



RACCOMANDAZIONI SENONETWORK DI BUONA PRATICA CLINICA NEOPLASIE NON INVASIVE

Gruppo di Lavoro Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica

Cynthia Aristei (AIRO)	Sandra Orrù (SIAPEC)
Marco Bellani (SIPO)	Pietro Panizza (S.I.R.M.)
Isabella Castellano (SIAPEC-IAP)	Giovanni Pappagallo (AIOM)
Antonella Ciabattoni (AIRO)	Gianni Saguatti (GISMa)
Luigi Cataliotti (Senonetwork)	Donatella Santini (SIAPEC-IAP)
Andrea De Censi (AIOM)	Francesco Sardanelli (S.I.R.M.)
Roy De Vita (SICPRE)	Mauro Schiavon (SICPRE)
Alfio Di Grazia (AIRO)	Samantha Serpentine (SIPO)
Lucio Fortunato (Senonetwork)	Mario Taffurelli (A.N.I.S.C.)
Elita Giardina (SIAPEC-IAP)	Daniela Terribile (A.N.I.S.C.)
Livia Giordano (GISMa)	Corrado Tinterri (Senonetwork)
Stefania Gori (AIOM)	Liliana Varesco (SIGU)
Emanuela Lucci Cordisco (SIGU)	Cristiana Vidali (AIRO)
Alberto Luini (F.O.N.Ca.M)	Chiara Zuiani (S.I.R.M.)
Lorenza Marotti (Senonetwork)	

Revisione a cura di Roberto Murgo

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

CORE BIOPSY B5 a	PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE (MDM PRETERAP)	COMUNICAZIONE E STRATEGIA TERAPEUTICA	CHIRURGIA		Parametri da analizzare in sede multidisciplinare (MMD-POSTOP)	RT NO	TERAPIA SISTEMICA SI	FOLLOW UP
			MAM	LS/SI				
<p>Carcinoma lobulare in situ pleomorfo LIN3</p> <p>Estesa iperplasia intraduttale atipica Carcinoma duttale in situ di basso grado nucleare DIN1c</p> <p>Carcinoma duttale in situ di grado nucleare intermedio DIN2</p> <p>Carcinoma duttale in situ di alto grado nucleare DIN3</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Storia clinica della pz ❖ Storia famigliare e esito di eventuali precedenti test genetici ❖ Rapporto tra dimensione del seno e volume della lesione ❖ Multicentricità ❖ LS si/no ❖ Elementi diagnostici prognostico predittivi ❖ Distress (ansia depressione) della paziente ❖ RT si/no 		<ul style="list-style-type: none"> ❖ Rapporto sfavorevole tra dimensioni del seno e volume della lesione ❖ Controindicazioni alla RT ❖ Multicentricità ❖ Margini < 2 mm (da valutare caso per caso) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Se mastectomia ❖ Se la escissione della lesione compromette e un successivo LS (es. prolungamento ascellare) 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Margini <2 mm ❖ Stato di ER ❖ Tipo di intervento 	<p>Dopo corretta informazione della paziente sottoposta a chirurgia conservativa se</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Malattia unicentrica ❖ Basso grado ❖ Margini ≥ 3 mm 	<p>Dopo corretta informazione della paziente da valutare se</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ ER positivi ❖ Chirurgia conservativa e Radioterapia <p>TAM 20mg/die x 5 a</p>	<p>MAMMO ± ECO</p> <p>Ogni 12 mesi X 10 anni</p>

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

TERMINOLOGIA

La terminologia DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) e LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia), proposta da Tavassoli nel 2003, non è più stata riconosciuta, né nell'edizione WHO 2012, né nell'ultima del 2019 (1). Questo può essere dovuto sia alla mancata introduzione di nuovi criteri diagnostici (utili soprattutto nella distinzione fra ADH e carcinoma duttale in situ di basso grado), sia alla mancata riduzione della variabilità interosservatore. Alcuni Centri, tuttavia, continuano a prediligere, nella pratica quotidiana, la terminologia DIN-LIN, in quanto consente di eliminare il termine "carcinoma" che, soprattutto nelle neoplasie lobulari, ingenera ansie talvolta eccessive nelle pazienti e crea confusione nel management clinico. Secondo UICC e anche secondo l'ultimo WHO (1) il carcinoma lobulare e duttale in situ vanno classificati come pTIS mentre secondo l'AICC cancer staging il carcinoma lobulare in situ va rimosso dalla categoria pTIS in quanto considerato una "entità benigna".

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

- **Indicatori**

Proporzione di casi di carcinoma intraduttale con una diagnosi preoperatoria definitiva C5 o B5: standard minimo $\geq 80\%$

Rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante

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

PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE (MMD PREOPERATORIO)

La valutazione della paziente deve essere effettuata nell'ambito di incontri multidisciplinari da un gruppo di specialisti dedicati all'interno di un centro di senologia, che possieda tutti i requisiti richiesti dalle "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia" (2)

Sia i casi pre- che postoperatori devono essere discussi nel meeting multidisciplinare, allo scopo di individuare il trattamento ottimale per ciascuna paziente, finalizzato anche all'ottenimento di un risultato estetico soddisfacente, di selezionare le pazienti che possono essere arruolate all'interno di trial clinici e di documentare i trattamenti proposti (3,4).

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. La valutazione multidisciplinare dovrà anche considerare eventuali fattori di rischio individuale.

Radiologo

ESAMI OBBLIGATORI SE NON GIÀ ESEGUITI IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

- Mammografia ed ecografia mammaria bilaterale (5,6)
- Ecografia dell'ascella

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

Linfonodi sospetti: eseguire agoaspirato o core biopsy (CB) sotto guida ecografica. Se positivo per localizzazione secondaria di malattia → carcinoma infiltrante (vedi tabella 3)

ESAMI OPZIONALI SE NON GIÀ ESEGUITI IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

- RM mammaria con MdC → solo in casi selezionati
Pazienti ad alto rischio
- Tomosintesi bilaterale: in alternativa alla RM qualora questa fosse controindicata (7)

LOCALIZZAZIONE PRE-OPERATORIA SE NON GIÀ ESEGUITA IN CORSO DI DEFINIZIONE DIAGNOSTICA:

La localizzazione preoperatoria delle lesioni è necessaria in caso di reperti non palpabili in pazienti candidate ad intervento conservativo, al fine di garantire una completa asportazione della lesione ed ottenere dei margini di resezione liberi da malattia (8). Le possibilità, sia sotto guida ecografica che mammografica/tomosintesi, sono:

- Posizionamento di uno o più reperi metallici, ad attraversare e/o delimitare la lesione (o in corrispondenza di clip metallica posizionata in precedenza nella sede della biopsia o di ematoma post biotico), in base alla sua morfologia, estensione e localizzazione. Al termine della procedura è necessario acquisire due proiezioni mammografiche ortogonali, per documentare la corretta localizzazione (8).
- Localizzazione con radiotracciante iniettato in corrispondenza della lesione (o in corrispondenza di clip metallica posizionata in precedenza nella sede della biopsia o di ematoma post biotico) (8). Metodi alternativi di localizzazione utilizzabili sono anche la traccia con sospensione di carbone, i semi radioattivi e il posizionamento di un marcatore magnetico da localizzare con una sonda ad hoc (58).

Patologo

La sottostima della componente invasiva o micro-invasiva in caso di CDS/DIN diagnosticato alla vacuum-assisted biopsy (VAB) è circa l'11-39% (9).

Se non si usa la terminologia DIN è consigliato specificare l'architettura, il grado, la presenza di necrosi comedonica e/o tipo e sede delle microcalcificazioni.

DIN ad alto grado, o casi con maggior volume di estensione delle microcalcificazioni (>2 cm) sembrano essere associati a una maggiore incidenza di componente invasiva o micro-invasiva all'esame istologico definitivo.

Chirurgo +/- Chirurgo plastico

Il consulto multidisciplinare preoperatorio per tutte le donne con tumore al seno permette di decidere il trattamento ottimale per la paziente basato sia sui criteri clinici che sulle linee guida nazionali ed internazionali, selezionare le pazienti per trattamenti chirurgici/medici non standard in base ai bisogni individuali della paziente e/o a fattori correlati al tumore (ad esempio pazienti anziane)

- Valutazione dell'imaging, in presenza del radiologo specialista

Permette di ridurre il tasso di più interventi chirurgici dove una singola operazione può essere sufficiente; un ottimale imaging preoperatorio permette di decidere l'eventuale uso di tecniche di oncoplastica anche per la chirurgia conservativa.

Secondo diversi studi in letteratura i reinterventi dopo la chirurgia conservativa del seno influenzano negativamente il risultato cosmetico e sono motivo di ulteriore stress per pazienti e famiglie.

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

- Rapporto tra dimensione del seno e volume/sede della lesione

In base alla dimensione del seno e/o della lesione (utile la foto della paziente) va decisa, in presenza del chirurgo plastico, la tecnica di chirurgia conservativa o il tipo di mastectomia e di ricostruzione (espansore vs protesi definitiva, lembi cutanei) per garantire un migliore risultato cosmetico che influenzerà la qualità della vita della paziente.

Dopo chirurgia conservativa occorre posizionare clips amagnetiche sul letto tumorale per facilitare il compito del radioterapista oncologo in caso di radioterapia postoperatoria

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) non è indicata di routine in caso di CDS/DIN, perché l'incidenza di positività è molto bassa (circa 1%) (10). Tuttavia nei casi di CDS/DIN diagnosticati alla VAB, ma infiltranti alla biopsia definitiva, questa sale al 7-14% (10-11). Pertanto la biopsia del LS dovrebbe essere fortemente considerata nei casi di CDS/DIN trattati con mastectomia o nei casi in cui l'escissione nella localizzazione anatomica della malattia potrebbe compromettere una successiva escissione del LS. In questo caso è consigliabile effettuare l'esame istologico intraoperatorio.

Genetista

Al momento della diagnosi di neoplasia mammaria non invasiva la consulenza genetica ed il test genetico non sono generalmente indicati per la definizione delle strategie terapeutiche della malattia in essere ma possono essere presi in considerazione per una più completa valutazione del rischio di cancro mammario lifetime, ovvero del rischio di successivi cancri nei successivi anni di vita.

La proposta di consulenza e test genetico alla diagnosi in tempi brevi può portare all'identificazione di donne ad alto rischio di neoplasia controlaterale che giustifica la proposta di una chirurgia più estesa a scopo profilattico. Tuttavia, la prognosi della malattia in essere e le preferenze della paziente devono essere gli elementi guida della decisione sulla tempistica di una chirurgia addizionale volta alla riduzione del rischio di futuri cancri (12).

Elementi della storia personale/famigliare che depongono per una maggiore probabilità di presenza di un rischio genetico sono: età < 40 anni, tumori primitivi multipli, storia familiare di cancro mammario e/o cancro ovarico. In assenza di linee guida nazionali l'accesso alla consulenza e al test genetico deve essere concordato con la struttura di genetica di riferimento (13).

Psiconcologo

Ad oggi, il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definisce il distress nei pazienti oncologici come un'esperienza emozionale spiacevole, multifattoriale di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emotiva), sociale e/o spirituale e fisica che può interferire negativamente con la capacità di affrontare efficacemente il tumore e il suo trattamento. Il distress si estende lungo un continuum che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come depressione, ansia, panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale (14).

Dal punto di vista clinico il distress (ansia, depressione) deve essere considerato come il 6° parametro vitale al pari di temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e dolore (15,16).

Gli standard di cura pubblicati prevedono che:

- Il distress debba essere riconosciuto, monitorato, documentato e trattato a tutti gli stadi di malattia e in tutti i setting di cura
- La valutazione di screening dovrebbe identificare i livelli e la natura del distress ed essere attuata secondo i cinque passi previsti da APOS (2014).
- Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati in relazione al distress durante la prima visita, ad appropriati intervalli di tempo, in base alle indicazioni cliniche e specialmente in caso di cambiamenti della malattia, quali remissioni, recidive e progressioni.

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

- Il distress debba essere valutato e gestito secondo le linee guida della pratica clinica (15).

Durante il percorso di consulenza onco-genetica la donna con alto rischio eredo-familiare e i suoi familiari ricevono il necessario supporto nel processo decisionale per la scelta della migliore modalità di riduzione del rischio di tumore mammario e ovarico e per favorire l'elaborazione delle informazioni ricevute, con particolare riguardo alle implicazioni delle diverse scelte sulla vita personale, familiare e di coppia; la donna viene, altresì, sottoposta a valutazione ed eventuale trattamento dei quadri di distress, ansia e depressione conseguenti.

Oncologo Radioterapista

Nell'ambito del team multidisciplinare l'oncologo radioterapista deve considerare tutte le possibili controindicazioni alla RT, distinte in generali e specifiche. Queste ultime possono, ma non necessariamente, essere causa di non indicazione al trattamento radiante. In fase preoperatoria è tenuto a considerare una de-escalation del trattamento radiante nei casi a basso rischio (16). In ogni caso le controindicazioni devono essere attentamente valutate e discusse nel team multidisciplinare e con la paziente.

Controindicazioni alla RT

Generali

Impossibilità ad accedere ambulatorialmente e quotidianamente al Centro di Radioterapia (performance status fisico, psichico e situazione logistica).

Specifiche Assolute

Gravidanza

Incapacità a mantenere la posizione di esecuzione del trattamento

Malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase attiva

Specifiche Relative

Malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite) in fase quiescente

Macromastia

Pregressa radioterapia degli stessi volumi

COMUNICAZIONE STRATEGIA TERAPEUTICA

La malattia oncologica è, per sua natura, una complessa e pesante esperienza che il paziente deve affrontare. Le paure e le ansie ad essa legate si possono riflettere, però, anche sul medico curante, il quale può trovarsi in difficoltà nel rispondere alle richieste del malato.

Di fondamentale importanza è una comunicazione chiara sulla condizione medica del paziente, sulle possibilità di cura (tradizionali e sperimentali) e su quali benefici e effetti collaterali queste comportino; il medico deve, inoltre, assicurarsi che il paziente abbia effettivamente compreso le informazioni ricevute. Risulta anche opportuno che si instauri una relazione di confidenza e fiducia tra medico curante e paziente, e che vi sia comunicazione empatica e attenta alle necessità del malato. Una buona capacità di comunicazione tra operatori e paziente è fondamentale durante tutto il decorso della malattia, a partire dal momento della diagnosi. Per tale ragione, è necessario che tutti gli operatori coinvolti nella cura del paziente oncologico ricevano un'adeguata formazione sulle strategie comunicative, nonché sullo sviluppo delle capacità empatiche (17).

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

Secondo una recente revisione sistematica (20) la prevalenza di depressione in donne con cancro al seno e sottoposte ai trattamenti clinici varia dal 9.4% al 66.1% (v.m. = 39.9%); i sintomi di depressione severa hanno una prevalenza che va dal 3.0% al 41.7% (v.m. = 21.2%).

La prevalenza dei sintomi di ansia varia dal 17.9% al 33.3% (v.m. = 27.2%); sintomi severi di ansia sono presenti in un range compreso tra 9.4% e 19.2% (v.m. = 12.6%) (18).

Tutte le pazienti dovrebbero ricevere un adeguato supporto psicologico al momento della comunicazione della diagnosi e comunque essere sottoposte a screening per il distress, per la depressione e lo spettro dei disturbi d'ansia, al termine della sessione diagnostica clinico-strumentale e prima di intraprendere il programma terapeutico (19).

In presenza di indicatori di distress e/o di livelli clinicamente significativi di ansia/depressione devono essere attivati differenti percorsi di approfondimento clinico, nei tempi e nei modi appropriati, al termine dei quali a seconda degli esiti, la donna potrà essere indirizzata ad interventi di I^a livello (counseling o programmi psico-educazionali) o di II^a livello (interventi psicoterapeutici individuali o di gruppo).

Valutazioni successive verranno effettuate, qualora appropriate nel percorso di cura, ad intervalli adeguati in occasione delle visite di follow-up.

CHIRURGIA MAMMELLA

- **Indicatori**

Intervento conservativo in carcinomi in situ fino a 2 cm: standard minimo $\geq 80\%$

La chirurgia conservativa seguita da RT, o con omissione della RT in casi selezionati, o la chirurgia demolitiva sono tre opzioni per pazienti con diagnosi di CDS/DIN. Dopo chirurgia conservativa il chirurgo deve lasciare dei marker radioopachi che consentano al Radioterapista Oncologo, nella pianificazione del trattamento RT, di identificare adeguatamente il letto tumorale.

Donne con un rapporto sfavorevole tra volume di malattia e dimensioni del seno, alto rischio di non ottenere margini negativi, con contro-indicazione alla RT come pure la multicentricità e le microcalcificazioni diffuse, possono essere candidate alla mastectomia. La mastectomia Nipple Sparing (NSM) con ricostruzione immediata è sempre da considerare in questo ambito se il margine di resezione retro-areolare risulta negativo (20).

La NSM è associata a bassa incidenza di recidiva nell'area del complesso areola capezzolo (CAC) nella maggior parte delle esperienze pubblicate in letteratura; pertanto, le uniche controindicazioni al suo utilizzo sono un coinvolgimento clinico, radiologico o istologico del CAC, o una sua immediata prossimità, ovvero la presenza di sanguinamento persistente e spontaneo dal capezzolo; una pregressa chirurgia e/o radioterapia, per sé, non rappresentano controindicazioni assolute alla effettuazione di una NSM (20-21). Infine per aumentare le indicazioni alla NSM e ridurre le eventuali complicanze vengono suggerite tecniche di intervento in due tempi preparando in un primo momento il NAC ed effettuando la NSM dopo 2-3 settimane.(22)

- **Indicatori**

Unico intervento chirurgico per il trattamento del carcinoma non invasivo (escludendo eventuali interventi ricostruttivi): standard minimo $\geq 80\%$

La ricostruzione immediata post mastectomia può essere effettuata in 1 o 2 tempi con espansore e protesi o direttamente con protesi associata generalmente ad una membrana biologica posizionando la protesi in sede retro o pre-pettorale, ovvero con tessuti autologhi (lombi o trasferimento di grasso);

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

- **Indicatori**

Percentuale di pazienti operate di mastectomia che vengono sottoposte a ricostruzione immediata: standard minimo $\geq 60\%$

Percentuale di pazienti operate di mastectomia che siano state sottoposte a skin o nipple-sparing mastectomy: standard minimo $\geq 50\%$

Percentuale di impianti perduti a 6 mesi dopo una ricostruzione mammaria immediata: standard minimo $\leq 9\%$

PARAMETRI DA ANALIZZARE IN SEDE MULTIDISCIPLINARE (MMD POSTOPERATORIO)

Chirurgo:

Il meeting del Team Multidisciplinare postoperatorio rappresenta la fase di sintesi dopo il trattamento chirurgico. Dall'analisi dell'esame istologico si definisce la radicalità dell'intervento chirurgico: in particolare dopo chirurgia conservativa mediante la valutazione dei margini circonfenziali.

Le linee guida NCCN (23) considerano il margine negativo se la lesione non è presente sulla superficie inchiostata "no ink on tumor" come per il carcinoma infiltrante. Recentemente, una metanalisi (24) e una consensus conference (25) hanno concluso che i margini di 2mm rappresentano lo standard nel CDS/DIN, trattato con chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante, perché associati ad una bassa incidenza di recidive locali. Margini di 2mm hanno inoltre la potenzialità di diminuire le riescissioni, di ottimizzare i risultati estetici e i costi sanitari. Non ci sono evidenze sulla utilità di avere margini superiori a 2 mm. Con margini negativi, ma inferiori a 2 mm, la riescissione deve essere attentamente valutata dal team multidisciplinare.

La presenza di CDS/DIN di alto grado, l'età giovanile, la presenza di microinvasione o altri fattori sfavorevoli non dovrebbe alterare le considerazioni espresse sopra. La presenza di LIN ai margini di escissione non rappresenta una indicazione alla riescissione. Il significato del LIN3 sul margine di resezione non è chiaro allo stato attuale ma prudenzialmente è da assimilare alla presenza di CDS/DIN.

Patologo:

- **Indicatori**

Proporzione di casi di carcinoma non invasivo nei quali siano disponibili le informazioni relative a tipo istologico, grading, dimensioni patologiche, distanza minima del margine libero, necrosi comedonica: standard minimo $\geq 90\%$

I parametri patologici da condividere sono: **Dimensioni** (quando possibile). Quando la diagnosi è su CB-VAB, sul pezzo operatorio residuo è difficile valutare l'estensione se non più presenti residui neoplastici. In questi casi il T è quello rilevabile all'imaging. Nelle forme estese e/o multicentriche di CDS/DIN possono essere talvolta identificati a posteriori con l'esame istologico del pezzo chirurgico focolai di microinvasione e/o infiltrazione, questo può richiedere campionamento con correlazione con l'imaging.

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

Notizie cliniche

La richiesta di esame istologico deve riportare:

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

- Dati identificativi della paziente
- Tipo di procedura diagnostica precedente
- Presenza di plurifocalità
- Presenza di microcalcificazioni
- Tipo di chirurgia ed indicazione dei vari reperi di orientamento del pezzo operatorio

Refertazione

1. Carcinoma in situ con dimensioni, modificazioni morfologiche, istotipo e grading
2. Multifocalità
3. Presenza di necrosi
4. Stato dei margini
5. La valutazione dello stato di ER e PgR è oggi raccomandata data l'efficacia della terapia ormonale nel ridurre il rischio di recidiva infiltrante dopo CDS e CLS (26). Per ER il cut-off di positività >1% con qualunque intensità;

Oncologo Radioterapista:

- **Indicatori**

Radioterapia dopo intervento conservativo standard minimo $\geq 80\%$

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

I fattori che favoriscono la recidiva locale sono: l'alto grado, la presenza di un nodulo palpabile, i margini positivi e l'età delle pazienti < 50 anni. Nessuno dei 4 studi randomizzati disegnati per valutare il ruolo della radioterapia post-operatoria, né loro metanalisi (27), hanno dimostrato un impatto del trattamento radiante post-operatorio sulla sopravvivenza globale. Solo recentemente dati del SEER hanno dimostrato una correlazione tra radioterapia sull'intera ghiandola mammaria e sopravvivenza globale in pazienti giovani, con tumori di maggiori dimensioni e alto grado (28).

Di contro, l'omissione della radioterapia, opportunamente discussa e condivisa con la paziente, può essere considerata nella malattia unicentrica, non palpabile, di dimensioni < 25 mm di grado basso-intermedio e con margini negativi, ≥ 3 mm (29-31). Queste caratteristiche suggeriscono anche l'opzione della partial breast irradiation (PBI) (32,33) per la quale le recenti linee guida ASCO sconsigliano la somministrazione del trattamento con radioterapia intraoperatoria (33,34).

Il sovradosaggio sul letto operatorio dopo radioterapia a fasci esterni sull'intera ghiandola mammaria ha determinato un miglior controllo locale, particolarmente nelle pazienti più giovani (35). L'analisi dei dati provenienti da 10 istituzioni accademiche negli USA, Canada e Francia, ha dimostrato, ad un follow-up mediano > 9 anni, un aumento significativo della ipsilateral-recurrence free survival a 5, 10 e 15 anni (97,1% vs 96,3%, 94,1% vs 92,5% e 91,6% vs 88% rispettivamente $p=0,0389$) (36). In attesa dei risultati degli studi randomizzati di fase III (BIG 3-07/TOG 07.01 e BONBIS), l'impiego del boost può essere proposto alle pazienti di età < 45-50 anni con CDS/DIN di alto grado nucleare

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

Oncologo Medico:

Nelle pazienti con CDS/DIN o LIN3/CLS e recettori ormonali positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia, può essere preso in considerazione il trattamento ormonale con tre opzioni: tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), tamoxifen a basse dosi (10 mg a giorni alterni per 3 anni), e inibitore dell'aromatasi in postmenopausa (anastrozolo 1 mg die per 5 anni o exemestane 25 mg die per 5 anni).

Le evidenze sull'efficacia del tamoxifen a dose piena (20 mg die) derivano dai risultati dello studio NSABP B-24 (37), in cui 1.804 donne con diagnosi di CDS/DIN sono state randomizzate a ricevere, dopo chirurgia conservativa e trattamento radioterapico adiuvante, tamoxifene per 5 anni o placebo. Dopo un follow-up mediano di 74 mesi, l'utilizzo di tamoxifene ha ridotto l'incidenza di eventi mammari (invasivi e non invasivi) a 5 anni rispetto a placebo (8,2% vs 13,4%; $p=0,0009$). L'analisi più aggiornata dello studio (38) a un follow-up mediano di 163 mesi, ha confermato il beneficio dell'utilizzo di tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante, con una riduzione del 32% sia nel rischio di recidiva ipsilaterale invasiva (HR=0,68; 95% CI 0,49-0,95; $p=0,025$). Un'analisi retrospettiva dello stato ER ha mostrato che il beneficio a 10 anni nel ridurre il rischio di recidiva è elevato ma riservato ai solo CDS con ER positivi (HR= 0.49; $P < .001$), senza beneficio nei CDS con ER o PgR negativi (39). Anche una metanalisi pubblicata nello stesso anno (40) ha concluso che il trattamento con tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia per CDS/DIN determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di insorgenza di carcinoma mammario invasivo ipsilaterale (pooled RR 0,61; 95% CI 0,41-0,92) e non invasivo controlaterale (RR 0,40; 95% CI 0,16-0,96).

Un secondo studio di fase III con tamoxifen 20 mg die è lo studio UK/ANZ DCIS study, che ha randomizzato 1701 pazienti con CDS a ricevere radioterapia, o tamoxifen o la combinazione, o nessun trattamento (41). Ad una mediana di 12.7 anni, il tamoxifen ha ridotto del 29% l'incidenza di nuovi tumori (HR 0•71, 95% CI 0•58-0•88), in particolare le recidive ipsilaterali non invasive (0•70, 0•51-0•86), i tumori controlaterali (HR=0•44, 0•25-0•77), ma non le recidive invasive ipsilaterali (HR=0•95, 0•66-1•38).

Un importante studio di fase III ha valutato l'effetto del tamoxifen 20 mg/die in donne con LCIS o iperplasia duttale atipica (ADH). Lo studio NSABP P-1 includeva 13388 donne ad alto rischio col modello di Gail, comprese donne con pregresso CLS o ADH. Dopo 7 anni di follow-up medio, si è osservata una riduzione del tumore invasivi del 49% (42). In un'analisi successiva a 7 anni (43), le donne con pregresso LCIS hanno avuto una riduzione del 46% di cancri invasivi con tamoxifen (HR=0.54, 95% CI, 0.27-1.02), mentre le donne con pregressa ADH (615 nel braccio placebo e 581 nel braccio tamoxifen hanno avuto una riduzione del 75% di cancri invasivi con tamoxifen (HR=0.25, 95% CI, 0.10-0.52). Il rischio di cancro all'endometrio e di trombosi venose è aumentato di circa 2.5 volte nel braccio tamoxifen (43).

In Italia l'uso del tamoxifen nelle donne ad alto rischio secondo il modello di Gail o Tyrer-Cuzick, che comprendono anche LCIS e ADH, è autorizzato secondo la normativa della legge 648 del 1996 con determina del 29-11-2017 (44). La decisione se proporre o meno il tamoxifene a dose piena nelle pazienti con malattia non invasiva deve pertanto sempre essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente.

Lo studio di fase III con tamoxifen a basse dosi (5 mg/die) è stato condotto in 500 donne con malattia non-invasiva (70% CDS, 20% ADH, 10% CLS) e recettori ormonali positivi o sconosciuti (45). Ad un follow-up mediano di 5.1 anni, il tamoxifen a basse dosi ha ridotto del 52% l'incidenza di recidiva (HR=0.48, 95% CI, 0.26-0.92, $p=0•02$), Il rischio di tumore controlaterale si è ridotto del 76% ($p=0.02$), Il numero di eventi avversi seri non è stato differente tra tamoxifen e placebo e anche i sintomi sessuali e menopausali non hanno mostrato differenze tra i 2 bracci di trattamento. Secondo le più recenti linee guida dell'ASCO (46), il tamoxifen a basse dosi (10 mg a di alterni, equivalente a 5 mg die in termini di farmacocinetica (47) e efficacia, (48) rappresenta una valida alternativa al tamoxifen a dose piena nelle donne con malattia non invasiva (CDS, LCIS, ADH) dato il suo profilo di tossicità molto migliore dei 20 mg/die e non diverso dal placebo.

I dati relativi all'efficacia degli inibitori dell'aromatasi nel trattamento del CDS/DIN derivano da quattro studi randomizzati di fase III: lo studio NSABP B-35, l'IBIS-II DCIS e lo studio NCIC CTG MAP.3.

Nello studio NSABP B-35 (49), tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) è stato confrontato con anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) in 3.104 pazienti in post-menopausa, con diagnosi di CDS/DIN ER-positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia. Dopo un Follow-up mediano di 9 anni, il trattamento con anastrozolo ha migliorato in modo statisticamente significativo il breast cancer free interval (invasivo e non invasivo) (90 eventi nel braccio con anastrozolo vs 122 in quello con tamoxifene; HR 0,73; 95% CI 0,56-0,96; $p=0,023$). E' stata inoltre evidenziato un vantaggio per anastrozolo solo nelle pazienti <60 anni (HR 0,52; $p=0,03$). L'incidenza di tumore

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

endometriale è stata maggiore nel braccio tamoxifen (17 vs. 8 casi nell'anastrozolo) seppur in misura non significativa, Le artralgie e le mialgie di grado severo sono state superiori nel braccio anastrozolo.

Dati un po' diversi sono emersi dallo studio IBIS-II DCIS (50), in cui 2.980 donne in post-menopausa con diagnosi di CDS/DIN ER-positivo, sono state randomizzate, dopo intervento chirurgico conservativo, a ricevere anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) o tamoxifene (20 mg/die per 5 anni). A un follow-up mediano di 7,2 anni, non vi sono state differenze in termini di tasso di riprese di carcinoma mammario (ipsilaterale e controlaterale; invasiva e non invasiva) tra i due gruppi di trattamento. Il profilo di tossicità è stato diverso tra i 2 bracci, con più fratture ossee, eventi muscoloscheletrici, ipercolesterolemia e ictus nel braccio anastrozolo e più tumori endometriali, sintomi ginecologici, trombosi venose e vampate di calore del braccio tamoxifen.

Nel terzo studio, NCIC CTG MAP.3 (51), è stato infine valutato il ruolo di exemestane (25 mg/die per 5 anni) vs placebo per 5 anni in 4.560 pazienti in post-menopausa e aumentato rischio di carcinoma mammario (età ≥ 60 anni, rischio a 5 anni calcolato secondo il modello di Gail $>1,66\%$, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica e/o LIN e storia di CDS/DIN trattato con mastectomia). Ad un follow-up mediano di 35 mesi, è stata evidenziata nel gruppo exemestane una riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95% CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma invasivo rispetto a placebo.

Infine nello studio IBIS-II di prevenzione con anastrozolo versus placebo (52) su circa 4000 donne ad elevato rischio col modello di Tyrer-Cuzick, il rischio di cancro invasivo si è ridotto del 69% con anastrozolo nelle donne con pregresso LCIS o iperplasia atipica (HR=0.31, 95% CI, 0.12-0.84).

In Italia non è ancora autorizzato l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi nelle pazienti in postmenopausa con diagnosi di carcinoma mammario non invasivo (CDS/DIN o LCIS o ADH).

FOLLOW UP

Mammografia bilaterale da eseguire a distanza di 12 mesi dall'imaging diagnostico pre-trattamento e almeno 6 mesi dopo la conclusione della radioterapia (8, 34) e successivamente da eseguire con cadenza annuale (8, 52, 53). In alternativa alla mammografia si può usare la tomosintesi digitale (8, 54).

RM mammaria bilaterale nelle donne ad alto rischio (mutazioni genetiche note, per esempio BRCA1 e 2 e p53, o storia familiare fortemente suggestiva per la loro presenza) (8).

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

La durata del follow-up, per altro da correlarsi all'età della donna, dovrebbe essere almeno di 10 anni (55).

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

RECIDIVA LOCALE DOPO TERAPIA CONSERVATIVA

La scelta terapeutica in pazienti con recidiva locale dopo chirurgia conservativa deve tener conto del trattamento della malattia primaria, dal tempo trascorso tra il trattamento primario e la recidiva, delle caratteristiche della recidiva. Se la paziente ha già eseguito radioterapia sulla mammella lo standard terapeutico è rappresentato da mastectomia +/- ricostruzione. Se dopo chirurgia conservativa la radioterapia non era stata somministrata sull'intera ghiandola mammaria le opzioni terapeutiche, condivise con la paziente, sono rappresentate da escissione locale + RT o mastectomia +/- ricostruzione. Il solo intervento chirurgico potrebbe essere valutato in pazienti anziane, con malattia, sia in situ che infiltrante, a basso rischio, per le quali anche nella malattia primaria l'omissione della radioterapia può essere considerata. L'impiego della PBI è stato proposto anche nel trattamento delle recidive locali del CDS/DIN, 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 (56,57). Ad oggi, tuttavia, sia l'omissione della radioterapia che la PBI non

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

rappresentano lo standard terapeutico; la decisione deve pertanto essere condivisa con la paziente, adeguatamente informata. 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 (57). In presenza di fattori di rischio (tumore di grandi dimensioni, positività linfonodale) deve essere valutata la necessità di un trattamento radiante su parete toracica e drenaggi linfonodali.

BIBLIOGRAFIA:

1. Hoon Tan P, Ellis I, Allison K et Al .The 2019 WHO Classification of Tumours of the Breast. Histopathology 2020 Feb 13.doi:10.1111/his.14091
2. Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia, Ministero della Salute,18 dicembre 2014. Senonetwork – documenti-riferimenti normativi
3. Best Clinical Practice nella radioterapia dei tumori della mammella.Grupo di studio AIRO Mammella (2019)
4. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2017; 86: 59-81
5. ESMO Guidelines Committee, “Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30 (2015)
6. Bevers TB, Helvie M,Bonaccio E: “Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018:NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology” J Natl Compr Canc Netw 2018 Nov:16(11):1362-1389
7. Bernardi D,Belli P,Benelli E. “Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa)” Radiologia 2017 Oct 122(10) 723-730
8. ACR practice parameter for the imaging management of DCIS and invasive breast carcinoma (2013)
9. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ on vacuum-assisted core needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2011;18:1364–71.
10. Francis A, Haugen CE, Grimes LM, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? Ann Surg Oncol (2015) 22:4270–4279
11. Tunon-de-Lara C, Chauvet MP, Baranzelli MC, et al. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy and Factors Associated with Invasion in Extensive DCIS of the Breast treated by mastectomy:the Cinnamome Prospective Multicenter Study Ann Surg Oncol 2015 Nov 22 (12)3853-60
12. Kuchenbaecker KB Risks of Breast, Ovarian, and contralateral breast cancer for Brca1 and Brca2 mutation carriers JAMA 2017; 317 (23) : 2402-2416
13. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et Al Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study , Lancet Oncology published online January 11, 2018
14. NCCN Guidelines Version 2.2018 – Distress Management
15. Gradishar W, Salerno K E. NCCN Guidelines update:breast cancer .J Natl Compr Canc Netw 2016,May ;14(5 suppl):641-644
16. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: the St Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 Ann Oncol 2017; 28: 1700-1712.
17. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. J Clin Oncol 2017; 35(31):3618-3632.

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

18. Maas SW, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PF, DeBock GH The prevalence of long terms symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review *Maturitas* 2015; 82: 100-108.
19. Andersen B, DeRubeis R, Berman BS et al. Screening, Assessment, and Care of Anxiety and Depressive Symptoms in Adults with Cancer: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1605-1619.
20. De La Cruz L, Moody A, Tappy E, et al: Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3241–3249
21. Corso G, De Lorenzi F., Vicini E, et al Nipple-sparing mastectomy with different approaches: surgical incisions , complications and cosmetic results. Preliminary results of 100 consecutive patients at a single center *J. Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018 Dec 71 (12):1751-1760
22. Zerba Meli E., Cattini F., Curcio A. et al Surgical delay may extend the indications for nipple-sparing mastectomy: a multicentric study. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45: 1373-1377
23. NCCN guidelines Version 2.2017. www.nccn.org
24. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov;23(12):3811-3821.
25. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Sep-Oct;6(5):287-95. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
26. Lazzeroni M, Puntoni M, Provinciali N, et al. Estimating the magnitude of clinical benefit of systemic therapy in patients with DCIS or pre-invasive disease of the breast. *Breast.* 2019;48 Suppl 1:S39-S43.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa, C., McGale, P., Taylor, C., et al. 2010. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 41:162-77.
28. Sagara, Y., Freedman, R.A., Vaz-Luis, I., et al. 2016. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: a population-based longitudinal cohort study. *J Clin Oncol.* 34:1190-6.
29. Solin, L.J., Gray, R., Hughes, L.L., et al. 2015. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol.* 33:3938-44.
30. McCormick, B., Winter, K., Hudis, C., et al. 2015. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 33:709-15. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9029.
31. McCormick, B. 2018. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for « good risk » DCIS : 12-year report from NRG/RTOG 9804. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 102 (5) :1603.
32. 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 Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94:264-273.
33. Correa, C., Harris, E.E., Leonardi, M.C., et al. 2017. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 7:73-9.
34. Leonardi, M.C., Corrao, G., Frassoni, S., et al. 2019. Ductal carcinoma in situ and intraoperative partial breast irradiation: Who are the best candidates? Long-term outcome of a single institution series. *Radiother Oncol.* 133:68-76.
35. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol.* 2006 Aug;7(8):652-6.

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

36. Moran, M.S., Zhao, Y., Ma, S., et al. 2017. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 3:1060-1068.
37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifene in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
38. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478-488.
39. 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.
40. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol* 2011; 100: 195-199.
41. 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.
42. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
43. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
44. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-12-07&atto.codiceRedazionale=17A08317&elenco30giorni=true
45. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1629-1637.
46. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2019;37(33):3152-3165.
47. Decensi A, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Effect of blood tamoxifen concentrations on surrogate biomarkers in a trial of dose reduction in healthy women. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2633-2638.
48. Guerrieri-Gonzaga A, Sestak I, Lazzeroni M, et al. Benefit of low-dose tamoxifen in a large observational cohort of high risk ER positive breast DCIS. *Int J Cancer.* 2016;139(9):2127-2134
49. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-856.
50. Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 866-873.
51. Goss PE, Ingle JN, Alès-Martinez JE et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-2391.
52. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):496]. *Lancet.* 2020;395(10218):117-122
53. 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* 31:961-965. (2012)
54. Linee guida AIOM "Neoplasia della Mammella" (2018)

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

55. Bucchi L, Belli P, Benelli E, et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM). Radiol Med. 2016 Dec; 121(12):891-896. Epub 2016 Sep 6.
56. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence. Cancer 2004; 100: 2269-2280.
57. Arthur DW, [Winter KA](#), [Kuerer HM](#), et al. NRG Oncology-Radiation Therapy Oncology Group Study 1014: 1-year toxicity report from a phase 2 study of repeat breast-preserving surgery and 3-Dimensional Conformal Partial-Breast Reirradiation for in-breast recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys
58. Gera R, Tayeh S, Al-Reefy S, Mokbel K. Evolving Role of Magseed in Wireless Localization of Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 1,559 Procedures. Anticancer Res. 2020 Apr; 40(4):1809-1815.