. Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:1157-1166.
 20. Livi L, Scotti V, Saieva C, et al. Outcome after conservative surgery and breast irradiation in 5,717 patients with breast cancer: implications for supraclavicular nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:978-983.
 21. Truong PT, Jones SO, Kader HA et al. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:357-364.
 22. 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;22:842-7
 23. Biancosino A, Bremer M, Karstens JH et al. Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes. Outcome and morbidity. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:417-23
 24. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *ASCO Meeting Proceedings, J Clin Oncol* 2011 (June 20 Suppl): LBA1003.
 25. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who received adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
 26. Overgaard M, Jensen MJ, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer

- patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353: 1641-1648.
27. 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.
 28. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:1220-1229.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:989-990.
 32. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:979-989.
 33. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3817-3827.
 34. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional postmastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004; 170:1263-1273.
 35. Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 797- 804.
 36. 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.
 37. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-1213.
 38. Truong PT, Berthelet E, Lee J, et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103:2006-2014.
 39. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1337-1347.
 40. Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2019-2026.
 41. MacDonald SM, Abi-Raad R, Alm El-Din MA et al. Chest wall radiotherapy: middle ground for treatment of patients with one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1297-1303.
 42. 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; 305:569-575.
 43. Bernier J. Do we really need to undergo any axillary treatment after sentinel node biopsy in patients with early breast cancer and micrometastasis? *Breast* 2011; 20:385-388.
 44. Rutgers EJ, Donker M, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *ASCO Meeting Proceedings, J Clin Oncol* 31 (Suppl) 2013: LBA1001.
 45. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V 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. *Ann Oncol* 2013; 24:2023-2028.
 46. 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.
-



47. 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.
48. Van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68:1018-1023, 2007.
49. Teh AY, Walsh L, Purdie TG et al. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy--a feasibility and toxicity study. *Radiother Oncol* 2012; 102:89-95.
50. Guenzi M, Vagge S, Azinwi NC, et al. A biologically competitive 21 days hypofractionation scheme with weekly concomitant boost in breast cancer radiotherapy feasibility acute sub-acute and short term late effects. *Radiat Oncol* 2010; 5:111
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. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989; 62: 679-694.
54. 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.
55. Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: Financial and economic consequences. *The Breast* 2010; 19:192-197.
56. 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.
57. 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.
58. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour 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.
59. 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.
60. 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. doi:pii: S1470-2045(13)70386-3. 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. [Epub ahead of print]
61. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE Clinical Guidelines 80, February 2009.
62. 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.
63. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2011; 81: 59-68.
64. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment on operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-2608.
65. Buchholz A, Lehman C D, Harris J R et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol* 2008;26: 791-797.
66. 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; 15:2483-2493.
67. Van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien J-P, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224-4237.
68. 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; 21:4165-4174.

69. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30:3960-3966.
70. Bellon JR, Wong JS, Burstein HJ. Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol* 2012; 30:3916-3920.
71. Smith BD. Using chemotherapy response to personalize choices regarding locoregional therapy: a new era in breast cancer treatment? *J Clin Oncol* 2012; 30:3913-3915.
72. Garg AK, Oswald MJ, Huang E, et al. Effect of postmastectomy radiotherapy in patients <35 years old with stage II-III breast cancer treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1478-1483.
73. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1004-1009.
74. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* 2009; 4:24.
75. Wolff AC, Davidson NE. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncologist* 2002; 7:239-245.
76. Buchholz TA. Introduction: Locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 193-194.
77. Jagi R, Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 236-243.
78. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:11-16.
79. Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C et al: Traitement locoregional du cancer inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer/Radiothér* 2011; 15:654-662.
80. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al: International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment, *Ann Oncol* 2011; 22: 515-523.
81. Taras AR, Thorpe JD, Morris AD et al: Irradiation effect after mastectomy on breast cancer recurrence in patients presenting with locally advanced disease. *Am J Surg* 2011; 201, 605-610.
82. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *The Breast J* 2010; 16: 183-188.
83. Woodward WA, Debeb BG, Xu W et al: Overcoming radiation resistance in inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116 (Suppl 11): 2840-2845.
84. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastases: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 114-119.
85. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1045-1053.
86. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 411-415.
87. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
88. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, et al. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg* 1990; 125: 210-214.
89. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66: 1461-1467.
90. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992; 70: 504-508.
91. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2000; 47: 143-147.
92. Shannon C, Walsh G, Sapunar F, et al. Occult primary breast carcinoma presenting as axillary lymphadenopathy. *Breast* 2002; 11: 414-418.
93. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer* 2003; 89 (Suppl 1): S59-66.
94. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-738.
95. Wang X, Zhao Y, Cao X. Clinical benefits of mastectomy on treatment of occult breast carcinoma presenting

- axillary metastases. *Breast J* 2010; 16: 32-37.
96. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119:1-11
 97. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology* 2006; 71:456-459.
 98. 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. *Eur J Cancer* 2011;47:2099-2106.
 99. 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.
 100. Forza Operativa nazionale sul Carcinoma della mammella (FONCAM). Linee guida 2005, cap. "Situazioni cliniche particolari".
 101. Poortmans P. Evidence based oncology: breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 84:84-101.
 102. La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e criteri guida. Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, 2009.
 103. Gruppo di lavoro AIOM-SIAPEC: Raccomandazioni sui requisiti minimi e gli standard di refertazione e sull' utilizzo di metodiche per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma mammario. 2010
 104. Kaufmann M, Morrow M, Von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010; 116:1184-1191.
 105. College of American Pathologists Prot 2012.
 106. Freedman G, Gowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 57: 1005-1015.
 107. Neuschatz AC, DiPetrillo T, Safaii H, et al. Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 97: 30-39.
 108. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 25-38.
 109. Truong PT, Woodward WA, Thamas HD, et al. The ratio of positive to excise nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the MD Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68; 59-65.
 110. Karasawa K, Mitsumori M, Yamauchi C, et al. Treatment outcome of breast-conserving therapy in patients with positive or close resection margins: Japanese multi-institute survey for radiation dose effect. *Breast Cancer* 2005; 12: 91-98.
 111. Lupe K, Truong PT, Alexander C, et al. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e561-e568.
 112. 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; Mar 11. doi:pii: S0167-8140(13)00061-3. 10.1016/j.radonc.2013.02.009 [Epub ahead of print].
 113. 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.
 114. McIntosh A, Freedman G, Eisenberg D, et al. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 146-151.
 115. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-1928.
 116. DiBiase S, Kormarnicky LT, Heron DE, et al. Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 680-686.
 117. Park C, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-1675.
 118. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 851-858.

3. CARCINOMA NON INVASIVO E MICROINVASIVO

3.1 CARCINOMA DUTTALE IN SITU

3.1.1. Introduzione

Negli ultimi anni il riscontro del carcinoma duttale in situ (DCIS) è notevolmente aumentato, dal 3-5% degli anni '70-'80 del secolo scorso al 25-30% attuale, soprattutto in seguito alla maggiore diffusione dello screening mammografico (1,2).

Il maggior numero di casi si osserva nelle pazienti di età compresa tra i 40 e 60 anni. Circa l'80-90% delle lesioni non è palpabile ed è riconoscibile solo con la mammografia; il quadro mammografico è prevalentemente caratterizzato dalla presenza di microcalcificazioni (3).

Il DCIS comprende un ampio spettro di lesioni, che sono state inquadrare all'interno di diversi sistemi di classificazione (4). Nella classificazione di Rosen, una delle più diffuse, l'inquadramento si basa sul pattern architettoneco e morfologico e si distinguono 5 sottotipi: papillare, solido, cribriforme, micropapillare e comedo-carcinoma; 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). Già nel 1997 una Consensus Conference aveva sottolineato l'importanza di riportare nel referto isto-patologico le informazioni relative ai caratteri che possono rivestire significato prognostico: il grading, la presenza di necrosi, la polarizzazione e il pattern architettoneco (6).

Numerosi modelli di cancerogenesi concorrono ad indicare che il DCIS rappresenta un precursore non obbligato del carcinoma infiltrante, con un'evoluzione dall'epitelio normale al carcinoma invasivo, passando attraverso l'iperplasia non-atipica e l'iperplasia atipica (4,6,7). Tali evidenze hanno supportato la teoria che è alla base della proposta classificativa della WHO 2003 (8), secondo la quale le lesioni proliferative intraduttali rientrano nel contesto delle neoplasie duttali intra-epiteliali (DIN) (9,10). La classificazione distingue:

DIN 1a (lesione piatta con atipie);

DIN1b (iperplasia intraduttale atipica);

DIN 1c (estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di basso grado nucleare);

DIN2 (DCIS di grado nucleare intermedio);

DIN3 (DCIS di alto grado nucleare).

Sempre maggiore interesse viene rivolto alla ricerca dei caratteri genetici e molecolari che caratterizzano il DCIS (10-12).

Nel carcinoma mammario invasivo è stata elaborata una classificazione basata sul profilo biologico piuttosto che morfologico, che comprende, a partire dalla prognosi migliore a quella più sfavorevole: il tipo Luminal A, Luminal B, Erb-B2 iperespresso e Basale Like. Gli stessi profili biologici sono stati evidenziati anche nel DCIS (12). Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per differenziare, sulla base di questi profili e di altri marker molecolari i casi a rischio più elevato di recidiva invasiva da quelli a prognosi più favorevole (4,13,14).

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% (5,7), 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 elegibile alla chirurgia conservativa.

Diversi studi retrospettivi (15-19), quattro importanti studi prospettici randomizzati (20-23) e i risultati di tre meta-analisi (24-26), hanno evidenziato un controllo locale maggiore quando l'intervento chirurgico conservativo è seguito dalla RT, con una riduzione intorno al 60% del rischio relativo di recidive locali (24) ed un decremento del rischio assoluto di eventi omolaterali del 15,2% a 10 anni (26).

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 medio di 10 anni (21-23).

Non è stato riscontrato un aumento significativo della mortalità per malattie cardio-vascolari nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria (25), tranne che nel recente aggiornamento del trial UK/ANZ (22) nel quale, tuttavia, il numero di casi è molto limitato. Nella meta-analisi condotta da Viani e coll. è stata riportata un'incidenza di tumore mammario controlaterale più elevata nel gruppo di pazienti sottoposte a RT postoperatoria (24); nelle successive due

meta-analisi, nelle quali i 4 trial clinici sono stati esaminati dopo un periodo di follow-up più lungo, la differenza è risultata minima e non statisticamente significativa (25,26).

3.1.2 Fattori prognostici

I fattori clinici di rischio per recidiva locale sono la presentazione clinica e l'età delle pazienti (27); la giovane età, generalmente considerata ≤ 40 anni, rappresenta uno dei parametri più importanti correlati all'incidenza di recidiva locale, sia nei casi di DCIS clinicamente palpabile che nelle forme occulte, diagnosticate con la mammografia (17,21,28-31).

I fattori patologici sono la dimensione della neoplasia, il grading, il tipo comedocarcinoma, lo stato e l'ampiezza dei margini (11,18). Numerosi studi hanno evidenziato, una minore incidenza di recidiva locale in presenza di margini istologicamente negativi sia dopo RT postoperatoria che in pazienti trattate con sola chirurgia conservativa (32,33). La definizione di margini negativi varia, tuttavia, nei diversi studi (1, 2, 5, 10 mm). In una meta-analisi (34) di 22 studi, sia retrospettivi che prospettici randomizzati, comprendente soltanto pazienti trattate con chirurgia conservativa e RT, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva locale in presenza di margini negativi ≥ 2 mm. In un'altra meta-analisi (33) di 21 studi, sia retrospettivi che prospettici randomizzati, comprendente pazienti sottoposte sia a chirurgia conservativa esclusiva che seguita dalla RT, si sono osservati risultati migliori con margini liberi ≥ 10 mm. Il vantaggio ottenibile con margini più ampi di 2 mm, tuttavia, appare meno rilevante nel sottogruppo di pazienti sottoposte a RT complementare dopo la chirurgia conservativa. Attualmente, pertanto, vi è un ampio consenso nel ritenere che margini ≥ 2 mm siano adeguati, quando alla chirurgia conservativa segue la RT complementare (35). Un unico studio retrospettivo è giunto alla conclusione che la sola escissione chirurgica, con margini liberi di 1 cm, è equivalente in termini di controllo locale all'escissione chirurgica seguita da RT (36). Questi risultati non sono stati, tuttavia, confermati in altri studi (32,33).

Il profilo ormonale assume significato prognostico e predittivo della risposta alla terapia con Tamoxifene. L'iperespressione di HER-2 quale fattore predittivo di recidiva locale, è stata documentata in alcuni studi retrospettivi e una recente meta-analisi ha evidenziato un'incidenza più elevata di recidive locali, non statisticamente significativa, nei DCIS RE-, RP-, HER-2+ (11). Il Panel del NCCN è giunto tuttavia alla conclusione che la conoscenza dell'espressione di HER-2 non modifica l'approccio terapeutico al DCIS e non va, pertanto, determinata di routine (38).

Allo scopo di ottimizzare il trattamento (mastectomia vs. chirurgia conservativa seguita o meno da RT) in base al rischio di recidiva locale, Silverstein et al. hanno formulato il Van Nuys Prognostic Scoring Index (VNPI). Nel sistema sono stati considerati le dimensioni della neoplasia, il grading e la presenza di necrosi, lo stato dei margini e l'età delle pazienti e a ciascun parametro è stato attribuito uno score (36). Sebbene sia semplice e apparentemente di facile impiego, questo punteggio è stato formulato sulla base dell'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti, non è facilmente riproducibile nella pratica clinica e non è stato validato in maniera prospettica (38). Vi è, dunque, discordanza in letteratura sulla sua utilità nella scelta terapeutica per il DCIS.

3.1.3 Approccio terapeutico

3.1.3.1 Chirurgia conservativa

Dagli studi finora pubblicati emerge che la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali anche nelle pazienti a basso rischio (26).

Nel DCIS dopo chirurgia conservativa è indicata la RT sull'intera mammella residua (categoria di evidenza 1 del NCCN) (39).

Non vi è nessuna evidenza scientifica di livello 1 che identifichi un sottogruppo di pazienti a rischio limitato, tale da non trarre beneficio dalla RT postoperatoria (40,41).

Si può considerare la possibilità di omettere la RT soltanto nelle forme con rischio di recidiva molto basso (**categoria di evidenza 2B del NCCN**) (39-44): T unicentrico, di basso grado e con margini negativi adeguati, che siano almeno ≥ 3 mm (44); tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa con la paziente.

Nei casi che presentano microcalcificazioni, la resezione completa dovrebbe essere documentata con la radiografia del pezzo operatorio e/o con la mammografia postoperatoria, prima di intraprendere la RT (5).

3.1.3.2 Mastectomia

Rappresenta la prima opzione terapeutica in presenza di DCIS:

- multicentrico;
- esteso, con dimensioni $\geq 4-5$ cm o con microcalcificazioni diffuse;
- in assenza di margini adeguati dopo chirurgia conservativa.

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

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

Dopo la mastectomia, seguita o meno dalla ricostruzione, non vi è indicazione alla RT complementare.

3.1.3.3 Indagine sui linfonodi ascellari

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

Non vi è indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella (BLS) la cui positività è circa l'1,5%. Soltanto nei casi a rischio di invasione occulta, lesioni ad alto grado, palpabili, recidivate, o pazienti candidate alla mastectomia, può essere proposta la BLS (45,46).

3.1.3.4 Terapia ormonale

Dai dati della letteratura si evidenzia che il Tamoxifene è in grado di ridurre il rischio di secondi tumori sia omolaterali che controlaterali, nelle pazienti con RE positivi, mentre non incide sulla mortalità (39,47). Il suo impiego, pertanto, può essere considerato nelle pazienti con DCIS con RE positivi, che non presentino controindicazioni all'impiego di questo farmaco (38,39). Tale opzione terapeutica va opportunamente spiegata e discussa con ciascuna paziente.

L'uso degli inibitori dell'aromatasi, è in fase di valutazione nell'ambito di trial clinici di fase III (NSABP B-35 e IBIS II) (7,38) e pertanto il loro impiego non può attualmente essere proposto nella pratica clinica corrente per il trattamento del DCIS.

3.1.4 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

E' indicata l'irradiazione di tutta la mammella, secondo quanto riportato nel Capitolo 7.

La dose totale consigliata è di 50-50,4 Gy con **frazionamento convenzionale** (1.8-2 Gy/frazione).

E' in corso di analisi e valutazione il ruolo del boost sul letto tumorale, che è stato utilizzato da diversi autori con dose totale di 10-20 Gy (16-18, 48-51). Il sovradosaggio ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle pazienti più giovani (< 45 anni) (46). In attesa dei risultati di studi clinici randomizzati da poco avviati (BIG 3-07/TROG 07.01, BONBIS) (5,49,52) l'impiego del boost può essere proposto alle pazienti di età $\leq 45-50$ anni con DCIS di alto grado nucleare (DIN 3).

Negli ultimi anni si è osservato un notevole interesse per la RT ipofrazionata nel trattamento del carcinoma mammario invasivo, sia sotto forma di irradiazione della mammella in toto che di irradiazione parziale (PBI). L'efficacia della RT ipofrazionata della mammella in toto nel carcinoma mammario invasivo è stata confermata da studi retrospettivi e da alcuni trial randomizzati (53).

Per quanto riguarda il DCIS, nessuno studio prospettico di fase III è stato finora pubblicato; nel 2007 è stato avviato un trial multicentrico internazionale (studio BIG 3-07/TROG 07.01), i cui risultati potranno essere disponibili tra diversi anni (5). Sono stati pubblicati due studi prospettici di fase I/II (54,55) ed alcuni studi retrospettivi (56-60) sulla RT ipofrazionata, comprendenti casistiche di DCIS puro oppure di carcinoma invasivo e duttale in situ, i cui risultati in termini di controllo locale e di tossicità, sebbene preliminari, sembrano promettenti. Nel DCIS la **RT ipofrazionata della mammella in toto** può essere presa in considerazione nella pratica clinica, **preferibilmente nell'ambito di protocolli di studio**.

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 duto-lobulare della mammella, appare controverso. Gli studi che hanno valutato l'impiego della PBI nel DCIS sono ad oggi poco numerosi e non randomizzati (61,62). Secondo i recenti Consensus Statement dell'ASTRO e del GEC-ESTRO (63,64), la PBI nel DCIS va valutata in modo cautelativo quando il diametro della lesione è ≤ 3 cm e non è indicata quando è > 3 cm. **La PBI non rappresenta**, comunque,

uno standard terapeutico per il DCIS e non va proposta al di fuori di studi clinici.

3.1.5 Recidiva locale

In caso di recidiva locale, sia in situ che infiltrante, dopo chirurgia conservativa l'approccio terapeutico è il seguente:

A. se la paziente ha già eseguito RT sulla mammella:

mastectomia +/- ricostruzione

B. se la paziente è stata inizialmente sottoposta a chirurgia conservativa senza RT:

escissione locale + RT o mastectomia +/- ricostruzione

L'impiego della PBI è stato proposto anche nel trattamento delle recidive locali del DCIS, in pazienti precedentemente sottoposte a RT dopo chirurgia conservativa. I criteri di eleggibilità suggeriti sono: presenza di una recidiva in situ o invasiva di dimensioni < 2 cm, unifocale, senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari e con un intervallo dalla fine del precedente trattamento radioterapico > 3 anni (65). Ad oggi, tuttavia, non rappresenta lo standard terapeutico.

La prognosi delle recidive locali in situ è ottima: il rischio complessivo di metastasi è pari a 0-3,6%.

Le pazienti con recidiva locale invasiva hanno una prognosi meno favorevole: possono presentare compromissione linfonodale ascellare nell'11-30% dei casi e metastasi nel 13,2-18% dei casi (11).

3.2 CARCINOMA LOBULARE IN SITU

L'esatto inquadramento diagnostico del carcinoma lobulare in situ (LCIS) è complesso e comprende delle entità con caratteristiche istologiche diverse. La distinzione tra l'iperplasia lobulare atipica (ALH) e il LCIS risulta talvolta difficile, al punto che le due lesioni sono state ridefinite con il termine di "neoplasia lobulare" (LIN). E' stata identificata anche una variante più aggressiva, il LCIS pleomorfo, spesso associato a microcalcificazioni e a necrosi centrale (66,67).

L'attuale classificazione proposta dalla WHO nel 2003 (8) distingue:

LIN 1 (iperplasia lobulare atipica)

LIN 2 (LCIS tipo classico)

LIN 3 (LCIS ad alto grado/pleomorfo).

Il LCIS rappresenta circa il 15-20% delle neoplasie non infiltranti della mammella (66); la sua reale incidenza è comunque difficile da valutare con esattezza, in quanto la diagnosi è spesso incidentale; vi è un progressivo aumento negli ultimi 20 anni (67), correlabile ad una maggiore attenzione per questo tipo di lesioni da parte dei patologi, ad una diffusione dei programmi di screening e all'impiego più frequente della biopsia percutanea con prelievo per aspirazione (68). Si riscontra più spesso nelle donne di età compresa tra 40 e 50 anni; presenta foci multipli nella stessa mammella in più del 50% dei casi e nella mammella controlaterale nel 30% circa (67).

E' considerato un marcatore di rischio di un successivo carcinoma mammario, sia in situ che invasivo, e da alcuni Autori un vero e proprio precursore del carcinoma lobulare invasivo (69). L'esame istologico della variante pleomorfa del LCIS rileva con una certa frequenza l'associazione con il carcinoma lobulare invasivo (40-60% dei casi). Il LCIS pleomorfo può essere, pertanto, considerato una lesione pre-invasiva, a prognosi meno favorevole (63,70).

Il rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma mammario invasivo omolaterale o controlaterale, nell'arco di tempo di 20 anni, si assesta, rispettivamente, intorno al 18% e al 14%; nel 40% dei casi si tratta di carcinomi invasivi lobulari e nel 60% duttali (69).

L'unico trattamento locale attualmente consigliato è l'escissione chirurgica. Non vi è indicazione alla RT complementare (69-71).

In presenza di elevata familiarità o di una mutazione genetica può essere valutata la mastectomia bilaterale profilattica con ricostruzione immediata (72,73).

3.3 CARCINOMA MICROINVASIVO

Il carcinoma microinvasivo (T1mic) è definito carcinoma con microinvasione, senza focolai maggiori di 0,1 cm nella dimensione massima; in presenza di foci multipli di microinvasione, la classificazione è basata sulle dimensioni di quello più grande mentre i diametri dei singoli foci non vanno sommati tra loro (74).

Il T1mic rappresenta l'1%-2% circa di tutti i tumori mammari e la sua incidenza è in aumento, dopo l'avvento della mammografia di screening (75).

Va considerato un vero e proprio carcinoma invasivo con potenzialità metastatica accertata, anche se bassa, e con prognosi buona. La presenza di foci multipli sembra correlata con un rischio maggiore di recidiva locale e di invasione linfonodale. Spesso si associa al DCIS, soprattutto se esteso (con diametro > 2,5 cm), di alto grado o con comedonecrosi. L'incidenza di metastasi linfonodali ascellari varia dallo 0% al 20% nei diversi studi pubblicati (75). Diversi parametri sono stati correlati all'invasione linfonodale ascellare: la giovane età, la presentazione clinica (nodulo palpabile), le dimensioni del tumore (> 3 cm), la multifocalità, il grading elevato, l'invasione linfovaskolare, lo stato recettoriale, l'iperpressione di HER-2, la presenza di comedonecrosi (75,76).

Come per il carcinoma invasivo in stadio iniziale, così anche per il carcinoma microinvasivo l'approccio chirurgico prevede l'intervento conservativo o la mastectomia con biopsia del linfonodo sentinella. La presenza di margini negativi riduce il rischio di recidiva locale (77). Dopo chirurgia conservativa si ritiene sempre necessaria la RT, secondo le modalità indicate nel Capitolo 7. Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo mastectomia. Pochi studi di terapia sistemica adiuvante prendono in considerazione il T1mic e non vi sono indicazioni definite (78,79). La terapia sistemica dovrebbe essere vagliata in base all'analisi rischio/beneficio, per ogni singolo caso, seguendo le indicazioni del carcinoma infiltrante (72).

BIBLIOGRAFIA

1. Kerlikovske K. Epidemiology of Ductal Carcinoma In Situ. *J Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 139-141.
2. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, et al. Pathologic findings from the breast cancer surveillance consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 2006; 106: 732-742.
3. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. The Sea of Uncertainty Surrounding Ductal Carcinoma In Situ- The Price of Screening Mammography. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 228-229.
4. Valenzuela M, Julian TB. Ductal Carcinoma In Situ: Biology, Diagnosis, and New Therapies. *CI Breast Cancer* 2007; 7: 676-681.
5. American College of Radiology practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS). *J Am Coll Surg* 2007; 205: 145-161.
6. Wazer DE, Arthur DW. Breast: Stage Tis. In *Principles and Practice of Radiation Oncology* Fifth ed. Philadelphia LippincotWilliams and Wilkins 2008: 1162-1174.
7. Boughey JC, Gonzales RJ, Bonner E, et al. Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast. *The Oncologist* 2007; 12: 1276-1287.
8. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press 2003: 176-179.
9. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, et al. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *The Breast* 2006; 15: 3-8.
10. Vincent-Salomon A, Lucchesi C, Grule N, et al. Integrated genomic and transcriptomic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res* 2008;14: 1956-1965.
11. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal Carcinoma In Situ: Recent Advances and Future Prospects. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 347385.
12. Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, et al. Ductal Carcinoma in Situ : State of the Science and Roadmap to Advance the Field. *J Clin Oncol* 2009; 27: 279-288.
13. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: a systematic review. *J Cancer* 2011; 2: 232-261.
14. Lee RJ, Vallow LA, McLaughlin SA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 123549.
15. Silverstein MJ. The Van Nuys/University of Southern California experience by treatment. In *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast* Second ed. Lippincot Williams and Wilkins 2002: 337-342.
16. Cutuli B, Fay R, Cohen-Solal-Le Nir C, et al. Carcinome canalaire in situ du sein. Analyse de 882 cas. *Presse Med* 2004; 33: 83-89.
17. 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.



18. Vargas C, Kestin K, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1514-1521.
19. 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.
20. 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.
21. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 - A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-3387.
22. 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.
23. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1247-1252.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL et al., Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235-243.
28. Meijnen P, Oldenburg HSA, Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235-243.
29. Vidali C, Caffo O, Aristei C, et al. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: results of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 2012; 7: 177.
30. Vicini FA, Shaitelman S, Wilkinson JB, et al. Long-term impact of young age at diagnosis on treatment outcome and patterns of failure in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Breast J* 2013; 19: 365-373.
31. Wilkinson JB, Vicini FA, Shah C, et al. Twenty-year outcomes after breast-conserving surgery and definitive radiotherapy for mammographically detected ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3785-3791.
32. Rudloff U, Brogi E, Reiner AS, et al. the influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg* 2010; 251: 583-591.
33. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 507-516.
34. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615-1620.
35. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *The Breast* 2009;18: S84-S86.
36. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 193-196.
37. 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.
38. Bleicher RJ. Ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 393-410.
39. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2013.
40. Solin LJ. The impact of adding radiation treatment after breast conservation surgery for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 187-192.
41. 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.
42. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast: 11 reasons to consider treatment with excision alone. *Women's Health* 2008; 4: 565-577.
43. Guerrieri-Gonzaga A, Botteri E, Rotmensz N, et al. Ductal intraepithelial neoplasia: postsurgical outcome for

- 1,267 women cared for in one single institution over 10 years. *The Oncologist* 2009; 14: 201-212.
44. 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: 5319-5324.
 45. Tuttle TM, Shamliyan T, Virnig BA, et al. The impact of sentinel lymph node biopsy and magnetic resonance imaging on important outcomes among patients with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 117-120.
 46. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
 47. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1268-1273.
 48. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006; 7: 652-656.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Azria D, Auvray H, Barillot I, et al. Ductal carcinoma in situ: role of the boost. *Cancer Radiother* 2008; 12: 571-576.
 53. Whelan TJ, Kim DH, Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18: 257-264.
 54. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 347-353.
 55. Constantine C, Parhar P, Lymberis S, et al. Feasibility of accelerated whole-breast radiation in the treatment of patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 269-274.
 56. Livi L, Stefanacci M, Scoccianti S, et al. Adjuvant hypofractionated radiation therapy for breast cancer after conserving surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 120-124.
 57. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, et al. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010; 95: 317-320.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Ciervide R, Dhage S, Guth A, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e159-164.
 61. Park SS, Grills IS, Chen PY, et al. Accelerated partial breast irradiation for pure ductal carcinoma in situ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 403-408.
 62. Shah C, McGee M, Wilkinson JB, et al. Clinical outcomes using accelerated partial breast irradiation in patients with ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 259-263.
 63. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation. Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001.
 64. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010 ; 94: 264-273.
 65. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat Breast-Conserving Surgery for In-Breast Local Breast Carcinoma Recurrence. *Cancer* 2004; 100: 2269-2280.
 66. Cutuli B, de Lafontan B, Quetin P, et al. Breast-conserving surgery and radiotherapy: a possible treatment for lobular carcinoma in situ? *Eur J Cancer* 2005; 41: 380-385.
 67. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 2006 ; 42: 2205-2211.
-



68. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast – A review. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 279-289.
69. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data. *J Clin Oncol* 2005; 24: 5534-5541.
70. Masannat YA, Bains SK, Pinder SE, et al. Challenges in the management of pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *The Breast* 2013; 22: 194-196.
71. Lewis JL, Lee DY, Tartter PI. The significance of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4124-4128.
72. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM) I Tumori della Mammella. Linee guida sulla diagnosi il trattamento e la riabilitazione, Cap. 11, 2012.
73. Linee Guida AIOM Neoplasie della mammella, 2012.
74. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell Publication 181-182, 2009.
75. Ko BS, Lim WS, Kim HJ, et al. Risk factor for axillary lymph node metastases in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 212-216.
76. Lee JH, Suh YJ, Shim BY, et al. The incidence and predictor of lymph node metastasis for patients with T1mi breast cancer who underwent axillary dissection and breast irradiation: an institutional analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 1162-1167.
77. 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.
78. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Minimal and small size invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement: the need for tailored adjuvant therapies. *Ann Oncol* 2004; 15: 1633-1639.
79. Lyons JM, Stempel M, Va Zee KJ, et al. Axillary node staging for microinvasive breast cancer: is it justified? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3416-3421.

4. TUMORE MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Pur in assenza di un generale consenso, generalmente si considerano anziane le persone di età superiore a 65 anni. Il grado di invecchiamento è tuttavia estremamente variabile per cui possono osservarsi numerosi sottogruppi di soggetti tra loro fortemente diversi in rapporto al performance status, alla presenza di co-morbidità, alle eventuali condizioni di disagio sociale (1).

La popolazione anziana è in continuo aumento in tutti i Paesi industrializzati e in Italia, secondo l'ISTAT, l'aspettativa di vita per le donne ha superato gli 84,5 anni, con una previsione demografica di oltre 90 anni nel 2045 (2).

Il tumore della mammella è la neoplasia più comune della donna anziana e la principale causa di mortalità. Circa il 45% dei tumori mammari si manifesta in donne di età superiore ai 65 anni e il 33% si registra in quelle di età >70 anni (3). Nonostante questi dati le donne anziane sono spesso escluse dallo screening (4,5). Inoltre, sebbene non ci sia evidenza che il tumore mammario sia meno aggressivo nelle donne anziane, queste sono poco presenti nei trial clinici, ricevono frequentemente trattamenti meno aggressivi e sono quindi sotto-trattate rispetto alle più giovani. Per tali motivi, nelle donne anziane non è stata osservata la stessa riduzione di mortalità riportata in quelle più giovani (6-8). La sopravvivenza relativa a 5 e 10 anni delle pazienti >70 anni è inferiore a quella delle pazienti di età compresa tra 40 e 70 anni, anche quando adattata allo stadio di presentazione della malattia; le condizioni socio-economiche e la disparità di accesso alle strutture sanitarie possono contribuire alla peggiore prognosi (9).

Il 40 % delle donne anziane presenta almeno un fattore di comorbidità al momento della diagnosi, anche se l'analisi del rapporto tra età, comorbidità e trattamento oncologico evidenzia che la quasi totalità delle pazienti è in grado di tollerare una terapia idonea alla presentazione del tumore (10). Un corretto approccio diagnostico e terapeutico dovrebbe pertanto prescindere dall'età anagrafica e considerare una valutazione multidisciplinare e multidimensionale che preveda una integrazione oncologica, internistico-geriatrica, sociale e psicologica (11,12).

4.2 DIAGNOSI e SCREENING

La diagnosi viene condotta mediante **le stesse metodiche applicate per la donna giovane**.

La mammografia, sfruttando il contrasto derivante dal tessuto adiposo, maggiormente rappresentato nella ghiandola in questa fascia d'età, permette agevolmente la diagnosi di tumori anche di pochi millimetri. L'accuratezza diagnostica dell'esame clinico e della mammografia è molto elevata, prossima al 100%. L'esclusione delle "over 70" dalle campagne di screening organizzato, la minore informazione e attenzione delle donne stesse, dei familiari e dei medici, porta ad un frequente riscontro di lesioni più avanzate. Ad oggi tuttavia non ci sono evidenze forti che supportino o sconsiglino di proseguire lo screening sistematico oltre i 70 anni. La Società Americana di Geriatria e la Consensus Conference Italiana consigliano che lo screening spontaneo venga individualizzato secondo lo stato di salute generale di ogni singola donna, l'età fisiologica e la speranza di vita, piuttosto che applicato rigidamente secondo linee guida legate all'età anagrafica (11,13,14).

4.3 TRATTAMENTO

4.3.1 Chirurgia

L'approccio terapeutico è, per le forme tecnicamente operabili, come nelle altre fasce di età, in prima istanza di tipo chirurgico, se non esistono controindicazioni all'anestesia generale o alla sedazione profonda. Se le condizioni della paziente lo controindicano è d'obbligo ricorrere all'anestesia locale con la quale può essere eseguita una tumorectomia, una quadrantectomia e, talvolta, anche una mastectomia totale. **Le indicazioni al trattamento conservativo e demolitivo sono sovrapponibili a quelle delle pazienti più giovani**, ma devono tener conto della possibilità per la paziente, in caso di terapia conservativa, di poter ricevere un trattamento radioterapico adiuvante (pazienti disabili o portatrici di importante comorbidità) (15).

La linfadenectomia ascellare dovrebbe essere riservata solo a pazienti con linfonodi clinicamente positivi o con tumori ad alto rischio. La biopsia del linfonodo sentinella, meno invasiva e sovrapponibile dal punto di vista diagnostico, è indicata nelle presentazioni con linfonodi ascellari clinicamente negativi. Nei casi in cui l'istologia del

linfonodo sentinella abbia evidenziato la presenza di micrometastasi, la successiva dissezione ascellare non sembra determinare un aumento della sopravvivenza (16,17). Due studi hanno riportato una bassa incidenza di recidiva ascellare (1,8% e 3%) rispetto a quella ottenuta con la linfadenectomia (0% e 1%) (16,17). Inoltre, lo studio IBCSG 29 ha dimostrato che evitare la linfadenectomia ascellare determina una migliore qualità di vita (16).

In pazienti con linfonodo sentinella positivo, l'irradiazione ascellare potrebbe rappresentare un'alternativa alla dissezione ascellare. Lo studio multicentrico di fase III dell'EORTC, denominato AMAROS, che ha confrontato il controllo loco-regionale ottenuto dalla dissezione ascellare rispetto a quello ottenuto dalla RT diretta ai 3 livelli ascellari e alla parte mediale della fossa soprascleavare, in pazienti con malattia T1-T2 e linfonodi clinicamente negativi, ma linfonodo sentinella positivo, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia. I dati preliminari presentati recentemente all'ASCO 2013, sembrano dimostrare una superiorità della irradiazione linfonodale rispetto alla dissezione. A 5 anni di follow-up l'evidenza della recidiva ascellare è stata estremamente bassa in entrambi i bracci (0.54% vs 1.03%). Non c'è stata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia per sopravvivenza libera da malattia (86.9% vs 82.7%) sia per sopravvivenza globale (93.3% vs 92.5%). Tuttavia la linfadenectomia è stata associata ad un tasso doppio di linfedema rispetto alla RT senza un miglior controllo locale né minori effetti collaterali. Tali risultati, pur nella loro importante evidenza e validità, dovranno essere confermati nel tempo, prima di un definitivo cambiamento della pratica clinica (2013 ASCO Abstr 1001 Presented June 3 2013).

4.3.2. Radioterapia

Nella meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (17), il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa ha ridotto il rischio di recidiva locale e portato un beneficio in sopravvivenza, indipendentemente dall'età. Tuttavia il beneficio assoluto sulla sopravvivenza, è limitato nelle pazienti anziane poiché questa è condizionata maggiormente da fattori di co-morbidità. Si rende pertanto necessaria una attenta valutazione multifattoriale per identificare la strategia terapeutica ottimale, **non essendo disponibili dati per estrapolare un sottogruppo di pazienti nel quale la RT possa essere sicuramente omessa** (18).

Secondo il più recente aggiornamento delle linee guida NCCN, **la somministrazione del boost, è considerata opzionale** in rapporto alla presentazione di malattia, poiché il beneficio assoluto in questa categoria di pazienti può essere limitato (18-20).

Alcuni studi hanno valutato, in pazienti di età superiore a 70 anni, trattate con chirurgia conservativa, a basso rischio, con recettori positivi e avviate a terapia ormonale, la possibilità di omettere la RT. In tutti i casi il tasso di recidiva locale è risultato più alto senza RT [9% versus 2% (21), 7,7% versus 0,6% (22), 5,7% versus 0,5% (23), 4% vs 1% (18)]. Opzione particolarmente vantaggiosa è **l'utilizzo di schemi ipofrazionati**. I risultati in termini di recidiva locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale sono stati sovrapponibili a quelli ottenuti con frazionamento standard, senza aumento degli effetti collaterali acuti e tardivi (25-33).

Una ulteriore potenziale alternativa è rappresentata dall'irradiazione parziale (PBI) sia con tecniche intraoperatorie e brachiterapiche, sia con RT esterna 3D-conformata o IMRT. **Le indicazioni e le modalità di esecuzione non differiscono da quelle delle donne più giovani** (vedi Capitolo 8) (34-38).

Nelle forme avanzate ad alto rischio dopo mastectomia radicale, come per le giovani, si pone l'indicazione al trattamento radioterapico. Tuttavia, l'età avanzata, la maggiore presenza di co-morbidità di grado spesso anche severo, le difficoltà logistiche, ne riducono di fatto l'esecuzione a circa la metà delle pazienti candidate (24).

4.3.3 Terapie sistemiche adiuvanti

La ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi è la terapia adiuvante di scelta nella paziente anziana con recettori positivi. La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza tamoxifene somministrato per 2-3 anni e successivi 2-3 anni di inibitori dell'aromatasi, fino a complessivi 5 anni (**categoria di evidenza 1 del NCCN**) (39). Il solo tamoxifene rimane una opzione in caso di controindicazione per gli effetti collaterali o per intolleranza agli inibitori dell'aromatasi.

La scelta dovrebbe prendere in considerazione i diversi effetti collaterali dei due gruppi di composti: aumentato rischio di carcinoma endometriale e di eventi tromboembolici per il tamoxifene; dolori osteo-articolari, ridotta mineralizzazione ossea e alterazioni dei lipidi circolanti con possibili eventi cardio-vascolari per gli inibitori dell'aromatasi.

Nella malattia avanzata l'ormonoterapia primaria può trovare indicazione a scopo citoreducente pre-operatorio nelle pazienti ormonosensibili. Le esperienze sono limitate per numero ed esiguità del campione per poter trarre risultati

significativi (40-43).

La scelta di un trattamento chemioterapico adiuvante deve essere basata sulle caratteristiche biologiche di aggressività della neoplasia e sulla stima del beneficio assoluto per ogni singola paziente, tenendo conto dell'aspettativa di vita, delle comorbidità e della tossicità del trattamento (44).

L'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori HER2-positivi dovrebbe essere considerata anche nelle pazienti anziane ad alto rischio in buone condizioni generali e senza controindicazioni cardiologiche (45-50), **sebbene i trial ad oggi condotti abbiano incluso solo una piccola percentuale di pazienti > 70 anni.**

Il timing di somministrazione della terapia sistemica e della integrazione con la RT non differisce da quanto proposto per altre fasce d'età.

BIBLIOGRAFIA

1. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology* 2006; 20:135-143.
2. ISTAT. Demo: demografia in cifre. Dati anno 2011. www.istat.it
3. I numeri del cancro in Italia 2012. AIOM-AIRTUM. www.aiom.it.
4. Anderson WF, Matsuno RK, Sherman RE, et al. Estimating age-specific breast cancer risk: a descriptive tool to identify age interaction. *Cancer Causes Control* 2007;18:439-447.
5. Anderson WF, Chen BE, Brinton LA, Devesa SS. Qualitative age interaction (or effect modification) suggest different cancer pathways for early-onset and late-onset breast cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18:1187-1198.
6. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;21: 26-34.
7. Yood MU, Owusu C, Buist DS, et al Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206:66-75.
8. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000-2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3351-3357.
9. Harris EER, Hwang WT, Urtishak S, et al. The impact of comorbidities on outcome for elderly women treated with breast-conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1453-1459.
10. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012; 13: e148-160.
11. Syed BM, Johnston SJ, Wong DW, et al. Long term (37 years) clinical outcome of older women with early operable primary breast cancer managed in a dedicated clinic. *Ann Oncol* 2012; 23:1465-1471.
12. Liu JJ, Extermann M. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Clin Geriatr Med*. 2012; 28:19-31.
13. Distant V, Ciatto S, Frigerio A, et al. Recommendations of a national Italian consensus conference on the opportunity of extending screening service by mammography to 40-49 and 70-74 years of age women. *Epidemiol Prev* 2007; 31:15-22.
14. Fentiman IS, van Zijl J, Karydas I, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomized clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen. *Eur J Cancer* 2003;39: 300-308.
15. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 125-133.
16. 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: 569-575.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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; 378:1707-1716.



18. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006;19:749-755.
19. 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 randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265.
20. NCCN 2012: Guidelines for Breast Cancer Updated. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
21. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women aged 70 or older with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): S507.
22. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, et al.: 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; 68: 334-340.
23. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, 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; 351: 963-970.
24. Smith BD, Haffty BG, Smith GL, et al. Use of post-mastectomy radiotherapy in older women. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 98-106.
25. 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.
26. 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.
27. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN: Long term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362: 513-520.
28. Yarnold J, Haviland J. Hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy: progress and prospects. *Acta Oncol* 2010; 49:1288-1292.
29. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for radiation Oncology (ASTRO) evidence-bases guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 59-68.
30. Botti M, Kirova YM, Dendale R, et al. La radiothérapie mammaire hypofractionnée en 13 séances, parfaite tolérance ou réaction cutanée décalée? Étude prospective de l'Institut Curie. *Cancer/Radiothér* 2009; 13:92-96.
31. Pinnarò P, Soriani A, Landoni V, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy as adjuvant regimen after conserving surgery for early breast cancer. Interim report of toxicity after a minimum follow up of 3 years. *J Exper Clin Cancer Res* 2010; 29:1-9.
32. NCCN 2013: Guidelines for Breast Cancer Updated. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
33. C. 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.
34. Théberge V, Whelan T, Shaitelman SF, Vicini FA. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:55-65.
35. Khan AJ, Vicini FA, Beitsch P et al. Local control, toxicity, and cosmesis in women > 70 years enrolled in the American Society of Breast Surgeons accelerated partial breast irradiation registry trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:323-330.
36. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:141-151.
37. Schoenfeld JD, Harris JR. Abbreviated course of radiotherapy (RT) for breast cancer. *Breast* 2011; 20 (S3):116-127.
38. Smith GL, Xu Y, Buchholz TA et al. Brachytherapy for accelerated partial breast irradiation: a rapidly emerging technology in breast cancer care. *J Clin Oncol* 2011; 29: 157-165.
39. AIOM – Linee Guida dell'Oncologia Italiana 2012
40. Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD; International Breast Cancer Study Group; BIG 1-98 Collaborative Group. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin Trials* 2009;6:272-287.
41. Balducci L. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer: What do the data show? *Cancer Treat*

- Rev. 2009;35:47-56.
42. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol* 2007; 25:1870-1875.
 43. Cyr A, Gillanders WE, Aft RL, et al. Breast cancer in elderly women (≥ 80 years): variation in standard of care? *J Surg Oncol* 2011; 103: 201-206.
 44. Johnston SJ, Kenny FS, Syed BM, et al. A randomized trial of primary tamoxifen versus mastectomy plus adjuvant tamoxifen in fit elderly women with invasive breast carcinoma of high oestrogen receptor content: long-term results at 20 years of follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 2296-2300.
 45. Albrand G, Terret C. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging* 2008; 25:35-45.
 46. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, 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; 27:2638-2644.
 47. Causa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 2011; 47:65-73.
 48. Chien AJ, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:335-346.
 49. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, et al. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol* 2009; 90:122-126.
 50. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:44-50.

5. RADIOTERAPIA E RICOSTRUZIONE DOPO MASTECTOMIA

5.1 INTRODUZIONE

I progressi nel campo della chirurgia plastica e oncologica consentono oggi ad un numero sempre più elevato di pazienti di usufruire, dopo mastectomia, di una ricostruzione mammaria immediata, con un impatto positivo in termini sia economici (unico tempo di ospedalizzazione) che psicologici.

Tuttavia, in considerazione delle indicazioni alla RT post-mastectomia (vedi Capitolo 2) è necessario valutare l'interferenza del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita.

In passato, soprattutto in pazienti con malattia loco-regionale avanzata all'esordio, la ricostruzione immediata era ostacolata dal timore di un possibile mascheramento della recidiva locale, con conseguente ritardo nella diagnosi, e da difficoltà tecniche all'irradiazione della mammella ricostruita (1,2). Queste problematiche sono oggi state in parte risolte dal miglioramento tecnologico sia in campo diagnostico che terapeutico: non sono state infatti documentate, nelle pazienti sottoposte a ricostruzione, 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 (3-9).

È stato invece osservato che il trattamento radiante influisce sull'insorgenza delle complicanze, e quindi sul risultato estetico, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva, ma indipendentemente dalla sequenza temporale con cui viene eseguito (10-15).

Secondo i dati della letteratura la ricostruzione mammaria immediata, qualunque sia la modalità utilizzata, non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento radiante, la cui indicazione viene posta secondo la specifica situazione clinica (16); la paziente deve essere adeguatamente informata sui vantaggi dell'impiego della RT e sugli effetti collaterali a questa correlati.

5.2 TIPI DI RICOSTRUZIONE

Le opzioni chirurgiche consistono nell'utilizzo dei tessuti autologhi, principalmente lembo di muscolo grande dorsale e retto addominale (TRAM), degli espansori e delle protesi.

La ricostruzione con TRAM, procedura diventata comune a metà degli anni '80, viene effettuata con trasferimento nella regione mammaria di un lembo di muscolo retto addominale con tessuto adiposo ed estesa area di cute. Il lembo muscolare può essere libero o peduncolato. La ricostruzione con lembo di grande dorsale rappresenta un'alternativa all'utilizzo del TRAM; questa procedura è meno frequente e nella maggior parte dei casi, per le caratteristiche intrinseche del lembo, è spesso necessario associare l'impianto di una protesi per ottenere un volume mammario adeguato.

La ricostruzione con posizionamento di protesi e/o espansore è realizzabile in presenza di buon trofismo del muscolo pettorale e sufficiente superficie cutanea. Il posizionamento immediato di una protesi definitiva è attuabile solo in pazienti con mammelle di piccole dimensioni, per le quali non sia necessaria la distensione progressiva del piano muscolo-cutaneo. L'uso degli espansori mammari prevede l'inserimento nella tasca chirurgica di un impianto a superficie testurizzata dotato di valvola che viene progressivamente aumentato di volume distendendo i tessuti muscolo-cutanei sovrastanti: ciò consente successivamente il posizionamento di una protesi di dimensioni più cospicue rispetto alla ricostruzione immediata con impianto definitivo.

La scelta tra le diverse opzioni dipende dalle caratteristiche fisiche e dalla preferenza delle pazienti, dalla fattibilità ma anche dalla esperienza del chirurgo.

5.3 RADIOTERAPIA DOPO RICOSTRUZIONE MAMMARIA

5.3.1 Indicazioni al trattamento

Le indicazioni cliniche alla RT dopo ricostruzione sono indicate nel Capitolo 2.

5.3.2 Volumi bersaglio

Le sedi da irradiare sono rappresentate dalla parete toracica, sede della mammella ricostruita, e/o stazioni linfonodali regionali secondo quanto indicato nel Capitolo 2.

5.3.3 Tecniche di irradiazione

Le tecniche di irradiazione della mammella ricostruita non differiscono da quelle utilizzate per la RT dopo chirurgia conservativa, indicate nel Capitolo 7.

Nelle pazienti sottoposte a ricostruzione con espansore e/o protesi, il trattamento della parete toracica potrebbe essere complicato dal ripido cambiamento del profilo anatomico tra la regione sovra-sottoclaveare e il volume, spesso cospicuo, della mammella ricostruita. Questi fattori potrebbero determinare un aumento della irradiazione degli organi critici (cuore e polmone) (16). Inoltre, secondo alcuni autori, la presenza di espansore o protesi potrebbe rendere difficoltosa una corretta irradiazione con tecniche tradizionali, se sono necessarie giunzioni tra i diversi campi, quali ad es. regione mammaria e catena mammaria interna, con conseguente rischio di maggiore tossicità (17).

Dal punto di vista dosimetrico non sembrano riscontrarsi interferenze significative legate alla presenza della protesi o dell'espansore, tali da condizionare l'esecuzione della RT (18-20). D'altro canto, la RT può causare alterazioni di colore e indurimento di alcuni modelli (21).

In presenza di espansore con valvola, misurazioni della dose in vivo con dosimetri termoluminescenti o altre metodiche (22-24) hanno mostrato una modesta variazione della distribuzione della dose, accettabile e non condizionante il piano di cura. Una più recente valutazione suggerisce di correggere le eterogeneità attraverso l'impiego di software con algoritmi di calcolo validati per materiali ad alto Z (25).

5.3.4 Effetti collaterali e sequele tardive

I dati riguardanti le complicanze della RT dopo ricostruzione immediata emergono da studi di tipo retrospettivo e/o retrospettivo controllato, caratterizzati quindi da basso livello di evidenza.

Fra i diversi fattori legati al trattamento (tipo di ricostruzione, intervallo di tempo tra chirurgia e RT, somministrazione di terapia sistemica, dose totale e boost, tecnica di irradiazione, energia impiegata ed utilizzo di bolus), l'unico significativamente predittivo di risultati meno favorevoli sembra essere il tipo di ricostruzione utilizzata: la procedura con espansore/protesi è, infatti, associata ad una maggior incidenza di complicanze tardive (20-70%), estrusione della protesi (17-35%), contrattura capsulare secondo Baker di grado III o IV (26-31) e ad un conseguente peggior risultato estetico rispetto alla ricostruzione con tessuti autologhi (32). Il grado di soddisfazione delle pazienti irradiate non è risultato differente rispetto alle pazienti non irradiate (27). Una più alta incidenza di complicanze è stata inoltre osservata dopo irradiazione di un impianto temporaneo rispetto ad un impianto permanente (33,34). La ricostruzione con TRAM immediata o differita al termine della RT, non è stata associata a differenze significative nell'incidenza di complicazioni definite precoci (trombosi dei vasi, perdita parziale o totale del lembo, problemi di riparazione della ferita); il tasso di complicanze tardive (liponecrosi, perdita di volume e contrattura del lembo) è invece significativamente più alto nel gruppo che ha ricevuto una ricostruzione immediata (35).

Alcuni fattori sembrano essere associati ad una maggiore incidenza di complicazioni: la somministrazione di chemioterapia e/o ormonoterapia, il fumo, l'obesità, il diabete e le malattie vascolari periferiche (12,13,28,36-38). L'età anziana (> 65 anni) sembra correlata ad un peggior risultato cosmetico e a complicanze più frequenti, senza rappresentare comunque un fattore limitante le procedure ricostruttive rispetto alle pazienti più giovani (39,40).

5.4 NIPPLE SPARING MASTECTOMY

La mastectomia sottocutanea e la sua variante che consente la conservazione del complesso areola capezzolo (NAC) (Nipple Sparing Mastectomy) sono oggi considerate indicate nelle forme benigne e nella profilassi, ma anche in neoplasie in situ estese e nei piccoli tumori infiltranti multicentrici sebbene, in quest'ultimo caso, con pareri discordanti (41-44).

Le indicazioni alla RT adiuvante sono limitate, in considerazione dello stadio iniziale della malattia e della radicalità della chirurgia, e non differiscono comunque dalle indicazioni standard seguendone i principi oncologici.

Dopo una Nipple Sparing Mastectomy, supportata dalla negatività di biopsie random sottoareolari (44-46), alcuni autori

suggeriscono, al fine di minimizzare il rischio di ricaduta locale, l'irradiazione del tessuto mammario sottoareolare conservato per l'adeguata vascolarizzazione del NAC (42-46). Tale trattamento è tuttora in corso di validazione (47-53).

BIBLIOGRAFIA

1. Stylbo TM, Lewis MM, Carlson GW, et al. Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:375-380.
2. Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Reconstr Surg* 1994; 93:1191-1204.
3. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 345-351.
4. 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.
5. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE et al. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1997;4:193-197.
6. Kroll SS, Ames F, Singletary SE. The oncologic risk of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Gynecol Obstetr* 1991; 172:12-20.
7. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 255-261.
8. Huang CJ, Hou MF, Lin SD et al 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.
9. 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.
10. Evans GRD, Schusterman MA, Kroll SS, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plas Reconstr Surg* 1995 ; 96:1111-1118.
11. Victor SJ, Brown DM, Horwitz EM, et al. Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1988; 82: 1303-1309.
12. 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.
13. William JK, Carlson GW, Bostwick J, et al. The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100; 1153-1160.
14. Tran NV, Evans GRD, Kroll SS, et al. Postoperative adjuvant irradiation: effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 313-320.
15. Schuster RH, Kuske RR, Young VL, Finenberg B. Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for breast cancer: cosmesis, complications, and tumor control. *Plas Reconstr Surg* 1992; 90: 445-452.
16. Buchholz TA, Strom EA, Perkins GH, McNeese MD. Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. *The Oncologist* 2002; 7:539-546.
17. Motwani SB, Strom EA, Shechter NE et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66; 76-82.
18. Shankar RA, Nibhanupudy JR, Sridhar R, et al. Immediate breast reconstruction-impact on radiation management. *J Natl Med Assoc* 2003; 95:286-295.
19. Caffee HH, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Bova FJ. Postoperative radiation and implants capsule contraction. *Ann Plas Surg* 1988; 20: 35-38.
20. Shedbalkar AR, Devata A, Padanilam T. A study effects of radiation on silicone prostheses. *Plast Reconstr Surg* 1980; 65:805-810.
21. McGinley PH, Powell WR, Bostwick J. Dosimetry of a silicone breast prosthesis. *Radiology* 1980; 135: 223-224.
22. Moni J, Graves-Ditman M, Cederna P et al. Dosimetry around metallic ports in tissue expanders in patients receiving postmastectomy radiation therapy: an ex vivo evaluation. *Med Phys* 2004; 29: 49-54.
23. Damast S, Beal K, Ballagrud A et al. Do metallic ports in tissue expanders affect postmastectomy radiation delivery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 305-310.

24. Thompson RCA, Morgan AM. Investigation into dosimetric effect of a Magna-Site tissue expander on post-mastectomy radiotherapy. *Med Phys* 2005; 32: 1640-1646.
25. 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; 85:630-635.
26. Wong JS, Kaelin AH, Bishop KL, et al. Incidence of subsequent major corrective surgery after postmastectomy breast reconstruction and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (Suppl. 2): 4-5.
27. Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:713-721.
28. 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.
29. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 56-60.
30. Behranwala KA, Dua RS, Ross GM et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using bi-dimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59: 1043-1051.
31. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127:15-22.
32. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plas Reconstr Surg* 2000; 25: 930-942.
33. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:832-9.
34. Nava MB, Pennati AE, Lozza L et al. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128:353-9.
35. 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.
36. Williams JK, Bostwick III J, Trimble Bried J, et al. TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann Surg* 1995; 221:756-766.
37. 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; 121:627-34.
38. 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.
39. Lipa JE, Youssef AA, Kuerer HM, et al. Breast reconstruction in older women: advantages of autogenous tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1110-1121.
40. 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.
41. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:391-403.
42. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:521-526.
43. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. *Am J Surg* 2004; 188:78-84.
44. Gerber B secondo e terzo nome et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238: 120-127.
45. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R et al. The nipple-sparing mastectomy: early results of a feasibility study of a new application of perioperative radiotherapy (ELIOT) in the treatment of breast cancer when mastectomy is indicated. *Tumori* 2003; 89: 288-291.
46. Petit JY, Veronesi U, Luini A et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *The Breast* 2005; 14:527-531.
47. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979; 138:135-141.
48. Laronga C, Kemp B, Johnston D et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 609-613.

49. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Areola-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2003; 51:547-551.
50. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Two-year follow-up of areola-sparing mastectomy with immediate reconstruction. *Am J Surg* 2004; 188:403-406.
51. Simmons RM, Brennan M, Christos P et al. Analysis of nipple/areola involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002; 9:165-168.
52. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96: 47-51.
53. Petit JY, Veronesi U, Rey P et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 114: 97-101.

6. SITUAZIONI PARTICOLARI

6.1 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 decade (1). La mancanza di studi clinici prospettici controllati rende difficoltoso codificarne l'iter diagnostico-terapeutico, che è supportato da dati desunti da osservazioni retrospettive. La diagnosi è molto spesso occasionale dopo escissione di una tumefazione con caratteristiche cliniche talora benigne.

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

Mammografia, ecografia e RM spesso non evidenziano quadri patognomonic (2).

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, scintigrafia ossea e, in casi selezionati, PET-TC. La classificazione di queste neoplasie segue i criteri dell'American Joint Committee of Cancer, che dà maggior peso al loro grado di differenziazione (3-4).

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

6.1.1 Tumore Filloide

I tumori filloidi sono neoplasie rare (0.3-2.5% dei tumori mammari), diagnosticate prevalentemente in donne fra i 40-45 anni di età (5) e costituite da una componente mista epiteliale e connettivale (6). Sono classificabili in forme benigne, borderline e maligne in base all'aspetto istologico della componente stromale.

La diagnosi deve essere posta mediante esame istologico del pezzo operatorio, poichè la mammografia, l'ecografia, la risonanza magnetica e l'agoaspirato non forniscono risultati attendibili (5-7). La storia naturale è variabile e spesso imprevedibile per l'eterogeneità delle possibili presentazioni. Circa l'80% dei tumori filloidi maligni si presenta come malattia localizzata, mentre l'interessamento linfonodale o l'estensione diretta ai tessuti adiacenti si verifica in solo circa il 5-8% dei casi (8). Le ricadute locali (7.5-30%) sono correlate a diversi fattori: età, dimensioni della neoplasia, classificazione istologica, attività mitotica (9,10), tipo di approccio chirurgico e stato dei margini di resezione. La radicalità chirurgica, con margini di almeno 1 cm sembra essenziale per ottenere un buon controllo locale (5,6,11,12). La metastatizzazione a distanza si osserva in meno del 5% dei casi, riguarda soprattutto le forme maligne ad esordio locoregionale e si manifesta principalmente a livello di polmone, osso e fegato (12). Il rischio di diffusione a distanza è correlato alla cellularità e all'atipia dello stroma, all'attività mitotica e alle dimensioni della neoplasia (6). Per le forme maligne la sopravvivenza causa specifica varia dal 91% a 5 anni all'89% a 15 anni (13).

Il trattamento fondamentale è la chirurgia. Recenti studi hanno evidenziato che l'intervento conservativo, con margini adeguati (14,15), sembra equivalente alla mastectomia totale sia in termini di controllo locale che di ripresa a distanza (8,16,17).

La mastectomia, eventualmente supportata da metodiche ricostruttive, è indicata nelle forme maligne o benigne voluminose e necessaria quando la radicalizzazione di margini di resezione positivi non sia ottenibile con chirurgia conservativa (5,6).

Dato l'eccezionale riscontro di metastasi linfonodali, non è raccomandata la dissezione ascellare, in assenza di evidenza clinica (5,8).

L'indicazione a RT e chemioterapia adiuvanti per le forme borderline e maligne, viene estrapolata da casistiche numericamente limitate, eterogenee per tipologia e modalità di somministrazione dei trattamenti. Non è del tutto definito il ruolo della RT dopo chirurgia conservativa. L'irradiazione adiuvante potrebbe essere considerata nei casi con neoplasia voluminosa, ad alto grado di malignità, con caratteristiche istologiche sfavorevoli e nelle pazienti più giovani (18,19), al fine di ridurre il rischio di ricaduta locale (19,20).

Non vi sono dati che confermino l'indicazione alla terapia sistemica (21).

Il trattamento della ricaduta locale consiste in una escissione ampia, fino ad ottenere margini negativi, secondo alcune

linee guida associate alla RT (20), pur in assenza di dati disponibili certi.

6.1.2 Angiosarcoma

In questo paragrafo verrà considerata solo la forma primitiva, mentre la secondaria verrà descritta nel Capitolo 10, relativo alla tossicità.

L'angiosarcoma primitivo della mammella è una rara neoplasia maligna (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 in rapido accrescimento, a limiti non definiti, di colorito rossobluastro, coerentemente con la natura vascolare della lesione; sono talvolta apprezzabili noduli superficiali (23,24).

L'aspetto mammografico è aspecifico e in circa un terzo dei casi la mammografia non è risolutiva. L'ecografia documenta diffuse aree ipo-iperecogene, ipervascolarizzate, mentre la risonanza magnetica può essere utile per la definizione dimensionale (23).

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

Le sedi di metastatizzazione a distanza sono rappresentate da polmone, scheletro e fegato. Più raramente sono osservate localizzazioni secondarie alla mammella controlaterale, alla cute, al sistema nervoso centrale (22). I fattori prognostici ritenuti più importanti sono le dimensioni (> 4 cm) e il grado di differenziazione elevato della neoplasia (23,26).

L'intervento generalmente indicato è la mastectomia semplice (23), mentre la mastectomia radicale viene riservata ai casi con coinvolgimento della fascia e dei muscoli pettorali (27). La chirurgia conservativa seguita da RT potrebbe essere presa in considerazione solo per piccole lesioni G1 (23). La dissezione linfonodale o la biopsia del linfonodo sentinella possono essere considerate nelle situazioni con malattia più avanzata (28) per la maggiore tendenza alla diffusione linfonodale rispetto alle altre neoplasie mesenchimali.

Data l'alta tendenza alla recidività locale e sistemica, la RT postmastectomia e la chemioterapia adiuvante (con schemi contenenti derivati antraciclinici, ifosfamide, gemcitabina e taxani), sono suggerite da alcuni autori, particolarmente nelle situazioni ad alto rischio (malattia multifocale, chirurgia marginale, coinvolgimento della cute e della parete toracica e/o presenza di linfonodi metastatici) (23). Sono in corso di valutazione nuove molecole (29) la cui efficacia, ad oggi, non può ancora essere definita. Trattamenti individualizzati chemio-radioterapici preoperatori possono essere proposti, dopo valutazione multidisciplinare, in neoplasie ulcerate o estesamente infiltranti la parete toracica che non consentano un immediato approccio chirurgico.

6.1.3. Altri Sarcomi

La prognosi dei sarcomi mammari (liposarcomi, leiomiomasarcomi, fibrosarcomi, rhabdomyosarcomi, e altri rari istotipi) non differisce da quella di analoghe neoplasie insorte in altri distretti corporei, con sopravvivenza globale a 5 anni del 50-66%. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, varia dal 33% al 52% con riscontro della maggior parte delle ricadute entro i primi 15 mesi (1).

La dimensione della neoplasia e il grading istologico sono fattori prognostici importanti, utili anche ai fini del programma terapeutico (30).

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 (30).

La RT può migliorare il controllo locale per neoplasie voluminose, ad alto grado e per i pochi casi selezionati operati conservativamente (31). Non vi è unanime consenso sul ruolo della chemioterapia e sul suo impatto sulla sopravvivenza (1); il trattamento sistemico potrebbe essere pertanto proposto, analogamente ai casi di sarcomi riscontrati in altri distretti corporei, alle pazienti con neoplasie di dimensioni maggiori a 5 cm e/o ad alto grado (32). I farmaci ritenuti più attivi sono la doxorubicina e l'ifosfamide (1,21).

BIBLIOGRAFIA

1. Lahat G, Lev D, Garstenhaber F, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 1045-1051.
2. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma, *Int J Surgery* 2009; 7: 20-23.
3. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast* 2011; 20:199-204.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al eds. *AJCC (American Joint Committee Of Cancer) Cancer Staging Manual*. 7th Ed New York: Springer, 2010.
5. Khosravi-Shahi P Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literature. *Surg Oncol* 2011; 20: 143-148.
6. Guillot E, Couturaud B, Reyat F. et al Management of phyllodes breast tumors. *The Breast Journal* 2011; 2: 129-137.
7. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases. *Breast* 2007; 16: 27-37.
8. Petrek JA *Diseases of the breast*, 2nd ed, Edited by JR Harris, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
9. Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: Immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:77-85.
10. Kapisir I, Nasiri N, A'Hern R, et al. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:723-730.
11. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol* 2012; 65:69-76.
12. Taira N, Takabatake D, Aogi K et al. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 730-736.
13. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107:2127-2133.
14. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast. A retrospective study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2715-2721-
15. NCCN 2013: Guidelines for Breast Cancer Updated. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
16. Cheng S, Chang Y, Liu T et al. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persist. *World J Surg* 2006; 30:1414-1421.
17. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A et al. Phyllodes tumor of the breast: A case of 106 patients. *Am J Surg* 2006; 192:141-147.
18. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89:1502-1511.
19. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H et al. Phyllodes tumour of the breast *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:492-500.
20. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE et al. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2288-2294.
21. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al.. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 2007; 13:551-556
22. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR* 2008; 190:533-538.
23. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN et al. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: a comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011; 41: 163-168
24. 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
25. Hui A, Henderson M, Speakman D et al . Angiosarcoma of the breast: a difficult surgical challenge. *The Breast* 2012; 21: 584-589.
26. Luini A, Gatti G, Diaz J et al. Angiosarcoma of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105:81-85.

27. Tiwary SK, Singh MK, Prasad R, et al. Primary angiosarcoma of the breast. *Surgery* 2007; 141: 821-822.
28. Zeng W, Styblo TM, Li S, et al. Breast angiosarcoma: FDG PET findings. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 443-445.
29. Ganjoo KN. New developments in targeted therapy for soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 261-265.
30. 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.
31. Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ, et al. Primary soft tissue sarcomas of the breast: loco-regional control with postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 671-675.
32. 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.

6.2 CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE

Il carcinoma mammario maschile rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella. Il tasso di incidenza in Italia e nel mondo occidentale, stimato di circa 1 caso su 100.000, è in aumento (1): la neoplasia si osserva prevalentemente in pazienti di età media tra i 60 e i 65 anni (2). Il riscontro può essere ritardato per la rarità della patologia; spesso si tratta di forme avanzate alla diagnosi e, di conseguenza, la mortalità può essere più elevata rispetto alla patologia analoga della donna, anche se la storia naturale e i fattori prognostici non differiscono nei due sessi (3). L'etiologia è controversa e multifattoriale: alterato metabolismo ormonale con aumento del tasso estrogenico, patologie del testicolo, sindrome di Klinefelter, cirrosi epatica, obesità, assunzione esogena di estrogeni, ginecomastia, pregresso trattamento radiante su volumi toracici, esposizioni occupazionali, familiarità (4).

Il rischio di sviluppare neoplasie mammarie in portatori di mutazione del gene BRCA2 è 80-100 volte più elevato che nel resto della popolazione (5), mentre non sembra esserci correlazione con il gene BRCA1 (6).

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 (2). La neoplasia ha frequentemente recettori ormonali positivi (7).

La maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi una massa centrale, non dolente, fissa con possibile interessamento ed ulcerazione del capezzolo (8).

Le procedure diagnostiche sono le stesse utilizzate per le neoplasie femminili (9).

I dati relativi al trattamento non sono desumibili da studi randomizzati, bensì da valutazioni retrospettive, vista la rarità della patologia. Se la neoplasia è operabile, l'intervento di elezione è la mastectomia, poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroareolare, con eventuale interessamento del capezzolo, rendono difficoltosa la chirurgia conservativa. E' sempre più frequente il ricorso a mastectomia radicale modificata o semplice (10).

A giudizio clinico la valutazione di interessamento linfonodale ascellare può essere limitata alla sola biopsia del linfonodo sentinella (11,12).

La RT post-operatoria va effettuata nei rari casi sottoposti a chirurgia conservativa (13) e, dopo mastectomia, nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale (10). Le indicazioni alla RT e le tecniche di trattamento sono analoghe a quelle per la patologia femminile (14,15) (vedi Capitoli 2 e 7).

Il trattamento sistemico viene consigliato in base alla presenza di fattori di rischio (16-18) e le indicazioni sono le stesse del tumore femminile. Poiché il 90% dei tumori esprime recettori ormonali, il tamoxifene rappresenta la terapia adiuvante standard (19).

Nelle forme localmente avanzate il trattamento sistemico può precedere la chirurgia e l'irradiazione (19).

Sebbene la risposta alle terapie, stadio per stadio, sia sovrapponibile a quanto rilevato nella popolazione femminile, sono riscontrabili in letteratura dati contrastanti per ciò che concerne la sopravvivenza: secondo alcuni autori si osserva un'evoluzione meno favorevole dei tumori maschili, correlabile principalmente alla diagnosi in età più avanzata (19); viceversa secondo altri autori, malgrado una diagnosi più tardiva con forme avanzate nella popolazione maschile si registra un minor rischio di morte (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 429-430.
2. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604.

3. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, et al. Male breast cancer : a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 232-239.
4. Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr 3rd AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24:1115-1120.
5. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68:410-419.
6. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22:735-742.
7. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population based study. *Cancer* 2004; 101:51-57.
8. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 2007; 109:1471-1477
9. Marchal F, Salou M, Marchal C et al. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 972-978
10. Bratman SV, Kapp DS, Horst KC. Evolving trends in the initial locoregional management of male breast cancer. *Breast*. 2012;21:296-302
11. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 86:74-77.
12. Goyal A, Horgan K, Kissin M et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:480-483.
13. Golshan M, Rusby J, Dominguez F et al. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast* 2007; 16: 653-656.
14. Csillag C. Radiotherapy after mastectomy more common in men. *Lancet Oncol* 2005; 6:547.
15. Zabel A, Milker-Zabel S, Zuna I et al. External beam radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: patterns of failure in a single institute experience. *Tumori* 2005; 91: 151-155.
16. Fogh S, Hiesh AE, Langmead JP et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 39- 45.
17. Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer: a critical review. *Med Oncol* 2008; 25:294-298.
18. Hayes TG. Pharmacologic treatment of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2499-510
19. Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano MS et al. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 451-457.
20. 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.

6.3 CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA GIOVANE

Si considerano pazienti giovani le donne di età inferiore a 35 anni (1), nelle quali il riscontro di patologia mammaria neoplastica è un evento raro, con incidenza intorno al 2%, dato stabile negli ultimi 30 anni (2). La giovane età alla diagnosi condiziona negativamente la prognosi (3,4,5). Il frequente riscontro di grading istologico elevato, presenza di invasione vascolare, elevati valori di Ki67, positività di HER2 e la familiarità (6,7) si considerano responsabili di evoluzione sfavorevole. Tuttavia, la possibilità di attuare strategie terapeutiche innovative e più efficaci ha determinato, negli ultimi anni, una riduzione della mortalità (1).

Le donne < 35 anni non sono inserite in programmi di screening e pertanto la diagnosi di neoplasia, sia in situ che infiltrante, viene generalmente posta per il riscontro di un reperto clinico più o meno occasionale. Le indicazioni alle procedure diagnostiche, fondamentali per la corretta programmazione del trattamento locale, devono tener conto della densità del parenchima ghiandolare, che può rendere più difficoltoso lo studio con mammografia. L'ecografia è spesso dirimente mentre la RM viene riservata ai casi di più difficile interpretazione con le procedure standard (8). Le neoplasie invasive in fase iniziale sono trattate preferibilmente con chirurgia conservativa (9), nonostante il riscontro di un elevato rischio di ricaduta locale (11-15%) (10,11), per consentire la preservazione dell'integrità corporea e salvaguardare la qualità di vita. Si considera mandatorio l'ottenimento di margini di resezione chirurgica negativi (12). Per le pazienti giovani non si ritiene indicata l'irradiazione parziale (13,14) e non sono disponibili dati certi relativi a trattamenti ipofrazionati (15). In caso di mastectomia, le indicazioni alla RT non differiscono da quelle per le

pazienti di altre fasce d'età, sebbene sia opportuno considerare che i fattori biologici sfavorevoli e la giovane età possano definire l'opportunità di un trattamento radiante, anche in presenza di un numero di linfonodi ascellari positivi inferiore a 4 (16) o, secondo alcuni autori, addirittura in caso di linfonodi negativi (17).

Anche il carcinoma in situ presenta spesso, in questa fascia di età, fattori prognostici sfavorevoli (18); si rende, pertanto, necessaria una maggiore accuratezza nel candidare le pazienti al trattamento conservativo (certezza di margini negativi, piccole dimensioni, assenza di comedo-necrosi) (18). Le forme di carcinoma duttale in situ operabili conservativamente devono ricevere RT adiuvante sebbene il vantaggio offerto dall'irradiazione nel ridurre le ricadute locali sembra meno evidente nelle giovani rispetto alle pazienti di età più avanzata (19). Pur in assenza di dati da studi randomizzati relativi al carcinoma in situ, alcuni autori ritengono opportuno il sovradosaggio del letto tumorale (20,21). L'intervento di mastectomia deve essere proposto e discusso con la paziente nei casi in cui la situazione sia tale da non consentire un adeguato controllo con il solo trattamento conservativo (neoplasie estese, multifocali, con margini positivi alla re-escissione) (18).

BIBLIOGRAFIA

1. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 26-34.
2. Bollet MA, Kirova YM, Fourquet A, et al. Prognostic factors for local recurrence following breast-conserving treatment in young women. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10:1215-1227.
3. Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:1974-1981.
4. Livi L, Meattini I, Saieva C, et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 639-645.
5. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009 11;4: e7695
6. Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 2011; 29:e18-20.
7. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1193-1203.
8. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3355-3377.
9. Hartmann S, Reimer T, Gerber B. Management of early invasive breast cancer in very young women (<35 years). *Clin Breast Cancer* 2011; 11:196-203.
10. Miles RC, Gullerud RE, Lohse CM, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1153-1159.
11. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, et al. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast-conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 724-731.
12. Smith DB, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001.
13. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273
14. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1-9.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-1747.
16. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79:91-102.
17. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T et al. Breast cancer in very young women *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:1030-1037.

18. Tunon-de-Lara C, Lemanski C, Cohen-Solal-Le-Nir C. et al Ductal carcinoma in situ of the breast in younger women: a subgroup of patients at high risk *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:1165-1171.
19. 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
20. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-656.
21. Meattini I, Livi L, Franceschini D, Saieva C 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.

6.4 CARCINOMA MAMMARIO E GRAVIDANZA

6.4.1 Carcinoma mammario insorto durante la gravidanza

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. Si ritiene necessaria un'adeguata attività di counselling per sostenere la paziente in quella che sarà la sua decisione.

Per le tossicità attese dai diversi trattamenti non è sempre possibile ottenere il massimo beneficio per la paziente ed il minimo danno per il feto; solo una stretta collaborazione multidisciplinare e un'attenta valutazione di tutte le opzioni terapeutiche sono in grado di assicurare una strategia ottimale di trattamento per la madre senza compromettere la salute del nascituro (1).

Il carcinoma mammario rappresenta la seconda neoplasia in ordine di frequenza durante la gravidanza dopo il tumore della cervice uterina, con un'incidenza stimata di 1/3000 e 1/10000 gravidanze (1,2) ed è responsabile di 1/3 delle morti materne durante la gestazione. L'insorgenza del carcinoma mammario durante la gravidanza non è associata a specifici fattori di rischio; i fattori genetici e ambientali sembrano essere simili a quelli della popolazione generale (3). La neoplasia si presenta come un nodulo non dolente che può essere sottostimato per i fisiologici cambiamenti ai quali va incontro il parenchima (ipertrofia e congestione) e ciò può portare ad un ritardo nella diagnosi (3). Generalmente la malattia si presenta in fase avanzata e con caratteristiche biologiche di elevata aggressività (grading elevato, negatività recettoriale, HER2 positività nel 30% circa dei casi) (4) ed è associata a un elevato rischio di metastatizzazione e a una cattiva prognosi (3).

Non sono disponibili dati univoci in merito agli esami diagnostici e alle terapie più adeguate.

L'ecografia, per la sua alta sensibilità e specificità, specie nelle pazienti più giovani, è l'esame standard da utilizzare nelle gravide con sospetta neoplasia mammaria. La mammografia può essere eseguita, ad integrazione, in caso di sospetta multifocalità, utilizzando un'adeguata schermatura addominale con riduzione della dose assorbita da parte del feto a circa 0.004 Gy, considerata ancora una dose di relativa sicurezza (3,5). Cambiamenti fisiologici della ghiandola mammaria durante la gravidanza possono aumentare il numero di falsi negativi. La risonanza magnetica, la cui superiorità diagnostica non è stata dimostrata, dovrà essere eseguita nel primo trimestre solo in caso di assoluta necessità, in quanto il gadolinio è in grado di oltrepassare la barriera placentare con conseguente potenziale tossicità fetale (1,5). Ai fini diagnostici è preferibile effettuare una core biopsy piuttosto che una agoaspirato, per la possibilità di ottenere una caratterizzazione biopatologica della neoplasia. L'agoaspirato dovrebbe essere considerato per la diagnosi di malattia a livello linfonodale, se gli esami strumentali evidenziano adenomegalie sospette. Esami di stadiazione vengono richiesti in base alla estensione di malattia e al sospetto di malattia metastatica. Sono indicati l'ecografia addominale e la radiografia del torace che può essere effettuata anche nel primo trimestre perché, se correttamente eseguita, espone il feto ad una dose di 0.0001 Gy (1,3,5). La tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e la scintigrafia ossea, dovrebbero essere eseguite dal secondo trimestre in poi.

Il trattamento proposto può variare in base all'aggressività del tumore e al rischio accettato per la madre e per il nascituro. Dalle esperienze della letteratura si evince che, a parte qualche limitazione, in generale chirurgia e chemioterapia possono essere effettuate anche durante la gravidanza, mentre la terapia ormonale, quella a base di anticorpi monoclonali e la RT devono essere somministrate dopo il parto (1,2,6,7). Per quanto riguarda la RT, 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 (4,8,9,10). Queste dosi sono pericolose per il feto, anche nel terzo trimestre; l'uso di adeguate schermature può ridurre la dose di circa il 50%, ma

i valori raggiunti sono ancora considerati a rischio.

Nel primo trimestre, la mastectomia con dissezione ascellare costituisce tradizionalmente il trattamento di scelta anche negli stadi iniziali di malattia, perché spesso non è necessaria una RT complementare. Qualora dopo chirurgia demolitiva sia indicato un trattamento radiante (vedi Capitolo 2), questo va effettuato dopo il parto (7,8,9). Nel secondo o terzo trimestre può essere proposta la chirurgia conservativa seguita da RT sull'intera ghiandola mammaria, da effettuarsi dopo il parto, che può essere eventualmente anticipato non appena vi siano idonee condizioni di maturazione respiratoria per il bambino (8,9).

La biopsia del linfonodo sentinella identificato mediante l'inoculazione di radioisotopo sembra, nonostante i pochi dati di letteratura, essere attuabile in considerazione della bassa dose al feto, tale da non aumentare significativamente il rischio di morte prenatale, malformazioni o deficit mentali. (3,7,10,11).

E' controverso l'influenza dell'interruzione della gravidanza sulla prognosi (12).

6.4.2 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 (13). La gravidanza non sembra influenzare negativamente la prognosi della pregressa neoplasia mammaria (7,13). Sebbene non sia noto il tempo ottimale, si consiglia di dilazionare il concepimento fino ad almeno due anni dal termine dei trattamenti eseguiti, in particolare in donne ad alto rischio di recidiva in quanto si considera che il maggior rischio di ricaduta si riscontri entro tale limite (14). Inoltre, quando in atto una terapia ormonale adiuvante, se ne raccomanda il completamento con conseguente posticipo del concepimento.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Amparo R.S., Sanchez Martinez M.C. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 55-58
2. 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.
3. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Malignancies in Pregnancy 2, Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012; 379: 570-579.
4. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138:91-98.
5. Amat F, Deckers S, Van Calsteren K et al. Breast cancer in pregnancy: recommendationsof an international consensus meeting *Europ J Cancer* 2010; 46: 3158-3168.
6. Rovera F, Frattini F, Coglitore A et al. Breast Cancer in Pregnancy. *The Breast Journal* 2010 suppl I: S22-S25.
7. NCCN 2013 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
8. Martin D.D.. Review of Radiation Therapy in the Pregnant Cancer Patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2011; 54:591-601.
9. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2011; 54:546-555.
10. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10:492-495.
11. Gentilini O, Masullo M, Rotmensch N, et al Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 232-236.
12. Azim HA Jr, Botteri E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol* 2012; 51: 653-661.
13. Ives A, Saunders C, Bulsara M et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334:194.
14. Hickey M, Peate M, Saunders CM et al. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009;15:323-339.

7. RADIOTERAPIA

Per la stesura di questo capitolo ci si è riferiti alle indicazioni ed alla nomenclatura dei documenti ICRU 29, 50, 62 e 83 (1-4).

7.1 DEFINIZIONI E GLOSSARIO

Gross Tumor Volume (GTV): è la malattia macroscopicamente evidenziabile, riferibile al tumore primario (GTV primario) e alle stazioni linfonodali sede di metastasi (GTV nodal) o ad altre metastasi (GTV M).

Clinical Target Volume (CTV): è il tessuto che comprende il GTV e la malattia subclinica. GTV e CTV sono concetti clinici.

Internal Margin (IM): è il margine da aggiungere al CTV per compensare i movimenti fisiologici e le modificazioni in dimensioni, forma e posizione del CTV durante la terapia.

Set-up Margin (SM): è il margine da considerare per compensare le incertezze relative al posizionamento.

Planning Target Volume (PTV): è il volume che si ottiene aggiungendo al CTV un margine che deve includere internal margin e set-up margin.

Organi a Rischio (OR): sono i tessuti normali la cui sensibilità alle radiazioni può influenzare la pianificazione del trattamento e/o la dose prescritta.

Organi di interesse (OI): non rappresentano organi a rischio prioritari, ma la loro contornazione può essere utile in particolari condizioni, soprattutto nei casi in cui sussistano importanti comorbidità e/o nei casi di re irradiazione. Per alcuni di questi, al momento, non esistono constraints di dose a cui fare riferimento.

Volumes of Interest (VOI): sono i volumi che devono essere contornati, siano essi i target tumorali (GTV,CTV) o gli OR.

Punto ICRU: è il punto di riferimento a cui viene generalmente prescritta e normalizzata la dose (2).

Dose-volume histogram (DVH): è il grafico che mette in relazione il volume di una determinata struttura (PTV, CTV, OR) con la dose da questa assorbita. Può essere espresso in forma cumulativa o differenziale.

Digitally reconstructed radiography (DRR): immagine radiografica ricostruita mediante calcolatore dedicato dai dati TC di simulazione. Può essere confrontata con la radiografia di simulazione e con le immagini portal per una verifica geometrica del trattamento radiante.

Treatment planning system (TPS): sistema computerizzato di elaborazione e studio del piano di cura radioterapico.

Beam's eye view (BEV): rappresentazione grafica di un piano perpendicolare all'asse centrale del fascio, secondo la prospettiva di un osservatore puntiforme virtuale posto nella sorgente di radiazioni.

TC: Tomografia Computerizzata.

IMRT: Intensity Modulated Radio Therapy.

IGRT: Image Guided Radio Therapy.

PBI: Partial Breast Irradiation.

DSP: Distanza Sorgente Pelle.

7.2 INDICAZIONI AL TRATTAMENTO RADIANTE, VOLUMI DI INTERESSE E VALUTAZIONE DELLA DOSE AGLI ORGANI A RISCHIO E DI INTERESSE

7.2.1 Indicazioni al trattamento radiante

Per le indicazioni al trattamento radioterapico dei diversi volumi (mammella in toto, parete-toracica e stazioni linfonodali) si rimanda al Capitolo 2.



7.2.2 Volumi di Interesse

-trattamento mammella in toto

Il CTV è costituito dall'intera mammella (vedi Appendice) (4-15).

Gli OR sono rappresentati da:

- polmone omolaterale
- mammella controlaterale
- cuore, nel caso di irradiazione della mammella sinistra.

-trattamento del letto operatorio

Il CTV è costituito dal letto operatorio identificato su scansioni TC di simulazione (11). La valutazione della mammografia preoperatoria, le informazioni anamnestiche riferite dalla paziente, la palpazione della sede di intervento, la descrizione della tecnica chirurgica impiegata e la cicatrice possono essere di ausilio nella sua definizione. Per meglio definire il volume sarebbe opportuno il posizionamento di clips (almeno 3, anche se il numero ideale è 6), per tutte le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, soprattutto qualora siano previsti interventi di oncoplastica, come da linee guida chirurgiche (16-24).

-trattamento della parete toracica

Il CTV è costituito dalla parete toracica (vedi Appendice) (25-26)

Gli OR sono quelli sopra citati per la mammella.

-trattamento dei drenaggi linfonodali

Il CTV, per i diversi distretti, è definito secondo quanto riportato in Appendice (5;14;25-27;28-32).

Gli OR andranno contornati a giudizio del clinico e si differenziano a seconda dei volumi di irradiazione:

- nel trattamento dei linfonodi sovraclaveari: articolazione scapolo-omerale, midollo spinale, tiroide, laringe, faringe, polmone. Il plesso brachiale, pur essendo un organo dose-limitante, non può essere risparmiato per la sua localizzazione.
- nel trattamento dei linfonodi ascellari: coste, polmone omolaterale, articolazione scapolo-omerale
- nel trattamento dei linfonodi mammari interni: mammella controlaterale, polmoni e, nelle pazienti irradiate a sinistra, il cuore.

7.2.3 Valutazione della dose agli organi a rischio e di interesse

La valutazione della dose agli organi critici deve prevedere l'utilizzazione dei DVH, con particolare attenzione alle dosi massima e media.

Dalla letteratura più recente si estrapolano le seguenti indicazioni :

- Polmone omolaterale V20: la percentuale di volume di polmone omolaterale che riceve più di 20 Gy (V20) deve essere inferiore al 30% (28-32). Nell'irradiazione di un volume limitato al corpo mammario è auspicabile una V20 inferiore al 15%, ma è comunque accettabile un valore inferiore al 20 % (38).
- Cuore: non vi sono linee guida condivise nei constraints al cuore (34-38). Secondo il protocollo RTOG 0413, nel caso di irradiazione della mammella destra, meno del 5% del volume cardiaco dovrebbe ricevere il 5% della dose prescritta. Nell'irradiazione della mammella sinistra il volume del cuore che riceve più del 5% della dose prescritta dovrebbe essere inferiore al 40% (44).
- Tiroide: l'ipotiroidismo è una complicanza che insorge in circa il 5-10% delle pazienti trattate per carcinoma mammario con radioterapia. Nei volumi di trattamento estesi ai drenaggi linfonodali è quindi consigliabile considerare la tiroide un organo a rischio, ottimizzando la distribuzione di dose e monitorando eventualmente i valori di TSH (45-47).

7.3 PIANIFICAZIONE ED ESECUZIONE DEL TRATTAMENTO

Le procedure di preparazione del trattamento devono essere attuate a esiti chirurgici stabilizzati.

Il livello convenzionale standard prevede come ottimale:

- set up con sistema di posizionamento/immobilizzazione
- definizione dei volumi con sezioni TC acquisite a comprendere interamente il CTV e gli OR

- espansione dei CTV per ottenere i PTV
- piano dosimetrico con indicazione della dose minima e massima al PTV, della dose massima agli OR e impiego di DVH per PTV e OR. Trattamenti più complessi che includono IMRT, VMAT, tomoterapia sono proponibili in situazioni particolari, pur non potendo essere considerati uno standard, in questo caso può essere utile far riferimento all'ICRU 83 per gli standard di prescrizione (4; 48-53).

7.3.1 Set-up

Si raccomanda di posizionare la paziente in modo confortevole e in decubito facilmente riproducibile, generalmente supina, utilizzando sistemi di posizionamento/immobilizzazione che consentano una adeguata personalizzazione del set-up e una buona riproducibilità del trattamento.

Nelle pazienti con mammelle voluminose e/o pendule, per compensare l'aumentata dislocazione laterale della mammella e l'accentuazione della piega inframammaria, sono possibili set-up alternativi quali il decubito laterale o prono (54-47). Ciò permetterebbe inoltre di ridurre considerevolmente il movimento della mammella associato alla respirazione, limitando l'escursione della parete toracica e facilitando un maggior risparmio del volume polmonare e cardiaco nel caso di mammella sinistra (58-63). Pianificazioni e trattamenti 4D sono ancora in fase di studio e valutazione (67-70). Definito il set-up sono necessari, per la riproducibilità del trattamento, reperi esterni (tatuaggi cutanei e/o reperi sul sistema di immobilizzazione) che facilitino il riposizionamento e l'allineamento mediante laser. Per la pianificazione del boost è consigliabile mantenere la posizione adottata per l'irradiazione della mammella in toto.

Si raccomanda di registrare e di documentare ogni dettaglio sul posizionamento della paziente ricorrendo eventualmente a disegni o, preferibilmente, a fotografie.

7.3.2 Individuazione dei volumi di interesse

L'individuazione dei volumi viene effettuata direttamente su scansioni TC eseguita in posizione di trattamento al fine di ottenere una ottimale acquisizione dei dati anatomici. Le scansioni TC devono comprendere interamente il CTV e gli OR con adeguati margini cranio-caudali. La TC, acquisita con passo non superiore a 1 cm e con continuità, consente di ottimizzare sia lo studio geometrico sia quello dosimetrico/volumetrico, nonché la risoluzione spaziale delle DRR.

Una più agevole individuazione del CTV, secondo le indicazioni riportate in Appendice 1, può essere ottenuta evidenziando con sottili reperi radiopachi i margini del parenchima mammario, definiti palpatoriamente.

I dati relativi alle scansioni TC acquisite devono essere in formato adeguato per poter essere trasferiti correttamente al TPS.

7.3.3 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e registrazione della dose, calcolo delle Unità Monitor

Si raccomandano tecniche di trattamento con studio dosimetrico 3D-CRT con impiego di 2 o più fasci tangenziali di fotoni ad alta energia con stime di dose previsionale valutate su TPS.

Nella pianificazione del trattamento la distribuzione di dose a PTV e OR viene ottimizzata modificando la geometria di irradiazione, il numero e il peso dei campi, le energie dei fasci, utilizzando filtri compensatori e opportune schermature in base all'anatomia della paziente. La distribuzione di dose può essere inoltre ottimizzata, ove necessario, con metodiche "field in field". Di norma si raccomanda l'uso di fotoni di energia 4-6 MV. Per fasci con energia > 6 MV si deve attentamente considerare che il tessuto mammario sottocutaneo non sia sottodosato.

Metodiche di categoria più complessa che prevedono IMRT statica o rotazionale richiedono valutazioni dosimetriche con specifici algoritmi di calcolo che possono prevedere anche TPS dedicati (68-69,71-75).

Indipendentemente dalla tecnica utilizzata e dalla qualità del fascio di radiazioni adottato, la dose deve essere prescritta e registrata secondo i criteri ICRU (1-4). La dose massima e quella minima calcolate all'interno del PTV dovrebbero essere comprese nell'intervallo raccomandato dall'ICRU (-5%/+7% come near min e near max); entrambe le dosi devono essere registrate e riportate.

La prescrizione della dose deve essere registrata nella cartella di trattamento, datata e firmata dal radioterapista oncologo. I valori di dose e i frazionamenti utilizzabili sono indicati nel Capitolo 2.

Dovrebbe essere prodotta la stampa della distribuzione di dose almeno all'isocentro nei piani assiali, sagittali e coronali con rispettivo DVH.



Il piano dosimetrico di trattamento deve essere datato e firmato congiuntamente dal radioterapista oncologo e dal fisico specialista per le rispettive competenze.

Si raccomanda di riportare accuratamente sulla scheda di trattamento tutti i parametri individuati nel corso della procedura di pianificazione.

Ogni campo di irradiazione deve essere documentato radiograficamente. Per tecniche isocentriche sono richieste immagini ortogonali che documentino l'isocentro.

Si raccomanda la verifica dei dati trasferiti dal TPS all'unità di terapia da parte di un operatore indipendente.

7.3.4 Esecuzione e verifica del trattamento radiante

L'allineamento della paziente e la centratura dei campi di irradiazione devono essere effettuati rispettando tutti i parametri indicati nelle fasi precedenti e riportati nella cartella di trattamento. È necessario ricorrere all'ausilio di laser, di tatuaggi, di reperi esterni e alla verifica della proiezione luminosa dei campi.

Per tecniche isocentriche devono essere acquisite immagini portali ortogonali che documentino la corrispondenza tra gli isocentri delle immagini di pianificazione e di trattamento. Per ogni paziente dovrebbero essere acquisite periodiche immagini portali di ogni campo, mediante portal film di verifica o dispositivi elettronici per immagini portali. Eventuali deviazioni osservate tra l'immagine portale e la corrispondente immagine di riferimento devono attivare azioni pre-determinate secondo protocolli interni di assicurazione di qualità. In aggiunta all'analisi delle immagini portali periodiche si suggerisce una verifica quotidiana della misura della DSP allo scopo di rilevare eventuali modifiche morfologiche della mammella, che potrebbero comportare inaccurately nella dose erogata rispetto a quella prescritta. Metodiche di irradiazione più complesse che prevedono IMRT richiedono modalità specifiche di IGRT per il controllo dell'isocentro e delle geometrie di irraggiamento (4,76-86). Potrebbe essere considerata una valutazione dosimetrica in vivo in uno o più punti, almeno una volta per ogni paziente.

7.4 PROBLEMATICHE RELATIVE A SPECIFICI VOLUMI DI IRRADIAZIONE

7.4.1 Sovradosaggio al letto operatorio

7.4.1.1 Tecnica di irradiazione ed elaborazione del piano di trattamento

Le tecniche di simulazione e di elaborazione del piano di cura variano sensibilmente in base alla tipologia del trattamento e all'accuratezza della sua pianificazione. Il sovradosaggio del letto operatorio può essere effettuato con un fascio diretto di elettroni, con fotoni o mediante brachiterapia o RT intraoperatoria (IORT). I dati attualmente disponibili in letteratura indicano che non vi sono differenze sostanziali in termini di controllo locale, di sopravvivenza libera da malattia e di morbilità in funzione del tipo di radiazioni utilizzate per la somministrazione del sovradosaggio (87-95)

A) Fasci di elettroni di alta energia

Il trattamento dovrebbe essere eseguito in modo da rendere l'asse del fascio perpendicolare alla superficie cutanea. L'energia degli elettroni (generalmente compresa tra 6 e 15 MeV) e le dimensioni del campo devono essere tali da racchiudere il PTV entro l'isodose dell'80% (1) e preferibilmente entro il 90%-95% della dose prescritta (92,96).

È preferibile che la distribuzione della dose sia calcolata su scansioni TC con TPS dedicati. È auspicabile che siano prescritte, registrate e riportate, secondo le raccomandazioni ICRU 29 (1), la dose minima e massima al PTV e agli OR nelle sezioni acquisite, la distribuzione di dose sull'intero volume e la valutazione di DVH.

La centratura del campo d'irradiazione potrebbe essere effettuata anche verificandone la proiezione luminosa e utilizzando segni o tatuaggi sulla cute della paziente, rispettando tutti i parametri prescritti e riportati nella cartella di trattamento.

B) Fasci di fotoni

In molte circostanze la sede e l'estensione del letto tumorale sono tali da rendere preferibile l'uso di fotoni di alta energia (81). La dose viene prescritta secondo le raccomandazioni ICRU 50 e 62 (2,3) e il trattamento dovrebbe essere somministrato generalmente utilizzando tecniche multiportali.

Ciascun campo di irradiazione deve essere documentato radiograficamente tramite DRR.

C) Brachiterapia e IORT

La brachiterapia e la IORT sono modalità di trattamento utilizzate sia per il sovradosaggio selettivo del letto tumorale, sia come unico trattamento radioterapico (PBI). Si rimanda, per le specifiche tecniche, al Capitolo 8; di seguito alcuni cenni relativi al sovradosaggio del letto tumorale.

La IORT permette l'erogazione della dose durante l'intervento chirurgico subito dopo l'exeresi, direttamente sull'area anatomica che conteneva la neoplasia (93-94,98). A tal fine possono essere utilizzati fotoni a bassa energia o elettroni. Mancano dati certi, derivati da studi clinici controllati, sull'equivalenza tra boost erogato al termine della RT esterna e boost anticipato erogato con IORT. Esistono tuttavia evidenze cliniche di buoni risultati sia in termini di controllo locale che di cosmesi con una sostanziale equivalenza in termini di tossicità acuta e tardiva (95). La dose impiegata nel sovradosaggio del letto operatorio è 10-12 Gy e viene prescritta all'isodose del 90%-100%. Non ci sono indicazioni ben definite sull'intervallo di tempo che deve intercorrere tra boost anticipato e RT esterna. L'inizio del trattamento a fasci esterni, una volta avvenuta la riparazione della ferita chirurgica, varia in letteratura tra 2-4 settimane fino a 14 settimane dopo il boost intraoperatorio.

La brachiterapia viene eseguita con tecniche a basso (LDR: 0,40 - 0,60 Gy/h) oppure ad alto dose rate (HDR). Mentre nel primo caso la dose boost varia fra i 10 ed i 20 Gy e viene erogata in varie ore secondo la dose prescritta, nel secondo la dose è generalmente contenuta in 2-3 frazioni con valori compresi tra 4 e 5 Gy (99-102).

7.4.2 Trattamento della parete toracica

La parete toracica può essere irradiata con uno o più campi di elettroni o con campi tangenziali di fotoni da 4-6 MV. La dose deve essere prescritta e registrata secondo i criteri ICRU (1-4). Un bolus sulla parete toracica può essere impiegato per evitare sottodosaggi alla cute (103-108). Poiché i dati di letteratura riportano ampie variazioni relativamente al suo impiego e alla durata di utilizzo (intero trattamento, parte del trattamento), è difficile dare delle indicazioni precise.

Esecuzione e verifica del trattamento radiante: vedi paragrafo 7.3.

Trattamenti più complessi che includono IMRT, VMAT, tomoterapia sono proponibili in situazioni particolari, pur non potendo essere considerati uno standard (27,109).

7.4.3 Trattamento delle stazioni linfonodali

Linfonodi sovra/infraclaveari, linfonodi ascellari, linfonodi mammari interni

L'indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali è descritta nel Capitolo 2. Per i volumi, fare riferimento all'appendice 1.

Linfonodi sovra/infraclaveari/ascellari

Per trattamenti 3DCRT, IMRT o VMAT la scelta delle geometrie, energie e pesi dei fasci è condizionata dalla morfologia del PTV, dalla conseguente distribuzione di dose e dalla necessità di risparmio degli OR (49-52,111-114). Nei casi in cui si ricorra a un trattamento 2D la dose dovrebbe essere calcolata in base alla dimensione della paziente considerando standard, per la prescrizione di dose, la profondità di 3 cm (punto ICRU). L'esclusione delle strutture della linea mediana può essere ottenuta tramite adeguata rotazione del gantry (110) o utilizzando un emicampo mediale, annullando così la divergenza del fascio.

Linfonodi mammari interni

Per trattamenti 3DCRT, IMRT o VMAT la scelta delle geometrie, energie e pesi dei fasci è condizionata dalla morfologia del PTV, dalla conseguente distribuzione di dose e dalla necessità di risparmio degli OR (112-114).

La regione mammaria interna può essere irradiata con un trattamento 2D, un campo diretto di fotoni da 4-6 MV, separato o in continuità con quello sopraclaveare; può essere compresa nei campi tangenziali utilizzati per trattare la mammella o la parete toracica, se la conformazione della paziente consente un'adeguata distribuzione di dose (115-116). Per ottimizzare la dose somministrata al miocardio e alle strutture toraco-mediastiniche, una percentuale anche significativa della dose potrebbe essere erogata con elettroni di energia adeguata (107,111-114).



Raccomandazioni relative alla giunzione dei campi di trattamento

L'eventuale giustapposizione dei campi di trattamento deve essere adeguatamente valutata mediante considerazioni geometriche (tecnica 2D) e dosimetriche (tecniche 3DCRT, IMRT o VMAT), al fine di ridurre le aree o i volumi di sovra-sottodosaggio. L'impiego degli emicampi nelle tecniche 2D è raccomandato per annullare i problemi legati alla divergenza dei fasci.

Qualora venissero utilizzati trattamenti 2D si rimanda alle precedenti linee guida AIRO "La Radioterapia dei Tumori della Mammella" del 2009 (117).

BIBLIOGRAFIA

1. ICRU 29 (1978) International Commission on Radiation Units and Measurements, Dose Specification for Reporting External Beam Therapy with Photons and Electrons, ICRU Reports 29 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
2. ICRU 50 (1993) International Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
3. ICRU 62 (1999) International Commission on Radiation Units and Measurements Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam therapy (Supplement to ICRU Report 50) (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
4. ICRU 83 (2010) International Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland).
5. Krasin M, McCall A, King S, et al. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47: 327-333.
6. 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.
7. Bartelink H, Garavaglia G, Johansson KA, et al. Quality Assurance in conservative treatment of early breast cancer. Report on a Consensus Meeting of the EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups and EUSOMA (European Society of Mastology). *Radiother Oncol* 1991; 22:323-326.
8. White J, Tai A et al: Breast cancer atlas for radiation therapy planning: Consensus definitions in RTOG. Available at: http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket_vzJFhPaBipE%3d&tabid_236. Accessed 7 September 2011.
9. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, et al: Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:1366-1372.
10. Struikmans H, Wárlám-Rodenhuis C, Stam T, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 2005; 76:293-289.
11. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 944-951.
12. Van Mourik AM, Elkhuisen PH, Minkema D, et al: Multi-institutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 2010;94:286-291.
13. Reed VK, Woodward WA, Zhang L, et al. Automatic segmentation of whole breast using atlas approach and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:1493-1500.
14. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004;71:287-295.
15. Kiricuta IC, Götz U, Schwab F et al. Target volume definition and target conformal irradiation technique for breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39: 429-436.
16. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lefranc JP, et al. Breast-conserving surgery and irradiation for early breast cancer: value of surgical clips in the surgical cavity. *Cancer Radiother* 2001; 5:255-261.
17. Benda RK, Yasuda G, Sethi A et al. Breast boost: are we missing the target? *Cancer* 2002; 97:905-909.

18. Kovner F, Agay R, Merimsky O, et al. Clips and scar as the guidelines for breast radiation boost after lumpectomy. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:483-486.
19. Krawczyk JJ and Engel B. The importance of surgical clips for adequate tangential beam planning in breast conserving surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:347-350.
20. Hunter MA, McFall TA and Hehr KA. Breast-conserving surgery for primary breast cancer: necessity for surgical clips to define the tumor bed for radiation planning. *Radiology* 1996; 200:281-282.
21. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P et al. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:579-584.
22. Machtay M, Lanciano R, Hoffman J, et al. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:43-48.
23. Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35 Suppl 1:1-22.
24. Pezner RD, Tan MC, Clancy SL, et al. Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery: localization of the tumor bed for the local boost. *Am J Clin Oncol* 2012; doi: 10.1097 / COC.0b013e318256efba.
25. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, et al. Supra- and infraclavicular lymph node irradiation in breast cancer patients: state of the art. *Cancer Radiother* 2012;16:237-242; quiz 243.
26. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:163-168.
27. Kirova YM, Castro Pena P, Dendale R, et al: A Simplified rules for everyday delineation of lymph node areas for breast cancer radiotherapy. *Br J Radiol* 2010;83:683-686.
28. Kirikuta IC. Target volume selection and delineation in breast cancer conformal radiotherapy. In Gregoire V, Scalliet P, Ang KK Editors "Clinical Target Volumes in conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy. A Clinical Guide to Cancer Treatment" Springer 2004:121-143
29. Garg AK, Fria EK, Sun T-L et al. Effects of variable placement of superior tangential/supraclavicular match line on dosimetric coverage of level III axilla/axillary apex in patients treated with breast and supraclavicular radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:370-374.
30. Mansur DB, El-Naga I, Kong F, et al. Localization of internal mammary lymph nodes by CT simulation: implications for breast radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 2004 ; 73:355-357.
31. 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* 2001; 221: 333-339.
32. Kirova YM, Servois V, Campana F, et al: CT-scan based localization of the internal mammary chain and supra clavicular nodes for breast cancer radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 2006; 79:310-315.
33. Blom-Goldman U, Svane G, Wennber B, et al. Quantitative assessment of lung density changes after 3-D radiotherapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 187-193.
34. Teh AYM, Park EJH, Shen L, et al. Three-dimensional volumetric analysis of irradiated lung with adjuvant breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1309-1315.
35. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:137-143.
36. Hurkmans CW, Cho BCJ, Damen E, et al. Reduction of cardiac and lung compliaction probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 2002; 62:163-171.
37. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM, et al: The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl):S155-S160.
38. <http://www.rtog.org/members/protocols/1005/1005.pdf>.
39. Senkus-Konefka E, Jassem J. Cardiovascular effects of breast cancer radiotherapy. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:578-593.
40. Andratschke N, Maurer J, Molls M, et al. Late radiation induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanism and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011; 100: 160-166.
41. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al: Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl):S77-S85.
42. Aznar MC, Korreman SS, Pedersen AN, et al: Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *Br J Radiol* 2011; 84:743-746.

43. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012; 103:133-142.
44. <http://www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf>.
45. Smith GL, Smith BD, Giordano SH, Shih YC, Woodward WA, Strom EA, Perkins GH, Tereffe W, Yu TK, Buchholz TA. Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer*. 2008;112:1371-1379.
46. Cutuli B, Quentin P, Rodier JF, et al. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57:103-105.
47. Cella L, Conson M, Caterino M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1802-1808.
48. Gruppo di Studio Istituto Superiore di Sanità. "Assicurazione di qualità in radioterapia". Rapporto ISTISAN 02/20, 2002.
49. Teh BS, Lu HH, Sobremonte S, et al. The potential use of intensity modulated radiotherapy (IMRT) in women with pectus excavatum desiring breast-conserving therapy. *Breast J* 2001; 7:233-239.
50. Fogliata A, Clivio A, Nicolini G, et al. A treatment planning study using non-coplanar static fields and coplanar arcs for whole breast radiotherapy of patients with concave geometry. *Radiother Oncol* 2007; 85: 346-354.
51. Van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, et al. Dosimetric consequences of the shift towards computed tomography guided target definition and planning for breast conserving radiotherapy. *Radiat Oncol* 2008; 3:6.
52. Fournier-Bidoz N, Kirova Y, Campana F, et al: Technique alternatives for breast radiation oncology: conventional radiation therapy to tomotherapy. *J Med Phys* 2009; 34:149-152.
53. Chiu CS, Hong L, Hunt M, et al. A simplified intensity modulated radiation therapy technique for the breast. *Med Phys* 2002; 29:522-529.
54. Cross MA, Elson HR, Aron BS. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:199-203.
55. Fourquet A, Campana F, Rosenwald JC, et al. Breast irradiation in the lateral decubitus position: technique of the Institut Curie. *Radiother Oncol* 1991; 22:261-265.
56. Campana F, Kirova YM, Rosenwald JC, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1348-1354.
57. Grann A, McCormick B, Chabner ES, et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:319-325.
58. Stegman LD, Beal KP, Hunt MA, et al. Long term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:73-81.
59. Griem KL, Fetherston P, Kuznetsova M, et al. Three-dimensional photon dosimetry a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:891-899.
60. Thomas E, Merchant TE, McCormick B. Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:197-203.
61. Buijsen J, Jager JJ, Bovendeerd J, et al. Prone breast irradiation for pendulous breast. *Radiother Oncol* 2007; 82:337-340.
62. Mahe MA, Classe JM, Dravet F, et al: Preliminary results for prone-position breast irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:156-160.
63. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, et al. Phase I-II trial of prone accelerated IMRT to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol* 2007; 25:2236-2242.
64. Junzo P, Chino JP, Marks B. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:916-920.
65. Alonso-Basanta M, Ko J, Babcock M, et al. Coverage of axillary lymph nodes in supine vs. prone breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:745-751.
66. Mason N, Macfarlane D, Guidi R, et al. A prone technique for treatment of the breast, supraclavicular and axillary nodes. 2012;56:362-367.
67. McKinnon R, Christie D, Peres H, et al. The prone technique for breast irradiation – is it ready for clinical trials? *Breast* 2009; 18:30-34.
68. Evans PM. Anatomical imaging for radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008; 53:151-191.
69. Banci Buonamici F, De Angelis C, Iotti C, et al. Indicazioni per l'Assicurazione di Qualità nella radioterapia ad intensità modulata. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/12).

70. Kirby AM, Evans PM, Donovan EM, et al. Prone versus supine positioning for whole and partial-breast radiotherapy: a comparison on non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010; 96:178-184.
71. Lee LJ, Harris JR. Innovations in radiation therapy (RT) for breast cancer. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): S103-S111.
72. Riou O, Fenoglio P, Lemanski C, et al. Intensity modulated radiotherapy for breast cancer. *Cancer Radiother* 2012;16:479-484.
73. Dayes I, Rumble RB, Bowen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Clinical Oncol* 2012; 24: 488-498.
74. Del Turco, Ponti A, Bick U, et al: Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer* 2010; 46:2344-2356.
75. Poortmans P, Aznar M, Bartelink H. Quality indicators for breast cancer: revisiting historical evidence in the context of technology changes. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:29-39.
76. Djajaputra D, Li S. Real-time 3D surface-image-guided beam setup in radiotherapy of breast cancer. *Med Phys* 2005; 32:65-75.
77. Kim LH, Wong J, Yan D. On-line localization of the lumpectomy cavity using surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1305-1309.
78. Michalski A, Atyeo J, Cox J, Rinks M. Inter- and intra-fraction motion during radiation therapy to the whole breast in the supine position: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56:499-509.
79. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3D-CRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol* 2011; 100:241-246.
80. Smith W, Menon G, Wolfe N, et al: IMRT for the breast: a comparison of tangential planning techniques. *Phys Med Biol* 2010; 55:1231-1241.
81. Van Mourik A, van Kranen S, den Hollander S, et al. Effects of setup errors and shape changes on breast radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2011; 79:1557-1564.
82. Chadha M, Young A, Geraghty C, et al. Image guidance using 3D-ultrasound (3D-US) for daily positioning of lumpectomy cavity for boost irradiation. *Radiat Oncol* 2011; 6:45.
83. Lawson JD, Fox T, Elder E, et al. Early clinical experience with kilovoltage image-guided radiation therapy for interfraction motion management. *Med Dosim.* 2008;33:268-274.
84. Topolnjak R, Borst GR, Nijkamp J, et al. Image-guided radiotherapy for left-sided breast cancer patients: geometrical uncertainty of the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82:e647-55.
85. Topolnjak R, Sonke JJ, Nijkamp J, et al. Breast patient setup error assessment: comparison of electronic portal image devices and cone-beam computed tomography matching results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1235-1243.
86. Tzikas A, Komisopoulos G, Ferreira BC, et al. Radiobiological evaluation of breast cancer radiotherapy accounting for the effects of patient positioning and breathing in dose delivery. A meta analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2013;12:31-44.
87. Al Uwini S, Antonini N, Poortmans PM, et al: The influence of the use of CT-planning on the irradiated boost volume in breast conserving treatment. *Radiother Oncol* 2009; 93:87-93.
88. Prendergast B, Indelicato DJ, Grobmyer SR, et al. The dynamic tumor bed: volumetric changes in the lumpectomy cavity during breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:695-701.
89. Perez CA, Taylor ME, Halverson K, et al. Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34:995-1007.
90. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC "boost versus no boost" randomised trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 72:25-33.
91. Kirova YM, Fournier-Bidoz N, Servois V, et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:494-500.
92. Kudchadker RJ, Hogstrom KR, Gardner AS, et al. Electron conformal radiotherapy using bolus and intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1023-1037.
93. Polgar C, Fodor J, Mayor T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of Stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2001; 7:241-250.
94. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, et al. IORT with electrons as boost strategy during breast cancer: Results of an ISORT pooled analysis. *Strahlenther Onkol* 2007;183: 32-34.
95. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:253-60.



96. Khan FM, Doppke KP, Hogstrom KR, et al. Clinical electron-beam dosimetry: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group N° 25. *Med Phys*, 1991.
97. Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, et al. Comparison of photon with electron boost in treatment of early stage breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2008; 14:193-197.
98. Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Rapporto ISTISAN 03/1, 2003.
99. Hannoun-Lévi JM, Marsiglia H. Brachytherapy boost for breast cancer: what do we know? Where do we go? *Cancer/Radiothér* 2004; 8:248-254.
100. Guedea F, Ellison T, Venselaar J, et al. Overview of brachytherapy resources in Europe: a survey of patterns of care study for brachytherapy in Europe. *Radiother Oncol* 2007; 82: 50-54.
101. Hannoun-Lévi JM, Hennequin C, Pommier P, et al. National breast cancer brachytherapy survey in France: Results and perspectives in 2009. *Cancer/Radiothér* 2010; 14: 176-182.
102. www.americanbrachytherapy.org/guidelines; American Brachytherapy Society - Breast Brachytherapy task group – M. Keisch, D. Arthur, R. Patel, M. Rivard, F. Vicini - February 2007.
103. Karlsson P, Cole BF, Chua BH, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an international breast cancer study group report. *Ann Oncol* 2012;23:2852-2858.
104. Kunkler I. Adjuvant chest wall radiotherapy for breast cancer: black, white and shades of grey. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:331-334.
105. Panoff JE, Takita C, Hurley J, et al. Higher chest wall dose results in improved locoregional outcome in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1192-1199.
106. Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1220-1230.
107. Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, et al. Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:139-146.
108. Kirova YM, Campana F, Fournier-Bidoz N, et al. Postmastectomy electron beam chest wall irradiation in women with breast cancer: a clinical step toward conformal electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1139-1144.
109. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, et al. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011; 6:26.
110. Hardenbergh PH, Bentel GC, Prosnitz LR, et al. Postmastectomy radiotherapy: toxicities and techniques to reduce them. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 259-268.
111. Caudrelier JM, Morgan SC, Montgomery L et al. Helical tomotherapy for locoregional irradiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: dosimetric evaluation. *Radiother Oncol* 2009; 90:99-105.
112. Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, et al. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2002; 62:127-136.
113. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, et al. Internal mammary chain irradiation in breast cancer: state of the art. *Cancer Radiothér* 2011;15:148-153.
114. Krueger EA, Fraass BA, McShan DL, et al. Potential gains for irradiation of chest wall and regional nodes with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1023-1037.
115. Lievens Y, Poortmans P, Van den Bogaert W. A glance on quality assurance in EORTC study 22922 evaluating techniques for internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2001; 60:257-265.
116. Poortmans PMP, Venselaar JLM, Struikmans H, et al. The potential impact of treatment variations on the results of radiotherapy of the internal mammary lymph node chain: a quality-assurance report on the dummy run of EORTC phase III randomized trial 22922/10925 in stage I-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:1399-1408.
117. La Radioterapia dei Tumori della Mammella. Indicazioni e criteri guida. Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria, 2009.

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- e inter-osservazionale nella definizione dei CTV della mammella, della cavità escissionale (1-4) e dei linfonodi di drenaggio (5,6). La variabilità maggiore è stata riscontrata nella delineazione delle strutture linfonodali, poiché la posizione delle braccia e la massa corporea influenzano la profondità tissutale e di conseguenza la localizzazione delle strutture muscolari e vascolari (7,8). 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 degli organi a rischio nel trattamento radiante del carcinoma mammario. Per maggiori dettagli, si consiglia la consultazione delle voci bibliografiche indicate.

Per quanto riguarda il PTV, non esiste un margine standard da aggiungere al CTV. Il margine appropriato deve essere calcolato nel singolo centro, in relazione alle apparecchiature a disposizione, alla tecnica di trattamento utilizzata (3D-CRT, IMRT, Tomotherapy, gating respiratorio) e all'errore calcolato di set-up e organ motion per la patologia mammaria, in una stretta collaborazione tra medico, fisico sanitario e tecnico sanitario di radiologia medica.

B. MAMMELLA E PARETE TORACICA

B.1 Raccomandazioni per il contornamento del CTV mammario:

1. Il contornamento deve essere eseguito su ogni scansione TC con uno spessore non superiore a 10 mm;
2. Può essere d'aiuto utilizzare dei reperi radioopachi per identificare i limiti palpabili della ghiandola;
3. E' consigliabile aggiustare la scala dei grigi al fine di migliorare la qualità delle immagini TC;
4. Tenere conto che la presenza di tessuto ghiandolare può essere variabile (generalmente è minore in donne in menopausa per la sostituzione adiposa) e che la parte radiologicamente evidenziabile può non rappresentare la reale estensione della ghiandola;
5. Il CTV è costituito dall'intera mammella fino a 0,5 cm ad di sotto della superficie cutanea. La cute, infatti, non fa parte del CTV, ma deve essere inclusa se ne è provata o supposta l'infiltrazione;
6. Il CTV mammario non comprende il muscolo pettorale a meno che non ci sia l'infiltrazione della fascia.

B.2 Raccomandazioni per il contornamento del CTV della parete toracica:

1. Il contornamento deve essere eseguito su ogni scansione TC con uno spessore non superiore a 10 mm;
2. Si deve fare riferimento a 3 tipi di informazioni:
 - a. limiti anatomici della parete toracica identificati con reperi radioopachi, incluso un reperi sulla cicatrice di mastectomia;
 - b. anatomia TC della parete toracica (aggiustando la scala dei grigi al fine di migliorare la qualità delle immagini);
 - c. anatomia di strutture anatomiche extramammarie di riferimento.

Come riferimenti anatomici si possono considerare i limiti proposti dall'atlante RTOG (9) e schematizzati in tabella con alcune modifiche.

	Limite mediale	Limite Laterale	Limite craniale	Limite Caudale	Limite in superficie	Limite Profondo
CTV mammario	Limite palpabile / Giunzione sterno-claveare	Limite palpabile / Linea medio-ascellare, fino al muscolo latissimo del dorso escluso	Limite palpabile / inserzione della II costa	Limite palpabile / limite del tessuto ghiandolare su immagini TC	Cute esclusa (cute compresa in caso di infiltrazione)	Esclusi muscoli pettorali, muscoli della parete toracica e coste
Parete toracica	Giunzione sterno-claveare	Linea medio-ascellare, fino al muscolo latissimo del dorso escluso	Bordo caudale della testa della clavicola	Limite palpabile / limite del tessuto ghiandolare controlaterale su immagini TC	Cute compresa. Cicatrice chirurgica inclusa interamente	Interfaccia parete-pleura. Inclusi muscoli pettorali, muscoli della parete toracica e coste

C. BOOST SUL LETTO OPERATORIO

Si raccomanda l'identificazione del letto operatorio su scansioni TC sulle quali la cavità escissionale viene evidenziata mediante clip posizionate in sede di intervento chirurgico e/o sieroma. Il posizionamento di clip ai bordi del letto tumorale è fortemente raccomandata al fine di facilitare la localizzazione del boost. Il numero ideale delle clip è 6, per identificare il margine craniale, caudale, anteriore, posteriore, mediale e laterale del letto operatorio; tuttavia anche un numero inferiore (da 3 a 5) può fornire lo stesso tipo di informazioni (10). Per essere ulteriormente precisi nell'identificazione della sede del boost, può essere d'aiuto andare a consultare la descrizione macroscopica anatomo-patologica del pezzo operatorio, per individuare la distanza effettiva tra la neoplasia e i margini chirurgici.

La presenza del sieroma facilita l'individuazione della sede del boost. Qualora non siano presenti né le clip né il sieroma, la localizzazione del letto operatorio diventa più difficoltosa. Infatti, con il rimodellamento chirurgico della ghiandola mammaria, il letto operatorio non sempre corrisponde alla cicatrice chirurgica cutanea. Per tale motivo, è indispensabile basarsi sull'anatomia TC della ghiandola, individuando il tramite chirurgico ed eventuali alterazioni radiologiche. E' auspicabile, inoltre, che sia fornita una descrizione completa dell'intervento chirurgico (tipo di intervento con indicazioni sulla eventuale chirurgia oncoplastica) ed avere a disposizione gli esami pre-intervento, soprattutto la mammografia (con descrizione secondo la nomenclatura BIRADS).

D. STAZIONI LINFONODALI

D.1 Linfonodi sovraclaveari e infraclaveari

Per definire i limiti anatomici dei linfonodi sovra- ed infra-claveari si fa riferimento allo studio di Madu et al. (11), a quello di Dijkema et al. (8), all'atlante RTOG (9) e alle linee guida del Danish Breast Cancer Cooperative Group (12). Lo studio di Reed et al. (13), indicando le sedi più frequenti di recidiva, può costituire una guida nella definizione di queste strutture linfonodali.

I riferimenti anatomici consigliati sono così riassunti (14):

	Linfonodi sovraclaveari	Linfonodi infraclaveari
Craniale	Limite caudale della cartilagine cricoide	Limite superiore del muscolo piccolo pettorale
Mediale	Margine laterale della trachea (escludendo la ghiandola tiroide) - superficie mediale dell'arteria carotide e della vena giugulare interna	Angolo laterale della clavicola, bordo laterale del muscolo succlavio
Laterale	Superficie laterale del muscolo scaleno anteriore e scaleno medio, clavicola (includendo la vena giugulare esterna)	Superficie mediale del muscolo piccolo pettorale
Ventrale	Superficie dorsale del muscolo sternocleidomastoideo	Superficie profonda del muscolo grande pettorale
Dorsale	Superficie ventrale e laterale del muscolo scaleno anteriore e medio, bordo ventrale dell'arteria succlavia	Bordo ventrale e laterale del muscolo succlavio, arteria succlavia – ascellare
Caudale	Inserzione della clavicola nel manubrio sternale	Inserzione della clavicola nel manubrio sternale

D.2 Linfonodi ascellari

Linfonodi ascellari di I livello:

- limite craniale: piano definito dall' incrocio tra i vasi ascellari e il versante laterale del muscolo piccolo pettorale;
- limite caudale: inserzione del muscolo pettorale maggiore nelle coste;
- limite anteriore: piano definito dalla superficie anteriore del muscolo pettorale maggiore e il muscolo latissimo del dorso;
- limite posteriore: superficie anteriore del muscolo sottoscapolare;
- limite laterale: bordo mediale del muscolo latissimo del dorso
- limite mediale: bordo laterale del muscolo piccolo pettorale (9).

Linfonodi ascellari di II livello:

- limite craniale: piano definito dall' incrocio tra i vasi ascellari e il versante mediale del muscolo piccolo pettorale;
- limite caudale: piano definito dall' incrocio tra i vasi ascellari e il versante laterale del muscolo piccolo pettorale;
- limite anteriore: superficie anteriore del muscolo piccolo pettorale;
- limite posteriore: coste e muscoli intercostali;
- limite laterale: bordo laterale del muscolo piccolo pettorale;
- limite mediale: bordo mediale del muscolo piccolo pettorale (9).

Linfonodi ascellari di III livello:

- limite craniale: inserzione della clavicola nel manubrio sternale (seguono i linfonodi infraclaveari)
- limite caudale: piano definito dall' incrocio tra i vasi ascellari e il versante mediale del muscolo piccolo pettorale;
- limite anteriore: superficie posteriore del muscolo pettorale maggiore;
- limite posteriore: coste e muscoli intercostali;
- limite laterale: bordo mediale del muscolo pettorale minore;
- limite mediale: parete toracica (8,9).

D.3 Linfonodi mammari interni

- limite craniale: giunzione giugulo-succlavia, limite superiore dell'arco mediale della I costa;
- limite caudale: limite superiore del IV spazio intercostale;
- limite anteriore: superficie dorsale del muscolo grande pettorale, superficie posteriore dello sterno;
- limite posteriore: pleura o 5 mm posteriormente ai vasi mammari interni;
- limite laterale: 5 mm lateralmente ai vasi mammari interni;
- limite mediale: 5 mm medialmente ai vasi mammari interni (8,9)

E. ORGANI A RISCHIO

E.1 Polmone

Nella contornazione del polmone si consiglia di utilizzare la finestra per il parenchima. Si può utilizzare il contouring automatico, ma vanno esclusi dal volume i bronchi e le eventuali aree atelettasiche (15).

E.2 Cuore e vasi coronarici

Cuore:

- Si suggerisce di ottimizzare la scala di grigi sulle sezioni TC della simulazione.
- Superiormente il cuore inizia appena sotto l'arteria polmonare sinistra. La vena cava superiore dovrebbe essere contornata separatamente dal cuore.
- Inferiormente può essere difficile separare il cuore dal diaframma.
- Per il trattamento radiante della patologia mammaria, non è necessario disegnare separatamente le varie strutture cardiache.

Vasi coronarici

Per la patologia mammaria si può prendere in considerazione il disegno della arteria discendente anteriore sinistra (LAD, left anterior descending artery) che origina dall'arteria coronaria sinistra e corre tra il ventricolo e l'atrio di sinistra. La LAD è difficile da individuare, è soggetta da ampie escursioni, seguendo i movimenti cardiaci. Dal punto di vista anatomico, 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, left circumflex). 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 dei pazienti termina a livello dell'apice cardiaco (16-21).

F. ORGANI DI INTERESSE

Gli organi di interesse non rappresentano organi a rischio prioritari, ma la loro contornazione può essere utile in particolari condizioni, soprattutto nei casi in cui sussistano importanti comorbidità e/o nei casi di re irradiazione. Per

alcuni di questi , al momento, non esistono constraints di dose a cui fare riferimento.

F.1.Laringe

La laringe è un condotto impari e mediano che inizia facendo seguito al faringe e continua nella trachea; è formata da varie strutture cartilaginee tra loro articolate tramite legamenti e la cui mobilità reciproca è dovuta alla presenza di un ricco corredo muscolare intrinseco ed estrinseco. Le cartilagini sono: l'epiglottide, la cartilagine tiroidea, la cartilagine cricoide e le cartilagini aritenoidi, mentre le pieghe sono rappresentate dalle pliche ari-epiglottiche, dalle pieghe ventricolari (corde vocali false) e dalle pieghe vocali (corde vocali vere). La laringe si divide in: sovra glottide (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).

Raccomandazioni per la contornazione:

- Limite craniale: margine superiore dell'epiglottide;
- Limite caudale: margine superiore della cartilagine cricoide;
- Limite anteriore: osso ioide, spazio pre-glottico, cartilagine tiroidea;
- Limite posteriore: lume faringeo, muscolo costrittore inferiore del faringe;
- Limite laterale: cartilagine tiroidea (22).

F.2 Tiroide

La ghiandola tiroidea ha una densità tendenzialmente elevata a causa del suo contenuto in iodio ed è ben visibile sulle immagini TC senza l'ausilio di alcun mezzo di contrasto. I margini superiori dei lobi tiroidei sono evidenziabili cranialmente alle corna inferiori della cartilagine cricoide. Il margine posteriore è a contatto con l'esofago e l'istmo della ghiandola è posto anteriormente alla trachea (23).

F.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, un processo della scapola, e dalla clavicola. Per la contornazione dell'articolazione scapolo-omerale è, quindi, importante riconoscere tali strutture. Si consiglia di utilizzare la finestra per l'osso.

F.4 Plesso brachiale

Cenni anatomici

Il plesso brachiale prende origine dalle radici degli ultimi quattro nervi cervicali (C5-C6-C7-C8), dal ramo anteriore del I nervo toracico (T1) e anche da rami anastomotici dei nervi C4 e T2.

Appena dopo l'emergenza dai forami intervertebrali si costituiscono tre tronchi primari:

- il tronco superiore, formato dalla radici di C5-C6 con contributo di C4;
- il tronco medio, continuazione diretta di C7;
- il tronco inferiore, originato dall'unione di C8-T1, con contributo di T2.

Il plesso, con questa configurazione, percorre, nella loggia sopraclavicolare maggiore, lo spazio interscaleno, formato dal muscolo scaleno anteriore e medio, per poi portarsi verso la regione laterale del collo.

I tronchi secondari (corda posteriore, corda laterale e corda mediale) si formano dall'unione dei rami anteriori e posteriori dei tronchi primari e prendono il nome dalla loro posizione rispetto all'arteria ascellare. Con questa configurazione il plesso attraversa la regione periclavare.

I rami terminali originano come diretta continuazione dei tronchi secondari fra la proiezione dell'apofisi coracoide e il cavo ascellare e si allontanano poi dal cavo ascellare, prendendo direzioni diverse.

Raccomandazioni per la contornazione del plesso

Il plesso brachiale origina dai nervi spinali in uscita dal canale spinale attraverso i forami a partire da C4-C5 fino a



T1-T2. La contornazione inizia da C5 e termina alla matassa neuro vascolare della succlavia .

Punti chiave nel contornamento del plesso brachiale sulle scansioni assiali della TC sono:

- individuazione del muscolo scaleno anteriore e medio;
- localizzazione dell'arteria e della vena succlavia;
- identificazione delle vertebre C5 e T1.

Successivamente si consiglia di:

- 1) Iniziare a contornare a livello del forame intervertebrale a livello di C4-C5, partendo dai forami intervertebrali. Inferiormente, si passa sopra la prima costa, si entra in ascella e si continua sotto la clavicola posteriormente all'arteria succlavia. La seconda costa serve da limite mediano.
- 2) Contornare la regione nello spazio tra i muscoli scaleni anteriore e medio, arrivando fino al limite laterale di tali muscoli. Si segue questo spazio fino a che il muscolo scaleno si ancora alla prima costa.
- 3) A livello di T2 ed inferiormente, il plesso è contornato posteriormente al fascio vascolonervoso dei vasi succlavi.
- 4) Le branche terminali iniziano dal margine laterale del muscolo piccolo pettorale.

La TC con mdc consente una migliore delineazione del plesso brachiale. Nella TC di simulazione senza mdc la contornazione dei tronchi principali del plesso brachiale si basa sui vasi succlavi come surrogato. La RM consente una migliore individuazione del plesso brachiale, ma il suo utilizzo non rientra nella pratica clinica (24-26).

F.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: Ryus et al. consigliano di contornare il midollo spinale fino a 6 mm al di sopra e al di sotto del PTV (27); l'RTOG consiglia come limite per la contornazione 10 cm al di sopra e al di sotto del PTV (28).

In questi criteri guida, consideriamo il lavoro di Kong et al. pubblicato recentemente sulla Rivista Rossa (15) sulla contornazione degli OR e sui constraints di dose per la radioterapia toracica che raccomanda di contornare il canale vertebrale, partendo dallo stesso limite superiore dell'esofago fino al margine inferiore di L2.

F.6 Esofago

L'esofago è un tratto del canale alimentare che decorre, dall'alto verso il basso, facendo seguito alla faringe e proseguendo nello stomaco. Ha una lunghezza di circa 25-26 cm, inizia in corrispondenza della VI vertebra cervicale, dal torace passa nell'addome attraverso il diaframma e termina all'altezza della X vertebra toracica. È un organo ipomobile. È stato stimato che i suoi movimenti nelle direzioni antero-posteriore e cranio-caudale sono compresi tra ≤ 5 mm e 10 mm nelle diverse porzioni dell'organo (29); 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.

F.7 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. Le coste sono complessivamente 12 paia; le prime sette su uniscono in avanti, tramite la loro parte cartilaginea allo sterno. La 8^a, la 9^a e la 10^a costa si connettono, per mezzo della loro cartilagine, alla cartilagine della costa sovrastante, formando l'arco costale. La 11^a e la 12^a costa sono libere da ogni connessione con le coste precedenti e sono denominate coste libere o fluttuanti.

Nella contornazione delle coste e della parete toracica devono essere inclusi i muscoli intercostali e le terminazioni nervose ed esclusi i corpi vertebrali, la cute, lo sterno e le altre strutture muscolari (15).

F.8 Mammella controlaterale

La mammella controlaterale va contornata identificando il parenchima ghiandolare, escludendo la cute, il muscolo

pettorale, i muscoli intercostali e le coste.

BIBLIOGRAFIA

1. Hurkmans CW, Borger JH, Pieters BR, et al. Variability in target volume delineation on CT scans of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1366-1372.
2. Landis DM, Luo W, Song J, et al. Variability among breast radiation oncologists in delineation of the postsurgical lumpectomy cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1299-1308.
3. Struikmans H, Warlam-Rodenhuis C, Stam T, et al. Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 2005; 76: 293-299.
4. van Mourik AM, Elhkuizen PHM, Minkema D, et al. Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 2010; 94: 286-291.
5. 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* 2009; 82: 595-599.
6. 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* 2009; 73: 944-951.
7. Klages HT, Szafinski F, Makoski HB. Variation in "supraclavicular" lymph node depth is partly determined by treatment position. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 315-318.
8. Dijkema IM, Hofman P, Raaijmakers CPJ, et al. Loco-regional conformal radiotherapy of the breast: delineation of the regional lymph node clinical target volumes in treatment position. *Radiother Oncol* 2004; 71:287-295.
9. 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>
10. Hammer J, Mazeron JJ, Van Limbergen E. Breast boost –why, how, when..? *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 478-483.
11. 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* 2001; 221: 333-339.
12. 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* 2013; 52:703-710.
13. 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* 2008; 71: 435-440.
14. Cucciarelli F, Kirova Y, Aristei C. A proposal for improving the delineation of supraclavicular and infraclavicular nodes in Breast Cancer Patients. Oral communication, RSNA 98th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago November 26, 2012.
15. 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* 2011; 81:1442-1457.
16. 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* 2011; 79: 10-18.
17. Ginot A, Doyen J, Hannoun-Lévi JM, et al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: skin. *Cancer Radiother* 2010; 14:379-385.
18. 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* 2009; 82: 595-599.
19. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 Suppl): S77-85.
20. Kirova YM, de Almeida CE, Canary PC, et al. Heart, coronaries and breast cancer radiotherapy. *Breast* 2011; 20: 196-197.
21. Atean I, Pointreau Y, Barillot I, et al. Organs at risk and target volumes: definition for conformal radiation therapy in breast cancer. *Cancer Radiother* 2012; 16:485-492.



22. Sanguineti G, Adapala P, Endres EJ et al. Dosimetric predictor of laryngeal edema. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 741-749.
23. 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* 2000; 38: 1105-1129.
24. 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* 2012; 82:1060-1064.
25. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1362-1367.
26. Truong MT, Nadgir RN, Hirsch AE, et al. Brachial plexus contouring with CT and MR imaging in radiation therapy planning for head and neck cancer. *Radiographics* 2010; 30:1095-1103.
27. Ryu S, Jin JY, Jin R, et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery. *Cancer* 2007; 109: 628-636.
28. 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* 2009; 4: 1-14.
29. 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* 2007; 67: 775-780.

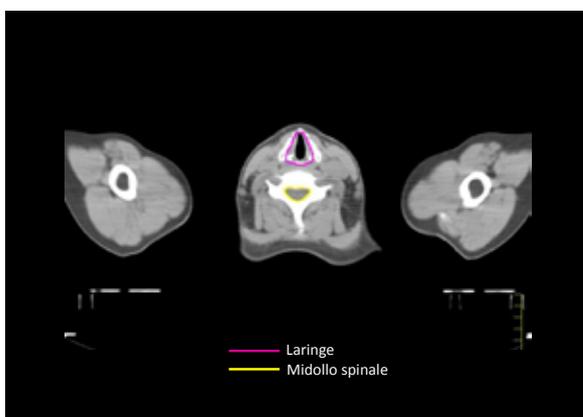
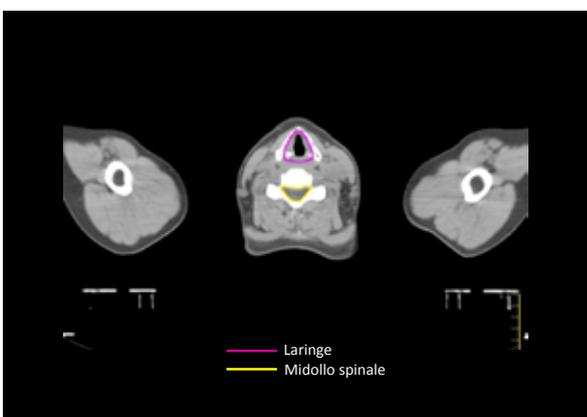
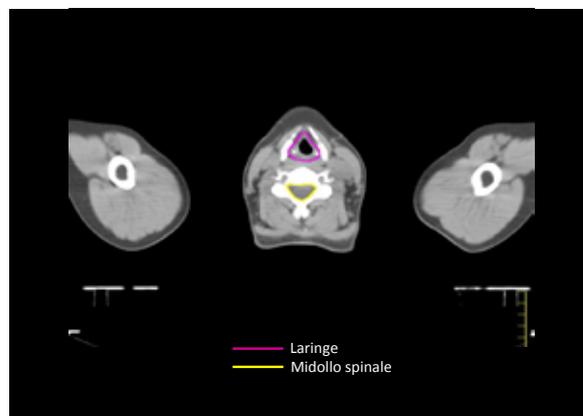
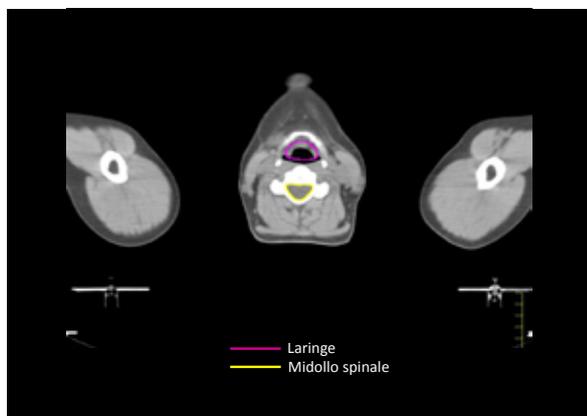
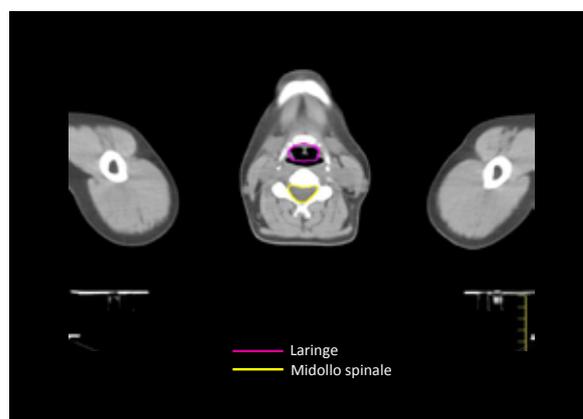
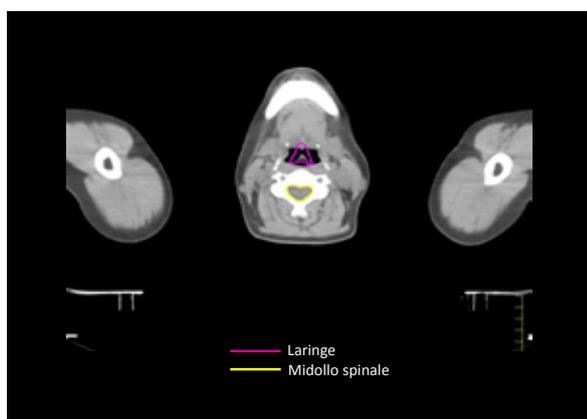
ATLANTE DI CONTORNAZIONE

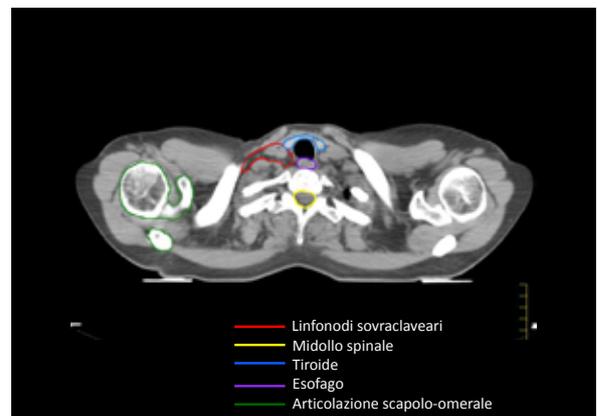
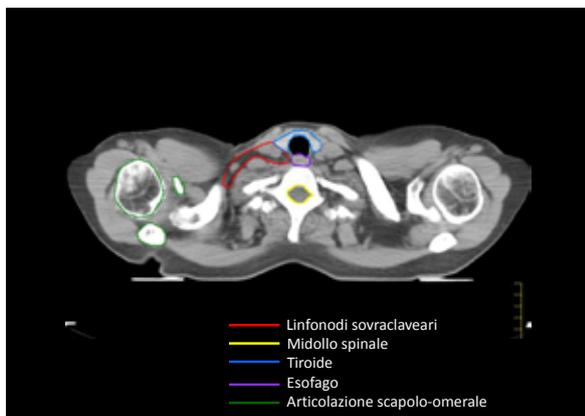
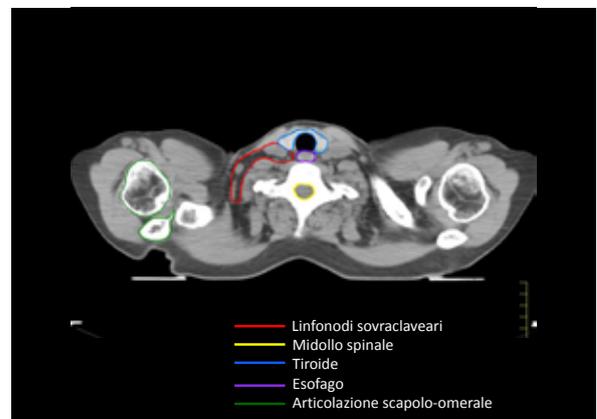
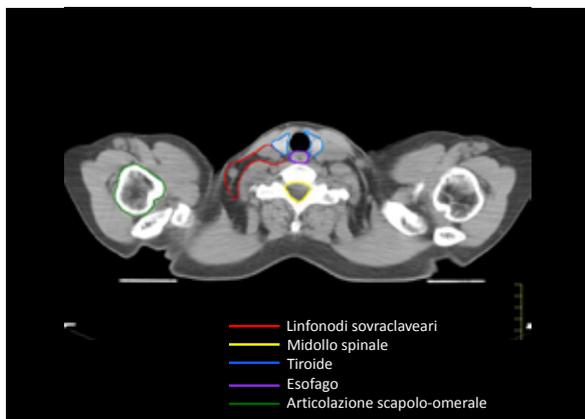
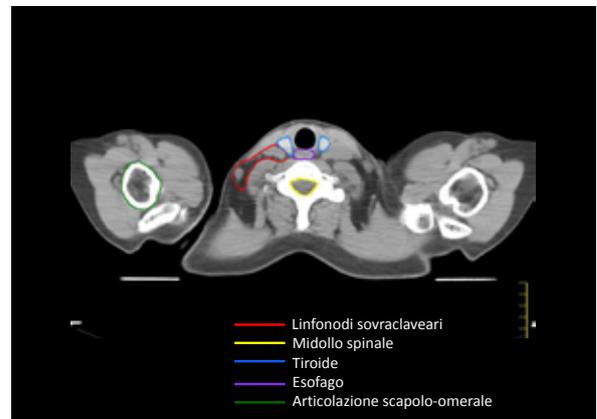
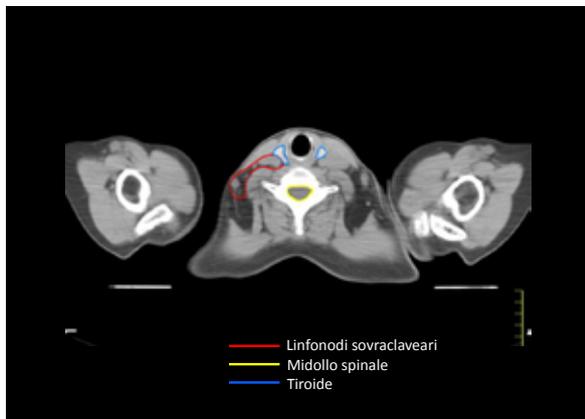
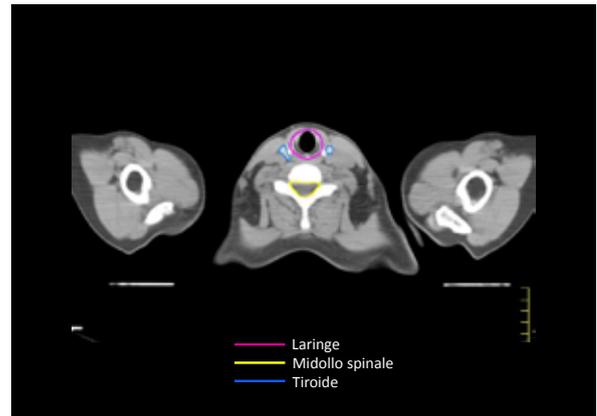
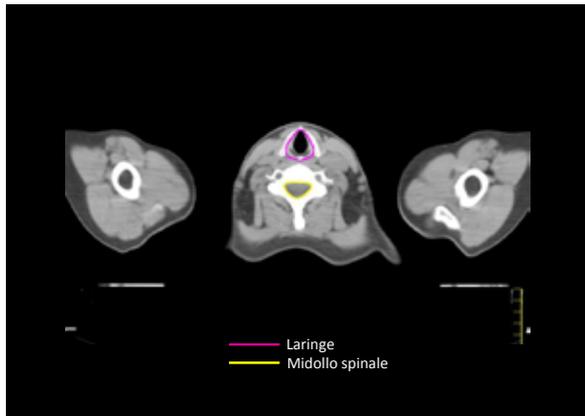
Si ringrazia il Sig. Andrea Alimenti per il prezioso apporto nell'elaborazione delle immagini

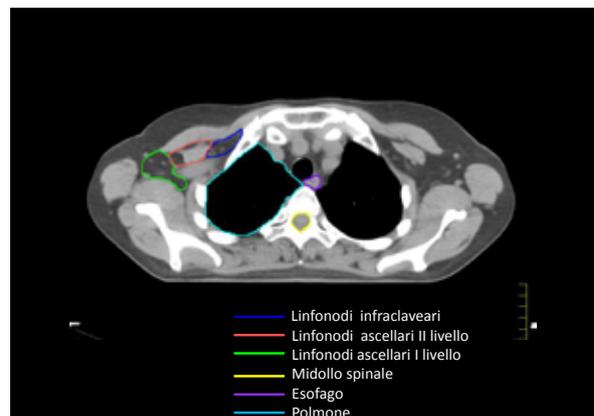
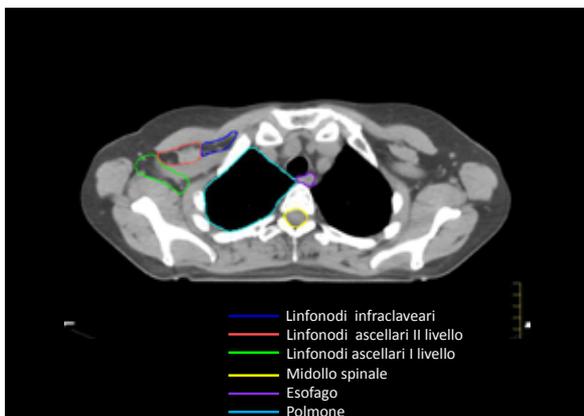
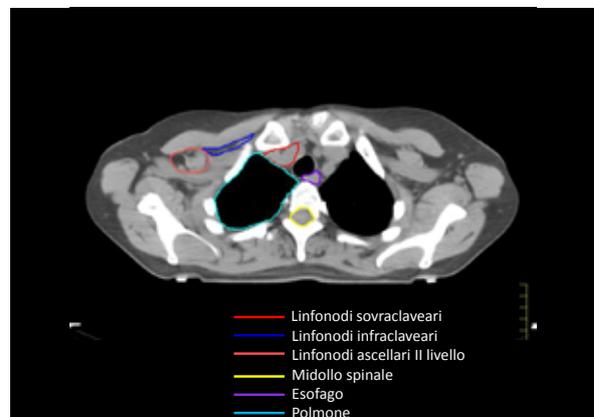
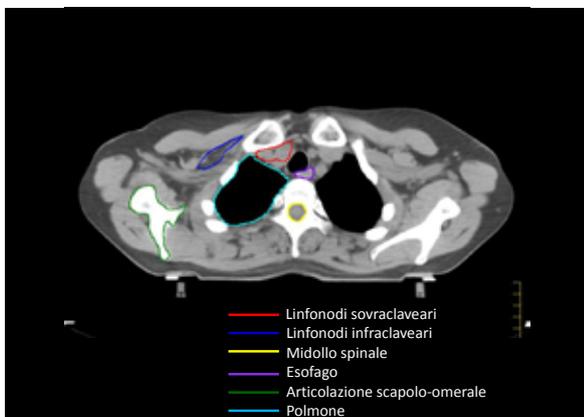
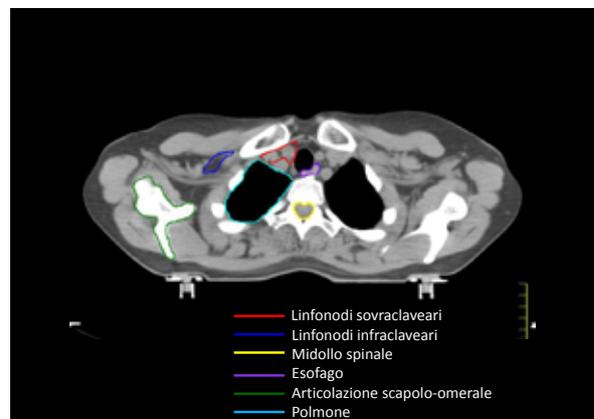
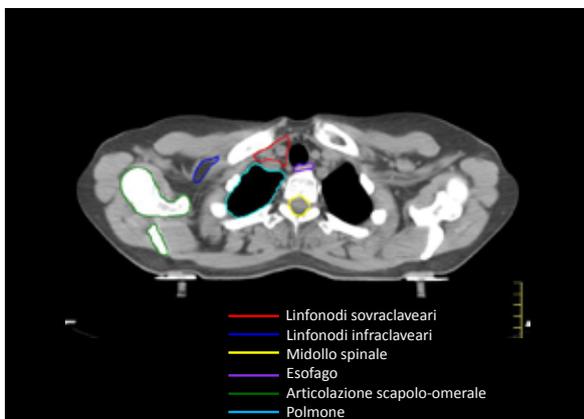
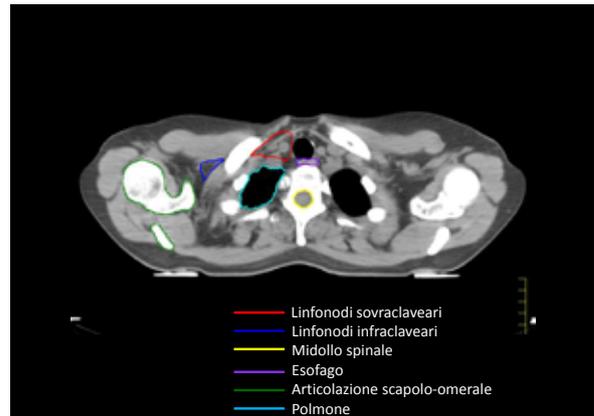
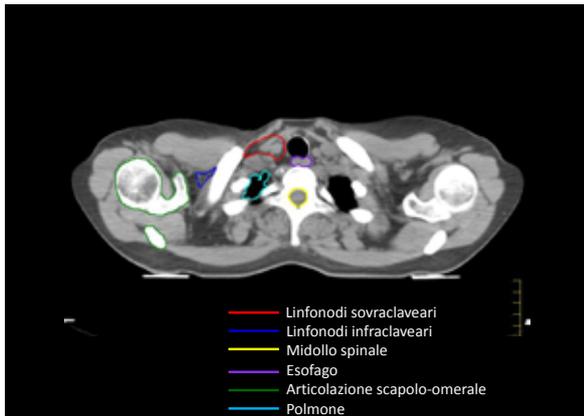
**MAMMELLA, LINFONODI SOVRACLAVEARI,
LINFONODI INFRACLAVEARI (COMPRESO III LIVELLO)
LINFONODI ASCELLARI (I, II LIVELLO), LINFONODI MAMMARI INTERNI**

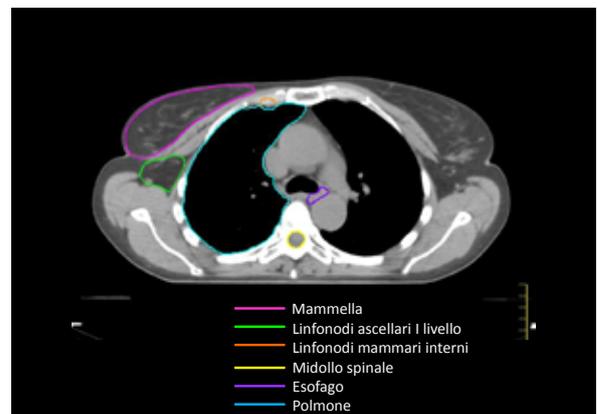
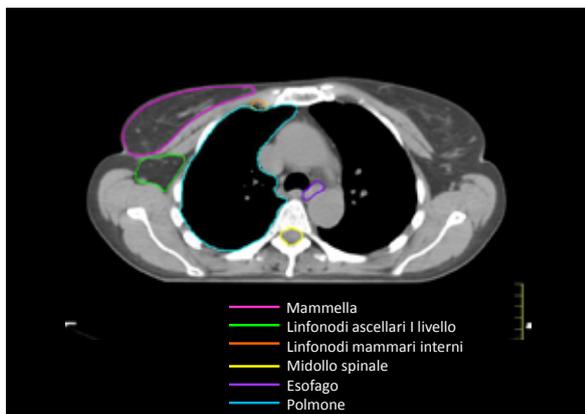
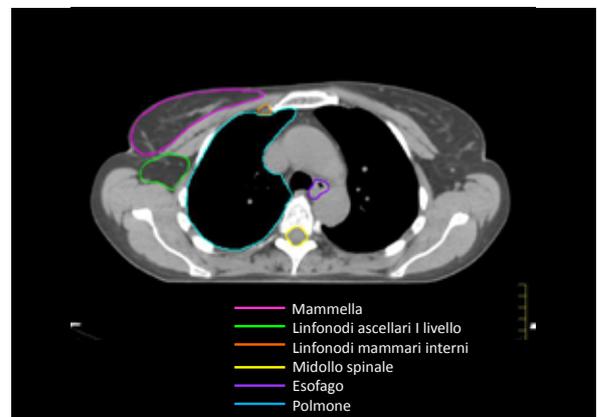
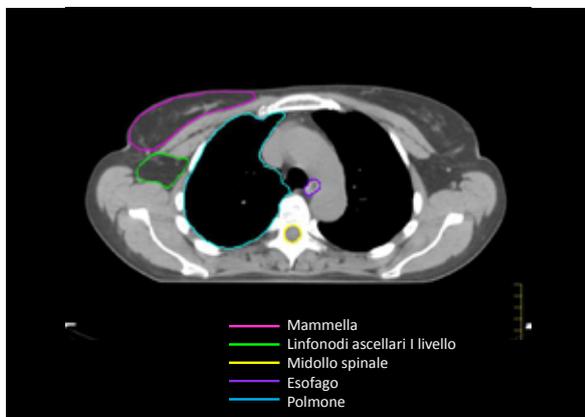
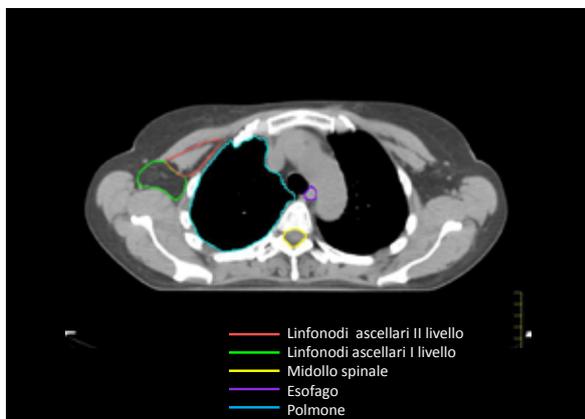
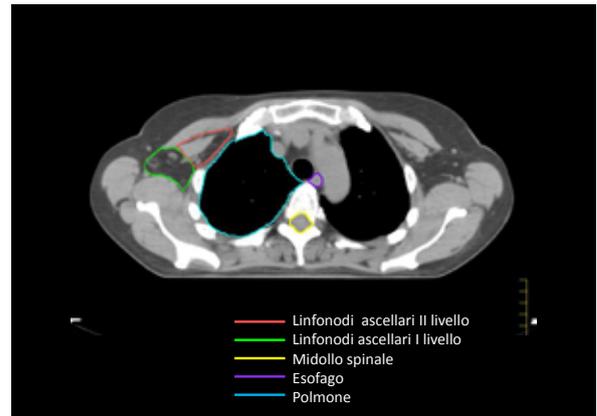
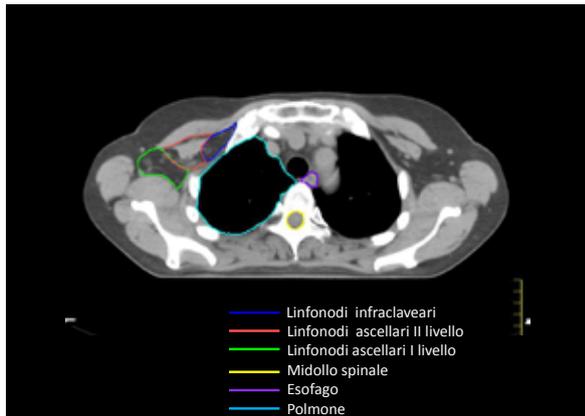
ORGANI A RISCHIO

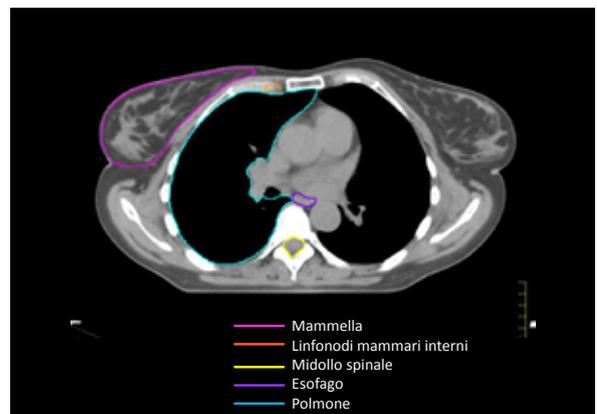
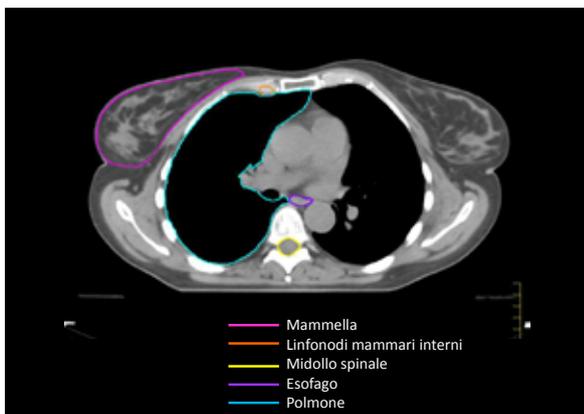
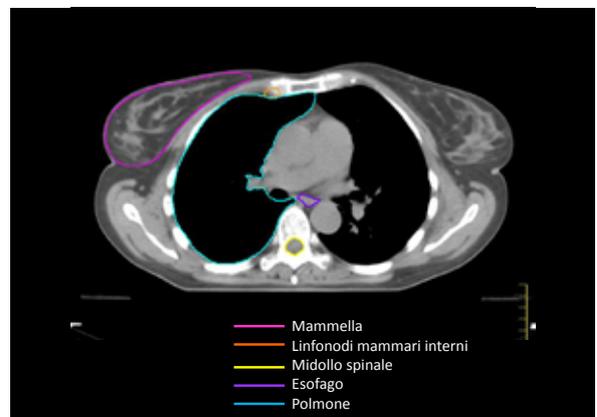
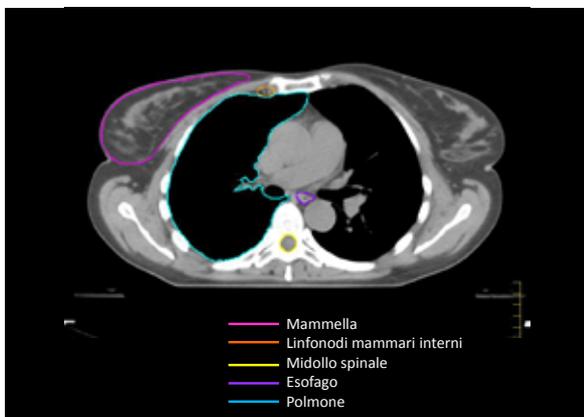
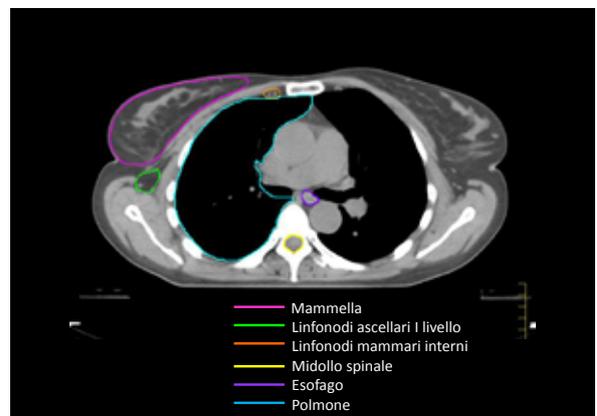
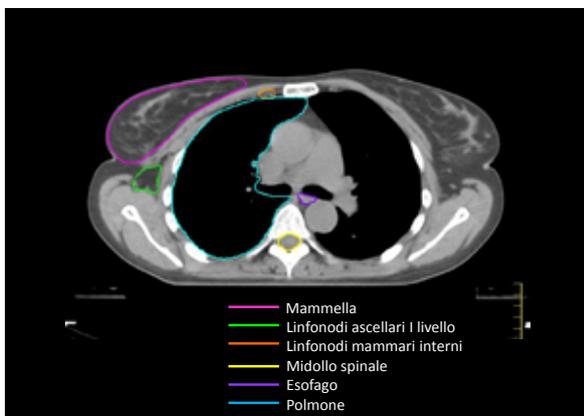
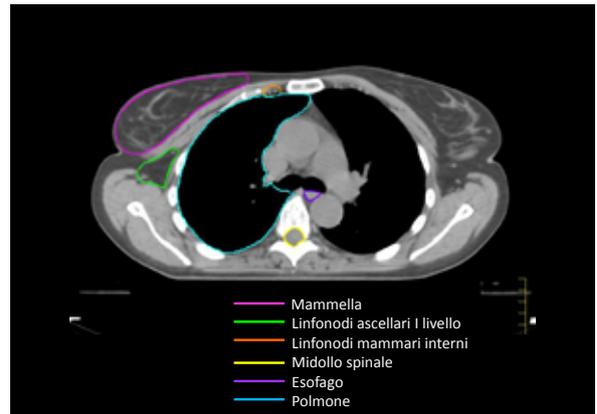
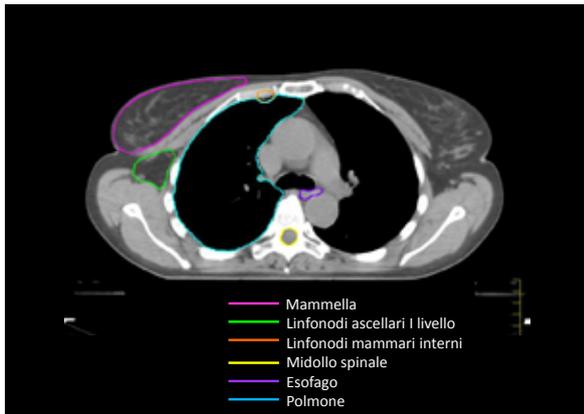
ORGANI DI INTERESSE

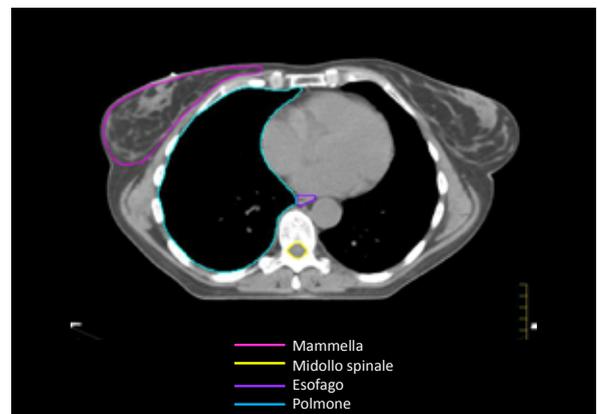
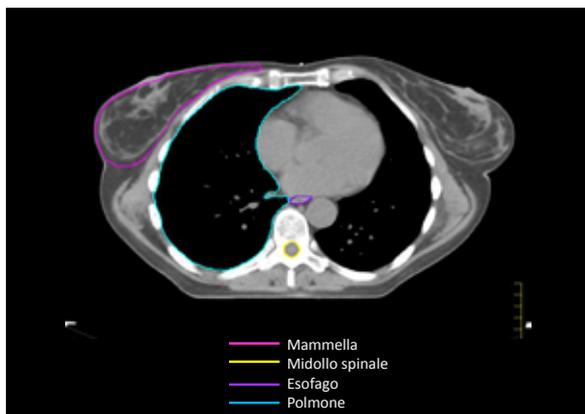
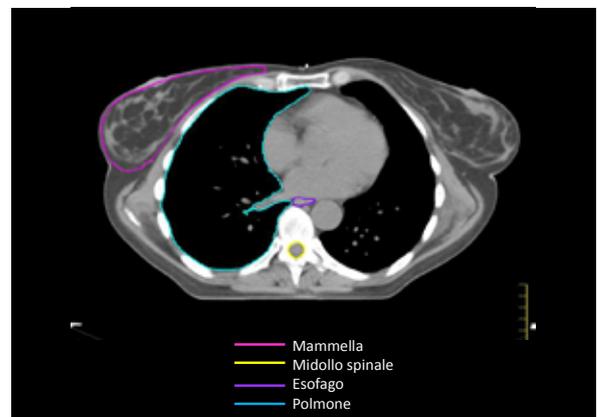
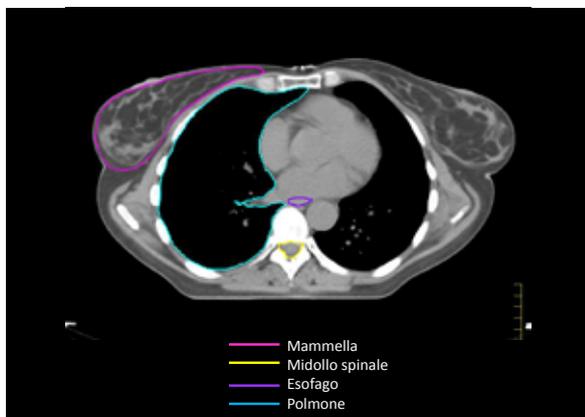
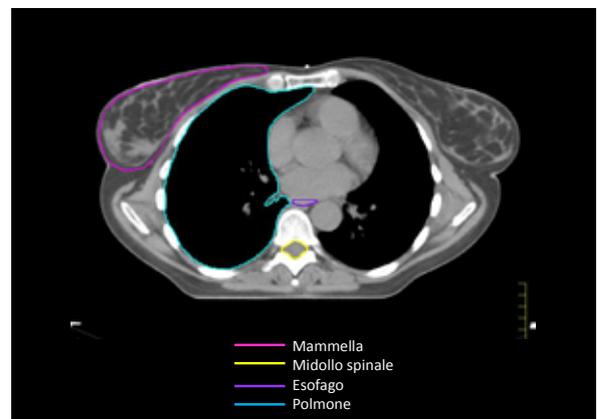
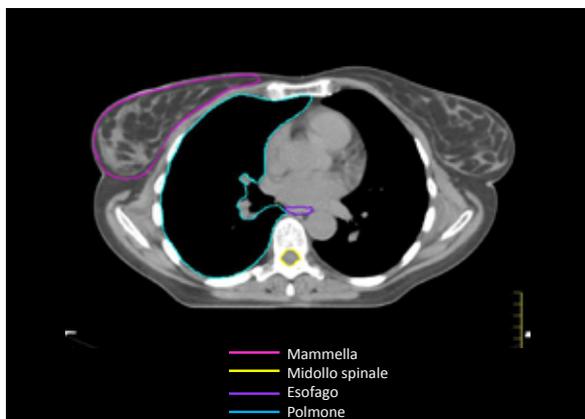
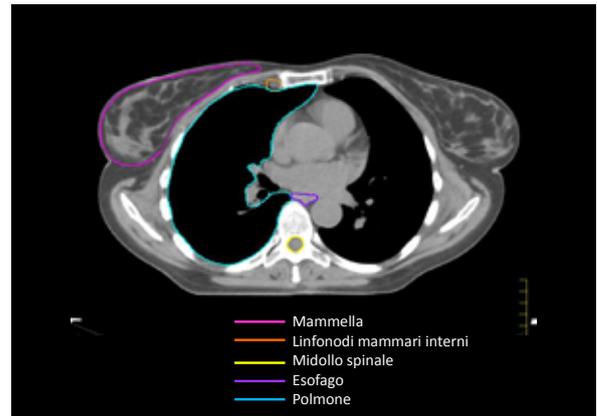
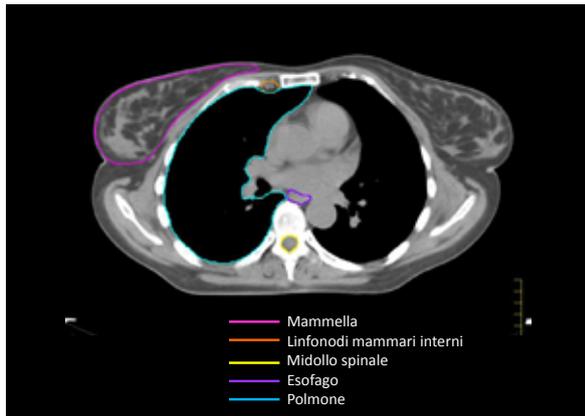


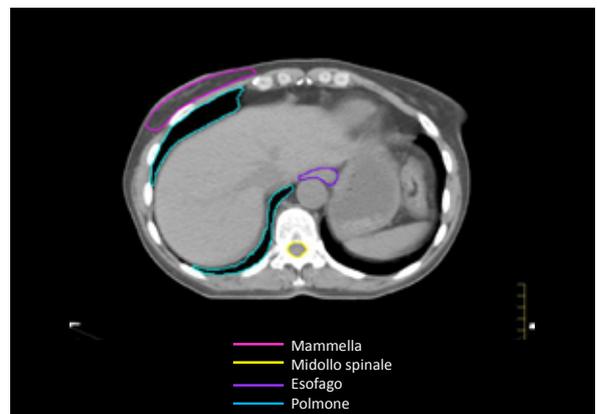
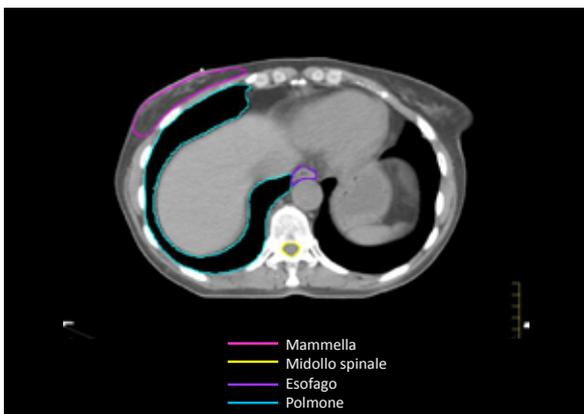
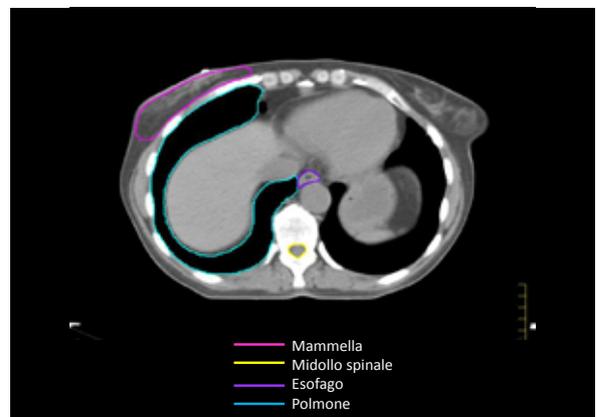
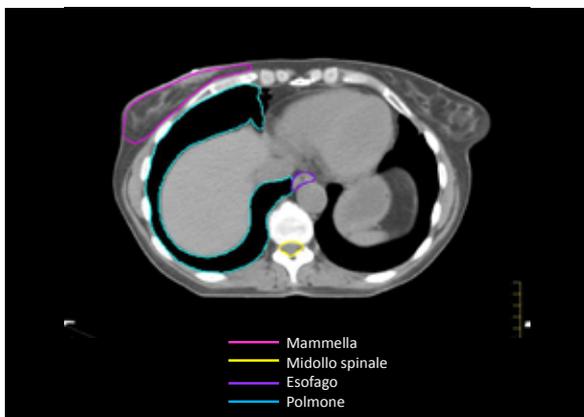
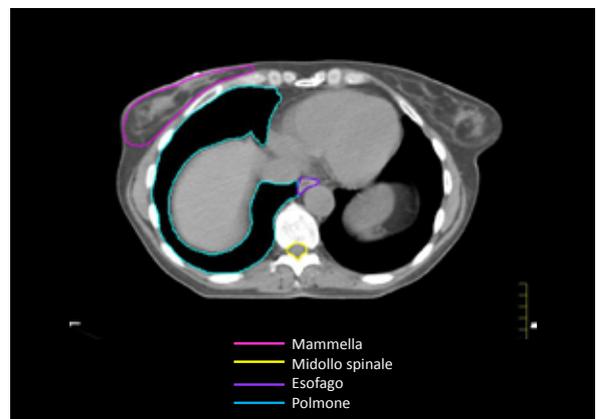
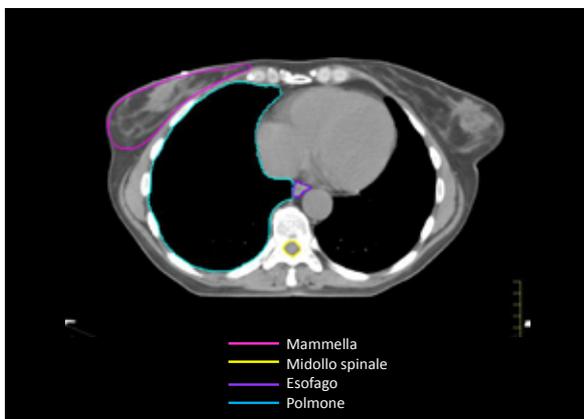
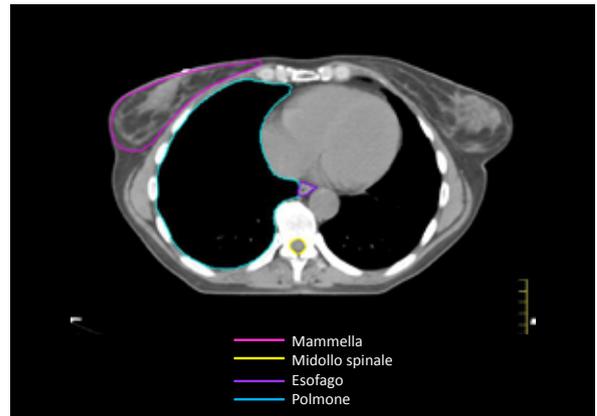
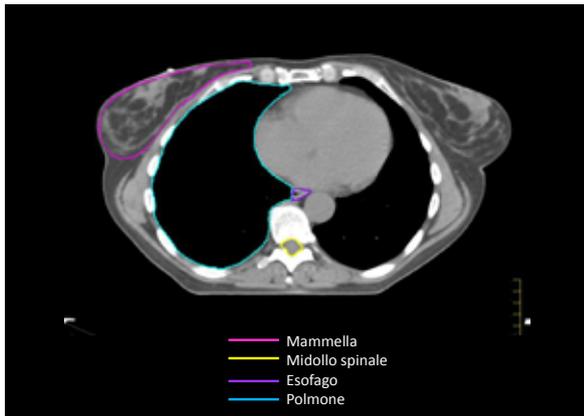


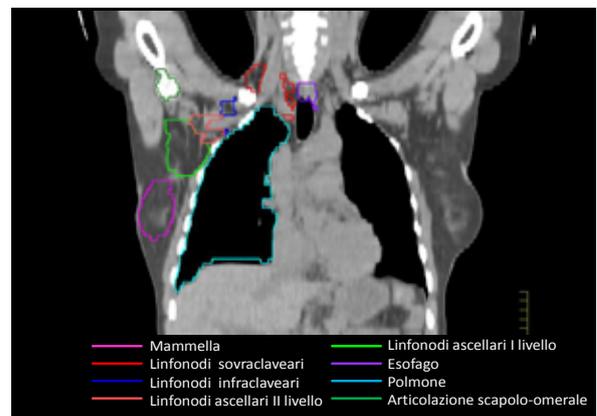
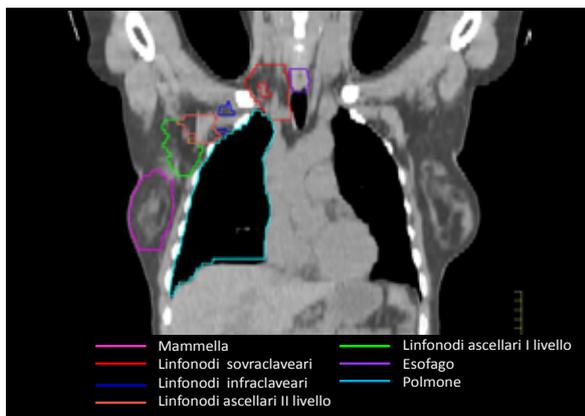
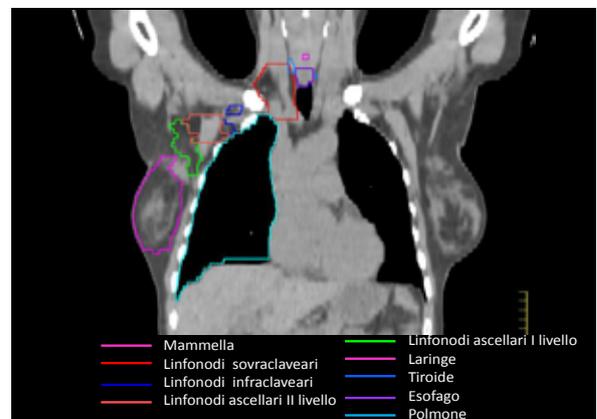
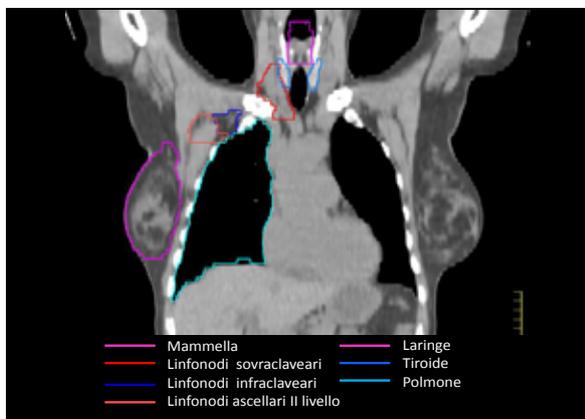
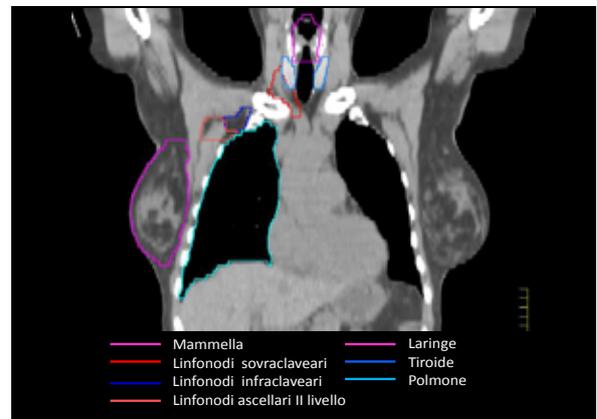
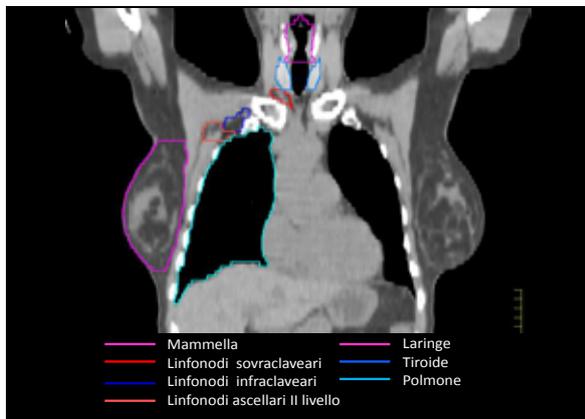
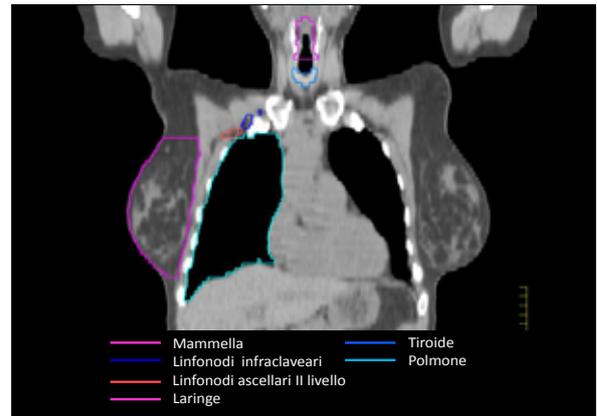


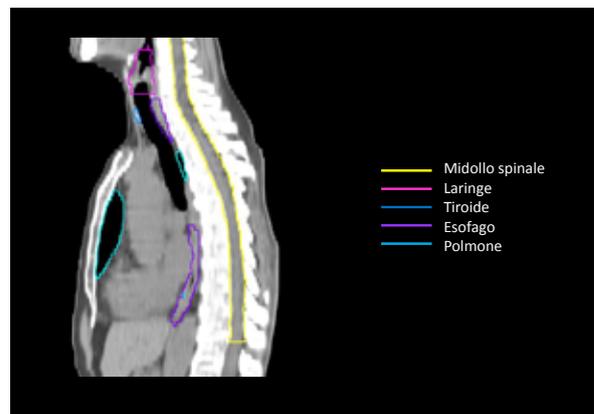
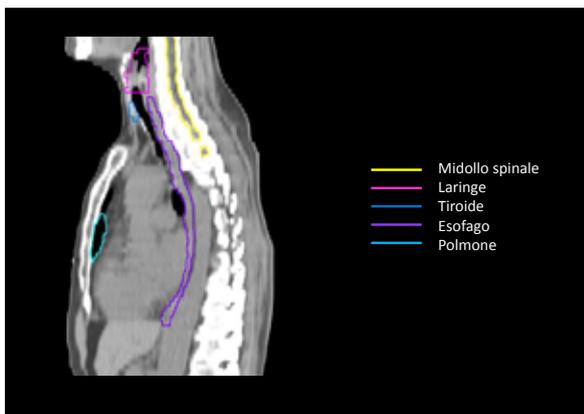
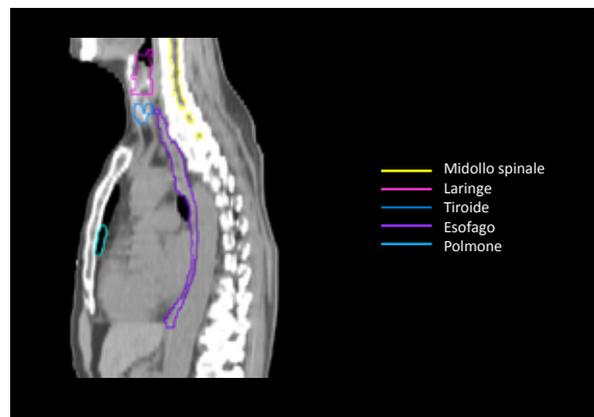
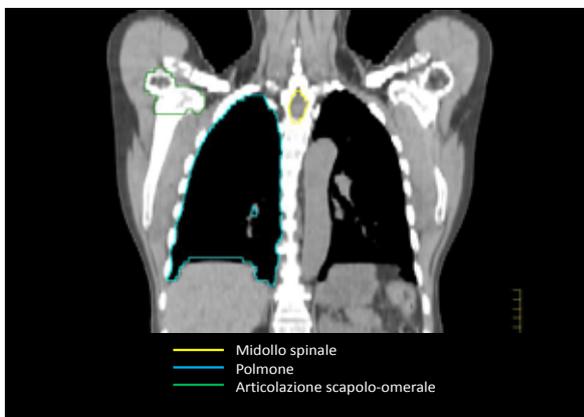
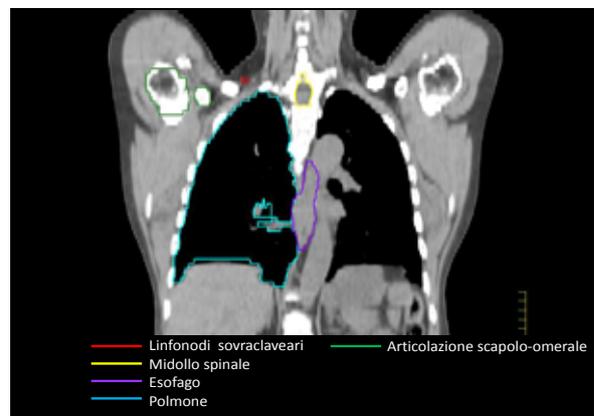
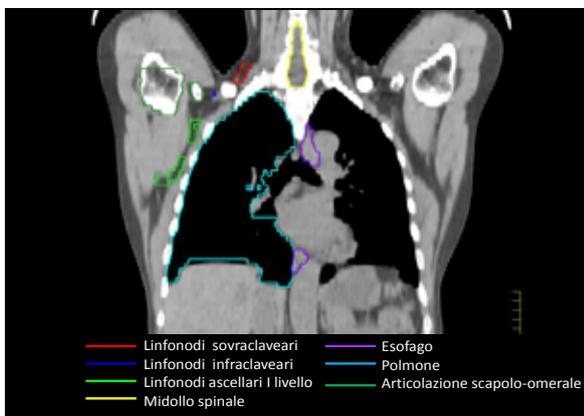
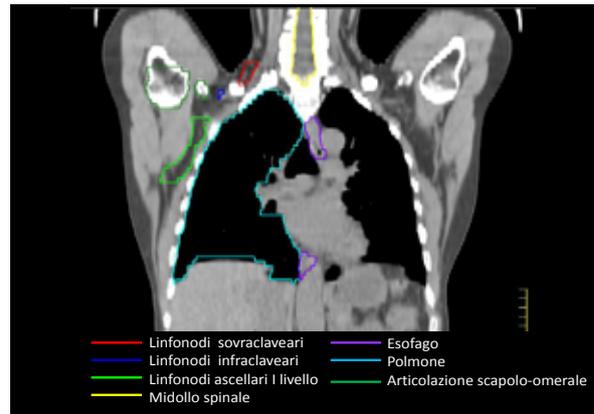
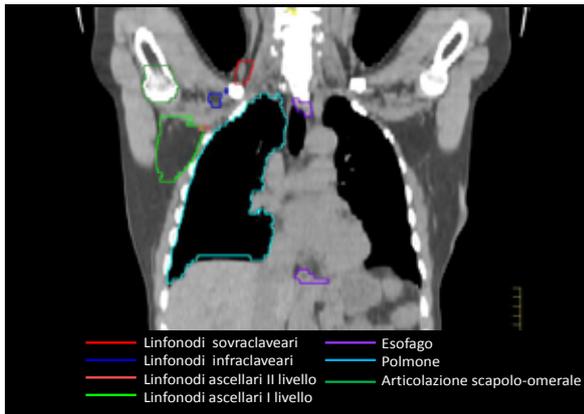


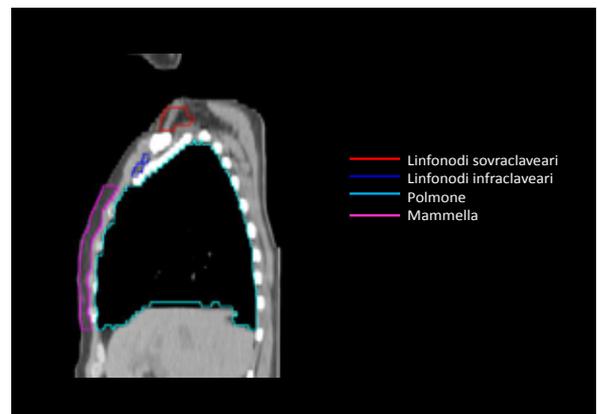
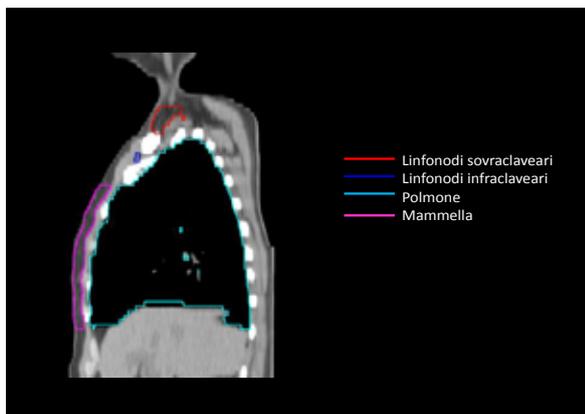
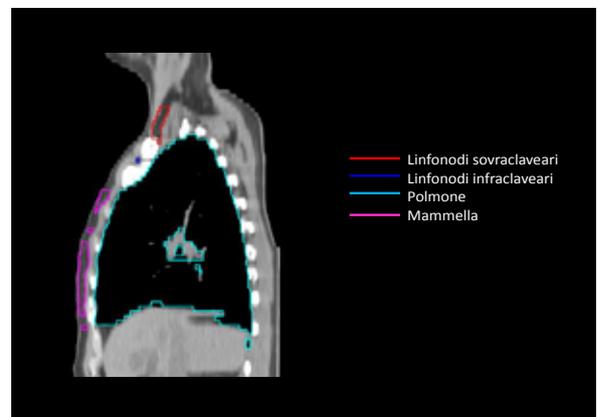
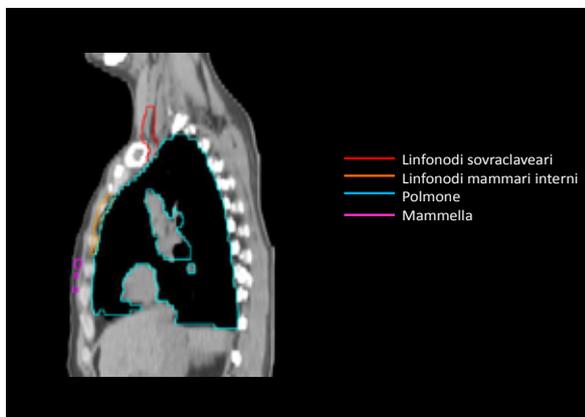
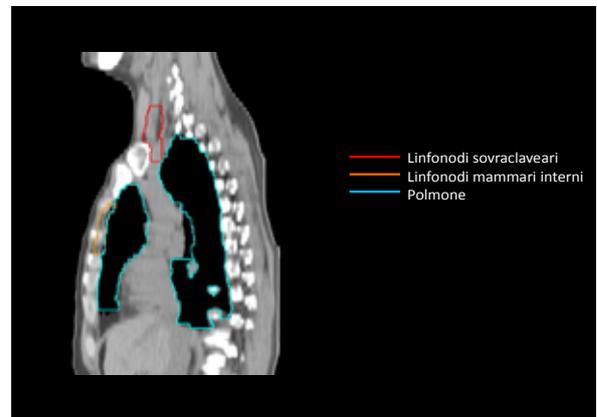
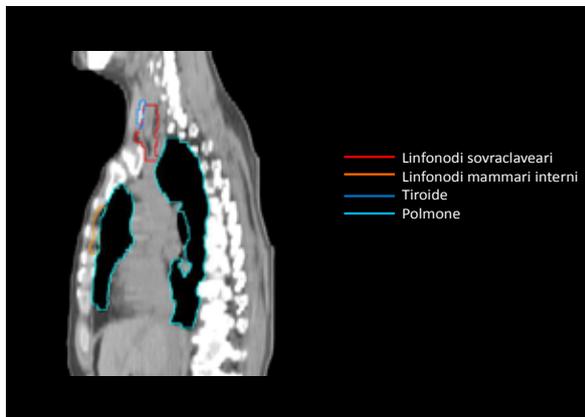
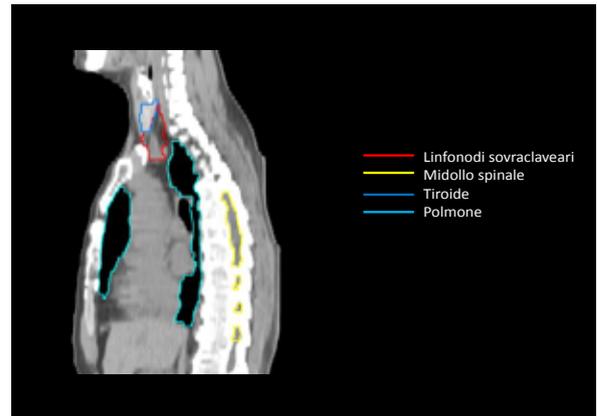
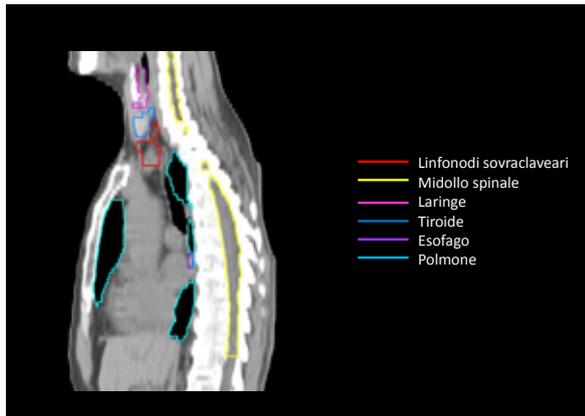


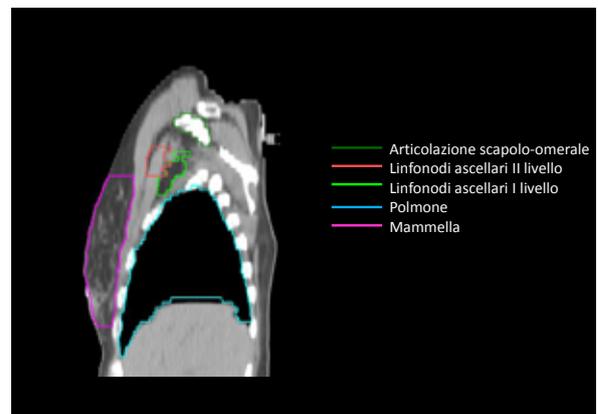
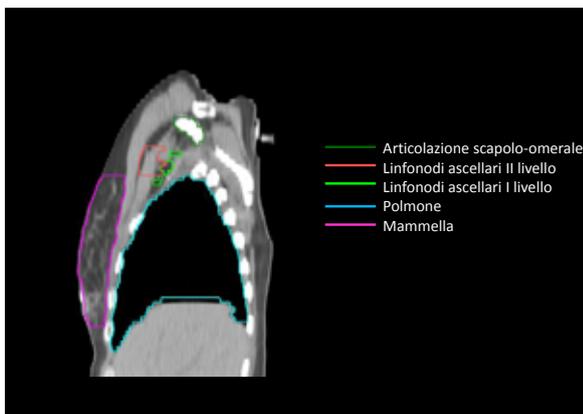
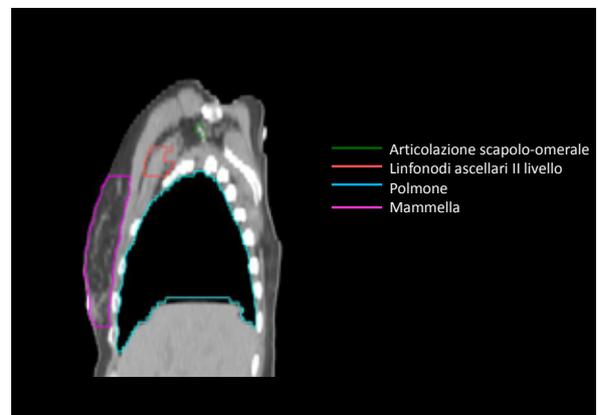
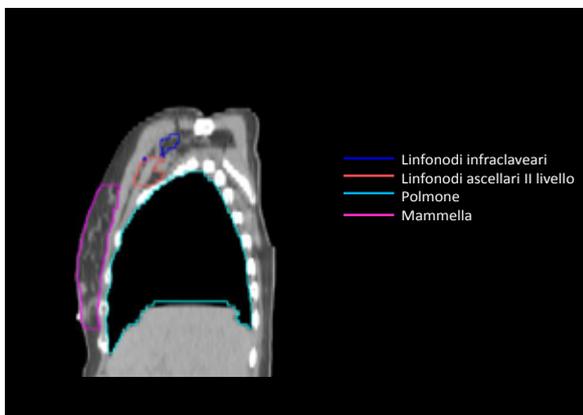
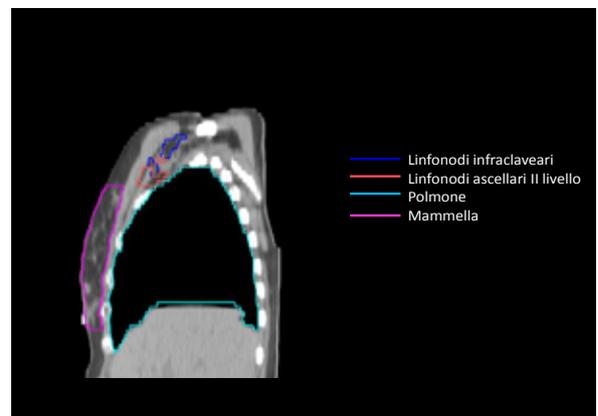
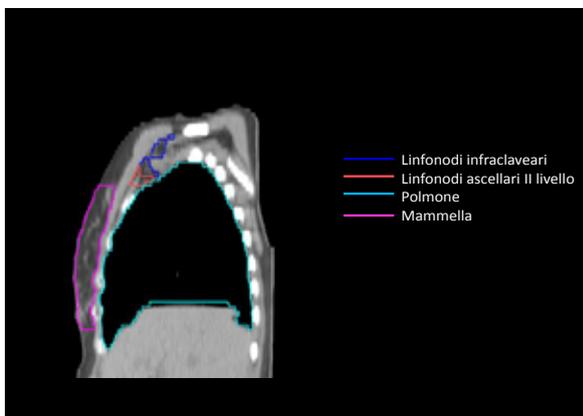
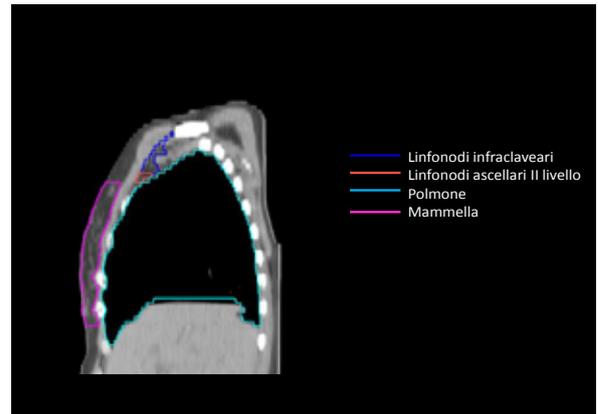
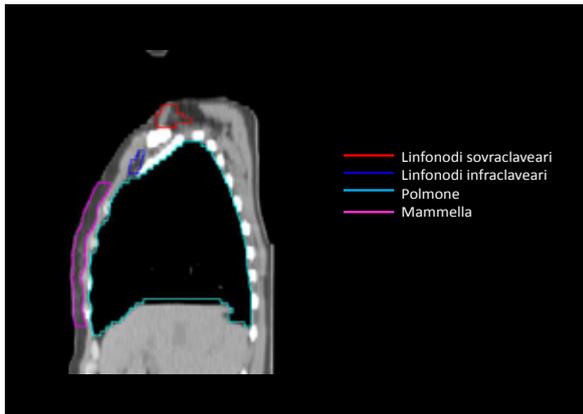


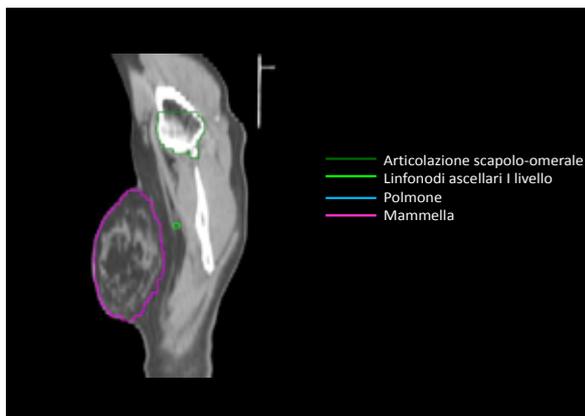
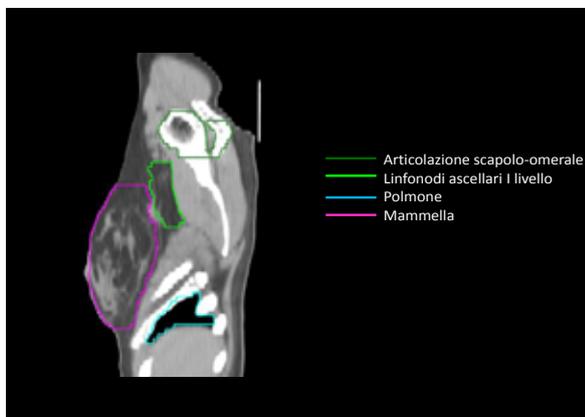
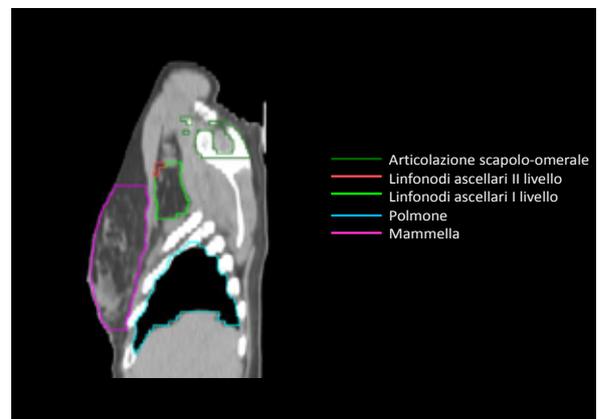
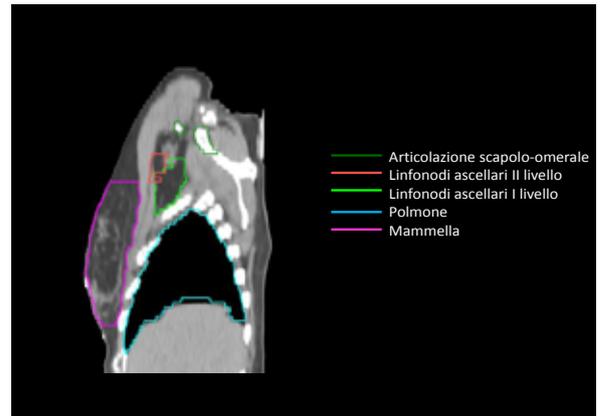
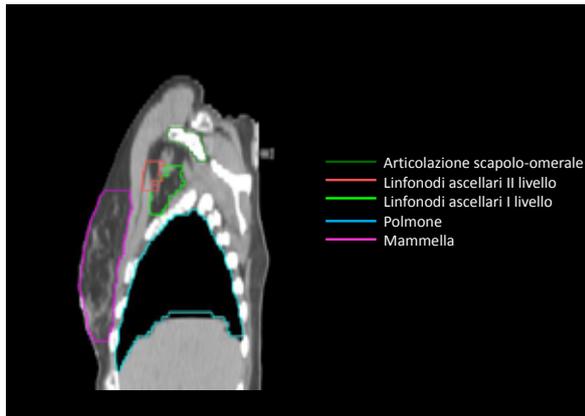




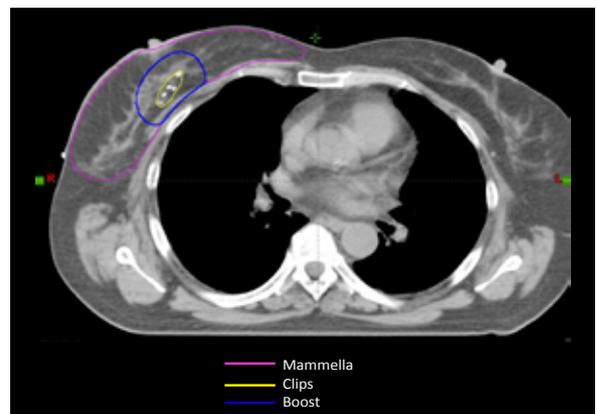
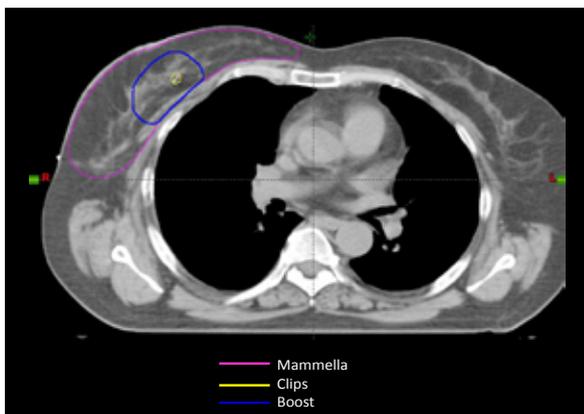
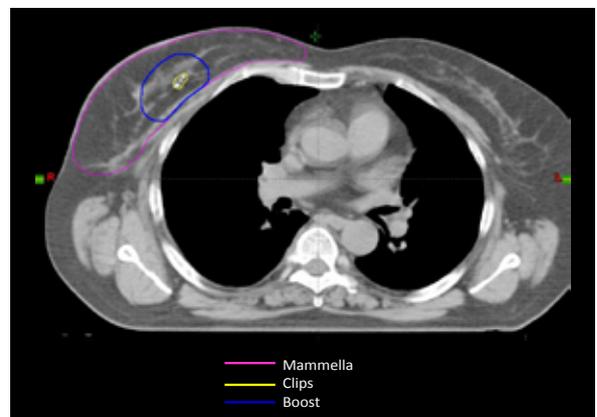
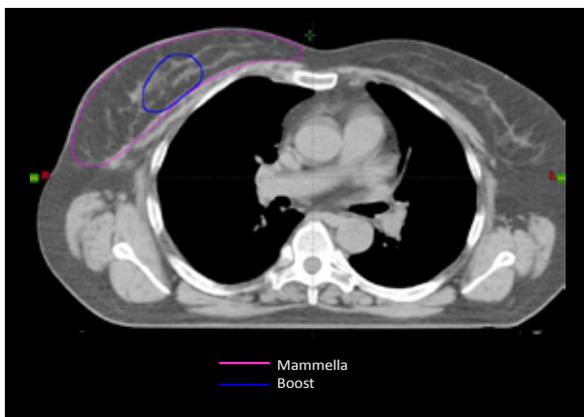
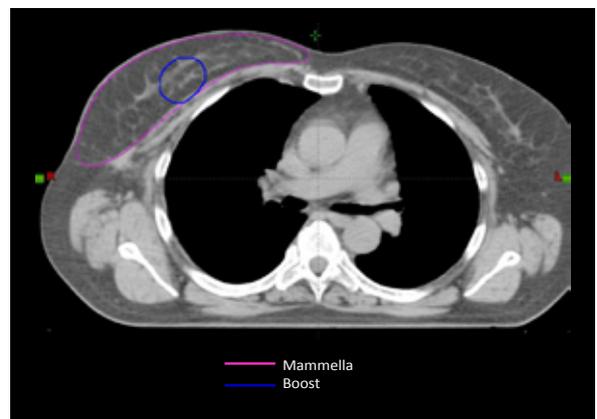
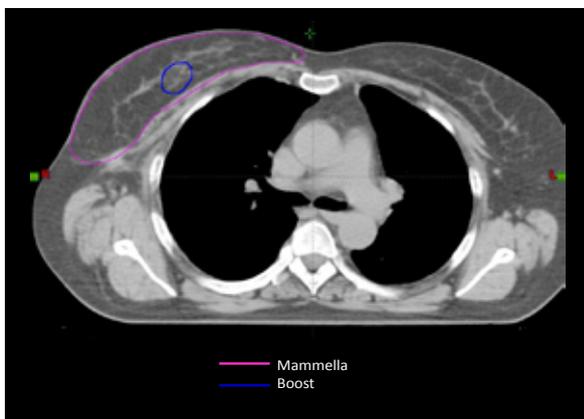


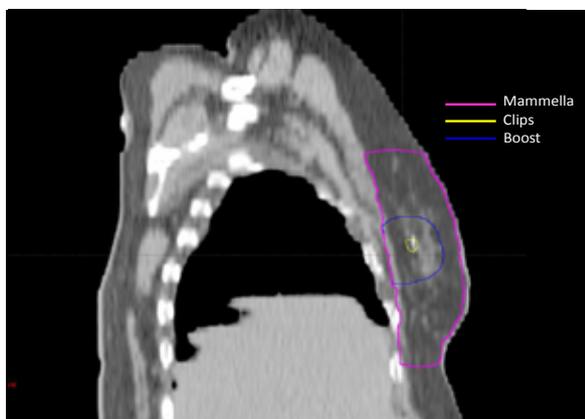
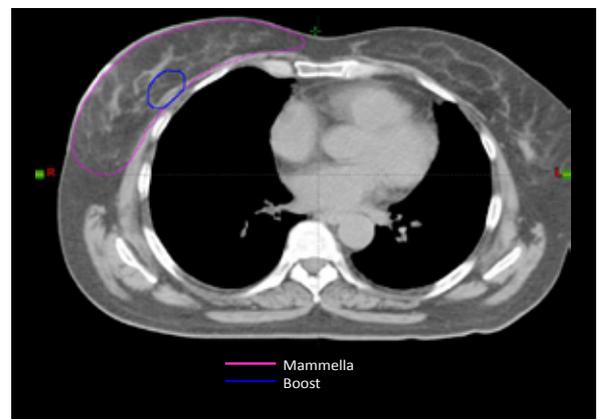
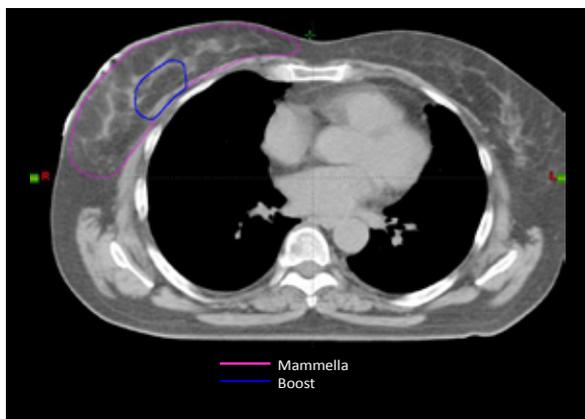
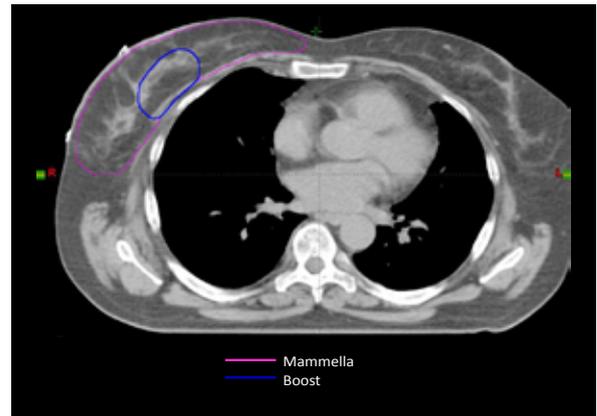
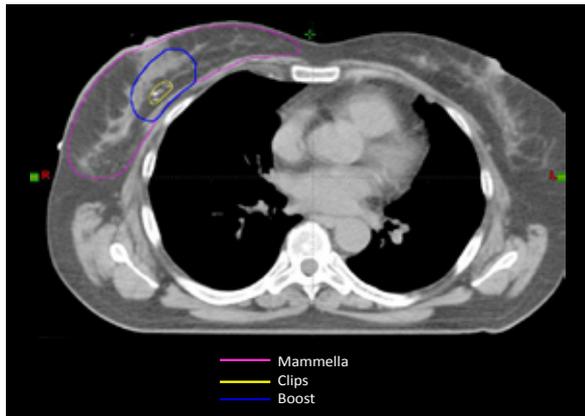


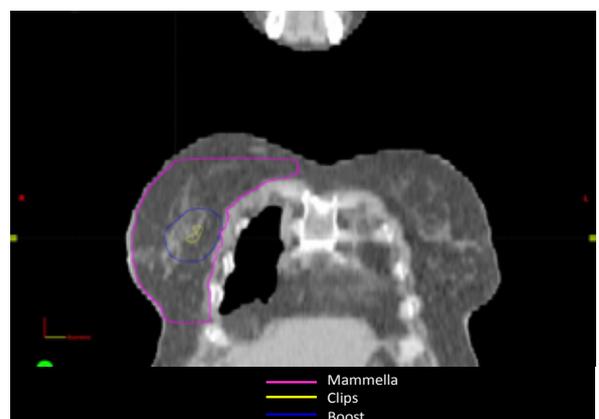
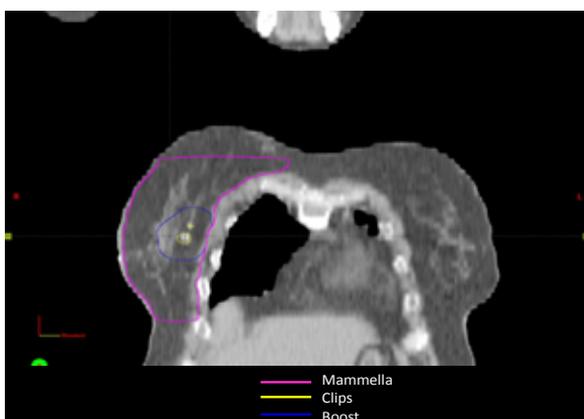
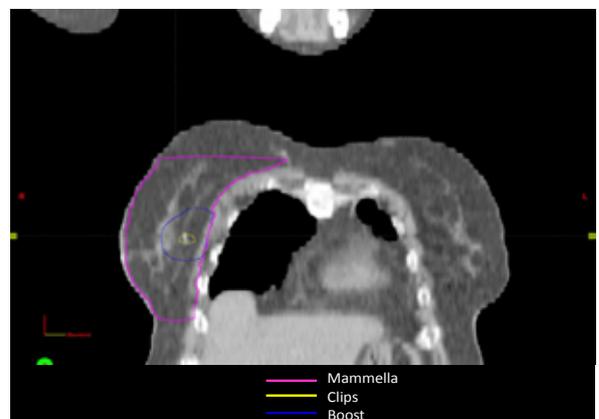
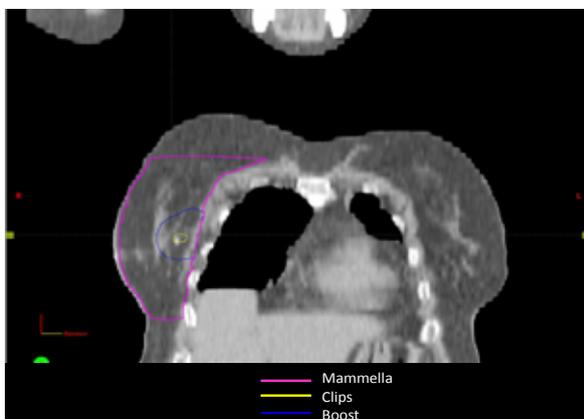
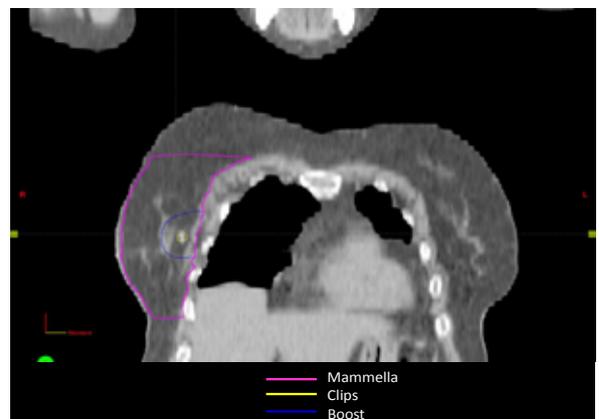
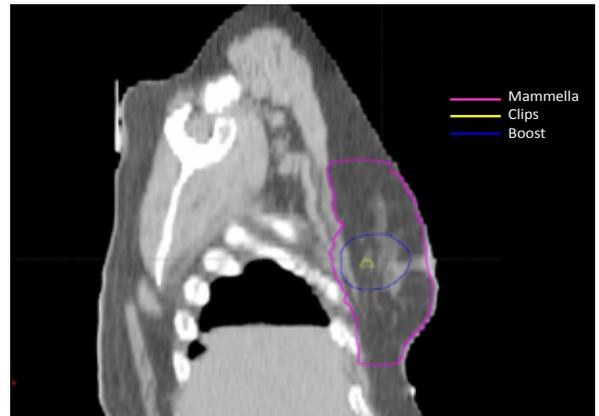
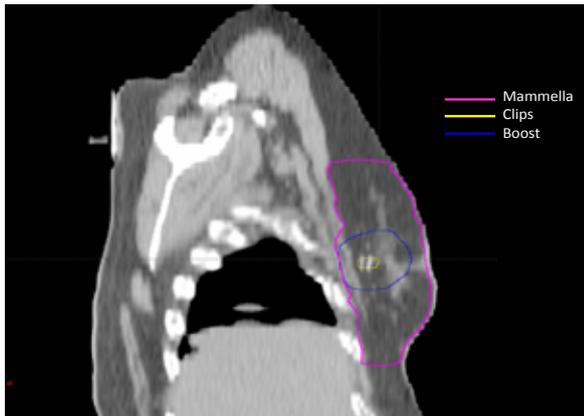


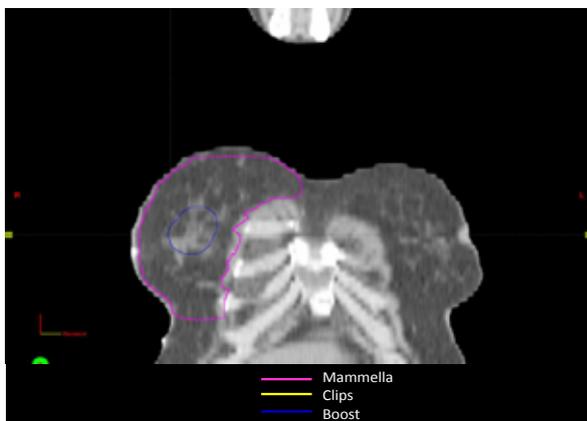
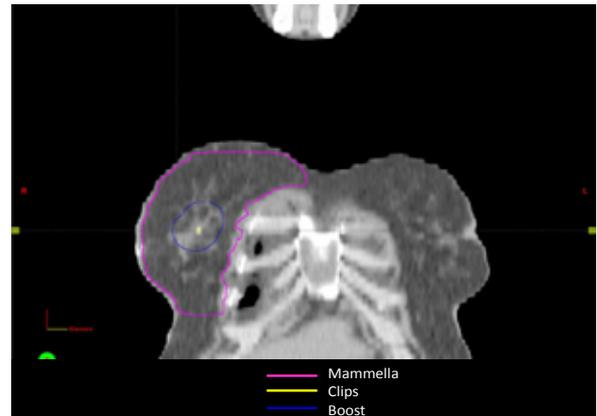


ESEMPIO DI BOOST SUL LETTO OPERATORIO CON CLIPS



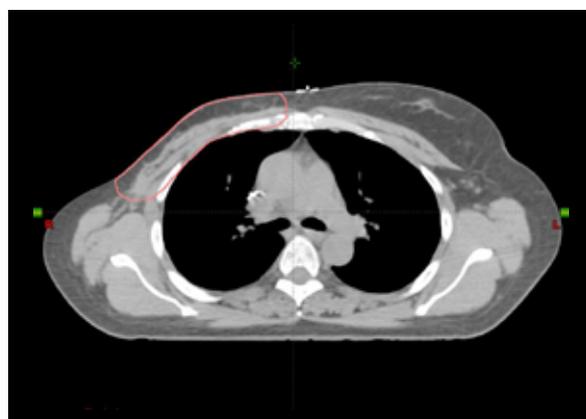


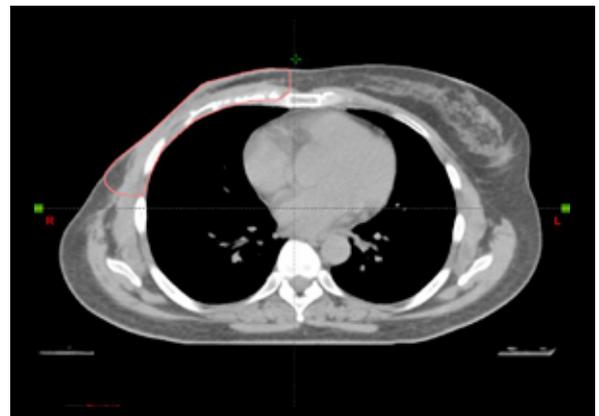
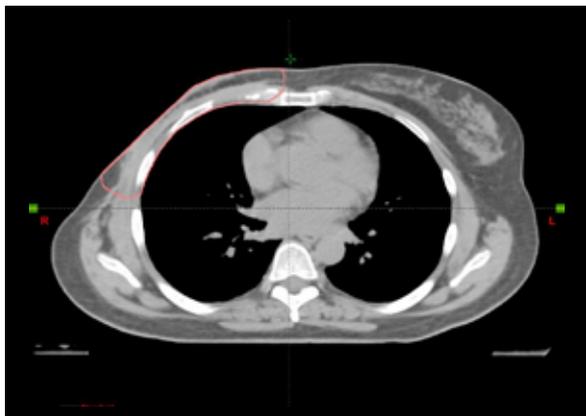
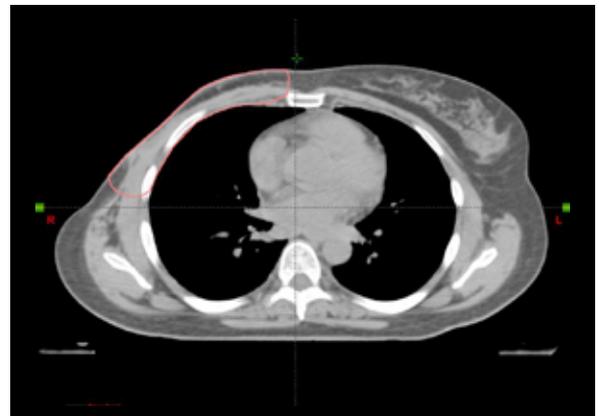
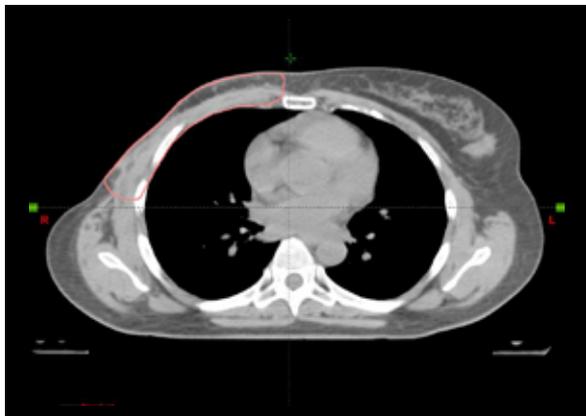
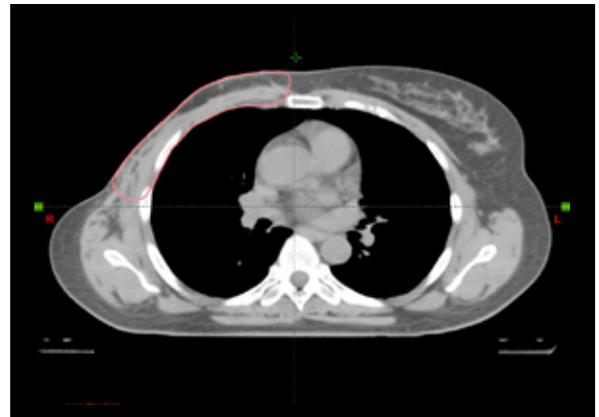
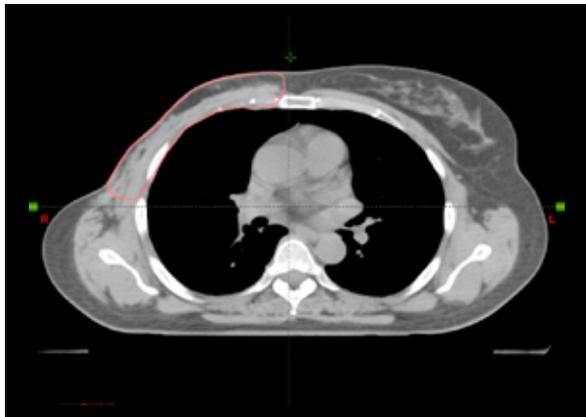
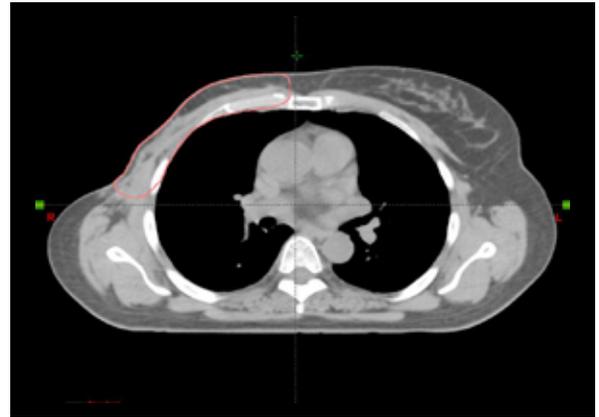
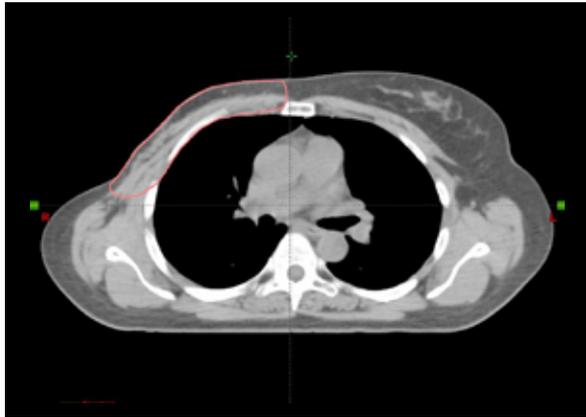


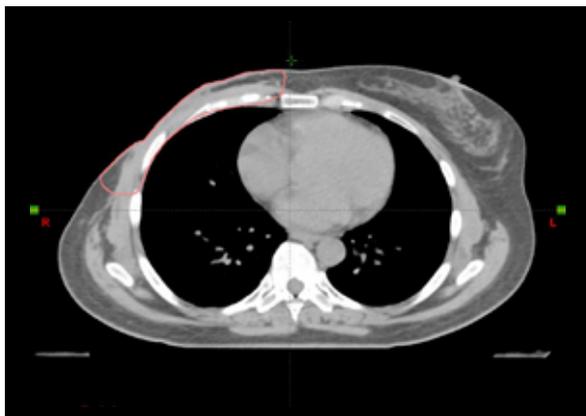


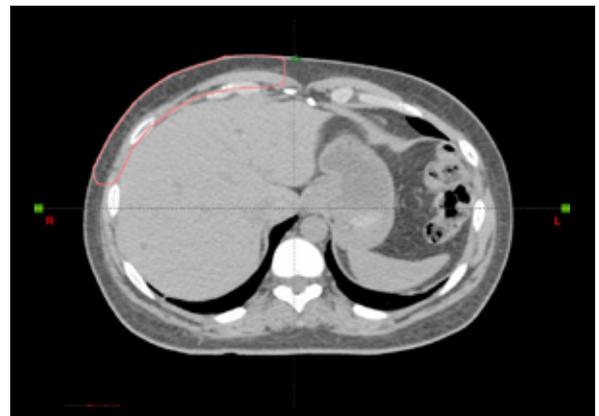
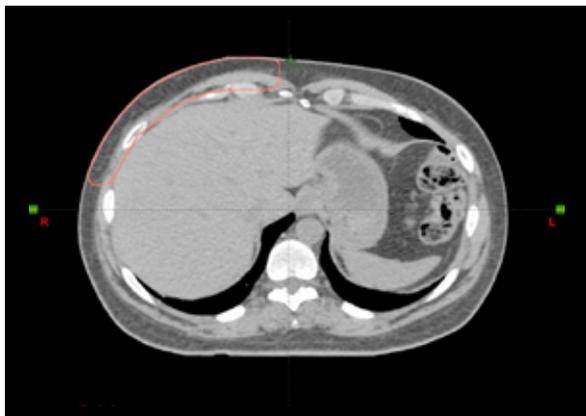
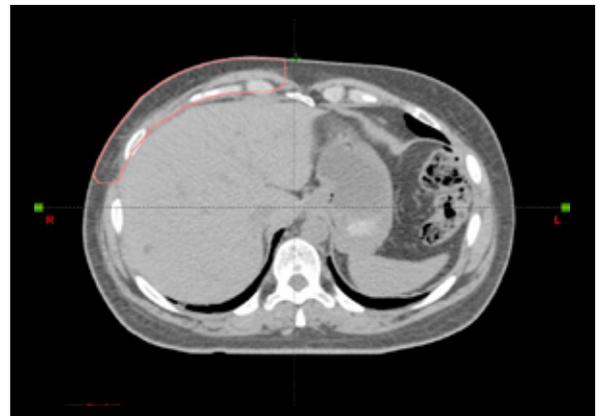
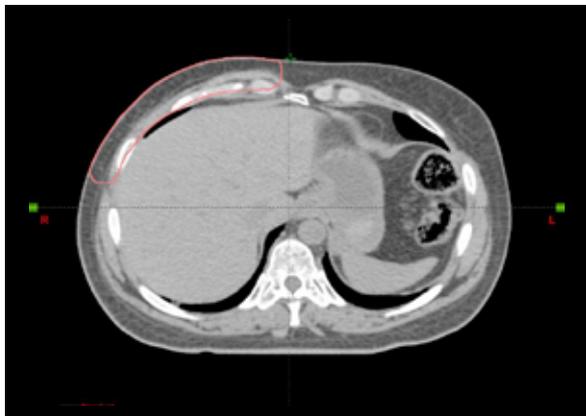
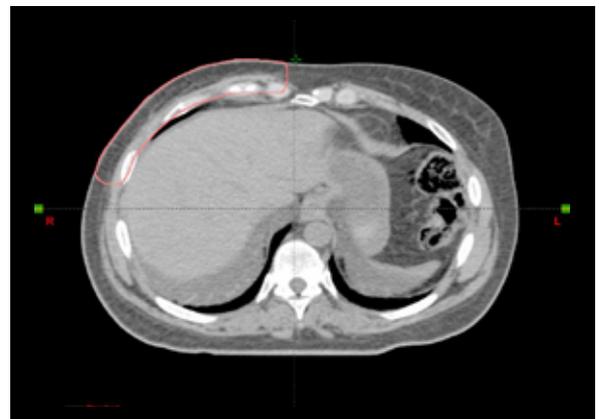
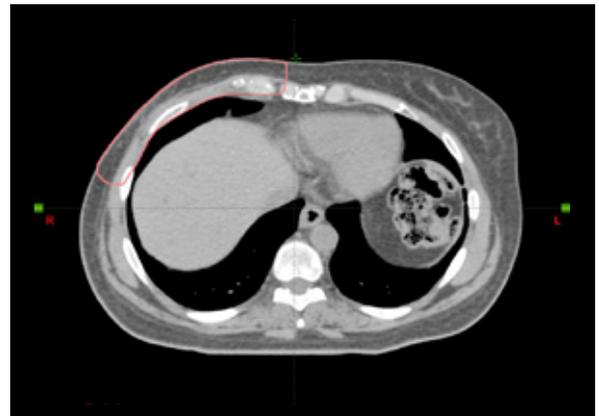
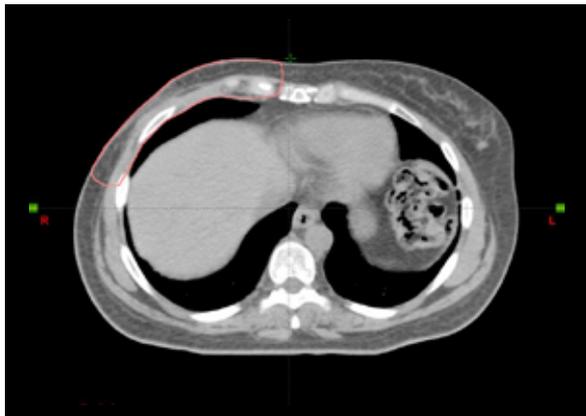
PARETE TORACICA

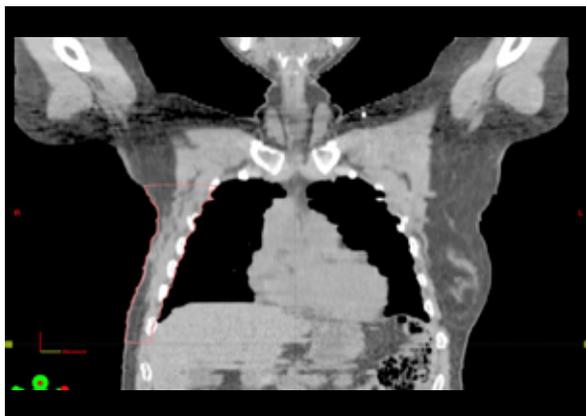




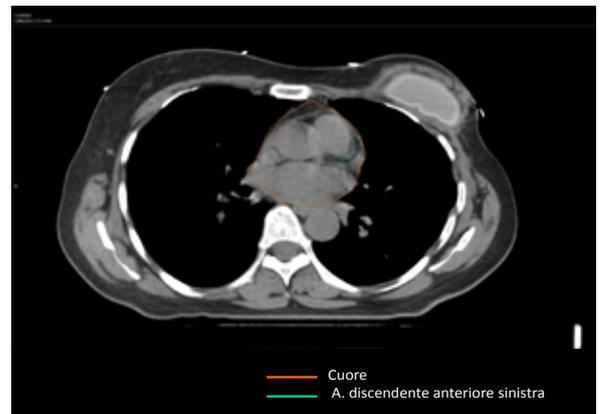
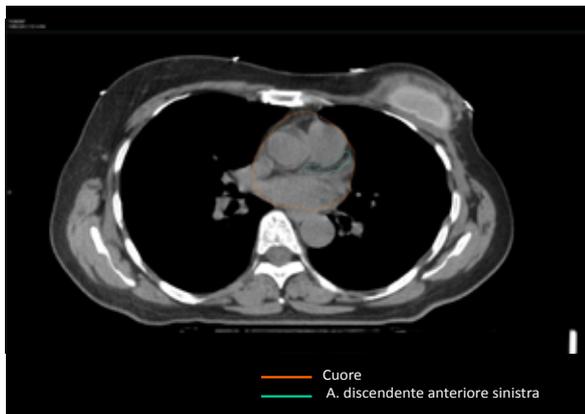
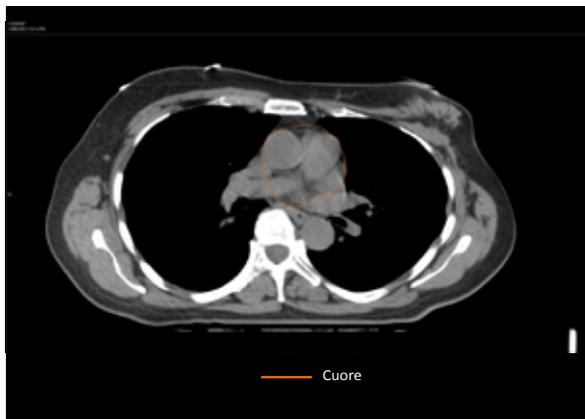


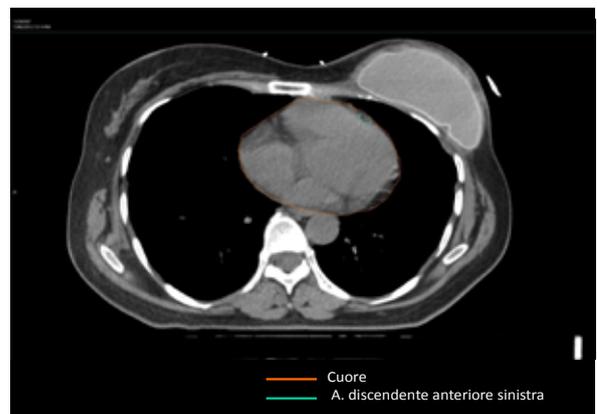
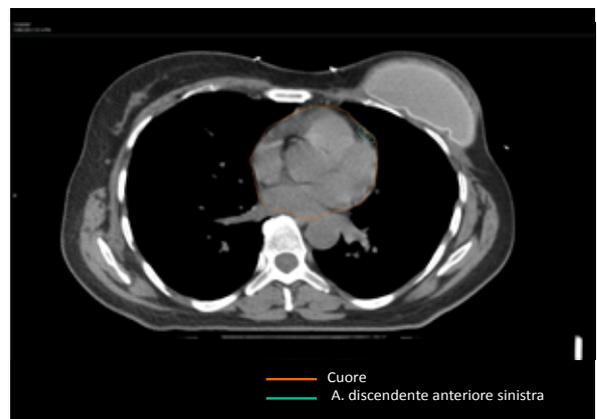
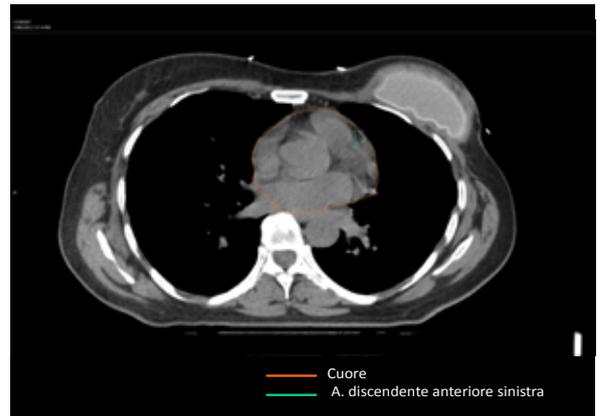
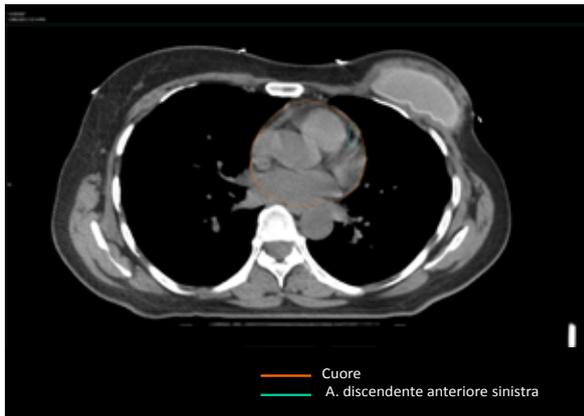


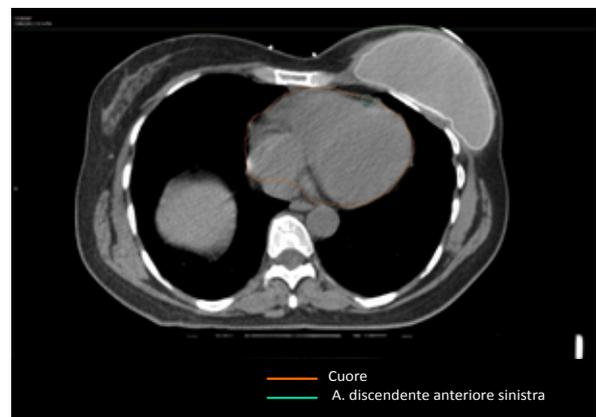
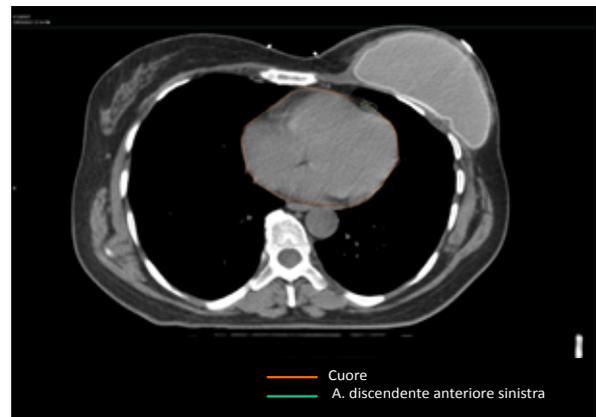
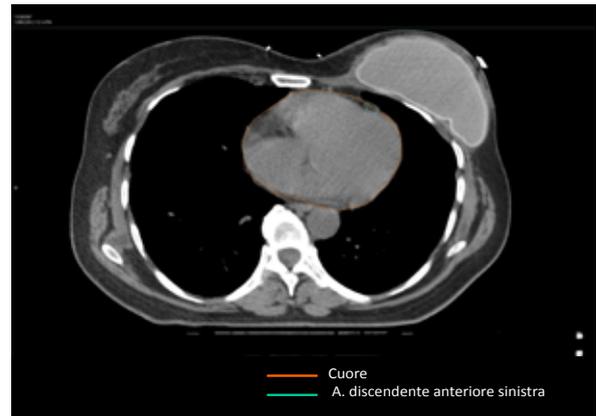


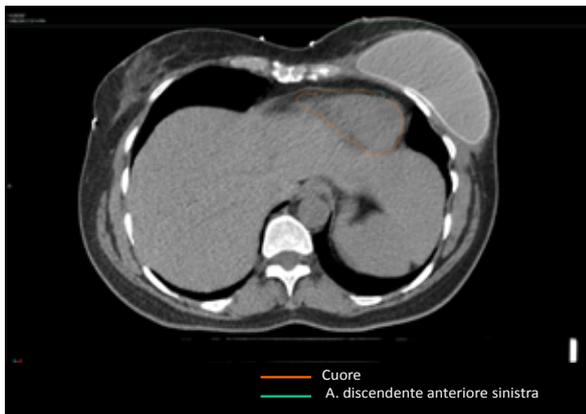
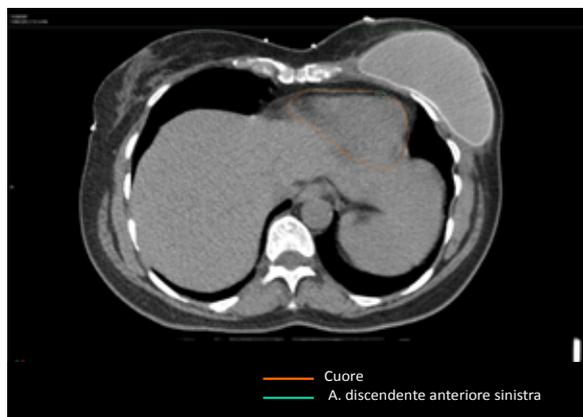
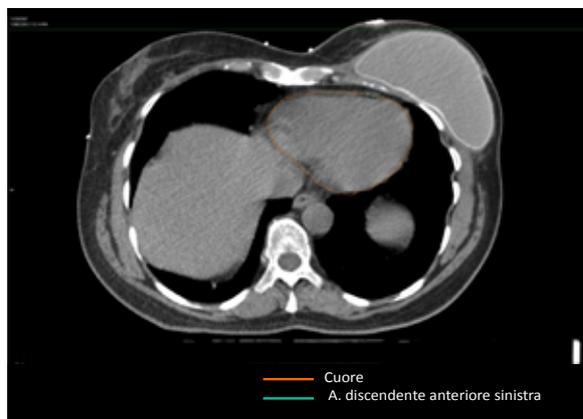


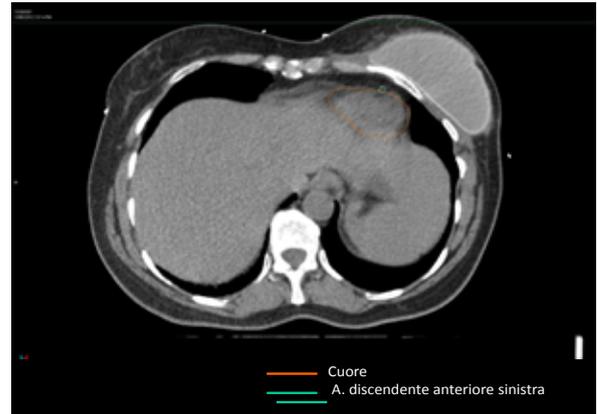
CUORE



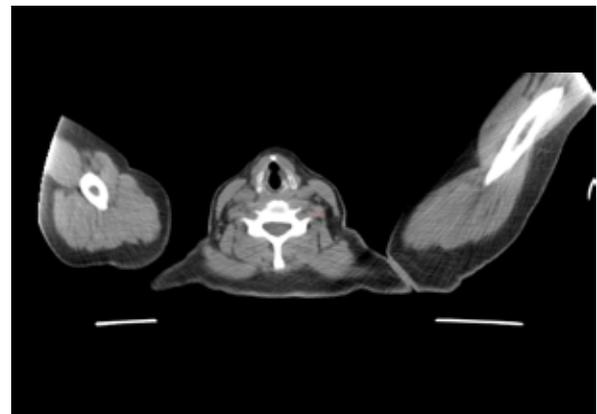
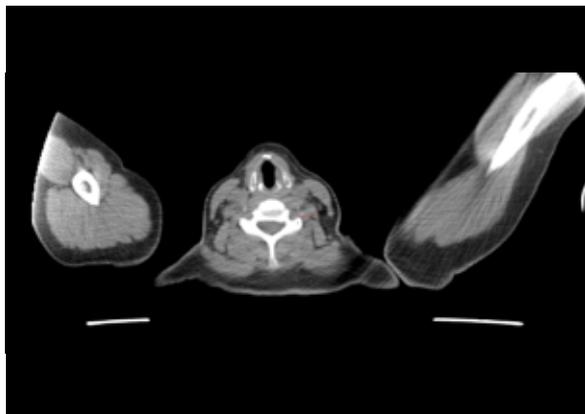


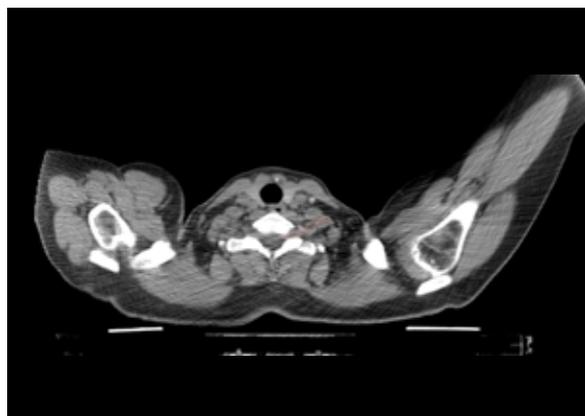
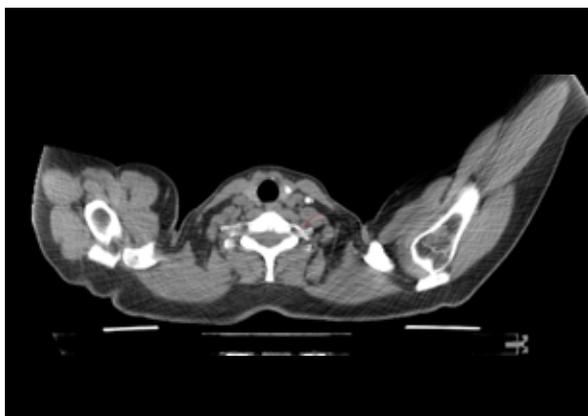
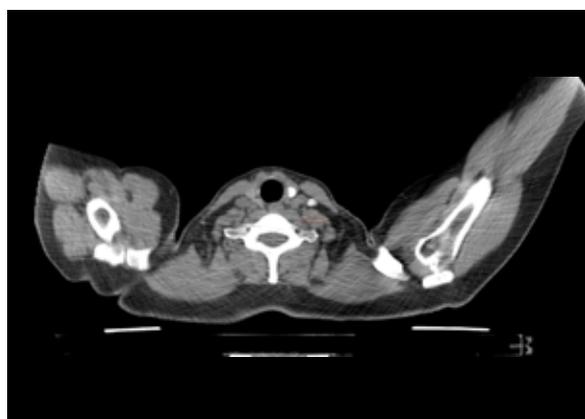
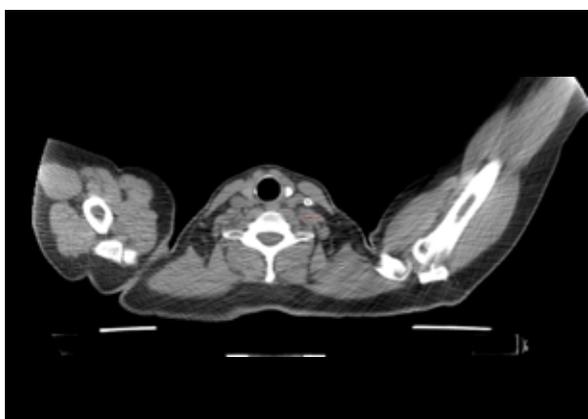
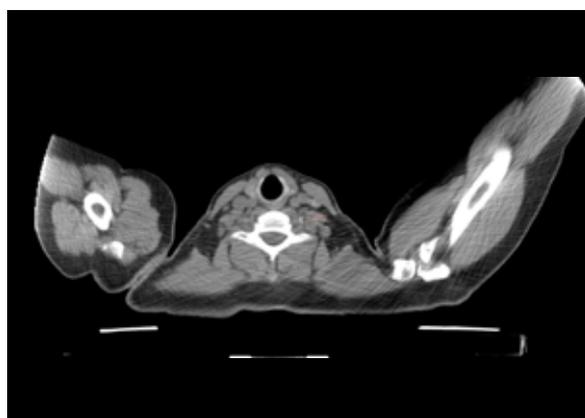
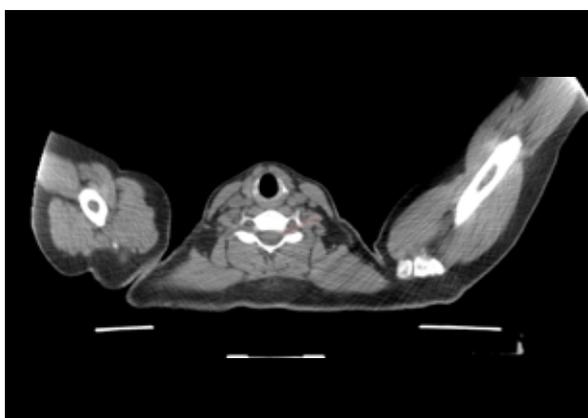
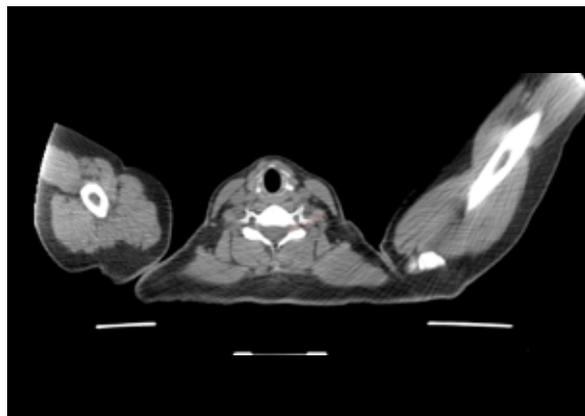
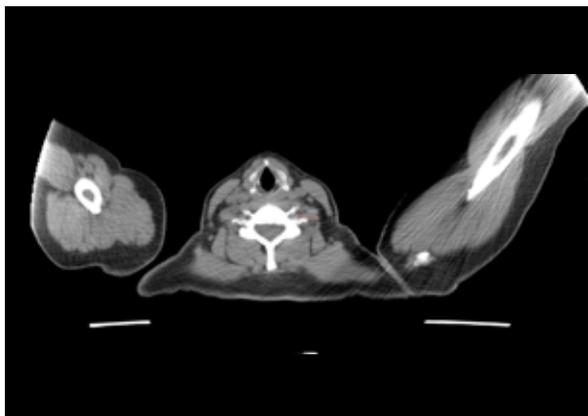


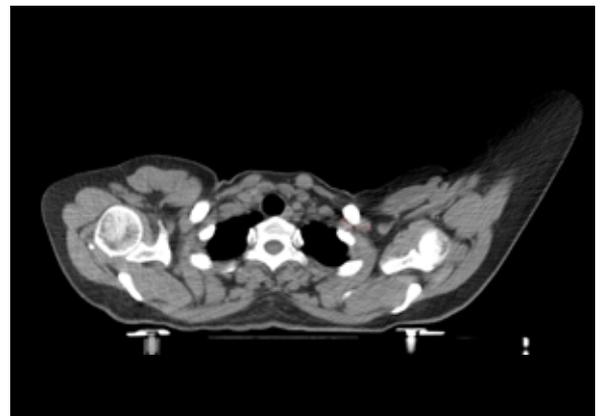
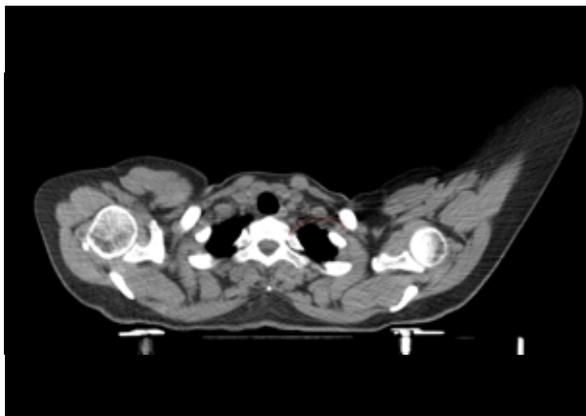
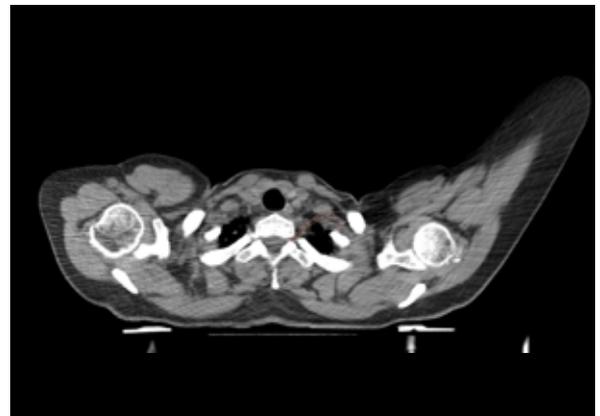
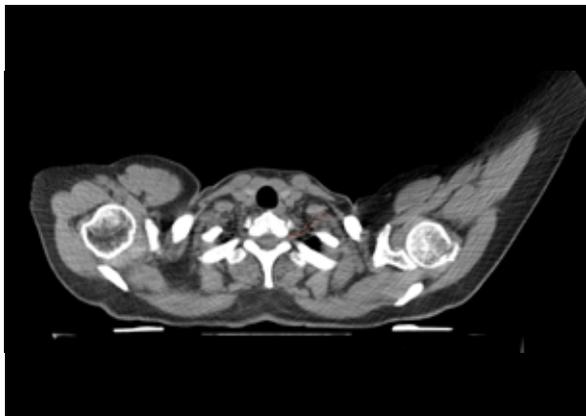
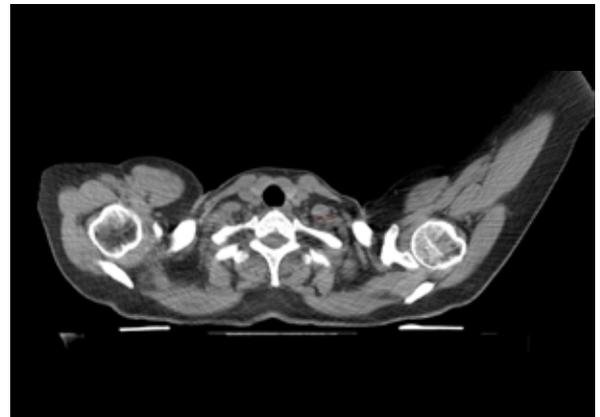
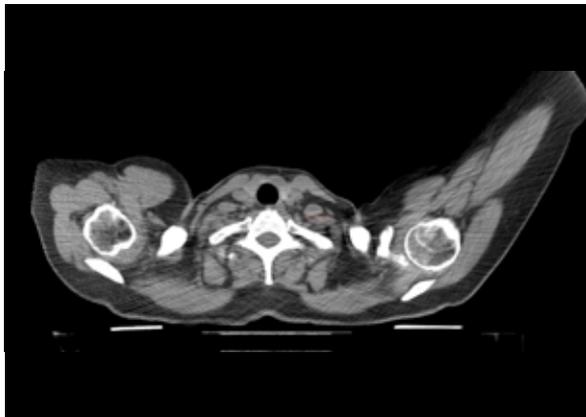
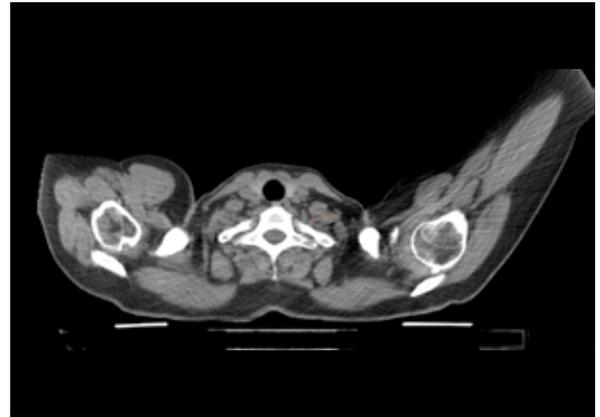
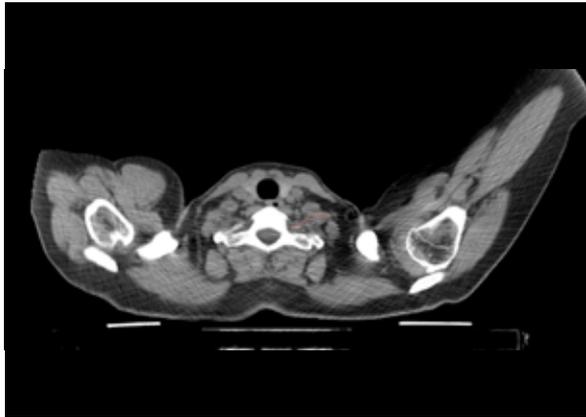


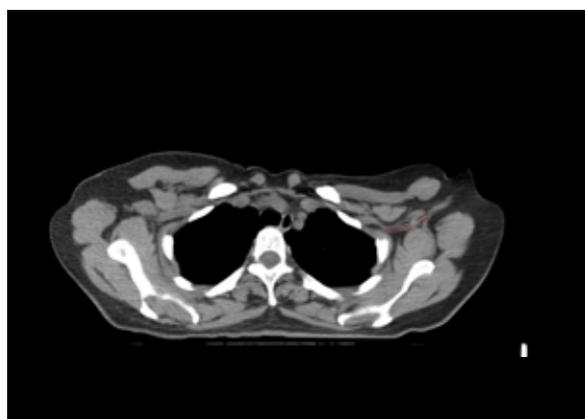
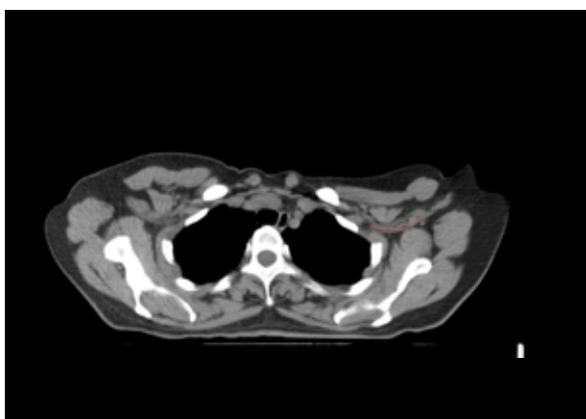
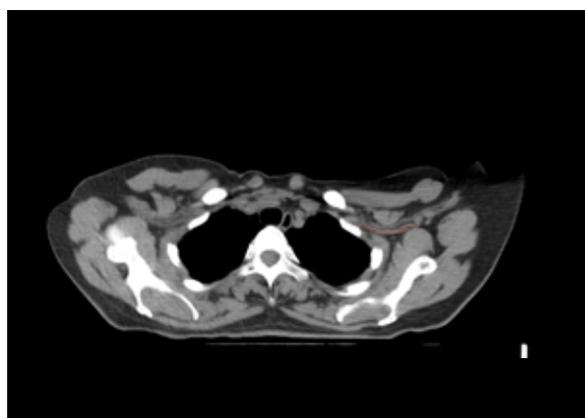
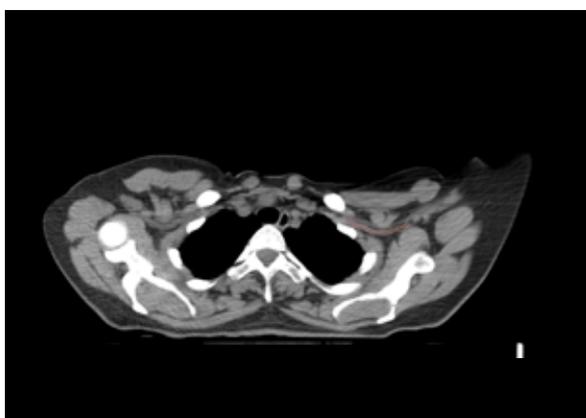
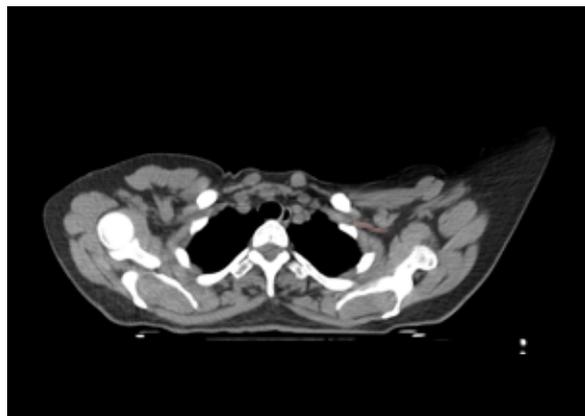
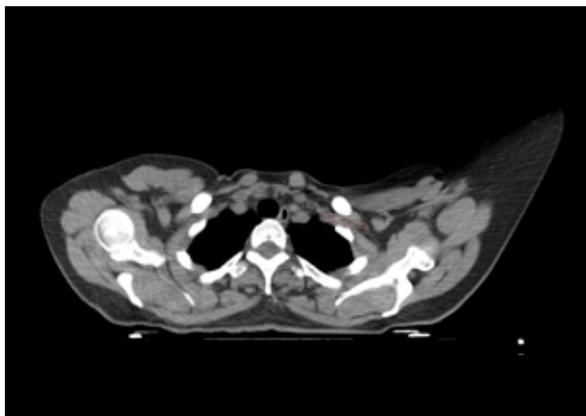


PLESSO BRACHIALE









8. IRRADIAZIONE PARZIALE

8.1 INTRODUZIONE

Nel corso degli ultimi anni è maturata l'esigenza di sperimentare trattamenti radianti meno estesi per tumori mammari a basso rischio di recidiva loco-regionale e sistemica. La *partial breast irradiation* (PBI), cioè l'irradiazione del letto operatorio con un margine di sicurezza, si inserisce in questa filosofia. Proposta per ridurre la durata totale del trattamento radiante, mira a controllare la malattia tumorale a livello della sua sede iniziale (1,2) considerata a maggior rischio di ricaduta (3,4).

Il vantaggio principale della PBI è quindi la riduzione dei tempi della radioterapia (RT); infatti tutte le modalità di somministrazione prevedono regimi di ipofrazionamento, fino alle metodiche intraoperatorie che, in una singola seduta, sono in grado di concludere l'intero trattamento radiante. Tali schemi sono applicabili in quanto la PBI prevede l'irradiazione di un volume ridotto di parenchima mammario e ciò consente anche di limitare la dose agli organi e tessuti sani (mammella non irradiata, cute, cuore e polmone). La riduzione della durata della RT migliora anche l'integrazione con le terapie sistemiche, rendendo possibile l'irradiazione prima dell'inizio delle stesse, senza il rischio di dilazioni con impatto potenzialmente negativo sulla recidiva locale (5). Un ulteriore vantaggio della PBI è rappresentato dall'ottimizzazione organizzativa del trattamento radiante: accorciamento delle liste d'attesa in relazione alla minore durata dei singoli trattamenti e riduzione del "discomfort" delle pazienti.

I parametri relativi alla qualità di vita delle pazienti e ai costi del trattamento, pur non essendo di secondaria importanza, sono divenuti oggetto di valutazione negli studi clinici soltanto in tempi recenti (6-11).

Per l'irradiazione parziale possono essere utilizzate diverse tecniche: la brachiterapia interstiziale o endocavitaria con Mammosite®, la RT intraoperatoria (IORT) con elettroni o fotoni di bassa energia, la RT a fasci esterni. Tutte le tecniche risultano valide purché adeguatamente selezionate. Deve essere considerata la sede della neoplasia, il volume mammario nella sua interezza e il rapporto tra volume ghiandolare e volume del tumore. L'esperienza e le disponibilità tecniche del singolo centro orientano la scelta del trattamento.

La PBI non rappresenta ad oggi uno standard terapeutico. I risultati degli studi randomizzati attualmente in corso o da poco conclusi consentiranno di validare e confrontare le attuali esperienze cliniche (12,13). Sono attualmente disponibili le raccomandazioni di consenso ASTRO e GEC/ESTRO le quali, benché non basate su evidenze di livello A, definiscono i criteri di inclusione al di fuori di trial clinici (14,15) (Tabella 1).

Per entrambi i documenti sono considerate idonee alla PBI le pazienti che presentano neoplasie con le seguenti caratteristiche:

- tipo istologico: carcinoma duttale invasivo (o altri tipi istologici favorevoli, che comprendono il mucinoso, il tubulare e il colloide)
- qualsiasi grading
- margini di resezione negativi (≥ 2 mm)
- lesione unicentrica e clinicamente unifocale, con dimensioni complessive ≤ 2 cm (la multifocalità microscopica è consentita)
- pN0 (i-, i+) documentato su linfonodo sentinella o su dissezione linfonodale
- assenza di estesa componente in situ ($\geq 25\%$) e di invasione linfo-vascolare
- non pre-trattamento con chemioterapia neoadiuvante.

Per quanto concerne l'età (≥ 60 versus > 50 anni), le dimensioni del tumore (≤ 2 versus ≤ 3 cm), lo stato recettoriale (presenza di recettori per gli estrogeni vs qualsiasi stato) l'assenza di mutazione BRCA 1-2, esiste una relativa discrepanza fra i due documenti, essendo più restrittivo quello ASTRO.

Criteri di inclusione, che devono essere considerati in maniera cautelativa per l'arruolamento delle pazienti al di fuori dei trial clinici sono:

- tipo istologico: carcinoma lobulare invasivo, DCIS puro (≤ 3 cm)
- neoplasia clinicamente unifocale, con dimensioni complessive comprese tra 2,1 e 3 cm
- margini "close" (< 2 mm)
- presenza di estesa componente in situ di dimensioni ≤ 3 cm
- invasione linfo-vascolare limitata o focale.

Non tutti i suddetti criteri sono verificabili per pazienti sottoposte a PBI, in quanto l'esame isto-patologico completo non è sempre disponibile prima del trattamento, come nel caso della IORT.

E' importante che ciascuna istituzione faccia ricorso a procedure interne rigorose (16-20) sia per l'accurata selezione



delle pazienti, sia per il rispetto di adeguati parametri di qualità ed è necessario altresì che ogni paziente sottoscriva un modulo di consenso informato.

8.2 BRACHITERAPIA

La brachiterapia è stata la prima tecnica impiegata per la PBI e pertanto i risultati pubblicati sono quelli con più lungo follow-up. Inizialmente è stata somministrata impiegando tecniche a bassa intensità di dose (LDR) (21); attualmente viene quasi esclusivamente effettuata con tecnica ad alto dose-rate (HDR).

In letteratura non vi è uniformità di dosi totali e di frazionamento. La dose più frequentemente utilizzata con brachiterapia LDR è 45 Gy erogati in 4-5 giorni che corrisponde, in termini di equivalenza della BED secondo il modello lineare-quadratico, a 34 Gy somministrata in 10 frazioni bi-giornaliere con trattamento HDR (22).

Attualmente, la PBI con brachiterapia può essere eseguita con tecnica interstiziale con tubi plastici o con tecnica endocavitaria, utilizzando applicatori da inserire nella cavità chirurgica (MammoSite® e simili). Infine, vengono anche utilizzati, seppure in maniera limitata, impianti permanenti con palladio o iodio radioattivo.

8.2.1 Brachiterapia interstiziale

La brachiterapia interstiziale multi-catetere ha una validità ampiamente testata (23-25). È tuttavia una tecnica invasiva, operatore dipendente che richiede una significativa curva di apprendimento, essendo la posizione di ogni catetere critica per la distribuzione di dose.

8.2.2 Brachiterapia con Mammosite®

Negli anni 2000 si è diffusa la brachiterapia con MammoSite®, un applicatore sferico o ellissoidale da inserire nella cavità creata dalla tumorectomia (26). Il device è costituito da un catetere in silicone a doppia via con un palloncino gonfiabile posto all'estremità distale. La procedura è semplice, poco invasiva e bene accettata dalle pazienti.

8.3 IORT

La IORT è stata per anni effettuata trasportando la paziente, durante la seduta chirurgica, all'interno del bunker dell'acceleratore del reparto di Radioterapia. Sono oggi disponibili apparecchiature mobili dedicate alla IORT, in grado di produrre fasci di elettroni di alta energia o di raggi x di bassa energia, situate nelle sale operatorie (27). La possibilità di utilizzare un apparecchio mobile riduce le difficoltà organizzative legate al trasporto della paziente, i tempi chirurgici e i problemi logistici e di sterilità per la mobilitazione: ciò ha favorito l'utilizzo della IORT da parte di numerosi centri (28,29).

Il vantaggio principale dell'utilizzo della IORT come unica modalità di trattamento consiste nel risolvere l'intero corso di RT adiuvante in un solo atto intraoperatorio, eliminando la fase di completamento successivo con i fasci esterni (30,31). Altri vantaggi della IORT sono rappresentati da un guadagno in termini di tempo, dalla precocità dell'irradiazione e dalla precisa visualizzazione e delimitazione del letto operatorio. Chirurgo e radioterapista oncologo operano in sinergia, riducendo al minimo il problema del "geographical miss" (32).

8.3.1 IORT con fasci di elettroni

In base a modelli biologici di equivalenza di dose e al modello lineare quadratico, pur con tutti i limiti relativi alla sua applicabilità quando si utilizzano alte dosi, l'erogazione di una singola frazione di RT intraoperatoria di 21 Gy prescritta all'isodose del 90% corrisponderebbe all'intero corso di RT esterna con frazionamento convenzionale (32). Inoltre la possibilità di proteggere i tessuti sani mobilizzandoli dalla traiettoria del fascio (cute), e impiegando opportuni dispositivi di schermatura (polmone ± cuore) e l'utilizzo di elettroni con la somministrazione di una dose omogenea, potrebbero mantenere un controllo locale equivalente, a fronte di una tossicità a carico degli organi critici comparabile o addirittura ridotta rispetto alla tecnica tradizionale di irradiazione a fasci esterni. Viene infatti riportata una riduzione significativa del rischio di iperpigmentazione e di teleangectasie rispetto a quanto osservato dopo trattamenti per via

transcutanea e la fibrosi tardiva di grado severo (G3) si manifesta soltanto in una piccola percentuale di pazienti (5.9%) (33,34). Dal punto di vista radiobiologico è però necessario considerare anche ipotetici svantaggi della irradiazione con singola dose, in particolare la possibile presenza nel campo di irradiazione di cellule tumorali radioresistenti e l'impossibilità che tutte le cellule tumorali siano sincronizzate nella fase di mitosi e/o in quella G2 del ciclo cellulare in cui risultano più radiosensibili (35).

I primi risultati degli studi prospettici (36,37) mostrano che il trattamento con IORT in dose unica, in pazienti selezionate a basso rischio di recidiva locale, è sicuro e ben tollerato, anche se il follow-up è ancora breve. Sebbene tali risultati sembrino promettenti, essi confermano l'opportunità di procedere al trattamento con IORT solo dopo appropriata e corretta selezione delle pazienti che tenga conto di tutti i criteri di rischio ASTRO ed ESTRO (14,15), di cui è possibile disporre prima dell'intervento chirurgico.

8.3.2 IORT con sorgente di raggi x

La IORT può essere eseguita con sistemi che emettono raggi x a bassa energia (massimo , fino a 50 kV) all'interno della cavità chirurgica creata dopo asportazione della neoplasia. I raggi x prodotti dal sistema Intrabeam "dedicato" alla sala operatoria vengono erogati da una sonda inserita in un applicatore sferico, con cui si ottiene una distribuzione di dose uniforme alla sua superficie (27,38).

La RT intraoperatoria esclusiva con sorgenti di raggi x è stata valutata in uno studio multicentrico internazionale (Targit-A) i cui risultati, ad un breve follow-up, non hanno dimostrato a 4 anni differenze statisticamente significative in termini di recidive locali, senza significative tossicità acute e tardive ed effetti sulla cosmesi (39,40).

8.4 PBI CON FASCI ESTERNI

La PBI può essere effettuata anche con fasci esterni. La tecnica di riferimento è la 3-D conformazionale, ma è possibile utilizzare anche metodiche più complesse, come IMRT/IGRT (intensity-modulated radiation therapy/image-guided radiation therapy) (41,42). Non sono ancora definiti la dose totale ed il frazionamento ottimali: le diverse esperienze riportano modalità di somministrazione, con bi-frazionamento giornaliero, in un range variabile tra 34-38.5 Gy in 10 frazioni (43), 32 Gy in 8 frazioni (44) e 40 o 42 Gy in 10 frazioni (45).

Un altro schema di frazionamento impiegato prevede 30 Gy in 5 frazioni in posizione prona nel tempo totale di 10 giorni (46).

I risultati degli studi finora pubblicati, anche se non ancora definitivi per brevità del follow-up e numero di pazienti trattate, sembrano incoraggianti relativamente alla tossicità, al risultato cosmetico e al controllo locale. Si attendono tuttavia i risultati di alcuni trial internazionali con reclutamento di un numero di pazienti più elevato (31,47).

APPENDICE TECNICA

A. Brachiterapia interstiziale

A.1 Modalità di esecuzione e Tecnica

Il CTV corrisponde al letto della neoplasia con un margine di sicurezza intorno e, per le caratteristiche intrinseche della brachiterapia, corrisponde al PTV. L'impianto dei cateteri o tubi plastici può essere intra-operatorio o post-operatorio. La precisa definizione del volume da trattare è requisito fondamentale per il controllo di malattia e la riduzione del rischio di tossicità.

Nel trattamento intraoperatorio, dopo l'escissione del tumore e la valutazione delle dimensioni della cavità, è importante che il chirurgo effettui una accurata emostasi per evitare che si creino raccolte ematiche che possano alterare i volumi e che poi proceda ad una altrettanto accurata sutura per piani, fino a quello cutaneo, dove è consigliabile eseguire una sutura intradermica con filo riassorbibile. In alcuni centri si preferisce lasciare la cavità escissionale aperta. Indipendentemente dal fatto che la cavità sia aperta o meno, la fase successiva è quella dell'impianto. Si utilizzano trocar con mandrino; per agevolarne il posizionamento e favorire il mantenimento dell'equidistanza tra gli stessi si ricorre all'impiego di guide (template), che vengono tenute fissate da un holder. Completato l'impianto i trocar con mandrino vengono sostituiti con cateteri dedicati alla metodica, realizzati in teflon e a doppia coda. Dopo rimozione dei template e dei mandrini, i cateteri vengono a loro volta fissati alle estremità da appositi bottoni.

I tubi plastici sono posizionati nel tessuto mammario in corrispondenza dell'area di escissione chirurgica tipicamente a 1–1.5 cm di intervallo, con una disposizione geometrica a triangolo o a carrè. Il numero di cateteri è determinato dalle dimensioni e dalla forma del CTV. Una buona copertura del target si ottiene eseguendo un impianto volumetrico multiplanare con due o più piani paralleli comprendenti l'intera cavità escissionale, in relazione allo spessore della mammella e all'ampiezza del letto chirurgico. I cateteri più periferici devono essere posizionati ad una distanza di un centimetro e non oltre dal margine esterno del target.

Per evitare l'insorgenza di tossicità cutanea di grado severo i cateteri devono essere posizionati ad una distanza non inferiore a 1-1.2 cm dalla superficie della cute stessa e la mancanza di tale presupposto può costituire un criterio di esclusione al trattamento.

Effettuato l'impianto, le pazienti vengono sottoposte a studio dosimetrico mediante l'acquisizione di una TC, previo posizionamento nei cateteri in teflon di sonde radiopache (x-rays catheters) che facilitano la ricostruzione 3-D degli stessi sulle immagini TC durante la fase di pianificazione.

Le caratteristiche geometriche dell'impianto condizionano la dosimetria e quindi il risultato in termini di controllo locale, tossicità e cosmesi (23,48).

Al termine del trattamento vengono rimossi tutti i cateteri plastici e si esegue una compressione meccanica emostatica.

Nel trattamento post-operatorio, è stata utilizzata l'ecografia per definire le dimensioni e la forma del target; le dimensioni della cavità, tuttavia, possono essere sottostimate da tale metodica se il tempo trascorso tra l'impianto il posizionamento dei cateteri è molto lungo. Attualmente la TC rappresenta la tecnica standard per visualizzare la cavità chirurgica; eseguita prima dell'impianto consente una ricostruzione virtuale della geometria dell'impianto stesso e rende la successiva fase operativa di infissione più agevole e meno operatore-dipendente (49). Le caratteristiche geometriche dell'impianto e la pianificazione con TC seguono gli stessi principi della brachiterapia intra-operatoria.

La dose prescritta viene erogata in 8-10 frazioni bi-quotidiane distanziate da almeno 6 ore. I frazionamenti più utilizzati prevedono 3,4 Gy fino a 34 Gy o 4 Gy fino a 32 Gy.

A.2 Aspetti fisico-dosimetrici

La sorgente radioattiva più comunemente utilizzata è l'Iridio-192 (¹⁹²Ir), che emette raggi gamma con un tempo di dimezzamento di 74.2 giorni.

L'assenza di sequele importanti e la cosmesi sono dipendenti dal volume trattato e dalla riduzione degli hot spot (48,50):

- meno del 60% della mammella deve ricevere una dose maggiore o uguale alla dose prescritta
- il 90% della dose di prescrizione deve comprendere almeno il 90% del PTV
- i DVH per i tessuti normali devono essere inferiori o uguali al 5%
- il DHI (indice di omogeneità = 1-DNR -dose non-uniformity ratio- dove $DNR = V150/V100$) deve risultare maggiore o uguale a 0.75
- il V150, il V200 (volumi di mammella che ricevono il 150% e 200%, rispettivamente, della dose prescritta) e il DHI correlano il risultato cosmetico (51).

I parametri sopra indicati possono essere ottenuti solo tramite approcci dosimetrici basati su immagini TC (49,52,53). La possibilità recentemente offerta dai nuovi software di planning su scansioni TC permette di conformare la dose al target e quindi migliorare il Coverage Index (IC= rapporto percentuale fra dose minima al target e dose prescritta) e il Conformal Index (COIN= prodotto dei rapporti PTV di riferimento su Volume del PTV e del PTV di riferimento sul Volume di riferimento). Gli algoritmi di ottimizzazione possono "compensare" alcuni mismatch, ma non possono assolutamente "compensare" una cattiva geometria dell'impianto.

B. Brachiterapia con Mammosite®

B.1 Modalità di esecuzione e Tecnica

Il CTV è definito dalla cavità di resezione + 1 cm; la dosimetria è molto più semplice e la learning curve molto più breve rispetto a quella della brachiterapia interstiziale.

Il trattamento può essere intrapreso 2-7 giorni dopo l'impianto, con la somministrazione di 34 Gy in 2 somministrazioni quotidiane e 10 frazioni totali, previa verifica dell'adeguatezza del posizionamento del dispositivo.

Dopo l'exeresi della neoplasia e la valutazione della distanza tra la cavità e la superficie (≥ 7 mm), mediante l'utilizzo di un trocar, si crea un tramite tra la cavità chirurgica e la cute per inserire il dispositivo. Può essere infatti conveniente non utilizzare la sutura chirurgica per l'inserzione, al fine di ridurre il rischio di complicanze. Una volta posizionato, il palloncino viene riempito con una soluzione salina per comprimere i tessuti circostanti ed ottimizzare l'aderenza alla superficie interna della cavità; l'aggiunta di mezzo di contrasto ne consente la visualizzazione radiologica. A completamento della procedura si esegue la sutura intradermica della ferita. La pianificazione del trattamento può essere eseguita mediante acquisizione di radiografie ortogonali o immagini TC con l'utilizzo di TPS dedicati.

Prima di ogni seduta, si controllano la posizione, la morfologia e le dimensioni del MammoSite, nonché l'assenza di raccolte liquide e/o aeree e la distanza del device rispetto alla cute mediante ecografia, radiografie o TC.

Una complicanza frequente della brachiterapia con device a palloncino è la presenza di sieroma, persistente oltre i 12 mesi nella maggior parte dei casi, che si manifesta mediamente nel 68.4% dei casi circa ed è doloroso nel 4% (54). Abbastanza infrequenti sono le infezioni della cavità; in letteratura viene riportata un'incidenza dell'8.2%, di cui il 5.3% correlata al device ed il 2.9% alla tecnica chirurgica (55) ed un risultato cosmetico buono/eccellente a 6 anni nel 90.4% dei casi (56).

B.2 Aspetti fisico dosimetrici

La tecnica originaria prevede l'impiego di una sola sorgente di ^{192}Ir al centro del palloncino e la dose è prescritta ad 1 cm dalla sua superficie, con l'irradiazione di un volume sferico intorno alla cavità. La compressione dei tessuti indotta dal palloncino stesso fa sì che il tessuto irradiato sia maggiore (circa 1.6 cm) (57).

Successivamente, anche in rapporto all'introduzione di applicatori ellissoidali, più consoni alle tecniche chirurgiche europee, è stata descritta la possibilità di impiegare più sorgenti e più modalità di prescrizione della dose al fine di ottimizzarne la distribuzione.

1) La Rush technique o prescrizione in 6 punti (57): 4 punti sono posti su un piano trasversale all'asse del palloncino e perpendicolare all'asse del catetere, due punti sono posti lungo l'asse del catetere. Questa tecnica è in grado di conformare le isodosi alla forma leggermente irregolare che il palloncino assume e la prescrizione nei due punti lungo il catetere compensa l'anisotropia.

2) Il metodo impiegato presso l'University of Southern California Norris Cancer Center e proposto da Astrahan (58) prevede l'impiego di multiple dwell positions e di più punti di prescrizione, a differenza della Rush technique, in modo variabile in relazione alla forma dell'applicatore e alla distanza dalla cute in modo da conformare il più possibile la dose al PTV.

3) La tecnica di ottimizzazione alla superficie: la dose è prescritta alla superficie del PTV e le dwell positions e i dwell times sono proposti da software dedicato (58). Con questo metodo la dose risulta molto conformata ma è necessario un algoritmo di calcolo specifico.

Confrontando i tre metodi di prescrizione e ottimizzazione, il V100 risulta pari al 94%, al 91% e all'85% rispettivamente per l'ottimizzazione alla superficie del PTV, al metodo dei sei-punti e alla tradizionale tecnica a un punto (58).

Per limitare l'effetto indotto sulla dose dal mezzo di contrasto introdotto nella soluzione di riempimento del palloncino, potrebbe essere opportuno ridurre al minimo la quantità (59-61).

Anche la brachiterapia con MammoSite presuppone dei requisiti geometrici di appropriatezza dell'impianto, che sono valutati su scansioni TC:

- simmetria: calcolata rispetto all'asse centrale del palloncino; è ammessa una differenza ≤ 4 mm
- conformità: assenza di aria o fluidi organici tra palloncino e cavità di resezione; è ammesso un rapporto $V_{\text{fluido}}/PTV \leq 10\%$
- distorsione: la valutazione della distorsione è operatore dipendente e molto spesso ovviabile con artifici dosimetrici o con differente posizionamento della paziente
- diametro: il diametro del palloncino deve essere adeguato in modo che gli hot spot siano all'interno dell'applicatore
- distanza dalla cute: nel tempo si è innalzata da 0.5 a 1 cm, per ridurre il rischio di tossicità cutanea.

In mancanza di appropriatezza, l'impianto deve essere rimosso (55,57,62,63).

Un'ulteriore possibilità terapeutica è offerta dal SAVI: un dispositivo che consiste in un fascio di cateteri inseriti nella cavità chirurgica attraverso una breccia cutanea e successivamente espansi a conseguire una forma ellittica (64,65).

C. IORT con fasci di elettroni

C.1 Modalità di esecuzione

IORT con Acceleratore non dedicato

La IORT può essere eseguita con fasci di elettroni prodotti da acceleratori lineari convenzionali (non dedicati), utilizzando opportuni accessori per la collimazione del fascio, diversi dagli applicatori di elettroni impiegati per la RT esterna. Tale metodica richiede il trasporto della paziente anestetizzata dalla sala operatoria al bunker di trattamento; nei casi più favorevoli la sala operatoria è attigua al bunker in modo da ridurre al minimo il prolungamento dei tempi operatori e di anestesia. La modalità di trattamento con il trasporto della paziente non richiede alcuna specificità dell'acceleratore lineare; è soltanto necessario tener conto dei tempi aggiuntivi legati alla preparazione/sterilizzazione del bunker, alla pulizia dello stesso alla fine del trattamento e del fermo-macchina necessario all'espletamento dell'intera procedura (27).

IORT con Acceleratore dedicato

L'avvento di "acceleratori lineari mobili dedicati" alla sala operatoria in grado di produrre fasci di elettroni di alta energia ha semplificato le procedure operative, evitando così i problemi logistici e di sterilità legati al trasporto della paziente in anestesia generale e favorendo l'accesso alla metodica IORT. Tali apparecchiature hanno peso e dimensioni ridotte, sono dotate di movimenti articolati per l'avvicinamento al lettino operatorio e per le procedure di "docking". Gli elettroni hanno energie nominali comprese tra 3 e 12 MeV ed elevati ratei di dose che consentono una riduzione dei tempi di trattamento. L'alto valore di dose per impulso pone importanti problemi nelle misure di dosimetria di base (27). Il fascio di elettroni viene collimato per mezzo di applicatori di geometria cilindrica realizzati in perspex o in materiali metallici di diametro variabile tra 30 e 100 mm, la cui parte terminale, sterile, durante il trattamento viene posta a contatto con il campo chirurgico da irradiare; l'estremità distale degli applicatori può avere diverse angolazioni, da 0° a 45°. I componenti sono realizzati con materiali tali da ridurre al minimo la produzione di raggi x di frenamento e di radiazione diffusa nell'ambiente circostante, limitando in questo modo gli accorgimenti radioprotezionistici da adottare. Date le limitate misure radioprotezionistiche necessarie, queste unità di terapia possono essere utilizzate in più sale operatorie anche nella stessa giornata.

C2 Tecnica

Il PTV corrisponde al CTV ed è costituito dal letto operatorio, individuato visivamente, più un margine radiale di almeno 1-2 cm, per sterilizzare le aree anatomiche prossime alla zona asportata chirurgicamente, considerando l'andamento delle curve di isodose nella regione di penombra del fascio. Il diametro dell'applicatore e l'energia del fascio di elettroni devono essere scelti in modo da assicurare un'adeguata copertura del volume bersaglio.

La dose prescritta convenzionalmente è di 21 Gy all'isodose del 90% (36,37,66).

Dopo l'intervento chirurgico conservativo è necessario esporre all'irradiazione il volume di parenchima mammario che si considera CTV/PTV e proteggere i tessuti sani sottostanti (coste, pleura, polmone e cuore). Si procede quindi allo scollamento della ghiandola dal muscolo pettorale e al posizionamento in tale sede di un disco, generalmente in perspex, ma anche piombo, alluminio e piombo, o, più recentemente, in resina acrilica e rame (32,67), di diametro leggermente superiore all'applicatore prescelto. La parte di ghiandola mammaria adiacente la zona escissa viene scollata dalla cute e i lembi vengono provvisoriamente avvicinati e suturati, in modo da favorire l'irradiazione dell'area prossima alla sede della neoplasia. La scelta dell'energia degli elettroni dipende dallo spessore della porzione di ghiandola da trattare, determinato generalmente con metodi manuali (ago o regolo) o strumentali (ecografia intraoperatoria) in più punti in modo da ricavarne lo spessore medio. L'allontanamento della cute e sottocute dal campo di irradiazione può essere effettuato con divaricatori; se necessario, la parte di cute e sottocute a contatto con l'applicatore viene distanziata con garze imbevute di soluzione fisiologica o dispositivi equipollenti (32). Sia gli applicatori che gli eventuali dischi vengono sterilizzati prima dell'uso.

C.3 Aspetti fisico dosimetrici della IORT con acceleratori mobili

Gli acceleratori lineari mobili sono più complessi sul piano dosimetrico rispetto a quelli convenzionali e presentano problematiche specifiche che dovrebbero essere conosciute per una corretta applicazione clinica. Nella IORT una singola dose elevata viene somministrata ad un volume bersaglio, la cui estensione e profondità vengono determinati direttamente in sala operatoria. E' quindi necessario che i dati fisici e dosimetrici, per ogni applicatore ed energia impiegati, siano rapidamente disponibili e consultabili nella stessa sala operatoria. I campi di elettroni collimati mediante gli applicatori IORT, a causa della presenza di elettroni diffusi dal sistema di collimazione aggiuntivo, presentano uno spettro energetico più largo e una distribuzione angolare più ampia rispetto ai fasci di elettroni collimati con i sistemi convenzionali. Questo pone un vincolo al sistema dosimetrico utilizzato per la determinazione delle distribuzioni di dose che deve essere scelto fra quelli che presentano la minor dipendenza energetica e angolare. E' necessario, inoltre, analizzare la percentuale di radiazione diffusa attraverso le pareti dell'applicatore, in funzione dell'energia del fascio e della distanza sia dalla parete stessa che dalla base dell'applicatore. Queste ultime misure possono, per esempio, essere effettuate utilizzando un fantoccio plastico e pellicole radiografiche, radiocromiche, TLD o mosfet. L'incertezza complessiva nella misura della dose in condizioni di riferimento con i sistemi sopra citati può essere stimata tra il 3% e il 5% per le dosi di interesse. Ci si aspetta che questi valori possano aumentare, anche considerevolmente, in misure *in vivo*, anche se non esistono attualmente informazioni sufficienti per fornire stime valide in senso generale, in quanto i dati relativi all'utilizzo della dosimetria in vivo in pazienti sottoposte a IORT sono limitati ((28,68). Come riportato nel rapporto Istisan (27), esistono tuttavia motivazioni specifiche che rendono consigliabile effettuare la valutazione della dose effettivamente erogata alla paziente.

D. IORT con sorgente di raggi x

D.1 Modalità di esecuzione e tecnica

L'apparecchiatura IntraBeam è composta: da uno stativo mobile a 4 gradi di libertà, da una sorgente miniaturizzata di raggi x a bassa energia, da un controller e da una consolle computerizzata che gestisce i dati dosimetrici e di Quality Assurance delle sorgenti e i dati di trattamento, da uno o più set di applicatori quasi totalmente sferici con diametri da 1.5 cm a 5 cm, con passo di 0.5 cm, ed infine da un set di strumenti per le prove di accettazione, di stato e di costanza.

I fasci di raggi x di bassa energia, 30, 40 e 50 kV e 40 μ A, sono prodotti da un tubo miniaturizzato che utilizza un target a trasmissione in oro, situato alla fine di una sonda lunga 10 cm e con diametro di 3 mm.

Il rateo di dose è di circa 0.5-2 Gy/min alla superficie dell'applicatore, con un forte gradiente di dose, pari a 10-20% per mm alla superficie, in funzione del suo diametro (27). Ciò significa che si passa dal 100% alla superficie dell'applicatore a meno del 50% a 1 cm: quindi la dose di 20 Gy prescritta alla superficie dell'applicatore corrisponde a 7-5 Gy ad 1 cm di distanza dallo stesso. La IORT con IntraBeam non esclude, pertanto, la possibilità di completare il trattamento eseguito a dose piena con RT a fasci esterni sull'intera mammella fino alla dose di 50 Gy.

Per tali caratteristiche, inoltre, la sala operatoria non richiede particolari misure di tipo radioprotezionistico.

Dopo l'asportazione del tumore, l'applicatore sferico viene inserito nel cavo residuo; il diametro dei dispositivi è scelto in base all'ampiezza del campo chirurgico da irradiare; viene quindi creata una borsa di tabacco, per far aderire meglio la cavità chirurgica all'applicatore e la cute viene allontanata, per evitare il contatto con l'applicatore. Nel caso di irradiazione della mammella sinistra viene generalmente interposta una gomma impregnata di tungsteno tra l'applicatore e il muscolo pettorale, per proteggere il cuore. Prima dell'erogazione si applica una schermatura piatta in tungsteno-silicone sulla superficie della mammella per minimizzare le radiazioni diffuse dell'ambiente (38).

D.2 Aspetti fisico-dosimetrici

Sui piani contenenti l'asse centrale della sonda, l'isotropia di emissione è uniforme, con un range di $\pm 5\%$, tra $+130^\circ$ e -130° (27). Questo dato dosimetrico è molto importante per la IORT con IntraBeam, sia per la scelta dell'applicatore che per la costruzione della "borsa di tabacco". Infatti, per garantirne la corretta irradiazione, il volume da irradiare, ovvero la corona circolare attorno alla malattia macroscopica e le possibili infiltrazioni microscopiche asportate, dovrà essere posizionato tra questi due angoli.

E. PBI con fasci esterni

E.1 Modalità di esecuzione e tecnica

La tecnica più frequentemente adottata è quella 3-D conformazionale isocentrica, che utilizza 4 o 5 campi non coplanari e fasci di fotoni, generalmente da 6 MV.

Le scansioni TC devono comprendere volumi ampi, dalla mandibola al diaframma, tali da poter definire una geometria di irradiazione che utilizzi campi non coplanari. Il CTV si ottiene espandendo concentricamente la cavità dell'escissione mammaria. Studi condotti sui movimenti respiratori della parete toracica consigliano di adottare un margine di sicurezza di 5 mm da aggiungere al CTV per compensare le escursioni respiratorie, mentre un margine addizionale di 5 mm è ritenuto sufficiente per compensare gli eventuali errori di set-up: $PTV = CTV + 1 \text{ cm}$ (43). Il margine tra il CTV e la cute/parete toracica, deve essere limitato a 5 mm (31). La presenza di clip metalliche o del sieroma contribuisce a ridurre l'intervariabilità nel delineare il target (69,70).

Per l'irradiazione parziale in posizione prona, sono generalmente utilizzati 2 campi opposti mini-tangenti di fotoni. Secondo gli Autori che hanno descritto questa tecnica, la posizione è facilmente riproducibile, ben tollerata dalla paziente, è la più adeguata per controllare i movimenti respiratori e, quindi, per ottenere un maggior risparmio della dose somministrata ai polmoni e al cuore (46).

Particolare cura va dedicata al posizionamento della paziente prima di intraprendere la seduta radioterapica. È preferibile acquisire almeno una volta al giorno immagini portali digitali per il controllo dell'isocentro oppure di ciascun campo di irradiazione. Altrettanta cura sarà dedicata alla scelta del margine di errore considerato accettabile, che non dovrebbe mai essere superiore a 3-5 mm, valore che può essere garantito solo da procedure di set-up accurate.

E.2 Aspetti fisico-dosimetrici

La dose somministrata agli OR deve essere attentamente valutata. Un esempio di constraints di dose suggerito da Vicini (71) è il seguente:

- < 50% e < 100% della dose prescritta rispettivamente a < 50% e < 25% della mammella omolaterale
- < 3% della dose prescritta in ogni punto della mammella controlaterale
- ≤ 30% della dose prescritta somministrata a < 10% del polmone omolaterale
- ≤ 5% della dose prescritta somministrata a < 10% del polmone controlaterale
- ≤ 5% della dose prescritta somministrata a < 5% del volume cardiaco.

Questi parametri rappresentano soltanto delle indicazioni a cui si può eventualmente fare riferimento nella preparazione del piano di cura.

Particolare attenzione va posta alla selezione di pazienti con volume mammario critico. Vicini ha riportato che un rapporto $PTV/BV > 0.2$ potrebbe non soddisfare il rispetto dei constraints richiesti (71), mentre un rapporto $CTV/BV > 0.3$ costituisce l'esclusione dal protocollo multicentrico italiano IRMA (41).

BIBLIOGRAFIA

1. Shaitelman SF, Kim LH. Accelerated partial-breast irradiation: the current state of our knowledge. *Oncology* 2013; 27: 329-342.
2. Wallner P, Arthur D, Bartelink H, et al. Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 175-184.
3. Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95: 2059-2067.
4. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21: 723-728.
5. Haffty B, Bruce G, Vicini FA, et al. Timing of chemotherapy after MammoSite radiation therapy system breast cancer brachytherapy: analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1441-1448.

6. Wadasadawala T, Budrukkar A, Chopra S, et al. Quality of life after accelerated partial breast irradiation in early breast cancer: matched pair analysis with protracted whole breast radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009 ; 21: 668-675.
7. Dragun AE, Harper JL, Taylor CE, et al. Patient satisfaction and quality of life after MammoSite breast brachytherapy. *Am J Surg* 2008; 196: 545-548.
8. Sher DJ, Wittenberg E, Suh WW, et al. Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 440-446.
9. Gold HT, Hayes MK. Cost effectiveness of new breast cancer radiotherapy technologies in diverse populations. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 221-229.
10. Shah C, Lanni TB, Saini H, et al. Cost-efficacy of acceleration partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 127-135.
11. Lanni T, Keisch M, Shah C, et al. A cost comparison analysis of adjuvant radiation therapy techniques after breast-conserving surgery. *Breast J* 2013; 19: 162-167.
12. Moser EC, Vrieling C. Accelerated partial breast irradiation: The need for well-defined patient selection criteria, improved volume definitions, close follow-up and discussion of salvage treatment. *The Breast* 2012; 21: 707-715.
13. Barry M, Ho A, Morrow M. The evolving role of partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2534-2540.
14. Smith BD, Douglas WA, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001.
15. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273.
16. Husain ZA, Mahmood U, Hanlon A, et al. Accelerated partial breast irradiation via brachytherapy: patterns-of-care analysis with ASTRO consensus statement groupings. *Brachytherapy* 2011; 10: 479-485.
17. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. How does the American Society for Radiation Oncology Consensus Statement Guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 806-813.
18. Guenzi M, Fozza A, Timon G, et al. A two-step selection of breast cancer patients candidates for exclusive IORT with electrons: a mono-institutional experience. *Anticancer Res* 2012; 2: 1533-1536.
19. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol* 2013; 106: 21-27.
20. Aristei C, Palumbo I, Capezzali G, et al. Outcome of a phase II prospective study on partial breast irradiation with multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013; Sep 14. doi:pii: S0167-8140(13)00384-8. 10.1016/j.radonc.2013.08.005. [Epub ahead of print].
21. Van Limbergen E, Mazon JJ. Breast Cancer. In: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*. Printed by ACCO, Leuven, Belgium, 2002: 435-454.
22. Polgár C, Major T. Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 7-24.
23. Shah C, Vicini FA, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12: 267-277.
24. Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, et al. Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA* 2012; 307: 1827-1837.
25. Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision: 12-year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 791-800.
26. Shah NM, Wazer DE. The MammoSite balloon brachytherapy catheter for accelerated partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 100-107.
27. Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria. Rapporto ISTISAN 03/1, 2003.
28. Ciocca M, Orecchia R, Garibaldi C, et al. In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2003; 69: 285-289.

29. Ciocca M, Pedroli G, Orecchia R, et al. Radiation survey around a Liac mobile electron linear accelerator for intraoperative radiation therapy. *J Appl Clin Med Phys* 2009; 10: 2950.
30. Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 69-75.
31. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009; 90: 1-13.
32. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 76-83.
33. Leonardi MC, Ivaldi GB, Santoro L, et al. Long-term side effects and cosmetic outcome in a pool of breast cancer patients treated with intraoperative radiotherapy with electrons as sole treatment. *Tumori* 2012; 98: 324-330.
34. Mussari S, della Sala WS, Busana L, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast cancer. *Sthralenther Onkol* 2006; 10: 589-595.
35. Orecchia R, Leonardi MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? *Breast* 2011; 20 (Suppl 3): S111-115.
36. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 141-151.
37. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the Montpellier phase II Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 698-703.
38. Vaidya JS, Tobias JS, Baum M, et al. TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT): an innovative approach to partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 84-91.
39. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial) : an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 91-102.
40. Sperk E, Welzel G, Keller A, et al. Late radiation toxicity after intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT A. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 253-260.
41. www.irmatrial.it
42. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 509-515.
43. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3DCRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 302-311.
44. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e271-277.
45. Bourcier C, Acevedo-Henao C, Dunant A, et al. Higher toxicity with 42 Gy in 10 fractions as a total dose for 3D-conformal accelerated partial breast irradiation: results from a dose escalation phase II trial. *Radiat Oncol* 2012; 7: 141.
46. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 606-611.
47. 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* 2010; 94: 255-263.
48. Lawenda BD, Taghian AG, Kachnic LA, et al. Dose-volume analysis of radiotherapy for T1 N0 invasive breast cancer treated by local excision and partial breast irradiation by low-dose-rate interstitial implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:671-680.
49. Aristei C, Tarducci R, Palumbo I, et al. Computed tomography for excision cavity localization and 3D-treatment planning in partial breast irradiation with high-dose-rate interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 90: 43-47.
50. Arthur DW, Vicini F. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1726-1735.
51. Wazer DE., Kaufman S, Cuttino L, et al. Accelerated partial breast irradiation: an analysis of variables associated with late toxicity and long term cosmetic outcome after high dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 489-495.
52. Major T, Fröhlich G, Lövey K, et al. et al. Dosimetric experience with accelerated partial breast irradiation using image-guided interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009; 90: 48-55.

53. Major T, Polgar C, Lovey K, et al. Dosimetric characteristics of accelerated partial breast irradiation with CT image-based multicatheter interstitial brachytherapy: a single institution's experience. *Brachytherapy* 2011; 10: 421-426.
54. Evans SB, Kaufman SA, Price LL, et al. Persistent seroma after intraoperative placement of MammoSite for accelerated partial breast irradiation: incidence, pathologic anatomy, and contributing factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 333-339.
55. Vicini FA, Beitsch P, Quiet C, et al. Five-year analysis of treatment efficacy and cosmesis by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 808-817.
56. Vicini FA, Keisch M, Chirag S, et al. Factors associated with optimal long-term cosmetic results in patients treated with accelerated partial breast irradiation using balloon-based brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 512-518.
57. Straus JB, Dickler A, Kirk M. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 2009; 91: 157-165.
58. Astrahan MA, Jozsef G, Streeter OE. Optimization of Mammosite therapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 220-232.
59. Ott OJ, Potter R, Hammer J, et al. Accelerated partial breast irradiation with iridium-192 multicatheter PDR/HDR brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 642-649.
60. Kirk M, Hsi W, Chu J, et al. Dose perturbation induced by radiographic contrast inside brachytherapy balloon applicators. *Med Phys* 2004; 31: 1219-1224.
61. Cheng CW, Mitra R, Allen Li X, et al. Dose perturbations due to contrast medium and air in MammoSite® treatment: an experimental and Monte Carlo study. *Med Phys* 2005; 32: 2279-2287.
62. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Radiotherapy confined to the tumor bed following breast conserving surgery: current status, controversies, and future prospects. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 597-606.
63. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early stage breast cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 456-462.
64. Njeh CF, Saunders MW, Langton CM. Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 90.
65. Gurdalli S, Kuske RR, Quiet CA et al. Dosimetric performance of Strut-Adjusted Volume Implant: A new single-entry multicatheter breast brachytherapy applicator. *Brachytherapy* 2011; 10: 128-135.
66. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciali N, et al. Accelerated partial breast irradiation using only intraoperative electron radiation therapy in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e145-152.
67. Sawaki M, Sato S, Kikumori T, et al. A phase I study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in japan. *World J Surg* 2009; 33: 2587-2592.
68. Agostinelli S, Gusinu M, Cavagnetto F, et al. On-line optimization of intraoperative electron beam radiotherapy of the breast. *Radiother Oncol* 2012; 103: 188-192.
69. Kader HA, Truong PT, Pai R, et al. When is CT-based postoperative stroma most useful to plan partial breast radiotherapy? Evaluation of clinical factors affecting seroma volume and clarity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1064-1069.
70. van Mourik AM, Elkhuzen PH, Minkema D, et al. Multiinstitutional study on target volume delineation variation in breast radiotherapy in the presence of guidelines. *Radiother Oncol* 2010; 94: 286-291.
71. Vicini F, Winter K, Straube W, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of the feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1531-1537.

Tabella 1.

Criteri di inclusione delle pazienti per trattamento con PBI al di fuori di trials clinici secondo i documenti di consenso ASTRO ed ESTRO	
Età	≥ 60 vs. > 50
Istologia	carcinoma duttale infiltrante, mucinoso, tubulare, colloide
Componente in situ	< 25%
Invasione linfo-vascolare	Assente
Margini di resezione	Negativi ≥ 2 mm
Dimensioni T	≤ 2 cm vs. ≤ 3
Centricità della lesione	unicentrica
Focalità della lesione	unifocale, multifocalità microscopica (dimensioni totali ≤ 2 cm) vs. unifocale
Stato dei linfonodi	pN0 (i-, i+) vs. pN0
CT neoadiuvante	non eseguita
Recettori ER	Positivi vs. qualsiasi stato
Altri criteri di inclusione da valutare in modo cautelativo	
Istologia	ILC, DCIS puro (≤ 3 cm)
Focalità della lesione	unifocale, multifocalità microscopica (dimensioni totali: 2.1 e 3 cm vs. < 2 cm)
Margini di resezione	Close < 2 mm
Componente in situ	Estesa di dimensioni ≤ 3 cm vs. < 25%
Invasione linfo-vascolare	Limitata o focale vs. assente

9. FOLLOW-UP

9.1 INTRODUZIONE

Gli scopi primari del follow-up sono il monitoraggio del controllo locale e sistemico della malattia e la registrazione degli eventuali effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti, al fine di porre precocemente in atto le terapie adeguate. Obiettivo non meno importante è fornire un riferimento e un supporto ai pazienti dal punto di vista psicologico e gestire tutte le possibili esigenze mediche riferibili alla patologia e/o ai trattamenti effettuati, garantendo il massimo coordinamento e continuità delle cure. La diagnosi precoce della ricaduta locale è obiettivo condiviso del follow-up di pazienti trattate per carcinoma mammario e si basa sulla periodica esecuzione di visite cliniche e accertamenti strumentali (1). Il riscontro precoce di metastasi a distanza in soggetti asintomatici e senza segni di malattia non si è, ad oggi, dimostrato utile; in alcuni studi randomizzati che hanno confrontato un follow-up intensivo, basato su accertamenti strumentali eseguiti sistematicamente, con un follow-up minimale, basato sostanzialmente sulla visita clinica, l'anticipazione diagnostica, peraltro modesta, non ha determinato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale o di qualità di vita (2-4). Hortobagyi, osservando che alcuni sottogruppi molto ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico in singole localizzazioni potevano essere guarite, ha proposto di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase più precoce (5).

Le più importanti linee guida internazionali per ora non hanno condiviso tale ipotesi, consigliando la maggior parte degli accertamenti diagnostici solo in caso di sintomatologia conclamata (6-14). Tale atteggiamento è basato sui dati derivati dagli studi clinici sopra citati, condotti negli anni novanta del secolo scorso che tuttavia potrebbero essere criticabili per la modesta potenza statistica. Tali studi inoltre sono stati condotti in un periodo precedente l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci attivi nella fase metastatica della malattia.

Se le modalità di follow-up delle pazienti trattate per tumore mammario appaiono sostanzialmente definite dalle principali società scientifiche, l'identificazione dei "providers", ovvero degli operatori sanitari più appropriati appare meno chiara. Il tradizionale follow-up specialistico non ha dimostrato, nei dati presenti in letteratura, risultati clinici migliori di quello effettuato presso il medico di medicina generale (15). E' però doveroso segnalare che tali dati sono riferiti a casistiche limitate e ad end-point peculiari. Nella più generale organizzazione della continuità delle cure è comunque probabile un progressivo maggiore coinvolgimento di figure non specialistiche nella gestione del follow-up delle pazienti trattate per tumori mammari (16). In riferimento a ciò, l'Associazione Americana di Oncologia Clinica (ASCO) nel 2009 ha definito un "programma di cura continuativo" per le pazienti trattate per carcinoma mammario, in cui gli elementi chiave sono rappresentati da un'adeguata sorveglianza della malattia ma anche dall'attenzione agli effetti collaterali dei trattamenti eseguiti e ai risvolti psicologici della malattia (17).

9.2 INDICAZIONI

Tutte le pazienti trattate per neoplasia mammaria devono essere sottoposte a periodico controllo clinico e mammografico allo scopo di diagnosticare in fase precoce una recidiva loco-regionale di malattia o un tumore della mammella controlaterale che siano suscettibili di terapia a scopo curativo. Il primo controllo mammografico è consigliato ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento radiante (7).

In accordo con quanto suggerito delle più recenti linee guida (6-14) si consigliano:

a) visita medica e colloquio con la paziente

- ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni
- ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni
- annuale in seguito

b) mammografia a cadenza annuale, eventualmente associata ad ecografia mammaria

La RM, metodica più sensibile della mammografia e quantomeno ugualmente specifica (18,19) può essere utile in casi selezionati qualora gli esami tradizionali pongano dei dubbi nella diagnosi differenziale tra recidiva di malattia e cicatrice (fibrosi) qualora il prelievo cito-istologico non sia dirimente o nel controllo di pazienti con protesi mammarie per valutare eventuali rotture protesiche e per lo studio di regioni non accessibili con la mammografia (7-14,19,20).

Le linee guida internazionali (6-14) non raccomandano l'esecuzione periodica di esami ematochimici, compresi

marker tumorali, né di esami strumentali quali radiografia del torace, ecografia epatica, scintigrafia ossea, TC total-body. Tali accertamenti sono considerati giustificati in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva di malattia. Tuttavia, in pazienti selezionate, ad elevato rischio di recidiva di malattia, un follow-up intensivo potrebbe essere applicato con l'intento di rilevare precocemente una ripresa di malattia "oligometastatica". Pur non essendo supportato da elevati livelli di evidenza clinica, in alcuni casi esso sembra essersi rivelato vantaggioso in termini di sopravvivenza (3, 14, 21).

Sebbene la PET con ¹⁸-FDG sia più sensibile rispetto all'imaging convenzionale per la diagnosi di una ripresa di malattia, non vi è, ad oggi, evidenza che essa abbia un impatto su sopravvivenza, qualità di vita, nonostante l'aumento dei costi.

9.3 PAZIENTI CON MUTAZIONE GENICA

Il controllo delle pazienti positive per mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 non si differenzia da quello delle altre pazienti; tuttavia non è noto se i controlli per la diagnosi di carcinoma ovarico possano rappresentare un beneficio in queste pazienti (22-24).

9.4 VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

Nelle visite di follow-up il radioterapista oncologo deve porre attenzione alla eventuale comparsa di segni e/o sintomi che possono essere identificati come sequela della RT effettuata. In particolare, per le pazienti sottoposte a trattamento conservativo, data anche la sua finalità estetica, dovranno essere registrati e classificati eventuali danni tardivi a carico della mammella trattata.

Nel corso del follow-up saranno altresì gestiti tutti i potenziali effetti collaterali delle terapie effettuate, alcune delle quali di recente introduzione, in merito alle quali non vi è ancora in letteratura indicazione unanime, quali ad esempio, il monitoraggio dell'ipercolesterolemia e della perdita di mineralizzazione ossea nelle pazienti trattate con alcuni inibitori dell'aromatasi e la valutazione a lungo termine della funzione cardiologica nelle pazienti trattate con antracicline, taxani, Trastuzumab, soprattutto se irradiate sulla mammella/parete toracica sinistra.

Recentemente, diversi autori hanno mostrato come la patologia cardiaca sia riscontrata nelle pazienti affette da tumore mammario sottoposte a RT (25,26), e pertanto, rispetto al passato, è stata data maggiore importanza alla valutazione cardiologica. L'ESMO nel 2011 ha proposto delle linee guida per ridurre il rischio di tossicità cardiologica legata ai trattamenti (chemioterapia e RT). Per quanto riguarda la cardiotossicità legata al trattamento radiante, i fattori di rischio da considerare sono: dose totale superiore a 30-35 Gy, dose per frazione superiore ai 2 Gy, volume di cuore irradiato, giovane età, uso di farmaci chemioterapici cardiotossici, terapia ormonale, diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia, fumo. Tra le raccomandazioni fornite per evitare la cardiotossicità, l'ESMO propone l'utilizzo di elettroni per il boost e di fotoni da almeno 6MV per l'irradiazione dell'intera mammella (se possibile), la valutazione della distanza tra il volume cardiaco ed i fasci tangenziali ed il follow-up cardiologico (27).

E' da sottolineare, però, che in tutti gli studi che hanno affrontato la tematica della cardiotossicità come effetto collaterale tardivo, sono state utilizzate tecniche e tecnologie radioterapiche sicuramente inferiori rispetto alla più precisa pianificazione attuale, agli attuali constraints di dose (vedi Capitolo7) e alle attuali possibilità di set-up della paziente (es. decubito prono o laterale).

Inoltre, una recente revisione della letteratura condotta nel 2011 sulla tematica della cardio-oncologia, ha evidenziato la necessità, in tutte le donne sottoposte a RT per tumore mammario, di trattare e correggere i fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione, etc) e la possibilità/necessità di eseguire screening cardiologici con la valutazione della troponina e del BNP (Peptide natriuretico B) per la valutazione di quelle pazienti, soprattutto se giovani, con maggior rischio di danno cardiologico (28).

L'ambito della cardio-oncologia ad oggi è una vasta area di ricerca nella quale recentemente si stanno anche valutando le implicazioni genetiche come possibili fattori di rischio per la tossicità RT-relata (29).

BIBLIOGRAFIA

1. De Bock GH, Bonnema J, van Der Hage et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22:4010-4018.
2. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 1994; 271:1593-1597.
3. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-1592.
4. Gulliford T, Opomu H, Wilson E, et al. Popularity of less frequent follow-up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *BMJ* 1997;314:174-177
5. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for woman treated for early breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001768.
6. Hortobagyi GN. Can we cure limited breast cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 620-623.
7. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith J, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 2006; 24:5091-5097.
8. Vennin P, Belkacémi Y, Chauvet M-P. Surveillance après traitement des cancers du sein localizes invasifs. *Gyn Obs Fert* 2008;36:183-189.
9. Smith TJ, Davidson NE, Shapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17:1080- 1082.
10. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario (FONCAM). I Tumori della Mammella. Linee Guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, pagg. 119-121, Novembre 2003
11. Standard di Riferimento nell'Irradiazione del Cancro della Mammella in Stadio Iniziale. AIRO 2005.
12. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005;172:1319-1320.
13. AIOM Linee Guida: Neoplasie della mammella. Dicembre 2012. <http://www.aiom.it>
14. NCCN Guidelines Version 2.2013. Breast cancer Updates. <http://www.nccn.org>
15. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, et al: randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol* 2006; 6:848-954.
16. Grunfeld E. Primary Care physician and oncologists are players on the same team. *J Clin Oncol* 2008; 14:2246-2247.
17. Ganz PA. Quality of care and cancer survivorship: the challenge of implementing the institute of medicine recommendations. *J Oncol Pract* 2009; 5:101-105.
18. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al: Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8469-8476.
19. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365:1769-1778.
20. 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;31:961-965.
21. Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA*. 1999;281:1586.
22. Friedman LS, Ostermeyer EA, Szabo CI, et al. Confirmation of BRCA1 by analis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families. *Nat Genet* 1994; 8:399-404.
23. Arnold N, Gross E, Schwarz-Boeger U, et al. A highly sensitive, fast, and economical technique for mutation analysis in hereditary breast and ovarian cancers. *Hum Mutat* 1999; 14:333-339.
24. Claes K, Poppe B, Coene I, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation spectra and frequencies in belgian breast/ovarian cancer families. *Br J Cancer* 2004; 90:1244-1251.
25. 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.
26. Veas H, Bigler R, Bieri S, Gruber G. Assessment of cardiac exposure in left tangential breast irradiation. *Cancér Radiothér* 2011; 15:670-674.



27. 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.
28. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011:317659.
29. Hilbers FS, Boekel NB, van den Broek AJ, et al. Genetic variant in TGF-beta1 and PAI-1 as possible risk factors for cardiovascular disease after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:115-121.

10. TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA

10.1 INTRODUZIONE

La tossicità associata al trattamento radiante della mammella consiste in una o più complicanze che possono manifestarsi precocemente o tardivamente, sempre più spesso rilevabili sia per la maggiore attenzione alla qualità di vita dei pazienti, che per il progressivo aumento dei lungo-sopravvivenuti. La tossicità cronica, in particolare, può compromettere l'efficacia clinica delle terapie, influenzando la sopravvivenza e la qualità di vita, indipendentemente dalla prognosi oncologica. Il miglioramento delle tecnologie, che permettono di somministrare la dose terapeutica al cosiddetto *bersaglio*, **limitando l'irradiazione dei tessuti ed organi sani ed un attento monitoraggio della funzionalità degli organi cosiddetti "critici" nel corso ed al termine dell'iter terapeutico, hanno progressivamente ridotto l'entità del danno.** La diagnosi precoce e un'adeguata conoscenza dei fattori di predisposizione, consentono oggi l'individuazione di pazienti a rischio maggiore di tossicità e l'adozione di trattamenti adeguati. Altresì importante risulta, nel corso del follow up, il rispetto di precisi protocolli di valutazione clinica, biochimica e strumentale per poter registrare le modificazioni anatomiche e funzionali in fase precoce e poter intervenire tempestivamente. È raccomandata inoltre la rilevazione dell'eventuale insorgenza di effetti collaterali acuti e tardivi preferibilmente utilizzando **scale di valutazione condivise quali la RTOG-EORTC (1), la LENT-SOMA (2) o la CTCAE (3).**

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 che alla paziente.

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 normale che riceve alte dosi di irradiazione, la riserva funzionale del tessuto sano e la sua organizzazione strutturale, l'associazione con terapia sistemica. L'estensione della chirurgia, specialmente a livello linfonodale e l'eventuale presenza di complicanze post-chirurgiche pre-esistenti al trattamento radiante possono amplificare gli effetti collaterali.

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

Il trattamento della regione mammaria e delle stazioni linfonodali è generalmente ben tollerato. Durante la RT le pazienti possono riferire una "fatigue" trattamento-relata, la cui intensità è variabile a seconda del soggetto. 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 transitoria**, dovute alla mucosite esofagea e alla irritazione del laringe indotte dal trattamento; nella maggior parte dei casi questi sintomi sono efficacemente controllabili con l'uso di sostanze topiche ad azione lenitiva locale, l'assunzione di FANS e, solo saltuariamente, cortisonici per via locale o sistemica.

10.2 REAZIONI CUTANEE E MAMMARIE

In fase acuta è frequente la comparsa di **eritema cutaneo**, a volte associato a prurito, che può essere limitato dall'uso di creme idratanti ad azione locale ed eventualmente ben controllato con terapia cortisonica topica; l'eritema può essere accompagnato da **edema del tessuto mammario**, **generalmente** più evidente se la mammella è voluminosa (4). L'uso preventivo e successivo al trattamento di lenitivi topici idratanti può ridurre l'incidenza degli effetti collaterali cutanei (5).

La **disepitelizzazione del solco sottomammario, della regione ascellare e talora anche della regione della giunzione sterno-clavicolare**, possono comparire nella fase finale del trattamento, sono generalmente recuperabili con adeguati medicamenti topici. Raramente tale effetto acuto è di entità tale da richiedere l'interruzione della terapia. **Tali complicanze minori sono in genere transitorie e destinate a risolversi nell'arco di poche settimane.**

Alcuni fattori legati alla paziente, quali la dimensione del seno e l'età avanzata, e la presenza di co-morbidità, altri legati ai trattamenti **come l'uso di alcuni farmaci chemioterapici con effetto "recall"** (antracicline, taxani, fluorouracile), sono stati associati a inferiori risultati cosmetici (6).

Diversi fattori legati al trattamento radioterapico, in rapporto a tecnica, dosi, volumi e frazionamenti impiegati, hanno dimostrato un impatto sempre assolutamente accettabile dal punto di vista degli effetti collaterali sia acuti sia tardivi (7-15).



L'effetto del boost sul risultato cosmetico è stato valutato nello studio (EORTC) 22881/10882 (15-19) su oltre 5500 pazienti. A 3 anni, le pazienti nel braccio del boost hanno avuto una significativa più bassa percentuale di risultato estetico ottimo/buono rispetto al braccio senza boost (13% vs 25,8%). Pochissime pazienti nei due bracci ha avuto un risultato scarso nello stesso periodo di tempo.

L'impiego della brachiterapia per il sovradosaggio al letto tumorale, può aumentare da 4 a 10 volte il rischio di fibrosi soprattutto per volumi eccedenti i 100 cm³, e con dosi totali oltre i 79 Gy (20-22)

Tecniche di PBI, boost simultaneo, e studi di dose-escalation, suggeriscono che i parametri volumetrici e la relazione dose-volume interferiscono con i tessuti mammari sani irradiati, ma in letteratura è difficile reperire risultati quantificabili e non controversi sia per i diversi approcci tecnici (fotoni, elettroni, RT intraoperatoria, brachiterapia) sia per i diversi score ed endpoint degli studi (fibrosi, teleangectasie, cosmesi) e variabilità di follow-up (22,23).

Una migliore interpretazione della relazione della dose-volume, già suggerita dalla modulazione della dose tra whole-breast (45Gy) e boost (16 Gy) (23), deriverà probabilmente dai futuri risultati di studi (IMPORT High Trial) che stanno testando la validità dell'ipotesi di ridurre la dose all'intera ghiandola a favore di una dose escalation al letto tumorale, sede a maggiore rischio di recidiva, per una riduzione degli effetti collaterali ai tessuti sani (24).

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. Nella maggior parte dei casi dopo questo periodo di tempo si osserva un ritorno alla normalità. Talora **in fase tardiva** si possono osservare **riduzione della viscoelasticità della cute e teleangiectasie**, distribuite prevalentemente sulle aree di sovradosaggio. L'effetto collaterale tardivo più frequente è rappresentato da alterazioni cosmetiche conseguenti a perdita di volume mammario, fibrosi mammaria, retrazione a livello del letto tumorale e stasi linfatica cronica (24).

10.3 TOSSICITÀ POLMONARE

10.3.1 Tossicità acuta e tardiva

La **polmonite subacuta post-attinica** si può riscontrare in una percentuale compresa tra lo 0% ed il 31% dei casi. L'incidenza è strettamente correlata alla dose e al volume polmonare irradiato; infatti dalla letteratura emerge che la dose media al polmone e il V20 sono significativamente associati ad essa. **Spesso è asintomatica**, ma talora può manifestarsi con tosse, febbre e modesta dispnea. All'esame radiografico si evidenzia un infiltrato non specifico. Generalmente si presenta 4-12 settimane dopo la fine della RT e nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente; solo un numero limitato di pazienti necessita di un trattamento medico (25-30). Un quadro di fibrosi polmonare può osservarsi circa 6-12 mesi dopo la fine del trattamento radiante. L'entità del danno è **correlata al volume polmonare irradiato ed è pertanto maggiore quando vengono trattate, oltre alla parete toracica o alla mammella, le stazioni di drenaggio linfonodale**. Altri fattori di rischio sono l'abitudine al fumo ed eventuali patologie concomitanti, la dose totale e per frazione, l'uso di chemioterapia, soprattutto se comprendente taxani, il timing chemio-radioterapico (31-34). In base a dati della letteratura si suggerisce di invitare le pazienti a smettere di fumare; finora si è anche sconsigliato l'uso concomitante di taxani (35). Una rara complicanza è la "Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia", caratterizzata dal punto di vista anatomopatologico da una alveolite linfocitica bilaterale. Tale sindrome sembra essere causata da una reazione immunologica innescata dalla RT e mediata da linfociti. È stata anche ipotizzata una correlazione con una alterazione genica. Il volume polmonare irradiato sembra essere un significativo fattore di rischio per l'insorgenza di tale sindrome. Dal punto di vista radiologico si osservano infiltrati bilaterali a chiazze con broncogramma aereo che generalmente originano nel campo di irradiazione e quindi diffondono bilateralmente, non responsivi alla terapia antibiotica. La terapia consiste nella somministrazione di steroidi. La prognosi è eccellente, nonostante possibili recidive alla sospensione della terapia steroidea; tali recidive sono comunque responsive ad ulteriore trattamento (36-38).

10.3.2 Prevenzione della tossicità polmonare

Molti farmaci sono stati studiati per la loro capacità di ridurre l'incidenza della polmonite attinica sia negli animali che nell'uomo. Alcuni dati della letteratura suggeriscono che l'uso di una profilassi ad ampio raggio con una terapia immunomodulante con corticosteroidi o azatioprina non ha effetto profilattico per la polmonite attinica (39,40). In alcuni studi preliminari sono state valutate le proprietà citoprotettive di altri farmaci come il captopril, il carvedilolo e la pentossifillina ma con risultati contrastanti. Cortisonici, amifostina e pentossifillina hanno dimostrato una significativa

capacità di prevenire la polmonite attinica nell'uomo. Sono comunque necessari ulteriori studi che valutino l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci in un setting di radioprotezione (41-44).

10.4 TOSSICITÀ CARDIACA

10.4.1 Aspetti generali

L'irradiazione cardiaca può indurre alterazioni istologiche che si riflettono sulla insorgenza di manifestazioni cliniche di grado variabile, da forme indolenti a quadri clinici molto severi. L'evidenza deriva prevalentemente dalla osservazione di pazienti irradiati per neoplasie ematologiche (45), pediatriche (46) o mammarie (47). Alle dosi tipiche dei trattamenti per patologia mammaria, l'incidenza della **tossicità correlata alla RT (*Radiation-Related Heart Disease*) – RRHD) tende ad aumentare dopo lunghi periodi dalla irradiazione** (48). Conseguentemente le pazienti incluse negli studi di valutazione della tossicità cardiaca tardiva, arruolate in casistiche "storiche" di irradiazione mammaria antecedenti agli anni novanta del secolo scorso, è riscontrabile un incremento della mortalità legata a tecniche attualmente considerate desuete. **Progressivamente alla implementazione di tecnologie più moderne, si è osservata una sensibile riduzione del rischio di morte da RRHD** (49) che in analisi più recenti sembra emergere solo per la mortalità legata a fenomeni ischemici acuti (50-52).

10.4.2 Fisiopatologia del danno cardiaco

Il danno cardiaco radioindotto è un evento complesso, che coinvolge tessuti e strutture differenti, per i quali non esiste una chiara correlazione tra i fattori legati al trattamento e l'end-point clinico (53,54).

La **pericardite**, evento infrequente e con evoluzione generalmente favorevole, ha una eziologia multifattoriale, conseguente ad alterazioni del microcircolo, aumento della permeabilità e deficit del drenaggio linfatico. L'accumulo di collagene nel pericardio parietale può determinare fibrosi e irrigidimento del sacco pericardio (55). **Anomalie del sistema di conduzione** come aritmie e blocchi atrio-ventricolari sono riportate spesso in associazione con altre forme di RRHD (45). Queste alterazioni insorgono tra i sei mesi e dieci anni dall'irradiazione in assenza di un chiaro nesso di causalità con la RT.

I dati relativi ai **danni valvolari** sono contraddittori, anche se è stato confermato un rischio incrementato per le valvulopatie aortiche (56,57).

Le alterazioni a livello coronarico costituiscono in assoluto le principali manifestazioni di cardiotoxicità radioindotta, specie a distanza di tempo. La malattia coronarica (*Coronary Artery Disease* - CAD) si presenta con diversi quadri clinici legati principalmente a deficit di perfusione ventricolare, generalmente asintomatici, il cui impatto a lungo termine è ancora incerto (58,59). Istologicamente, il principale meccanismo alla base della CAD sembra legato ad una aterosclerosi accelerata, con proliferazione intimale di miofibroblasti e formazione di placche intraluminari responsabili di stenosi e trombosi coronarica (60). La riduzione del lume avviene in modo graduale o improvviso, condizionando l'insorgenza delle diverse manifestazioni cliniche. La stenosi post-irradiazione presenta alcune caratteristiche tipiche rispetto ad altre forme di alterazione coronarica: maggiore frequenza a livello dell'arteria discendente anteriore sinistra (*left-anterior descending artery* - LAD) che, per la sua ubicazione superficiale, è il vaso più frequentemente coinvolto nei trattamenti della parete toracica o della mammella sinistra, localizzazione in tratti prossimali, fibrosi più pronunciata delle tonache media e avventizia, placche a maggiore componente fibrotica piuttosto che lipidica (60, 61). Il tempo intercorso dall'esposizione alla RT è importante, poiché ad un breve follow-up l'aspetto angiografico può ancora apparire nei limiti della norma (62).

10.4.3 Fattori associati che influenzano il rischio di cardiotoxicità

Il rischio di sviluppare fenomeni di RRHD è influenzato da alcune condizioni pre-esistenti (età, familiarità, fumo, stile di vita, sovrappeso), concomitanti (preesistente patologia cardiaca, ipertensione)(13,49,56,63) o specifiche del trattamento. La terapia sistemica associata al trattamento radiante può incrementare il rischio di insorgenza di RRHD con differenti modalità (64). Ciclofosfamide e 5-Fluorouracile, pur con frequenza limitata, sono responsabili di

possibili danni legati a trombosi coronarica, interazione con i processi coagulativi, vasospasmo o diretta tossicità sul miocardio. **Le antracicline e i taxani sono più frequentemente responsabili di cardiotoxicità (65,66).** La tossicità cardiaca è il più importante effetto collaterale del Trastuzumab, soprattutto quando associato con antracicline e taxani (1% e 5% di disfunzioni, scompenso congestizio sintomatico e scompenso cardiaco grave). Tuttavia, a differenza delle antracicline, l'insufficienza cardiaca causata dal Trastuzumab appare, in larga misura, reversibile (67), pur non essendoci dati a lungo termine.

Anche l'utilizzo della terapia ormonale, attraverso un'alterazione dei livelli sierici di lipidi, può collegarsi indirettamente ad un maggiore rischio di ischemia cardiaca, come accade per gli inibitori dell'aromatasi. Il tamoxifene, interferendo sui processi coagulativi, può favorire fenomeni trombotici e embolie polmonari ma, grazie alla sua parziale attività estrogenica, riduce in modo significativo il rischio di cardiopatia ischemica (68).

10.4.4 Fattori di rischio legati al trattamento radioterapico

I volumi di trattamento (mammella o parete toracica sinistra \pm **stazioni della catena mammaria interna**) e la tecnica utilizzata possono incrementare l'esposizione del cuore a dosi significative (46,58,69). **Il volume cardiaco irradiato e la dose assorbita appaiono i fattori maggiormente coinvolti nel rischio di RRHD.**

Nell'irradiazione a fasci tangenziali con tecnica 2D il volume cardiaco irradiato può essere ricavato dalla misurazione della massima distanza tra il bordo posteriore del campo e il contorno del cuore, lungo tutta la sua estensione cranio-caudale ("maximum heart distance" MHD). La MHD sembra essere un buon surrogato della stima della dose cardiaca media (70) e dovrebbe essere limitata a meno di 1 cm per avere una tossicità minore intorno all'1%, mentre una distanza maggiore ai 2 cm si accompagna ad un'incidenza di cardiotoxicità superiore al 2% (71).

Quando si impiegano tecniche 3D o tecniche più evolute si raccomanda una accurata contornazione del cuore e delle strutture vascolari seguendo le indicazioni fornite dagli atlanti disponibili (72) (vedi Capitolo 7, appendice, atlante di contornazione). Non esistono criteri assoluti che permettano di predire il rischio di RRHD sulla base di specifici modelli matematici di correlazione dose/volume, (73) e non vi sono linee guida in assoluto condivise da tutta la comunità scientifica nel definire i *constraints* più idonei (72). Non è stata inoltre osservata una correlazione chiara tra dose per frazione e tossicità cardiaca post-RT (69).

Per ciò che concerne fenomeni di ipoperfusione cardiaca asintomatica, dati relativi a trattamenti convenzionali suggeriscono un significativo effetto volume e un rischio correlato alla percentuale di **ventricolo sinistro irradiato, con una soglia posta al 5% del volume (74,75). La limitazione della V_{25} a meno del 10% è stata associata ad un rischio di mortalità a 15 anni inferiore al 1% (54).**

Il protocollo NSABP B-39/RTOG-0413 suggerisce che meno del 5% del volume cardiaco debba ricevere il 5% della dose prescritta quando si irradia la mammella destra, mentre il **volume del cuore ricevente il 5% della dose prescritta dovrebbe essere inferiore al 40%** nell'irradiazione della mammella sinistra (76-78). Dati di letteratura riportano che il rischio di mortalità cardiaca può essere contenuto a meno dell'1% se la $V_{30} < 20 \text{ cm}^3$, la $V_{40} < 10 \text{ cm}^3$ e la $V_{50} < 2 \text{ cm}^3$ (79).

Il ramo discendente dell'arteria coronaria anteriore sinistra, considerata un organo seriale (80), decorre fra i due ventricoli, superficialmente, in stretta vicinanza della parete toracica. Poiché il vaso è a rischio di ricevere alte dosi, nonostante la difficoltà a visualizzarlo su immagini TC (80), alcuni autori suggeriscono di **limitare la dose a livelli inferiori di 20Gy ($V_{20}=0\%$) (81).**

10.4.5 Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco

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

La biopsia endomiocardica è un "gold standard" per la valutazione della tossicità da antracicline (65) per la sua elevata sensibilità, ma la sua natura invasiva ne limita fortemente l'utilizzo.

L'ecocardiografia è il metodo standard per la valutazione della funzione cardiaca. Con l'associazione del doppler, è possibile valutare la velocità del flusso sanguigno (82), utile nella identificazione delle discinesie ventricolari e delle valvulopatie. Nell'ecocardiografia con stress da Dobutamina, è possibile studiare la riserva contrattile del miocardio e rilevare anomalie occulte (83).

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. Tuttavia i dati sull'uso di BNP non sono conclusivi e il suo valore clinico rimane da provare (84).

La Troponina I è un *biomarker* altamente specifico e sensibile. Il suo aumento dopo antracicline è indicativo di danno miocardico (85). Questo marcatore può essere uno strumento di screening potenzialmente utile nei pazienti chemiotrattati, ma i dati riguardanti il suo valore clinico sono ancora limitati.

In Risonanza Magnetica l'*enhancement* dopo somministrazione di mezzo di contrasto verso la punta del miocardio sembra essere un indice affidabile per la presenza di tessuto cicatriziale come anche osservato in pazienti chemiotrattati con antracicline (86).

Con le metodiche medico-nucleari vengono valutati il flusso ematico regionale, lo stato metabolico e la funzione contrattile del muscolo cardiaco (59,74,87).

La ¹⁸FDG PET/TC può identificare pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci e valutare lo stato funzionale del miocardio danneggiato da ischemia (88).

10.4.6 Tecniche di trattamento per il risparmio del cuore

Esistono esperienze che valutano l'utilità delle tecniche ad intensità modulata, statiche, dinamiche e rotazionali, per la riduzione della dose assorbita alle strutture cardiache specie in condizioni di irradiazione di volumi complessi (89-92). Analogamente, l'irradiazione con controllo del respiro, nelle sue diverse declinazioni (*Deep-Inspiration Breath-Hold* – DIBH; *Gating* respiratorio), sembra comportare una evidente limitazione della dose cardiaca, essenzialmente tramite la dislocazione, in fase di inspirio, del cuore dai fasci di trattamento (93-95).

In alcuni casi sono consigliabili, ove possibile e indicato, metodiche alternative al set up standard, quali l'irradiazione della paziente in posizione prona che sembra consentire un risparmio del miocardio in caso di macromastia (non nelle mammelle di piccole dimensioni) (80,96) o l'irradiazione in decubito laterale (97). Possono essere valutate anche metodiche di irradiazione parziale mammaria con IORT o brachiterapia, prestando sempre attenzione alla dose somministrata al cuore (80).

10.5 ALTERAZIONI DELL'ARTO SUPERIORE E DELLA SPALLA

10.5.1 Linfedema

Può manifestarsi in circa il 20-30% delle pazienti lungo-sopravvivenenti (98-100) e costituisce un problema socialmente rilevante in quanto si tratta di un sintomo invalidante e di notevole impatto peggiorativo sulla qualità di vita delle pazienti.

La comparsa di edema dell'arto è strettamente correlata all'**estensione della dissezione ascellare e all' associazione con la RT** (101-104). Dopo sola dissezione ascellare l'incidenza di linfedema è compresa tra il 5 e il 15%. La biopsia del linfonodo sentinella ha ridotto significativamente l'incidenza di linfedema a valori inferiori all'1-3% (105-107). Sono stati disegnati **nomogrammi per predire il rischio di linfedema** dopo dissezione ascellare che possono aiutare il medico nell'informativa alla paziente e nella gestione delle modalità di prevenzione del problema (107).

Esistono evidenze che mettono in correlazione il volume irradiato con lo sviluppo del linfedema. Dopo irradiazione della sola ghiandola mammaria il rischio di linfedema a 10 anni è circa l' 1,8% (come dopo sola chirurgia) mentre se l'irradiazione è estesa anche sui linfonodi loco-regionali il rischio sale all' 8,9% (102,103).

L'irradiazione della regione ascellare aumenta l'incidenza del linfedema in un range compreso 25-54% (108-110). E' consigliabile quindi limitare alle più indispensabili indicazioni l'uso della RT sull'ascella dopo dissezione completa (111).

Le modificazioni anatomiche della chirurgia comportano un sovraccarico funzionale del circolo linfatico con squilibrio tra la normale produzione di linfa e la capacità di drenaggio da parte del sistema linfatico alterato, con conseguente accumulo di fluido ricco di proteine (98,111,112). Lo stimolo infiammatorio cronico da ristagno nella matrice interstiziale determina un ispessimento fibrotico peri-linfatico e perdita di elasticità dei tessuti che rende meno efficace la rimozione meccanica dei liquidi accumulati nell'interstizio. Tutti questi fattori portano ad un progressivo peggioramento dell'edema (98,112). La RT contribuisce al danno al sistema linfatico, alterandone sia la struttura sia la funzione, attraverso l'induzione di fenomeni fibrotici, compromissione della contrattilità dei vasi e ritardo dei processi di rigenerazione dei linfatici superstiti (113). Nelle forme evolutive, la presenza di fenomeni compressivi, infiltrativi e trombotici, creano un ostacolo meccanico al flusso linfatico e venoso e alterano l'equilibrio idro-osmotico interstiziale, determinando così la comparsa di edema misto flebo-linfatico (98). La stasi proteica costituisce, inoltre,

un terreno favorevole alla crescita di batteri, responsabili di infezioni acute (linfangiti, erisipela, micosi) e croniche e, alla lunga, di fenomeni peri-linfangiosclerotici e di ostruzioni endoluminali.

Il linfedema post-RT può manifestarsi in tempi molto variabili, da poche settimane (circa 6-12) ad alcuni anni dopo il termine del trattamento. Devono anche essere considerate cause indipendenti dal pregresso trattamento, quali recidiva della neoplasia, linfangite reattiva, patologia dell'arto superiore che comporti una riduzione della sua mobilità (emi o tetraplegia, periartrite scapolo omerale, sindromi algodistrofiche, ecc) o semplicemente errate abitudini di vita (traumi o microtraumi, attività lavorativa non consona allo stato fisico del soggetto, compressioni anomale dovute ad abiti, anelli, bracciali, esposizioni a fonti dirette di calore, aumento ponderale eccessivo). Anche la neuropatia post-attinica dei nervi intercostali, meno frequentemente del plesso brachiale, può essere considerata tra le cause indirette del linfedema secondario, poiché il dolore provoca una limitata mobilità dell'arto superiore, la riduzione della forza cinetica all'interno dei vasi linfatici dell'arto e del torace, con conseguente stasi linfatica che può scatenare un edema precedentemente silente (111,112,114).

I recenti progressi in biologia molecolare hanno consentito di identificare alcuni recettori che sembrano conferire una predisposizione genetica al linfedema secondario al tumore mammario (111,112). Secondo le **Linee Guida della Società Italiana di Linfangiologia** (114) nei linfedemi secondari si riscontra quasi sempre una predisposizione costituzionale (displasia linfatica e/o linfonodale congenita).

L'approccio terapeutico del linfedema si basa su **tecniche fisioterapiche atte a ridurre il volume dell'arto e a mantenere lo stato di integrità della cute** e delle strutture di supporto (113-116]. In particolare, il National Linfedema Network suggerisce **drenaggio manuale linfatico, bendaggio, cura della pelle, ed anche l'uso di antimicotici, dieta, indumenti di compressione (guanti, manicotti), specifici esercizi, autodrenaggio ed autobendaggio, profilassi continua (Complex Decongestive Physiotherapy - CDP)** (117).

Queste raccomandazioni sono state convalidate in diversi studi clinici con l'eccezione di un unico studio randomizzato (118-122).

In caso di infezioni sovrapposte la terapia elettiva è quella con antibiotici (particolarmente utili quelli attivi sullo Streptococco beta-emolitico) e/o corticosteroidi.

Approcci chirurgici per migliorare il flusso linfatico sono stati in gran parte deludenti e i risultati di terapie farmacologiche pressoché assenti (123).

Per anni è stato discusso se l'esercizio fisico provochi o contribuisca al peggioramento del linfedema. Studi recenti non hanno dimostrato differenze significative riguardo all'aumento volumetrico del braccio o alla eventuale comparsa di linfedema tra le pazienti randomizzate ad eseguire o meno esercizio fisico mirato (124-126).

10.5.2 Plessopatia brachiale

Il trattamento della regione sovraclaveare con dosi elevate di RT può causare danni al plesso brachiale (plessopatia brachiale post-attinica).

Il rischio varia fra 0% e 5%, è correlato alla dose totale, al frazionamento e al volume di plesso irradiato ed è maggiore con dosi superiori a 50 Gy soprattutto se il trattamento radiante è associato a chemioterapia (127-129).

I sintomi sono rappresentati da disturbi sensitivi (parestesie, formicolii, ipoestesia nei territori di distribuzione radicolare C5-C6-C7). L'evoluzione è molto lenta, con comparsa graduale anche di segni di compromissione motoria (senso di pesantezza, ipostenia, ipotrofia muscolare spiccata, contratture crampi formi). **La plessopatia post-attinica può porre problemi di diagnosi differenziale rispetto alla ripresa di malattia neoplastica con coinvolgimento delle radici del plesso brachiale** (130).

10.5.3 Alterazioni della spalla

In seguito ad intervento chirurgico è possibile l'insorgenza di rigidità alla spalla, che può essere ulteriormente aggravata dal trattamento radiante, con conseguente limitazione della motilità dell'arto e dolore, che possono ridurre la capacità lavorativa della paziente. L'incidenza varia tra il 10 e il 70% in rapporto al metodo di misurazione, al tempo dal trattamento, al tipo di chirurgia e estensione della RT (127,128). Alcuni trial randomizzati hanno dimostrato che l'esercizio fisico può migliorare la funzione del braccio e della spalla, specialmente se iniziato precocemente. Anche la fisioterapia può contribuire a dare un beneficio ulteriore (126).

10.6 ALTRE COMPLICAZIONI

Altre complicanze meno frequenti sono fratture **costali, dolore, trombosi della vena ascellare e necrosi ossea**. L'insorgenza di effetti collaterali a livello osseo era più frequente quando venivano utilizzate apparecchiature di ortovoltaggio. Oggi questo evento si verifica molto raramente e, quando si verificano, le fratture costali guariscono spontaneamente (129).

La mielite trasversa post-attinica rappresenta una evenienza fortunatamente rara (incidenza inferiore al 2%) e può conseguire a terapie radianti sul distretto dei linfonodi sopraclaveari, con dosi al midollo superiori ai 45 Gy con frazionamento tradizionale o dose equivalente nei trattamenti ipofrazionati. Il danno midollare si manifesta mediamente a distanza di un anno dal termine della RT; presenta una evoluzione lenta e costante a livello sensitivo e motorio, con limitate possibilità di recupero funzionale (130).

L'irradiazione della mammella può compromettere anche la capacità di lattazione della stessa, a causa della induzione di fibrosi dei lobi ghiandolari, anche se in una percentuale di pazienti variabile dal 25 al 30% tale funzione viene mantenuta; nella maggioranza dei casi ciò avviene però con difficoltà e produzione di quantità inadeguate di latte (131).

10.7 CARCINOGENESI

Differenti studi indicano che, in seguito all'aumento della sopravvivenza, le pazienti trattate per neoplasia mammaria hanno, rispetto **alla popolazione generale, un rischio più elevato di sviluppare una seconda neoplasia** (132).

Fattori di rischio sono rappresentati da fattori ambientali, stili di vita, fattori genetici e trattamenti cui le pazienti sono state sottoposte. Il peso di questi ultimi, ed in particolare di quello radiante, per quanto non assente, è verosimilmente contenuto e, pertanto, non può limitare l'uso della RT quando indicata. È stato infatti dimostrato un annual risk ratio di 1.2 (133); l'incidenza aumenta con l'aumentare del follow-up ed è significativamente correlata all'età al momento dell'irradiazione.

Due recenti studi del SEER hanno analizzato la probabilità di secondi tumori correlati all'utilizzo della RT per neoplasia mammaria. Dai dati relativi a 182.000 donne è emerso che solo il 5% di secondi tumori mammari controlaterali e il 6% di tutte le altre neoplasie sono riferibili al pregresso trattamento radiante (134); tali dati sono stati sostanzialmente confermati in una successiva analisi (135). È stato valutato anche l'effetto della dose ricevuta (134,135). Mentre dosi inferiori a 1 Gy non sono state correlate con alcun eccesso di rischio, dosi maggiori di 1 Gy sono state associate a neoplasie a carico della pleura, dell'esofago, del polmone, dell'osso, dei tessuti molli e della mammella controlaterale.

Il rischio di sviluppare sarcomi radioindotti è stato stimato pari a 0,2% a 10 anni (136,137); la loro insorgenza è legata alla somministrazione di dosi elevate e, pertanto, si presentano tipicamente all'interno del campo di terapia (138). Il rischio relativo aumenta già nei primi 5 anni dalla RT e raggiunge il massimo tra 5 e 10 anni (137). **L'angiosarcoma nel campo di irradiazione è raro ma, a differenza di altri sarcomi radio-indotti, può manifestarsi ad un breve intervallo dalla RT** (138-142). Infatti, sebbene il range sia di 5-26 anni (mediana 14 anni), è stato anche riportato un intervallo più breve, tra 1 e 2.5 anni (142). Insorge spesso in mammelle che hanno sviluppato edema e fibrosi. Il linfangiosarcoma è caratteristicamente associato con la presenza di linfedema ed è stato descritto prevalentemente in pazienti trattate con mastectomia radicale, sopravvissute da almeno 5 anni (143). L'incidenza di tumori solidi differenti dai sarcomi è correlata, come già descritto, a livelli di dose di molto inferiori, solo superiori a 1 Gy (2,3) o a 3,5 Gy (136). Relativamente ai secondi tumori mammari, si deve considerare che le pazienti trattate per carcinoma della mammella hanno, di per sé, un rischio di sviluppare un secondo tumore primitivo. Fattori di rischio sono di tipo ormonale, genetico, alimentare, mentre è minimo il ruolo della RT (134). Recentemente è stata dimostrata una correlazione tra insorgenza di tumore nei quadranti mediali in pazienti giovani, sottoposte a trattamento radiante dopo chirurgia conservativa, con familiarità per carcinoma mammario nelle quali la terapia sistemica sembra avere un effetto protettivo (144,145). Nelle pazienti trattate per neoplasia mammaria si rileva un modesto eccesso di rischio di tumore polmonare (133, 146-149). 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 di azione è stato osservato tra radiazioni e fumo**; l'odds ratio per tumore al polmone omolaterale in pazienti irradiate è 37.6 se fumatrici e 1.9 se non fumatrici (146-149). Sulla base di questi dati è stato proposto di sottoporre a TC di screening le pazienti fumatrici, lungo sopravvissute dopo trattamento radiante per carcinoma della mammella. Nel follow-up di pazienti trattate per carcinoma mammario possono osservarsi leucemie acute non linfoidi. **Il rischio è stato correlato all'impiego di schemi di chemioterapia contenenti alchilanti e antraciclina** (150,151), ed è più elevato in pazienti trattate con chemio- radioterapia (151).



BIBLIOGRAFIA

1. Cox JD, Stetz J and 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;31:1341-1346.
2. Rubin P, Constine LS, Fajardo LF, et al. Late effects working group. Overview of late effects normal tissues. (LENT) scoring system *Radiother Oncol* 1995;35: 9-10.
3. Trotti A, Colevas D, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-181.
4. Buchholz TA. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009;360:63-70.
5. Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer. The use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiat Oncol* 2013; 8:57.
6. Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A, 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;68:66-72.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Yarnold J, Haviland J. Hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy: progress and prospects. *Acta Oncol* 2010;49:1288-1292.
11. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:59-68.
12. Trovò M, Roncadin M, Polesel J, et al. Toxicity and cosmesis following partial breast irradiation consisting of 40 Gy in 10 daily fractions. *Breast* 2013 Oct 22 (5):744-747. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.012. Epub 2013 Jan 22.
13. Pinnarò P, Soriani A, Landoni V, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy as adjuvant regimen after conserving surgery for early breast cancer. Interim report of toxicity after a minimum follow up of 3 years. *J Exper Clin Cancer Res* 2010; 29:1-9.
14. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 2104-2110.
15. 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.
16. 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.
17. Collette S, Collette L, Budiharto T, et al. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer* 2008;44: 2587-2599.
18. 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.
19. Borger JH, Kemperman H, Smitt HS, et al. Dose-volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1073-1081.
20. Murphy C, Anderson PR, Li T, et al. Impact of the radiation boost on outcomes after breast conserving surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:69-76.
21. Mukesh M, Harris E, Jena R, et al. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol* 2012;104:1-10.

22. Hau E, Browne LH, Khanna S, et al. Radiotherapy breast boost with reduced whole-breast dose is associated with improve cosmesis: the results of a comprehensive assessment from the St George and Wollongong randomized breast boost Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:682-689.
23. Yarnold J, Cole C. On behalf of the IMPORT-HIGH trial Management Group Radiation Therapy in treating women who have undergone breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer- Trial Protocol, version 3,2009 Institute of Cancer Research, Sutton, UK, p 1-64 <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00818051>.
24. Lyngholm CD, Christiansen PM, Damsgaard TE, Overgaard J. 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.
25. Chung Y, Yoon HI, Kim YB, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients who received radiotherapy using the partially wide tangent technique after breast conserving surgery. *J Breast Cancer* 2012;15:337-343.
26. Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:373-381.
27. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:199-210.
28. Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, et al. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1196-1206.
29. Rancati T, Wennberg B, Lind P, et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007;82:308-316.
30. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patient. *Int J Biol Phys* 2007;68:673-681.
31. Abbas H, Elyamany A, Salem S, et al. The optimal sequence of radiotherapy and chemotherapy in adjuvant treatment of breast cancer. *Int Arch Med* 2011; 4:35.
32. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64: 496-504.
33. Chen WC, Kim J, Kim E, et al. A Phase II study radiotherapy and concurrent paclitaxel chemotherapy in breast-conserving treatment for node positive and breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:14-20.
34. Goyal S, Rao MS, Khan A, et al. Evaluation of acute locoregional toxicity in patients with breast cancer treated with adjuvant radiotherapy in combination with bevacizumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79: 408-413.
35. Varga Z, Cserhati A, Kelemen G, et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1109-1116.
36. Katayama N, Sato S, Katsui K, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1049-1054.
37. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, et al. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Investig* 2009;56:99-110.
38. Kano A, Ujita M, Kobayashi M, et al. Radiographic and CT features of radiation-induced organizing pneumonia syndrome after breast- conserving therapy. *Jpn J Radiol* 2012;30:128-136.
39. Kwok E, Chan CK, Metha V, et al. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non small cell lung cancer: pulmonary function, prediction and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:5-24.
40. Kwok E, Chan CK. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury. *Can Respir J* 1998;5: 211-214.
41. Ward WF, Lin PJ, Wong PS, et al. Radiation pneumonitis in rats and its modification by the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril evaluated by high-resolution computed tomography. *Radiat Res* 1993;135:81- 87.
42. Wang LW, Fu XL, Clough R, et al. Can angiotensin converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis? *Radiat Res* 2000;153:405-410.
43. Wiebe E. Radiation-induced lung injury. Strategies for reducing damage while optimizing therapeutic dosage. *Protocols & Practices* 2006.

44. Ozturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213–219.
45. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiation. *J Clin Oncol* 2004; 22:3139-3148.
46. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1368-1379.
47. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al. Long term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6:557-565.
48. 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.
49. Hooning MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 64:1081-1091.
50. Early Breast Trialists' Collaborative Group. 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.
51. McGale 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* 2012; 100:167-175.
52. 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.
53. Sardaro A, Petruzzelli MF, D'Errico MP, et al. Radiation-induced cardiac damage in early left breast cancer patients: Risk factors, biological mechanisms, radiobiology, and dosimetric constraints. *Radiother Oncol* 2012; 103: 133-142.
54. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, et al. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast. Application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 1996; 69:839-846.
55. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial disease executive summary; the Task Force on the diagnosis and management of pericardial disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:587-610.
56. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:365-375.
57. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24:4100-4106.
58. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3031-3037.
59. Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, et al. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007;110:1840–1850.
60. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. Keynote lecture, 5th Nordic Conference on Radiation Oncology, Bergen, Norway. *Acta Oncol* 2005; 44:13-22.
61. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:419-424.
62. Wang W, Wainstein R, Freixa X, et al. Quantitative angiography findings of patients received previous breast radiotherapy. *Radiother Oncol* 2011;100:184-188.
63. 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.
64. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
65. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol*, 2006; 33:2-14.
66. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:2629-2636.
67. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3525-3533.
68. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifene, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.

69. Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, et al. A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2007; 82:294–300.
70. Taylor CW, McGale P, Povall JM, et al. Estimating cardiac dose from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1061-1068.
71. Kong FM, Klein EE, Bradley JD, et al. The impact of central lung distance, maximum heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:963-971.
72. 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*. 2011;79:10-18.
73. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. QUANTEC: organ specific paper. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S77-S85.
74. Das SK, Baydusch AH, Zhou S, et al. Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects. *Med Phys* 2005; 32:19-27.
75. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214-223.
76. Schultz-Hector S, Trott K-R. Radiation-induced cardiovascular diseases: Is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiological data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10-18.
77. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 73:1061-1068.
78. Hiatt JR, Evans SB, Price LL, et al. Dose-modeling study to compare external beam techniques from protocol NSABP B-39/RTOG 0413 for patients with highly unfavourable cardiac anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1368-1374.
79. Pili G, Grimaldi L, Fidanza C, et al. Geometric and dosimetric approach to determine probability of late cardiac mortality in left tangential breast irradiation: comparison between wedged beams and field-in-field technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:894-900.
80. Pezner RD. Coronary artery disease and breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:816-8
81. 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 Oncol*, 2013; 52: 703-710.
82. Jurcut R, Wildiers H, Gename J, et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity – What does modern cardiology offer? *Support Care Cancer* 2008; 16:437-445.
83. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy- induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol* 2006;111:120-126.
84. Daugaard G, Lassen U, Bie P, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 87-93.
85. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-2754.
86. Wassmuth R, Hauser IA, Schuler K, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging. A pilot study. *Am Heart J* 2001; 141:1007-1013.
87. Goethals I, Dierckx R, De Meerler G, et al. The role of nuclear medicine in the prediction and detection of radiation-associated normal pulmonary and cardiac damage. *J Nucl Med* 2003;44:1531-1539.
88. Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, et al. Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13:e121–e151.
89. Tan W, Wang X, Qiu D, et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy plans, with or without anterior myocardial territory and left ventricle as organ at risk, in early-stage left-sided breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1-8.
90. Coon A, Dickler A, Kirk MC, et al. Tomotherapy and multifield intensity-modulated radiotherapy planning reduce cardiac dose in left-sided breast cancer patients with unfavorable cardiac anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:104-110.
91. Popescu CC, Olivetto IA, Beckham WA, et al. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:287-295.

92. Schubert LK, Gondi V, Sengbusch E, et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol* 2011;11:241-246.
93. Korreman SS, Pedersen AN, Aarup LR, et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1375-1380.
94. Krauss DJ, Kestin LL, Raff G, et al. MRI-based volumetric assessment of cardiac anatomy and dose reduction via active breathing control during irradiation for left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1243-1250.
95. Wang W, Purdie TG, Rahman M, et al. Rapid automated treatment planning process to select breast cancer patients for active breathing control to achieve cardiac dose reduction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 386-393.
96. Formenti SC, DeWyngaert JK, Jozef G, et al. Prone vs. supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012;308:861-863.
97. Campana F, Kirova Y, Rosenwald JC, et al. Breast radiotherapy in the lateral decubitus position: a technique to prevent lung and heart irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1348-1354.
98. Hormes JM, Bryan C, Lytle LA, et al. Impact of lymphedema and arm symptoms on quality of life in breast cancer survivors. *Lymphology*; 2010;43:1-13.
99. 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;16:1959-1972.
100. Hayes SC, 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.
101. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol*; 2006;15:153-165.
102. Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, et al. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1209-1215.
103. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 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 randomised trials. *Lancet* 2005;366: 2087-2106.
104. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, et al. Management of the axilla in the conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Istitute Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:475-481.
105. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, 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.
106. Giordano 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: 569 -575.
107. Weber WP, Barry M, Stempel MM, et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen , section and completion axillary dissection for breast cancer. Are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012;19:225-232.
108. 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.
109. Petersen C, Würschmidt F. Late toxicity of radiotherapy: a problem or a challenge for the radiation oncologist? *Breast Care* 2011;6:369-374.
110. Bar AV, Cheville A, Solin LJ, et al. Time course of mild arm lymphedema after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:85-90.
111. Norman S, Localio AR, Kallan MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cance Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:2734-2746.
112. Newman B, Lose F, Kedda MA, et al: Possible genetic predisposition to lymphedema after breast cancer. *Lymph Res Biol* 2012; 10:2-13.
113. Cheville AL, MCGarvey CL, Petrek JA, et al. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Seminars in Radiat Oncol* 2003; 13:214-225.
114. Michelini S, Campisi C, Ricci M, et al. Linee guida italiane sul linfedema. Documento finale della Commissione del Ministero della Salute sulle linee guida sul linfedema (Nov. 20006). *Eur Med Phys* 2007;43 (Suppl 1, 3).
115. Harvey N. Mayrovitz. The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations. *Lymph Res Biol* 2009; 7:101-108.

116. Bar AV, Cheville A, Solin LJ, et al. Time course of mild arm lymphedema after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:85-90.
117. Lacomba MT, Sanchez MJ, Goñi AZ, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396.
118. Levangie PK, Drouin J: Magnitude of late effects of breast cancer treatments on shoulder function: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:1-15.
119. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:799- 806.
120. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5326.
121. Martão ML, Hernández MA, Avendaño C, et al. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. *BMC Cancer*; 2011;11:94.
122. Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, et al. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation - syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer* 2012;118:2312-2324.
123. Damstra RJ, Voesten HGJ, van Schelven WD, van der Lei B. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Treat* 2009;113:199-206.
124. Sagen Å, Kåresen R, Risberg MA. Physical activity of the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years of follow-up. *Acta Oncol* 2009;48:1102-1110.
125. Tidhar D, Katz-Leurer M. Aqua lymphatic therapy in women who suffer from breast cancer treatment-related lymphedema: a randomized controlled study. *Support Care Cancer* 2010;18:383- 392.
126. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane DatabaseSystem Rev* 2010;6:CD005211.
127. 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.
128. Nesvold IL, Reinertsen KV, Fossay SD, Dahl AA. 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.
129. Højris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. 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.
130. Guillemin C. Actinic myelitis: diagnosis and treatment. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125:74-81.
131. Leal SC, Stuart SR, Carvalho Hde A. Breast irradiation and lactation: a review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:159-164.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol* 2009;91: 4-15.
136. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:361-367.
137. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:172-180.
138. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:1832-1840.
139. 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.
140. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104:2682-2688.
141. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single institution review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:359-363.



142. Moe M, Bertelli G. Breast angiosarcoma following lumpectomy and radiotherapy for breast cancer: a case with short latent period and false negative results on biopsies: *Ann Oncol* 2007;18: 801.
143. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64-81.
144. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, et al. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781-785.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1745-1751.
151. Smith RE, Bryant J, De Cillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the NSABP experience (Abst). *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:209.

11. LE RECIDIVE LOCO-REGIONALI

11.1 INTRODUZIONE

La trattazione delle recidive mammarie dopo trattamento conservativo, parietali dopo mastectomia e linfonodali (catena mammaria interna, sovraclaveare e ascellare) va differenziata in quanto il valore prognostico del singolo evento e il programma terapeutico sono differenti nelle diverse presentazioni.

11.2 RECIDIVA LOCALE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA

La probabilità attuariale di recidiva locale dopo terapia conservativa è del 2-4,5% a 5 anni e del 7-8,4% a 10 anni (1,2); dopo 10 anni si stabilizza a un rateo costante di 0.87 per anno (1).

Il tempo mediano di comparsa è compreso, nelle diverse casistiche, tra 34 e 60 mesi (2,3-9).

Si distinguono usualmente le recidive che si manifestano in prossimità della sede iniziale del tumore (oltre l'80%) da quelle che si sviluppano in altri quadranti. Queste ultime sono meno frequenti, insorgono più tardivamente e sono considerate secondi tumori, la cui prognosi è migliore rispetto a quella delle recidive nel quadrante iniziale (2,4,6,10,11).

11.2.1 Fattori di rischio per recidiva

Numerosi studi sono stati condotti per individuare i fattori prognostici predittivi la recidiva locale (3,8,11-15).

I fattori di rischio possono essere legati alle caratteristiche della paziente, del tumore e alla terapia.

Caratteristiche delle pazienti:

- età: la maggior parte degli studi indica l'età ≤ 40 anni come fattore associato a maggior rischio di ricaduta locale (1,3,4,8,11,13,15-20)
- storia familiare positiva per carcinoma mammario e mutazione BCRA1/ BCRA2, quest'ultima associata con aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario controlaterale (21-24).

Caratteristiche tumorali:

- istologia lobulare, anche se i dati non sono univoci (8,25)
- multifocalità, anche se il dato è controverso (1,8,26,27)
- estesa componente intraduttale in presenza di margini non negativi (10,11,13)
- invasione linfatica peritumorale (7,8,10,13,28)
- grading elevato (11,14,28,29)
- elevate dimensioni del tumore (1,10,17,28,29)
- recettore Her2/neu iperespresso (29)
- Ki-67 $> 20\%$ (20)
- necrosi tumorale (30-32)
- positività linfonodale e numero di linfonodi positivi sui linfonodi asportati (1,4,15,33)
- subtipi molecolari non-luminal (34-36)

Terapia:

- fattori legati alla chirurgia:
 - o stato dei margini (3,4,7,15,16,18,20,37-42) (vedi Capitolo 2)
- fattori legati alla radioterapia:
 - o omissione RT (3,4,16, 28,43,44)
 - o dose totale RT (45,46)
 - o omissione del boost particolarmente nelle donne di età uguale o inferiore a 40 anni (47-53)

I dati sono controversi per ciò che concerne l'intervallo tra intervento chirurgico ed inizio della RT (17,18,54-58).

11.2.2 Diagnosi

Il 30%-50% delle recidive locali dopo trattamento conservativo è diagnosticato solo tramite esame mammografico, il resto o con il solo esame clinico, in assenza di segni radiologici, o con esame clinico diagnostico per immagini (mammografia, ecografia, RM). Per ogni lesione sospetta deve essere richiesta una definizione cito-istologica.

Qualora la biopsia percutanea non risulti dirimente, vi è indicazione ad effettuare la RM che consente la diagnosi differenziale tra recidiva locale/persistenza di malattia versus cicatrice. Inoltre la RM è anche indicata nella valutazione della estensione di malattia qualora questa possa condizionare la scelta del trattamento (9,59-61).

11.2.3 Opzioni terapeutiche

In pazienti con recidiva mammaria, è necessaria una ristadiazione per poter definire il miglior approccio terapeutico. In assenza di metastasi a distanza, il trattamento standard è considerato la mastectomia (62-66).

I dati della letteratura suggeriscono che non vi è indicazione ad un' esplorazione dell'ascella, se questa è stata svuotata nel corso del primo intervento (63). Alle pazienti mastectomizzate può essere proposta una chirurgia ricostruttiva, immediata o differita.

Rimane controverso l'impiego di una rescissione conservativa che, in alcune serie, è stata gravata da un'elevata incidenza di seconda recidiva mammaria. Tale possibilità terapeutica potrebbe essere presa in considerazione in situazioni selezionate nelle quali è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini liberi: pazienti con recidiva insorta tardivamente, diametro della lesione limitato, basso grading (65,67-71). Dopo tale metodica chirurgica dovrebbe essere valutata la possibilità di effettuare una irradiazione parziale della mammella utilizzando o la IORT o la brachiterapia o una RT a fasci esterni (vedi Capitolo 8). 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 (72-75).

In pazienti con carcinoma invasivo recidivato, soprattutto se con breve intervallo libero da malattia, il rischio di metastatizzazione è elevato (76) e pertanto dovrebbe essere valutato l'impiego di una terapia sistemica (77,78). Altri fattori che dovrebbero essere presi in considerazione al fine di identificare le pazienti candidabili a tale trattamento adiuvante sono l'estensione della recidiva, lo stato recettoriale, l'età, lo stato menopausale, il grading, gli indici di proliferazione cellulare e la eventuale precedente terapia sistemica (66,71,79-81).

11.3 RECIDIVA LOCO-REGIONALE DOPO MASTECTOMIA

La probabilità a 10 anni di recidiva loco-regionale in pazienti sottoposte a mastectomia per carcinoma mammario e non irradiate in fase post-operatoria in stadio iniziale è circa il 13% (range 9-26%) (82). Le diverse sedi di insorgenza presentano incidenze differenti:

- parete toracica singola, parete toracica multipla e fossa sovraclaveare circa 4%-5%,
- ascella e catena mammaria interna 1%-2%
- interessamento di sedi multiple (linfonodali e superficiali) il 2.5% (83-85).

La comparsa di una ricaduta loco-regionale post mastectomia comporta un rischio considerevole di morbidità e di disseminazione subclinica (86,87). In circa un terzo delle pazienti, infatti, la recidiva loco-regionale si associa a metastasi a distanza sincrone o metacrone (88).

La sopravvivenza a 5 anni dal momento della recidiva si attesta mediamente attorno al 35%-40% (89-93) con risultati migliori (range 42%-79%) osservabili per forme selezionate (recidive isolate e/o tardive) (94-98). Nonostante l'uso di terapie aggressive, meno di un terzo delle pazienti è libera da metastasi a 10 anni (99).

11.3.1 Fattori di rischio e fattori prognostici correlati alla recidiva loco-regionale

I fattori predisponenti più frequentemente riportati sono l'estensione del tumore primitivo e l'interessamento linfonodale iniziale (88,92,100). L'importanza del volume tumorale è discussa (101) e anche sottogruppi di lesioni in stadio iniziale (T1N0) con grading elevato (G3) e margini ≤ 3 mm sono ad aumentato rischio di recidiva (102). Altri fattori considerati sono il tipo istologico, il grading, lo stato recettoriale, la presentazione triple-negative e l'età della paziente o lo stato pre-perimenopausale (88,89,103-107). Nuovi sistemi prognostici basati su questi fattori sono in fase di validazione (108).

La sede di recidiva loco-regionale appare molto importante nel determinare la prognosi. Sopravvivenze migliori si osservano in pazienti con recidiva su parete toracica dove i risultati a 5 anni sono riportati tra valori del 20 e 50% (media 37%) (71,94,98,109,110) e in condizioni di estremo favore (intervallo libero post mastectomia > 2 anni, N0 alla diagnosi, lesione isolata della parte toracica, diametro < 3 cm, escissione completa) superiori al 70% (111).

Fattori prognostici negativi risultano la molteplicità dei siti metastatici (parete più linfonodi), le dimensioni della recidiva (superiori a 3 cm) e un intervallo libero da malattia inferiore a 2 anni (88, 99,110-112).

11.3.2 Opzioni terapeutiche

Non esistono linee guida di intervento ben codificate. Anche in presenza di metastasi a distanza, soprattutto se a carico delle ossa o tessuti molli, vi è indicazione ad effettuare un trattamento locale che può avere un effetto sia sulla sopravvivenza che sulla qualità di vita della paziente.

La terapia si basa su diverse opzioni:

- **Chirurgia:** l'escissione locale limitata alla lesione è in grado di controllare solo il 25-40% delle recidive locali, approcci chirurgici più radicali possono controllare la malattia fino al 75% dei casi (103, 113). Dopo resezione radicale di una recidiva della parete toracica senza malattia metastatica in altre sedi sono riportati tassi di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale a 5 anni ampiamente variabili posti tra il 13 e il 60% (114,115).

- **Radioterapia esclusiva:** la RT quale trattamento singolo è in grado di fornire una risposta completa nel 38-69% dei casi con sopravvivenze del 20-40% a 5 anni (87,88,116). Il controllo loco-regionale dipende dalla dose erogata e dalle dimensioni del campo di trattamento; risultati migliori si ottengono con dosi radicali (> 60 Gy) e campi ampi (a coprire ad esempio tutta la parete e non solo la sede di recidiva) (82,99,112,116,117). Alcuni dati (87,113,117,118) sembrano a favore di un contemporaneo trattamento loco regionale elettivo delle stazioni linfonodali anche se non interessate da recidiva con dosi di 45-50 Gy.

- **Trattamento combinato chirurgia-radioterapia:** pur non esistendo studi randomizzati al riguardo, ma solo studi di comparazione, tale associazione è considerata l'opzione terapeutica ottimale in tutte le situazioni in cui sia attuabile. Infatti essa migliora il controllo locale rispetto alle singole metodiche portandolo a valori posti tra il 50% ed il 70% nei casi in cui si possa ottenere una asportazione macroscopicamente completa e si applichi successivamente la RT quale terapia complementare-adiuvante (87,99,112,121,119,120). Se la parete toracica non era stata precedentemente irradiata, è indicata la somministrazione di 45-50 Gy sull'intera parete con frazionamento convenzionale, seguiti da un boost di 10-20 Gy sulla sede di recidiva; la dose del sovradosaggio dipende dalle dimensioni della lesione e dalla radicalità chirurgica ottenuta (112,121). In caso di assenza di residuo di malattia non pare utile una escalation di dose oltre i 60 Gy (122).

- **Reirradiazione:** Pur non essendo scevra da complicazioni con circa il 10% di tossicità tardiva (121,123), la reirradiazione della parete toracica è risultata fattibile con percentuali soddisfacenti di risposta completa anche se non duratura in sporadici report (124,125). Risposte complete al trattamento tra il 50% e il 70% a lungo termine, con dosi medie di reirradiazione di 50 Gy e cumulative tra 80 e 130 Gy, sono ottenibili soprattutto nei casi senza residui macroscopici dopo escissione chirurgica (126,127), quando si utilizzi una RT a scopo adiuvante. In questi casi va attentamente bilanciata la possibilità di massimizzare l'efficacia del trattamento minimizzando i possibili effetti collaterali (128). Il superamento di una dose cumulativa di 100 Gy espone a possibili sequele con ulcerazione, plessopatia, osteonecrosi, fratture e cardiomiopatia.

Nel caso di selezionate lesioni di piccole dimensioni è proponibile l'uso di brachiterapia PDR (129,130). L'associazione tra RT e ipertermia che sfrutta l'efficacia radiosensibilizzante del calore (131) può rappresentare una valida opzione terapeutica come dimostrato anche da studi randomizzati (132).

- **Terapia sistemica:** la possibilità che in caso di recidiva loco-regionale siano presenti metastasi occulte fornisce la base teorica per un trattamento sistemico (con ormonoterapia o chemioterapia o farmaci a bersaglio molecolare) anche se il ruolo di tale approccio in fase adiuvante resta controverso (120,124,125,133-138). Se si fa uso di ormonoterapia il tasso di risposta alla prima recidiva dopo mastectomia è circa il 50% (98); questo trattamento pare in grado di aumentare l'intervallo libero da metastasi e la sopravvivenza a 5 anni (114,128). In caso di pazienti non avviabili alla

chirurgia e/o RT per le caratteristiche della lesione e/o delle terapie precedenti, l'opportunità di una terapia sistemica deve essere considerata ipotizzando l'intervento delle terapie locali in caso di ottenimento di una risposta clinica. Infine, in pazienti non operabili e non avviabili a terapie sistemiche la RT, somministrata anche con ipofrazionamento della dose, assume un ruolo palliativo.

11.4 TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA LINFONODALE

Il trattamento delle recidive linfonodali siano esse isolate o associate a ricaduta locale non ha indicazioni univoche e dipende dall'estensione della malattia e dalle condizioni della paziente. Oltre alla RT palliativa, si può procedere alla irradiazione a dosi complementari dopo asportazione chirurgica o dopo remissione con terapie sistemiche a scopo di consolidamento. In questi ultimi casi la dose indicata è di 45-50 Gy con frazionamento convenzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kunkler IH, Kerr GR, Thomas JS et al. Impact of screening and risk factors for local recurrence and survival after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer: results from a large series with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:829-838.
2. Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:731-740.
3. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006; 106:35-41.
4. Komoike Y, Akiyama F, Lino Y, et al. Analysis of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrence and new primary tumors. *Breast Cancer* 2005; 12:104-111.
5. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1281-1289.
6. Nishimura R, Akizuki M, Tashima R, et al. Investigation of factors related to periods to ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery and measures for preventing recurrence in early breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13:152-158.
7. Kreike B, Hart AA, van der Velden T, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1014-1021.
8. Chaleur C, Vulliez L, Trombert B, et al. Risk factors for tumor recurrence after breast conserving therapy: about 254 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37:170-178.
9. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJL, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Brit J Cancer* 2007; 96:1802-1807.
10. Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:19-27.
11. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, et al. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2006; 8:4, R44 (doi:10.1186/bcr 1531).
12. Moran MS, Haffty BG. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast J* 2002; 8:81-87.
13. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large european randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:1688-1697.
14. Courdi A, Largillier R, Ferrero JM, et al. Early versus late local recurrence after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 2006; 71:361-368.
15. 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.
16. Schouten van der Velden AP, Peeters PHM, Hennipman A. Local recurrences after conservative treatment of ductal carcinoma-in situ of the breast without radiotherapy: the effect of age. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:990-998.

17. Cèfaro G, Genovesi D, Marchese R, et al. The effect of delaying adjuvant radiation treatment after conservative surgery for early breast cancer. *Breast J* 2007; 13:575-580.
18. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Radiotherapy timing in 4,820 patients with breast cancer: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:365-369.
19. Baltoyiannis G, Roukos DH, Fatouros M. Increased risk of local recurrence after breast-conserving therapy in young patients. *Radiother Oncol* 2008; 86:286-287.
20. Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:1823-1832.
21. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2437-2443.
22. Brekelmans CTM, Tilanus-Linthorst MMA, Seynaeve C, et al. Tumor characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007; 43:867-876.
23. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41:2304-2311.
24. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3380-3387.
25. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, et al. Infiltrating lobular carcinoma: is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer* 1994; 73:1673-1677.
26. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:577-583.
27. Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:5591-5596.
28. Boehm DU, Lebrecht A, Maltaris T, et al. Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 2008; 28:1207-1211.
29. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010; 21:723-728.
30. Mate TP, Carter D, Fischer DB, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58:1995-2002.
31. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85:616-628.
32. Tunon de Lara C, Lemanski C, Cohen-Solal-Le-Nir C, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast in young women : a subgroup of patients at high risk. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:1165-1171.
33. Ouchi A, Sakata K, Masuoka H, et al. The treatment outcome of patients undergoing breast-conserving therapy: the clinical role of postoperative radiotherapy. *Breast Cancer* 2009; 16:49-57.
34. Haffty BG, Buchholz TA. Molecular predictors of locoregional recurrence in breast cancer: ready for prime time? *J Clin Oncol* 2010; 10:1627-1629.
35. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 10:1684-1691.
36. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. Breast cancer subtypes approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2373-2378.
37. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-1675.
38. Besana-Ciani I, Greenall MJ. The importance of margins status after breast conservative surgery and radiotherapy in node positive patients: a follow-up of 10-15 years. *Int Semin Surg Oncol* 2008; 5:13-17.
39. Chism DB, Freedman GM, Li T, et al. Re-excision of margins before breast radiation –Diagnostic or therapeutic? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1416-1421.
40. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27:1615-1620.
41. Luini A, Rososchansky J, Gatti G, et al. The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:397-402.

42. Von Smitten K. Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margins is enough? *J Surg Oncol* 2008; 98:585-587.
43. Clarke M, Collins R, Darby S et al. 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.
44. Darby S, Mc Gale 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 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716.
45. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. How important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast-conserving treatment? *Radiother Oncol* 1991; 20:84-90.
46. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5:278-283.
47. 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.
48. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387.
49. 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. *Strahlen Onkol* 2002; 178:615-623.
50. 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.
51. 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 randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265.
52. 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.
53. Livi L, Borghesi S, Saieva C, et al. Benefit of radiation boost after whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1029-1034.
54. Benchalal M, Boisselier P, De Lafontan B, et al. Influence of the delay between conservative surgery and radiation therapy on local relapse in node-positive breast tumor. *Bull Cancer* 2006; 93:303-313.
55. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21:555-563.
56. Vujovic O, Cherian A, Yu E, et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:687-690.
57. Vujovic O, Yu E, Cherian A, et al. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:760-764.
58. Knauerhase H, Strietzel M, Gerber B, et al. Tumor location, interval between surgery and radiotherapy, and boost technique influence local control after breast-conserving surgery and radiation: retrospective analysis of monoinstitutional long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1048-1055.
59. Pinsky RW, Rebner M, Pierce LJ, et al. Recurrent cancer after breast-conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection, and stage of recurrence. *Am J Radiol* 2007; 189:140-144.
60. Chen C, Orel SG, Harris EER, et al. Relation between the method of detection of initial breast carcinoma and the method of detection of subsequent ipsilateral local recurrence and contralateral breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98:1596-1602.
61. Sardanelli F, Giuseppetti G, Canavese G, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualità in senologia", Florence 2007. *Radiol Med* 2008; 113:1085-95.
62. Kennedy MJ, Abeloff, MD. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer* 1993; 71:2395-2409.
63. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, et al. Local-regional recurrence after mastectomy or breast-conserving therapy, in *Diseases of the Breast*. Philadelphia – New York Lippincott – Raven Publishers, 1996, 649-667.

64. Botteri E, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome. *Ann Oncol* 2009; 20:1008-1012.
65. Lauratet-Huguenin B, Deniaud-Alexandre E, Genestie C, et al. Local recurrence after breast conserving treatment: place of surgery. *Bull Cancer* 2004; 91:821-826.
66. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:845-851.
67. Abner A, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:44-48.
68. Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology* 2003; 643: 1-6.
69. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86:84-87.
70. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. When can a second conservative approach be considered for ipsilateral breast tumour recurrence? *Ann Oncol* 2007; 18:468-472.
71. Fodor J, Major T, Polgar C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 2008; 17:302-308.
72. 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: 687-691.
73. Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy - a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225: 713-718.
74. Chada M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 2008; 7:29-36.
75. Trombetta M, Julian T, Bhandari T, et al. Breast conservation surgery and interstitial brachytherapy in the management of locally recurrent carcinoma of the breast: the Allegheny General Hospital experience. *Brachytherapy* 2008; 7:22-28.
76. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2028-2037.
77. Benson J, Querci della Rovere G. Ipsilateral breast cancer recurrence. *Breast* 2008; 17:12-18.
78. Shen J, Hunt KK, Mirza NQ, et al. Predictors of systemic recurrence and disease-specific survival after ipsilateral breast tumor recurrence. *Cancer* 2005; 104:479-490.
79. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:348-357.
80. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, et al. Salvage treatment for local or local-regional recurrence after initial breast conservation treatment with radiation for ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer* 2005; 41:1715-1723.
81. Parikh RR, Housman D, Yang Q, et al. Prognostic value of triple-negative phenotype at the time of locally recurrent, conservatively treated breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1056-1063.
82. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006; 203:469-474.
83. Aberizk WJ, Silver B, Henderson C, et al. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58:1214-1218.
84. Clemons M, Danson S, Hamilton T, et al. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 67-82.
85. Livi L, Saieva C, Detti B. et al. Loco-regional recurrence in 2064 patients with breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:977-981.
86. 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.
87. Wallgren A, Sonetti M, Gelber RD. et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-1213.

88. Matthews RH, McNeese MD, Montague ED, et al. Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:659-663.
89. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1456-1461.
90. Tennvall Nittby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco regional recurrence in a randomized trial of breast cancer TNM stage II. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol* 1993; 32:641-646.
91. Crowe JP jr, Gordon NH, Antunez AR, et al. Local regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991; 126: 429-432.
92. Clark GM, Sledge GW jr, Osborne CK, et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5:55-61.
93. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18:1696-1708.
94. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79:147-155.
95. Smith BD, Smith GL, Haffty BG. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1409-1419.
96. Ballo MT, Strom EA, Prost H, et al. Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:105-121.
97. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003; 14:1215-1221.
98. Houghton J, Baum M, Haybittle JL. Role of radiotherapy following total mastectomy in patients with early breast cancer. The Closed Trials Working Party of the CRC Breast Cancer Trials Group. *World J Surg* 1994; 18:117-122.
99. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:853-863.
100. Chaudary MA, Tong D, Millis R, et al. Loco regional recurrence following mastectomy for early breast carcinoma: efficacy of radiotherapy at the time of recurrence. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:348-353.
101. Sun JY, Wu SG, Li S, et al. Locoregional recurrence of pT3N0M0 Breast Cancer after Mastectomy Is Not Higher than that of pT1-2N0M0: An Analysis for Radiotherapy. *Cancer Sci* 2013; 104: 599-603.
102. Hastings J, Iganey S, Huang C, et al. Risk Factors for Locoregional Recurrence After Mastectomy in Stage T1 N0 Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2013; Feb 20. [Epub ahead of print]
103. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:1107-1117.
104. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:599-605.
105. 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.
106. Yildirim E. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 258-263.
107. Eiermann W, Vallis KA. Locoregional treatments for triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 6: vi30-34.
108. Cheng SH, Tsai SY, Yu BL, et al. Validating a prognostic scoring system for postmastectomy locoregional recurrence in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 85: 953-958.
109. Schuck A, Könemann S, Matthees B, et al. Radiotherapy in the treatment of locoregional relapses of breast cancer. *Br J Radiol* 2002; 75:663-669.
110. Gaffney DK, Lee CM, Leavitt DD, et al. Electron arc irradiation of the postmastectomy chest wall in locally recurrent and metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:241-246.
111. His RA, Antell A, Schultz DJ, Solin LJ. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:495-499.

112. Magno L, Bignardi M, Micheletti E, et al. Analysis of prognostic factors in patients with isolated chest wall recurrence of breast cancer. *Cancer* 1987; 60:240-244.
113. Downey RJ, Rusch V, Hsu FI, et al. Chest wall resection for locally recurrent breast cancer: is it worthwhile? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:420-428.
114. Faneyte IF, Rutgers Ej, Zoetmulder FA. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma: indications and outcome for 44 patients. *Cancer* 1997; 80: 886-891.
115. Chen KK, Montague ED, Oswald MJ. Results of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985; 56:1269-1273.
116. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of irradiation alone versus irradiation and systemic therapy. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:93-101.
117. Dahlström KK, Andersson AP, Andersen M, Krag C. Wide local excision of recurrent breast cancer in the thoracic wall. *Cancer* 1993; 72:774-777.
118. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH et al. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1456-1464.
119. Kamby C, Sengelov L. Survival and pattern of failure following locoregional recurrence of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11:156-163.
120. Deutch M, Parsons J, Mittal BB. Radiation therapy for local regional recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:2061-2065.
121. 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: 851-858.
122. Skinner HD, Strom EA, Motwani SB, et al. Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol* 8:13, 2013 doi: 10.1186/1748-717X-8-13.
123. Niehoff P, Dietrich J, Ostertag H, et al. High-dose-rate (HDR) or pulsed-dose-rate (PDR) perioperative interstitial intensity-modulated brachytherapy (IMBT) for local recurrences of previously irradiated breast or thoracic wall following breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2006; 182:102-107.
124. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG, Gerdes AJ. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. *Cancer* 1978; 41:991-995.
125. Elkort RJ, Kelly W, Mozden PJ, Feldman MI. A combined treatment program for the management of locally recurrent breast cancer following chest wall irradiation. *Cancer* 1980; 46:647-653.
126. 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* 2008; 70:477-484.
127. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C, et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008; 3:28-36.
128. Siglin J, Champ CE, Vakhnenko Y, et al. Radiation therapy for locally recurrent breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2012; 2012:571946. doi: 10.1155/2012/571946
129. Harms W, Krempien R, Hensley FW, et al. Results of chest wall reirradiation using pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy molds for breast cancer local recurrences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:205-210.
130. Richards GM, Tomé WA, Robins HI, et al. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: a novel locoregional retreatment strategy for breast cancer recurrence in the previously irradiated chest wall, axilla, or supraclavicular region. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114:307-313.
131. Jones EL, Marks LB, Prosnitz LR. Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:339-344.
132. Vernon CC, Hand JW, Field SB et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:731-744.
133. Hoogstraten B, Gadel Mawla N, Maloney TR, et al. Combined modality therapy for first recurrence of breast cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1984; 54:2248-2256.
134. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, et al. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:285-291.
135. Eek RW, Falkson CI. Extended survival in 80 patients with operable, locoregionally recurrent breast cancer treated with chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:501-504.
136. Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F, et al. Breast cancer :achievements in adjuvant systemic therapies in the pregenomic era. *Oncologist* 2006; 11:111-125.



137. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, et al. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 355-362.
138. Corner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2071-2077.

12. TRATTAMENTI PALLIATIVI LOCALI

12.1 INTRODUZIONE

Il trattamento palliativo sulla mammella comprende tutti i casi definiti inoperabili per estensione locale o loco-regionale di malattia, con segni e sintomi che incidono sulla qualità di vita, quali la presentazione a corazza, i noduli cutanei multipli e le ulcerazioni/necrosi della cute e dei tessuti molli, accompagnati da dolore, sanguinamento, infezioni. Attualmente queste presentazioni hanno una incidenza globale tra l'1% e il 15%, con i valori più bassi, intorno al 2%, nei paesi sviluppati (1). L'approccio multimodale è fondamentale e comprende la terapia sistemica (chemioterapia +/- ormonoterapia +/- farmaci a bersaglio molecolare), coadiuvata dalla terapia di supporto, e il trattamento locale radiante (2-4). Nei casi a buona risposta dopo la terapia neoadiuvante, la chirurgia deve essere presa in considerazione in quanto la combinazione dei tre tipi di terapia garantisce il più alto controllo locale e aumenta la sopravvivenza globale (5-9). Nelle pazienti che rimangono inoperabili dopo terapia sistemica, la radioterapia locoregionale porta a risultati che possono essere simili a quelli raggiunti con la chirurgia (10). Nonostante la prognosi severa, il tempo mediano di sopravvivenza è superiore ai 3.5 anni e un terzo delle pazienti rimane libero da malattia a distanza a 5 anni (11-13).

12.2 RADIOTERAPIA

In presenza di fattori prognostici favorevoli, compatibili con una lunga sopravvivenza (ad esempio, intervallo libero da ricaduta di malattia superiore a 2 anni, assenza o estensione minima della malattia sistemica) (14), dosi elevate, dell'ordine di 60-80 Gy in frazionamento convenzionale, hanno permesso di raggiungere una sopravvivenza libera da progressione di malattia e globale a 5 anni maggiore del 55% e del 40%, rispettivamente (15,16). In questi casi, un atteggiamento minimalista può implicare la necessità di ritrattamenti, che possono portare ad un aumento del rischio di complicazioni a fronte di più scadenti probabilità di controllo locale. Il trattamento radiante può comprendere un iniziale volume più esteso, trattato con 45-50 Gy, e un volume più limitato di sovradosaggio (10-20 Gy) sulla malattia macroscopica, trattato con fasci esterni o brachiterapia (17).

Per favorire pazienti con difficoltà logistiche o in scadute condizioni generali, riducendo il numero di accessi al centro di radioterapia, alcuni studi hanno applicato anche un regime ipofrazionato (4 Gy o 5 Gy 2 volta a settimana, per 8-12 frazioni), riportando un tasso di risposta complessiva del 70% con un controllo di malattia duratura (mediana 32 mesi) (18,19). Risultati molto incoraggianti sono stati evidenziati con il ricorso alla ipertemia (20,21).

Nei casi di pregressa irradiazione, la RT può essere nuovamente somministrata, in particolare se sono passati almeno 6 mesi dal primo trattamento, sia su volumi estesi sia limitati alla malattia macroscopica, con modalità conformazionale, erogando dosi comprese tra 30 e i 66 Gy (dosi cumulativa con il primo trattamento tra 70 Gy e 140 Gy) (22). Nei ritrattamenti palliativi, il tasso di risposte complete riportato in letteratura è compreso tra 40% e il 70%, con una durata mediana superiore a 12 mesi (23). L'efficacia della reirradiazione è dose dipendente e si raccomanda di somministrare almeno 40 Gy, preferibilmente con frazionamento convenzionale (24).

BIBLIOGRAFIA

1. Bartus CM, Schreiber JS, Kurtzman SH, et al. Palliative approaches to the patient with breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 517-530.
2. Rodger A, Leonard RCF, Dixon JM. Locally advanced breast cancer. *BMJ* 1994; 309: 1431-1433.
3. Fiegl M, Kaufmann H, Steger GG, et al. Ulcerative breast cancer: case report and review of management. *Breast J* 2001; 7: 422-426.
4. Dauphin S, Kartz S, Tamer EI, et al. Chemotherapy is a safe and effective initial therapy for infected malignant breast and chest wall ulcers. *J Surg Oncol* 1997; 66: 186-188.
5. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 949-960.
6. Sweetland HM, Karatsis P, Rogers K. Radical surgery for advanced and recurrent breast cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40: 88-92.



7. Martella S, Caliskan M, Brenelli FP, et al. Surgical closure of chest wall in noninflammatory locally advanced breast carcinoma with ulceration of the skin. *Breast J* 2007; 14: 345-352.
8. Faneyte IF, Rutgers EJTh, Zoetmulder FAN. Chest wall resection in the treatment of locally recurrent breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 886-891.
9. Muller AC, Eckert F, Heinrich V, et al. Re-surgery and chest wall re-irradiation for recurrent breast cancer- a second curative approach. *BMC Cancer* 2011; 11: 197.
10. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170: 983-994.
11. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE, et al. The incidence, indications, and outcome for non-operative management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 137-143.
12. Johnstone PAS, Norton MS, Riffenburgh RH. Survival of patients with untreated breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 73: 273-277.
13. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE, et al. The incidence, indications and outcome for non-operative management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 137-143.
14. Hsi RA, Antell A, Schultz DJ, et al. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 495-499.
15. Molina EJ, Sandoval GV, Siller IG, et al. Breast cancer stage III multidisciplinary treatment. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 59: 343-346.
16. Graham MV, Perez Ca, Kuske RR, et al. Locally advanced (non-inflammatory) carcinoma of the breast : results and comparisons of various treatment modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:311-318.
17. White JR, Wilson JF. Brachytherapy and breast cancer. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 190-195.
18. Kosma L, Koukourakis M, Skarlatos J, et al. Hypofractionated radiotherapy with 5-fluorouracil radiosensitization for locally "far advanced" breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 562-566.
19. van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, et al. Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer: results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer* 1999; 79: 483-490.
20. Zagar, TM, Higgins KA, Miles EF, et al. Durable palliation of breast cancer chest wall recurrence with radiation therapy, hyperthermia and chemotherapy. *Radiother Oncol* 2010; 97: 535-540.
21. Welz S, Hehr T, Lamprecht U, et al. Thermoradiotherapy of the chest wall in locally advanced or recurrent breast cancer with marginal resection. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 159-167.
22. 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* 2008; 70: 477-484.
23. Shikama N, Sekiguki K, Nakamura N. Management of locoregional recurrence of breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 18: 252-258.
24. Wurschmidt F, Dahle J, Petersen C, et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008; 3:28.

13. CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO

13.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario metastatico rappresenta una patologia cronica da trattare con finalità palliativa, data la sua prognosi sfavorevole, con sopravvivenze mediane tra 18 e 30 mesi (1).

Sebbene la disseminazione sistemica si verifichi prevalentemente in pazienti già trattate per carcinoma della mammella, nel 3,5-10% dei casi la malattia si presenta metastatica all'esordio (2-3). La scelta della strategia terapeutica in queste situazioni non può prescindere da una valutazione complessiva dello stato di malattia, dall'età e dalle condizioni generali della paziente, al fine di promuovere una migliore qualità di vita e offrire una più lunga sopravvivenza.

Il trattamento di scelta è la terapia medica (chemioterapia, ormonoterapia, farmaci a bersaglio molecolare), sebbene questa non possa essere considerata un'opzione curativa (1-4). L'integrazione con terapie locali, come la chirurgia e la RT, finora impiegate solo con intento palliativo o per il trattamento delle complicanze (5), è attualmente un'opzione in grado di influenzare la prognosi. Ad esempio, in pazienti con malattia metastatica all'esordio risultati di studi retrospettivi hanno dimostrato che la rimozione del tumore mammario con margini di resezione negativi ha un impatto favorevole sulla prognosi della malattia (6-7).

La sopravvivenza è funzione di diversi parametri basati sulle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia, sia primitiva (perché raramente viene ripetuta la biopsia per la caratterizzazione biopatologica) che metastatica che ne permettono la classificazione in casi a basso rischio (malattia indolente) o a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). In particolare è utile considerare l'intervallo libero di malattia (< o > 2 anni), la risposta ai trattamenti sistemici precedenti, la sede e il numero di lesioni metastatiche, l'età (> o < 35 anni). Occorre aggiungere ai suddetti aspetti clinici i principali fattori biologici considerati predittivi quali lo stato recettoriale ormonale e l'espressione di HER-2, necessari per determinare l'iter terapeutico (8,9).

Le localizzazioni ossee, soprattutto se solitarie, hanno prognosi migliore rispetto alle viscerali (10-11).

13.2. RADIOTERAPIA

La RT svolge un ruolo importante nella palliazione e nel trattamento delle situazioni di emergenza, in associazione alla terapia farmacologica, con impatto favorevole sulla qualità di vita.

13.2.1 Metastasi ossee

La sopravvivenza a 5 anni delle pazienti affette da metastasi ossee è, con i trattamenti oggi disponibili, circa il 20% (12). Lo scheletro assiale (cranio, rachide, coste e bacino) è coinvolto più frequentemente rispetto alle estremità. In circa il 75% dei casi le localizzazioni ossee sono responsabili di dolore (sintomo più frequente), fratture patologiche, ipercalcemia, sintomatologia neurologica da compressione, mielodpressione da invasione midollare. La natura osteolitica/osteoaddensante delle lesioni e la loro sede condizionano la sintomatologia e le eventuali complicanze (13). La strategia terapeutica si avvale di terapie sistemiche (chemio/ormonoterapia/farmaci a bersaglio molecolare), bisfosfonati, denosumab, farmaci analgesici), RT, chirurgia ortopedica e riabilitazione, e in alcuni casi di terapia radiometabolica (Stronzio 89) (14). La gestione della diffusione metastatica ossea implica pertanto la partecipazione coordinata di vari specialisti, per l'ottimale integrazione dei trattamenti (13).

La RT ha un ruolo ben definito nella palliazione del dolore e/o nella prevenzione della morbidità della malattia ossea. Consente un buon controllo della sintomatologia dolorosa nel 50-80% dei casi, fino a una remissione completa in circa il 20% e induce la ricalcificazione ossea, sebbene non garantisca sempre la prevenzione delle fratture (10).

Si considera quindi **indicata in caso di dolore, rischio di frattura, compressione midollare e dopo chirurgia di stabilizzazione.** In questo caso il trattamento viene generalmente effettuato sulla sede originale della lesione, in tempi precoci, appena possibile dopo la chirurgia, comprendendo l'intero letto operatorio e il dispositivo di fissazione (13). Lo sviluppo tecnologico consente di realizzare trattamenti con distribuzioni di dose sempre più conformati per cui è consigliabile, anche in questo ambito, definire i volumi su immagini TC. La definizione del CTV dipende dalla sede e dalla presentazione della lesione secondaria e deriva prevalentemente da esperienze cliniche. Il CTV include la lesione ossea e i tessuti molli coinvolti con un adeguato (1-2 cm) margine. (13)

Diversi studi e metanalisi hanno confrontato la somministrazione di una singola frazione da 8 Gy con schemi

multi frazionati (più frequentemente 30 Gy/10 fr, 20 Gy/5 fr, 24 Gy/ 6 fr), ottenendo analoghe palliazioni della sintomatologia algica senza differenze significative in termini di tossicità (15-16). Sebbene la qualità degli studi esaminati nelle metanalisi sia criticabile, nei pazienti irradiati con monofrazione, è stata più frequente la ricomparsa del dolore e la necessità di un eventuale ritrattamento (20% vs 8%). In presenza di tale evenienza si dovrà tenere conto della dose precedentemente erogata e della tolleranza degli organi critici (17-18). **La monofrazione è stata anche associata ad un aumento del rischio di frattura e compressione midollare. Tali risultati suggeriscono di modulare la dose totale e il frazionamento in base alla situazione clinica e logistica. La monofrazione diventa di scelta quando l'aspettativa di vita è breve, il performance status è basso, vi è una rapida progressione di malattia, mentre trattamenti protratti sono consigliati in presenza di un buon performance status, lesioni solitarie, intervallo libero dal trattamento primario superiore a 2 anni, lunga aspettativa di vita.**

In casi selezionati, tra le opzioni terapeutiche potrebbe essere considerata la vertebroplastica, finalizzata al consolidamento della struttura ossea e al controllo del dolore (19). La RT può essere associata a tale metodica, sebbene non siano ancora disponibili chiare indicazioni sulla loro integrazione (22).

La **sindrome da compressione midollare** è un'emergenza clinica per cui la diagnosi precoce e la tempestività dell'impostazione terapeutica rappresentano i principali fattori predittivi per la risposta. In particolare, la compressione midollare da neoplasia mammaria ha una prognosi relativamente favorevole, rispetto ad altri tumori solidi, sia per le caratteristiche biologiche del tumore primitivo, che per la sua maggiore sensibilità alle terapie sistemiche (20).

La prima manifestazione, nella quasi totalità dei casi, è il dolore che evolve rapidamente in deficit neurologico (ipostenia, deficit motori e sensitivi, disturbi sfinterici). Si raccomanda una valutazione multidisciplinare, il rapido inizio della terapia steroidea e, se escluso l'intervento neurochirurgico, l'avvio della RT possibilmente entro le 24 ore dalla comparsa dei sintomi. Differenti regimi di frazionamento sono stati confrontati in studi prospettici senza evidenza di risultati differenti (13).

Dopo eventuale intervento decompressivo o di stabilizzazione, la RT andrà avviata non appena consolidati gli esiti. Nei casi più evoluti clinicamente, lo spazio per la RT è limitato al solo controllo del dolore, essendo il danno neurologico, una volta instaurato, irreversibile.

13.2.2 Metastasi cerebrali

Il carcinoma mammario è la seconda causa di metastasi cerebrali che si riscontrano sempre più frequentemente (15-25%) per la maggiore sopravvivenza delle pazienti. Si tratta soprattutto di metastasi parenchimali e meno comunemente leptomeningee (1-5%) (13).

La prognosi in entrambi i gruppi è generalmente scarsa, ma la disponibilità di trattamenti integrati efficaci può alleviare i sintomi e prolungare la sopravvivenza (13,21-22).

I fattori di rischio più significativi sono lo stato triplo negativo e la sovraespressione HER2.

Lo studio TC dell'encefalo con mezzo di contrasto può essere sufficiente qualora siano evidenziate lesioni secondarie plurime; si conferma la superiorità della RM con mezzo di contrasto per definire la reale estensione di malattia in base alla quale stabilire il trattamento ottimale (23). Gli esami utili per la diagnosi della carcinomatosi leptomeningea sono la RM con contrasto dell'asse cranio spinale e l'esame citologico del liquido cerebrospinale (13).

E' importante individuare sottogruppi di pazienti con fattori prognostici favorevoli che possano beneficiare di un trattamento intensivo per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. E' pertanto opportuna una rivalutazione globale in cui sono di particolare rilievo l'età della paziente (</> 65 anni), il performance status (KPS </> 70), la sede e il numero di metastasi (singole o multiple), la presenza o assenza di metastasi extracerebrali (24, 25). L'indice di Karnofsky è il più importante fattore prognostico (13).

Il trattamento delle metastasi cerebrali si avvale di farmaci di supporto (cortisonici e anticonvulsivanti), di chirurgia +/- RT postoperatoria e RT esclusiva (panencefalica +/- boost stereotassico, sola RT stereotassica) e di terapie sistemiche, strategie utilizzate singolarmente o integrate (26). Nell'impostazione del trattamento radiante per metastasi cerebrali è sempre raccomandata una terapia con steroidi da avviare almeno 48 ore prima del suo inizio e il cui dosaggio può essere ridotto al suo completamento.

Si suggerisce di evitare la contemporanea somministrazione di chemioterapici neurotossici, come la gemcitabina, i taxani e il cisplatino.

13.2.2.1 Metastasi singola

Studi retrospettivi indicano che chirurgia e RT stereotassica permettono di ottenere risultati di uguale efficacia terapeutica (13.) La scelta del trattamento dipende dalle dimensioni, dalla sede e dall'accessibilità chirurgica della lesione, oltre che dal PS e dal controllo della malattia extracerebrale.

La RT stereotassica somministrata in un'unica seduta può essere metodica indicata in pazienti a basso rischio con malattia limitata (lesioni di diametro < 4 cm), quale alternativa meno invasiva della chirurgia (27). E' raccomandata una dose di 20-25 Gy, se non è stata eseguita o programmata una successiva RT panencefalica; se viceversa quest'ultima viene somministrata è consigliabile limitare la dose a 18-15 Gy (28).

Nei casi con fattori prognostici favorevoli (KPS \geq 70, età < 65 anni, assenza malattia extracranica) la RT panencefalica associata ai suddetti trattamenti permette un maggiore controllo locale e, secondo alcuni autori, un vantaggio in sopravvivenza (28-29).

13.2.2.2 Metastasi multiple

In situazioni ben selezionate e di malattia limitata (< 3 metastasi) possono essere considerate alternativamente sia la chirurgia sia la RT stereotassica (o radiochirurgia). Il ruolo della associazione con l'irradiazione panencefalica è controverso, per la potenziale tossicità a livello neurocognitivo (28), pur consentendo una migliore sopravvivenza libera da malattia, in assenza di un impatto sulla sopravvivenza globale (13,29,31-33).

Nei casi di metastasi di dimensioni limitate (< 3 cm), situate in profondità o in sedi critiche, l'approccio radioterapico è generalmente privilegiato sebbene la scelta non possa prescindere da una valutazione integrata (13,28).

Nel contesto delle metastasi cerebrali multiple, in numero superiore a 3 non vi è indicazione chirurgica. La RT panencefalica è il trattamento di scelta: sono stati valutati vari schemi di frazionamento, nessuno dei quali ha modificato la sopravvivenza mediana, che resta circa di 3-6 mesi (13). E' largamente condivisa la dose totale di 30 Gy in 10 frazioni, schema che ha ottenuto tassi di risposta clinica del 75% (33).

13.2.3 Metastasi epatiche e polmonari

Si è sempre più definita una classe di pazienti con metastasi viscerali (prevalentemente a polmone e fegato,) limitate per numero e per sedi, che possono beneficiare di terapie locali (chirurgia o RT stereotassica) che migliorano la sopravvivenza e/o il controllo locale di malattia rispetto alla sola terapia sistemica.

Il trattamento chirurgico, sia di metastasi polmonari solitarie e operabili, sia di metastasi epatiche ha prodotto in un sottogruppo di pazienti altamente selezionato con fattori prognostici favorevoli (performance status, stadio del tumore mammario) una sopravvivenza maggiore rispetto a quella riscontrata in pazienti sottoposti alla sola terapia sistemica (34).

Grazie allo sviluppo tecnologico (immagini diagnostiche sempre più dettagliate, sistemi di pianificazione che permettono di delineare il volume tumorale in 3D, acceleratori lineari e apparecchiature dedicate, imaging on line), nell'ultima decade si è perfezionata la tecnica definita stereotactic body radiotherapy (SBRT). Tale metodica permette il trattamento del target tumorale con distribuzioni di dose estremamente conformate e massimo risparmio delle strutture vicine, l'erogazione di alte dosi per frazione a volumi ridotti e l'accorciamento dei tempi di trattamento rispetto agli schemi standard.

BIBLIOGRAFIA

1. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol.* 2012;105:104-110.
2. Bafford AC, Burstein HJ, Barkleij CR, et al.: Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:7-12
3. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al.: Surgical removal of the primary tumor increase overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194.
4. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al.: Breast cancer with synchronous metastases: Trend in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004;22:3302-3308.

5. Gennari R, Audisio RA. Surgical removal of the breast primary for patients presenting with metastases- Where to go? *Cancer Treat Rev* 2009; 35:391-396.
6. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, et al.: Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy. *Cancer* 2010; 116:1226-1233.
7. Le Scodan R, Ali D, Stevens D: Exclusive and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients with synchronous metastases. *BMC Cancer* 2010;10:630.
8. Kennecke H, Yerushami R, Kasumi F, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin. Oncol* 2010; 28: 3271-3277.
9. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24:2206-2223.
10. Linee Guida AIOM 2013
11. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer* 2013;119:1140-1148.
12. Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 161-171.
13. Souchon R, Feyer P, Thomssen C et al. Clinical recommendations of DEGRO and AGO on preferred standard palliative radiotherapy of bone and cerebral metastases, metastatic spinal cord compression, and leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer. *Breast Care* 2010;5:401-407.
14. Yamada K. Concurrent use of Sr-89 chloride with zoledronic acid is safe and effective for breast cancer patients with painful bone metastases. *Exp Ther Med* 2012; 3: 226-230.
15. Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Metaanalysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:594-605.
16. Sze WM, Shelley MD, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. A systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003;15:345-352.
17. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1501-1510.
18. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965-976.
19. Lee B, Franklin I, Lewis JS, et al. The efficacy of percutaneous vertebroplasty for vertebral metastases associated with solid malignancies. *Eur J Cancer* 2009; 45:1597-1602.
20. Rades D, Douglas S, Veninga T, et al. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2012 ;188:340-345.
21. Ranjan T, Abrey LE Current management of metastatic brain disease. *Neurotherapeutics* 2009; 6:598-603
22. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242-1248.
23. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005; 167:913-920.
24. Hemphill MB, Lawrence JA. Current therapeutic options for breast cancer central nervous system metastases. *Current Treatment Options in Oncology* 2008; 9: 41-50.
25. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011; 30:419-425.
26. Chang EI, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastasis from breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:398-410.
27. Rades D, Bohlen G, Pluemer A et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007; 109: 2515-2521.
28. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol* 2010;186:63-69.
29. Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases (Review). *The Cochrane collaboration* 2012. www.thecochranelibrary.com *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9.
30. Braccini A.L, Azria D, Mazon J-J, et al. Metastases cerebrales: quelle prise en charge en 2012? *Cancer Radiothér* 2012; 16:309-314.

31. Gaspar L, Mehta M.P, Patchell R.A, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:17-32.
32. Rades D, Haatanen T, Schild SE et al. Dose escalation beyond 30 Gy in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer* 2007; 110:1345-1350.
33. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29:134-141.
34. Noguchi M, Nakano Y, Noguchi M et al. Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases. *J Surg Oncol* 2012;105:104-110.

ISBN 978-88-908061-3-1



9 788890 806131

Sommario

1. STRATEGIA GENERALE	13
1.1 INTRODUZIONE	13
1.2 APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE	13
1.3 COINVOLGIMENTO DELLA PAZIENTE NELLA PROPOSTA TERAPEUTICA	13
1.4 CONTROINDICAZIONI	13
1.4.1 Controindicazioni generali	13
1.4.2 Controindicazioni Specifiche per la Radioterapia	14
1.5 VALUTAZIONE PRELIMINARE	14
1.5.1 Dati Clinici	15
1.5.2 Dati Strumentali	15
1.5.3 Dati Chirurgici	15
1.5.4 Dati Patologici	16
1.5.5 Dati Relativi ai Trattamenti Sistemici	17
1.6 STADIAZIONE	17
APPENDICI	17
BIBLIOGRAFIA	22
2. CARCINOMA INVASIVO	25
2.1 INTRODUZIONE	25
2.2 INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA	25
2.2.1 Radioterapia dopo chirurgia conservativa	25
2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale	25
2.3 INDICAZIONI ALLE SEDI DA IRRADIARE	26
2.3.1 Mammella dopo chirurgia conservativa	26
2.3.2 Parete toracica dopo mastectomia totale	26
2.3.3 Stazioni linfonodali	26
2.4 FRAZIONAMENTI E DOSI	27
2.5 RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE	28
2.5.1 Malattia iniziale (IIA, IIB) o localmente avanzata operabile (T3N1)	28
2.5.2 Malattia localmente avanzata inoperabile	28
2.6 RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA INFIAMMATORIO	29
2.7 CARCINOMA OCCULTO	29
2.7.1 Indicazioni Terapeutiche	29
2.8 MARGINI DI RESEZIONE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA	30
2.8.1 - Cenni di Anatomia Patologica	30
2.8.2 Indicazioni terapeutiche	30
BIBLIOGRAFIA	31
3. CARCINOMA NON INVASIVO E MICROINVASIVO	37
3.1 CARCINOMA DUTTALE IN SITU	37
3.1.1. Introduzione	37
3.1.2 Fattori prognostici	38
3.1.3 Approccio terapeutico	38
3.1.4 Radioterapia dopo chirurgia conservativa	39
3.1.5 Recidiva locale	40
3.2 CARCINOMA LOBULARE IN SITU	40



3.3 CARCINOMA MICROINVASIVO	40
BIBLIOGRAFIA	41
4. TUMORE MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA	45
4.1 EPIDEMIOLOGIA	45
4.2 DIAGNOSI e SCREENING	45
4.3 TRATTAMENTO	45
4.3.1 Chirurgia	45
4.3.2. Radioterapia	46
4.3.3 Terapie sistemiche adiuvanti	46
BIBLIOGRAFIA	47
5. RADIOTERAPIA E RICOSTRUZIONE DOPO MASTECTOMIA	51
5.1 INTRODUZIONE	51
5.2 TIPI DI RICOSTRUZIONE	51
5.3 RADIOTERAPIA DOPO RICOSTRUZIONE MAMMARIA	51
5.3.1 Indicazioni al trattamento	51
5.3.2 Volumi bersaglio	52
5.3.3 Tecniche di irradiazione	52
5.3.4 Effetti collaterali e sequele tardive	52
5.4 NIPPLE SPARING MASTECTOMY	52
BIBLIOGRAFIA	53
6. SITUAZIONI PARTICOLARI	57
6.1 NEOPLASIE MESENCHIMALI	57
6.1.1 Tumore Filloide	57
6.1.2 Angiosarcoma	58
6.1.3. Altri Sarcomi	58
BIBLIOGRAFIA	59
6.2 CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE	60
BIBLIOGRAFIA	60
6.3 CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA GIOVANE	61
BIBLIOGRAFIA	62
6.4 CARCINOMA MAMMARIO E GRAVIDANZA	63
6.4.1 Carcinoma mammario insorto durante la gravidanza	63
6.4.2 Gravidanza in pazienti trattate in precedenza per neoplasia mammaria	64
BIBLIOGRAFIA	64
7. RADIOTERAPIA	65
7.1 DEFINIZIONI E GLOSSARIO	65
7.2 INDICAZIONI AL TRATTAMENTO RADIANTE, VOLUMI DI INTERESSE E VALUTAZIONE DELLA DOSE AGLI ORGANI A RISCHIO E DI INTERESSE	65
7.2.1 Indicazioni al trattamento radiante	65
7.2.2 Volumi di Interesse	66
7.2.3 Valutazione della dose agli organi a rischio e di interesse	66
7.3 PIANIFICAZIONE ED ESECUZIONE DEL TRATTAMENTO	66
7.3.1 Set-up	67
7.3.2 Individuazione dei volumi di interesse	67

7.3.3 Elaborazione del piano di trattamento, prescrizione e registrazione della dose, calcolo delle Unità Monitor67

7.3.4 Esecuzione e verifica del trattamento radiante 68

7.4 PROBLEMATICHE RELATIVE A SPECIFICI VOLUMI DI IRRADIAZIONE 68

7.4.1 Sovradosaggio al letto operatorio 68

7.4.2 Trattamento della parete toracica 69

7.4.3 Trattamento delle stazioni linfonodali 69

BIBLIOGRAFIA 70

APPENDICE CONTORNAMENTO 75

A. INTRODUZIONE 75

B. MAMMELLA E PARETE TORACICA 75

B.1 Raccomandazioni per il contornamento del CTV mammario: 75

B.2 Raccomandazioni per il contornamento del CTV della parete toracica: 75

C. BOOST SUL LETTO OPERATORIO 76

D. STAZIONI LINFONODALI 76

D.1 Linfonodi sovraclaveari e infraclaveari 76

D.2 Linfonodi ascellari 77

D.3 Linfonodi mammari interni 78

E. ORGANI A RISCHIO 78

E.1 Polmone 78

E.2 Cuore e vasi coronarici 78

F. ORGANI DI INTERESSE 78

F.1.Laringe 79

F.2 Tiroide 79

F.3 Articolazione scapolo-omerale 79

F.4 Plesso brachiale 79

F.5 Midollo spinale 80

F.6 Esofago 80

F.7 Coste - parete toracica 80

F.8 Mammella controlaterale 80

BIBLIOGRAFIA 81

ATLANTE DI CONTORNAZIONE 83

8. IRRADIAZIONE PARZIALE 113

8.1 INTRODUZIONE 113

8.2 BRACHITERAPIA 114

8.2.1 Brachiterapia interstiziale 114

8.2.2 Brachiterapia con Mammosite® 114

8.3 IORT 114

8.3.1 IORT con fasci di elettroni 114

8.3.2 IORT con sorgente di raggi x 115

8.4 PBI CON FASCI ESTERNI 115

APPENDICE TECNICA 115

A. Brachiterapia interstiziale 115

B. Brachiterapia con Mammosite® 116

C. IORT con fasci di elettroni 118



D. IORT con sorgente di raggi x	119
E. PBI con fasci esterni	120
BIBLIOGRAFIA	120
9. FOLLOW-UP	125
9.1 INTRODUZIONE	125
9.2 INDICAZIONI	125
9.3 PAZIENTI CON MUTAZIONE GENICA	126
9.4 VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI	126
BIBLIOGRAFIA	127
10. TOSSICITA' ACUTA E TARDIVA	129
10.1 INTRODUZIONE	129
10.2 REAZIONI CUTANEE E MAMMARIE	129
10.3 TOSSICITÀ POLMONARE	130
10.3.1 Tossicità acuta e tardiva	130
10.3.2 Prevenzione della tossicità polmonare	130
10.4 TOSSICITÀ CARDIACA	131
10.4.1 Aspetti generali	131
10.4.2 Fisiopatologia del danno cardiaco	131
10.4.3 Fattori associati che influenzano il rischio di cardiotossicità	131
10.4.4 Fattori di rischio legati al trattamento radioterapico	132
10.4.5 Metodiche di monitoraggio del danno cardiaco	132
10.4.6 Tecniche di trattamento per il risparmio del cuore	133
10.5 ALTERAZIONI DELL'ARTO SUPERIORE E DELLA SPALLA	133
10.5.1 Linfedema	133
10.5.2 Plessopatia brachiale	134
10.5.3 Alterazioni della spalla	134
10.6 ALTRE COMPLICAZIONI	135
10.7 CARCINOGENESI	135
BIBLIOGRAFIA	136
11. LE RECIDIVE LOCO-REGIONALI	143
11.1 INTRODUZIONE	143
11.2 RECIDIVA LOCALE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA	143
11.2.1 Fattori di rischio per recidiva	143
11.2.2 Diagnosi	144
11.2.3 Opzioni terapeutiche	144
11.3 RECIDIVA LOCO-REGIONALE DOPO MASTECTOMIA	144
11.3.1 Fattori di rischio e fattori prognostici correlati alla recidiva loco-regionale	144
11.3.2 Opzioni terapeutiche	145
11.4 TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA LINFONODALE	146
BIBLIOGRAFIA	146
12. TRATTAMENTI PALLIATIVI LOCALI	153
12.1 INTRODUZIONE	153
12.2 RADIOTERAPIA	153
BIBLIOGRAFIA	153
13. CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO	155



13.1 INTRODUZIONE	155
13.2. RADIOTERAPIA	155
13.2.1 Metastasi ossee	155
13.2.2 Metastasi cerebrali	156
13.2.3 Metastasi epatiche e polmonari	157
BIBLIOGRAFIA	157

