

Linee di indirizzo per la gestione dei linfonodi ascellari nel carcinoma mammario in stadio precoce



RETI CLINICHE FVG

Rete Senologica Regionale

Sommario

SOMMARIO	2
TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	3
PREMESSA	5
SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	6
DESTINATARI	6
PERCORSO DIAGNOSTICO – STADIATIVO	6
1- PERCORSO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A CHIRURGIA <i>UPFRONT</i>	6
2- PERCORSO DEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A CHIRURGIA POST TRATTAMENTO SISTEMICO NEOADIUVANTE	8
INDICATORI	10
ASPORTAZIONE LINFONODO SENTINELLA CONTESTUALE AL RICOVERO (PNE; C10.2.2 BERSAGLIO S. ANNA)	10
ASPORTAZIONE RADICALE LINFONODI ASCELLARI CONTESTUALE AL RICOVERO (PNE; C10.2.1 BERSAGLIO S. ANNA)	12
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE E SITOGRADIA	13

Terminologia e abbreviazioni

BLS	biopsia del linfonodo sentinella
DA	dissezione ascellare
TAD	Target Axillary Dissection
RM	Risonanza magnetica
CEM	Contrast Enhanced Mammography, Mammografia con mdc
MDC	Mezzo di contrasto
FKT	Fisiochinesiterapia motoria
ITC	Isolated Tumor Cells Cellule tumorali isolate
WBRT	Whole Breast Radiation Therapy
MDM	Multi Disciplinary Meeting

A cura della Rete Senologica Regionale

Con la collaborazione redazionale di:

Carla Di Loreto
Fabrizio Zanconati

Coordinatori clinici di attività

Carla Cedolini
Samuele Massarut
Serena Scomersi

Project manager

Chiandetti Roberta - ARCS

Revisori

Carla Cedolini
Roberta Chiandetti
Samuele Massarut
Fabio Puglisi
Serena Scomersi

Approvazione

Mario Calci - ARCS

Premessa

Lo stato dei linfonodi ascellari costituisce ancora oggi un importante fattore prognostico per il carcinoma della mammella ed è fondamentale per definire l'indicazione ai trattamenti medici adiuvanti ed alla radioterapia.

La linfadenectomia ascellare o dissezione ascellare (DA) ha rappresentato per molti anni la procedura standard per la stadiazione dell'ascella. Seppur gravata da morbilità e sequele postoperatorie non trascurabili, la DA è stata per molti decenni parte integrante della strategia di cura del carcinoma mammario con il duplice obiettivo di ottenere un efficace controllo locale della malattia e ricavare importanti informazioni ai fini prognostici. Il fatto che la DA potesse effettivamente svolgere un ruolo importante nel migliorare la sopravvivenza cancro specifica è stato tuttavia da sempre incerto e controverso.

A partire dalla metà degli anni '90 la ricerca è stata orientata a verificare la possibilità di ottenere risultati sovrappponibili alla DA con un approccio meno invasivo: la biopsia del linfonodo sentinella (BLS). Il linfonodo sentinella, cioè il primo linfonodo di drenaggio dalla sede della neoplasia, può essere identificato in più del 95% dei pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale e predice lo stato dei linfonodi ascellari con un'accuratezza superiore al 90%. Tali evidenze hanno contribuito al rapido sviluppo della metodica e la verifica dell'accuratezza diagnostica della BLS su grandi casistiche hanno, in pochi anni, letteralmente rivoluzionato il comportamento chirurgico.

Oggi la BLS è considerata il *gold standard* per la stadiazione ascellare nei pazienti affetti da carcinoma mammario in stadio iniziale e presenta l'indiscusso vantaggio di evitare, nei pazienti con linfonodo sentinella negativo, l'asportazione di altri linfonodi e ridurre così, in maniera significativa, la morbilità spesso associata a DA.

Negli ultimi anni, inoltre, grazie alla ricerca clinica e farmacologica, l'impostazione delle terapie sistemiche e loco-regionali è basata sempre di più sulle caratteristiche biologiche della neoplasia piuttosto che sullo stato dei linfonodi ascellari. Molti studi hanno dimostrato, infatti, l'inutilità di una linfoadenectomia estesa e, in casi selezionati, la possibilità di ometterla definitivamente.

Scopo e campo di applicazione

Il presente documento ha lo scopo di uniformare l'approccio diagnostico alla stadiazione dei pazienti affetti da carcinoma mammario in stadio iniziale e definire l'algoritmo decisionale per la gestione tecnica delle diverse procedure di stadiazione ascellare (BLS, DA) nei diversi setting clinici.

Destinatari

Tutti i Professionisti Sanitari dedicati alla gestione della patologia mammaria neoplastica, in particolare i Chirurghi, Radiologi, Oncologi medici, Radioterapisti, Anatomopatologi, Medici Nucleari e Fisiatri.

Percorso diagnostico – stadiativo

Tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria (sia infiltrante che *in situ*) vengono sottoposti ad una stadiazione ecografica del cavo ascellare. In presenza di linfonodi dubbi si procede ad agoaspirato e/o agobiopsia al fine di definire con certezza l'eventuale interessamento neoplastico degli stessi, che definisce lo stadio clinico cN+.

In caso di neoplasia con interessamento linfonodale (cN+) è necessario procedere ad una stadiazione sistemica mediante TC collo-torace-addome con mdc o mediante TC-PET con FDG eventualmente associate a TC/RM cerebrali in caso di neoplasie triple-negative o HER2 positive.

A completamento della stadiazione locale e sistemica di malattia, il percorso definito in ambito di meeting multidisciplinare (MDM) può orientare verso un trattamento sistematico o chirurgico *upfront*, con ricadute sulla scelta della procedura più appropriata di stadiazione ascellare.

Distinguiamo situazioni cliniche diverse:

1- Percorso del paziente sottoposto a chirurgia *upfront*

Pazienti affetti da carcinoma mammario cN0

In caso di carcinoma mammario infiltrante in stadio iniziale con linfonodi ascellari clinicamente, ecograficamente e/o cito-istologicamente negativi è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (BLS).

Tale metodica è consigliata anche in caso di carcinoma intraduttale (DCIS) in pazienti candidati a mastectomia o anche in caso di chirurgia conservativa in presenza di un elevato sospetto clinico o radiologico di neoplasia infiltrante associata (nodulo palpabile, lesione estesa, grado nucleare pari a 3, distorsione mass-forming).

La BLS viene realizzata mediante l'iniezione di un tracciante in sede mammaria, che migra attraverso i linfatici e, raggiungendo il primo linfonodo di drenaggio, lo rende identificabile. Usualmente sono

utilizzati traccianti radioattivi ($Tc99$) ma, in alternativa, sono ammessi anche coloranti come il Verde di Indocianina o traccianti paramagnetici.

Inoltre, in caso di mancata individuazione del LS alla linfoscintigrafia pre-operatoria che utilizza un tracciante radioattivo, può essere valutato l'uso di un secondo tracciante, se disponibile. Tuttavia, se anche la ricerca intraoperatoria risulta infruttuosa, è indicata l'esecuzione di un sampling linfonodale.

Il LS può essere analizzato con esame estemporaneo o definitivo realizzato con la metodica disponibile. È auspicabile non utilizzare esclusivamente l'esame citologico per analizzare il LS.

L'esame del LS può dimostrare:

- linfonodo negativo
- linfonodo con ITC (cellule tumorali isolate: piccoli cluster di cellule neoplastiche singole o in piccoli raggruppamenti, $\leq 0,2$ mm nel massimo diametro)
- linfonodo micrometastatico ($>0,2$ mm e ≤ 2 mm)
- linfonodo macrometastatico (>2 mm)

In caso di LS negativo, con ITC e micrometastatico non è previsto il ricorso alla DA.

In caso di 1-2 LS macrometastatici è consigliata l'omissione della DA, se sono soddisfatti i seguenti criteri in accordo agli studi sottoriportati:

- 1- studio Z0011
 - a. tumori cT1-2 cN0
 - b. intervento conservativo di chirurgia mammaria (quadrantectomia)
 - c. no trattamento sistemico neoadiuvante
 - d. trattamento radiante su parenchima mammario residuo programmato
 - e. terapia sistemica programmata
- 2- studio EORTC AMAROS
 - a. tumori cT1-2 cN0
 - b. quadrantectomia/mastectomia
 - c. no trattamento sistemico neoadiuvante
 - d. trattamento radiante programmato, con inclusione del cavo ascellare

Possibilità di omettere la BLS

In casi accuratamente selezionati (studio SOUND e INSEMA) o all'interno di studi clinici ancora in corso è possibile omettere la BLS in caso di carcinomi infiltranti. In particolare, questa opzione può essere valutata in caso di riscontro accidentale di componente infiltrante su campione chirurgico all'esame istologico definitivo (es. tumori di piccole dimensioni e in assenza di parametri indicativi di aggressività biologica).

Inoltre, dopo discussione multidisciplinare, può essere definita l'omissione della BLS in pazienti anziani o con plurime comorbidità.

Pazienti affetti da carcinoma mammario cN+

In caso di carcinoma mammario infiltrante in stadio iniziale con linfonodi ascellari cito-istologicamente metastatici, dopo stadiazione sistematica che dimostri l'assenza di metastasi a distanza e dopo condivisione del caso in ambito multidisciplinare per valutare l'eventuale indicazione a trattamento neoadiuvante, qualora si avvii il paziente ad intervento chirurgico, è indicata la DA.

L'intervento chirurgico prevede la DA di I e II livello, con estensione al III livello solo in presenza di coinvolgimento clinicamente evidente dei livelli I-II oppure in caso di positività cito-istologica preoperatoria di linfonodo del III livello.

In relazione all'elevato tasso di sequele postoperatorie ed all'importante morbilità conseguente alla DA, è indicata valutazione fisioterapica nell'immediato post-operatorio ed una visita fisiatrica dopo la dimissione per la presa in carico e la definizione del programma riabilitativo e del follow up.

2- Percorso del paziente sottoposto a chirurgia post trattamento sistemico neoadiuvante

In questo setting clinico è fondamentale una corretta stadiazione clinico-radiologica sia pre che post trattamento neoadiuvante, anche al fine di valutare correttamente gli score anatomico-patologici di risposta alla terapia medica, che determinano le scelte dell'eventuale terapia adiuvante.

Distinguiamo diverse situazioni cliniche:

1. Carcinoma mammario cN0 alla diagnosi che rimane cN0 dopo terapia neoadiuvante

In questo sottogruppo di pazienti è indicata la BLS, preferibilmente con l'utilizzo di 2 traccianti per ridurre il rischio di falsi negativi. L'analisi del LS può essere fatta con esame istologico in estemporaneo, con metodica al congelatore o con OSNA. In caso di positività del LS, è indicata la DA.

2. Carcinoma mammario cN0 alla diagnosi che progredisce a cN+ in corso di terapia neoadiuvante

In questo sottogruppo di pazienti è indicata la DA.

3. Carcinoma mammario cN+ alla diagnosi che rimane cN+ dopo terapia neoadiuvante

In questo sottogruppo di pazienti è indicata la DA.

4. Carcinoma mammario cN+ alla diagnosi che diventa cN0 dopo la terapia neoadiuvante

In questo sottogruppo di pazienti fino a qualche anno fa la DA rappresentava lo standard di trattamento. Oggi crescenti evidenze dimostrano che in presenza di cN1 alla diagnosi e conversione a cN0 post trattamento neoadiuvante è possibile effettuare la biopsia del linfonodo sentinella. Per ridurre il rischio di falsi negativi è consigliato, ma non mandatorio, l'uso del doppio tracciante e/o l'asportazione di almeno 3 linfonodi e/o l'utilizzo della Target Axillary Dissection (TAD).

TAD

In caso di 1-2 linfonodi ascellari positivi al momento della diagnosi è raccomandata la marcatura del/i linfonodo/i patologico/i mediante il posizionamento di un repere (clip). In caso di negativizzazione del cavo ascellare agli esami di stadiazione post trattamento neoadiuvante, è possibile eseguire l'asportazione del linfonodo marcato unitamente alla biopsia del linfonodo sentinella (non necessariamente i due linfonodi corrispondono). La TAD, quindi, corrisponde alla biopsia del linfonodo sentinella + la TLNB (Targeted Lymph Node Biopsy).

Analisi del LS dopo trattamento neoadiuvante

Dopo trattamento sistematico neoadiuvante, è fondamentale la ricerca di eventuali residui di malattia, anche minimi. La presenza di ITC nel LS non rappresenta oggi un'indicazione alla DA. Tuttavia, è comunque opportuno che il patologo riporti la loro eventuale presenza nel referto: sebbene non modifichi la gestione chirurgica, questo dato può avere valore come approfondimento oncologico e contribuire a una più completa valutazione dell'efficacia del trattamento sistematico. In questi casi è considerata comunque appropriata l'esecuzione di OSNA intraoperatorio, anche in assenza di un dato morfologico sulle ITC. Al contrario, il riscontro di macrometastasi al LS rimane una indicazione alla DA.

Il riscontro di micrometastasi al LS dopo trattamento neoadiuvante, a differenza di quanto avviene nella chirurgia upfront, rimane ancora una indicazione a linfadenectomia ascellare se non all'interno di studi clinici.

Indicatori

Al momento della chiusura redazionale è ancora in corso l'attività della rete finalizzata ad ottimizzare le fonti di estrazione dei dati monitorati e le codifiche presenti nelle SDO tenendo anche conto del nuovo manuale di codifica della nuova classificazione internazionale delle malattie, incidenti e cause di morte **ICD-10**.

Le presenti linee di indirizzo verranno quindi aggiornate con un addendum dedicato agli indicatori utili al monitoraggio della loro applicazione nelle aziende della regione.

Asportazione linfonodo sentinella contestuale al ricovero (PNE; C10.2.2 Bersaglio S. Anna)

Indicatore

Percentuale di donne che eseguono l'asportazione del linfonodo sentinella contestualmente al ricovero per tumore alla mammella

Razionale

L'indicatore misura la percentuale di donne sottoposte ad asportazione del linfonodo sentinella contestualmente al ricovero per intervento chirurgico per tumore al seno. La biopsia del Linfonodo Sentinella (SLNB) aggiunge elementi per la stadiazione del tumore e per la pianificazione dei trattamenti post-chirurgici. La biopsia del SNLB permette di verificare velocemente se i linfonodi ascellari sono stati aggrediti e di valutare la loro rimozione.

Numeratore

Numero di donne con intervento chirurgico per tumore alla mammella sottoposte all'applicazione della metodica del linfonodo sentinella

Denominatore

Numero di donne con intervento chirurgico per tumore maligno della mammella

Note

Numeratore

codici ICD9-CM di diagnosi principale: carcinoma infiltrante (174.*) e codici ICD9-CM di procedura principale o secondaria (85.2* o 85.3* o 85.4*) e interventi di asportazione linfonodi (40.2*).

Si considerano le procedure 40.2* effettuate durante lo stesso ricovero in cui c'è stato un intervento per tumore alla mammella

Denominatore

Si considerano gli interventi chirurgici per tumore maligno della mammella in regime ordinario o day hospital, avvenuti in strutture pubbliche nell'anno di riferimento, con diagnosi principale di carcinoma infiltrante (ICD-9-CM:174*) e intervento principale o secondario di quadrantectomia della mammella o mastectomia (ICD-9-CM: 85.2*, 85.3*, 85.4.*).

Si considerano pazienti di genere femminile e residenti ovunque. Si considera l'erogato in regione.

Si considerano, per il calcolo del denominatore, i soli casi incidenti. Si considera incidente, il primo intervento dell'anno di osservazione in assenza di:

- Anamnesi V10.3 nelle diagnosi secondarie contestualmente all'intervento indice;
- Altro intervento (85.2*, 85.3*, 85.4*) nei 365 giorni precedenti l'intervento indice, associato a diagnosi principale 174* o V10.3.

Fonte

Qlik

Cutoff

Fasce di valutazione

Valutazione pessima	[30.00 - 44.40]	[]
Valutazione scarsa	[44.40 - 58.50]	[]
Valutazione media	[58.50 - 72.60]	[]
Valutazione buona	[72.60 - 86.70]	[]
Valutazione ottima	[86.70 - 100.00]	[]

Asportazione radicale linfonodi ascellari contestuale al ricovero (PNE; C10.2.1 Bersaglio S. Anna)

Indicatore

C10.2.2.1 - Percentuale di donne con asportazione radicale dei linfonodi ascellari contestualmente al ricovero per tumore alla mammella

Razionale

L'indicatore rileva la percentuale di donne sottoposte ad asportazione del cavo ascellare contestualmente all'intervento per tumore al seno. I risultati vanno letti insieme a quanto misurato con l'indicatore C10.2.2 (linfonodo sentinella), per comprendere meglio l'appropriatezza delle cure in questa fase del processo di cura.

Numeratore

Numero di donne con intervento chirurgico per tumore alla mammella sottoposte ad asportazione radicale dei linfonodi del cavo ascellare

Denominatore

Numero di donne con intervento chirurgico per tumore maligno della mammella

Note

Numeratore

Partendo dal denominatore si considerano il numero di interventi con intervento principale o secondario di asportazione linfonodi ICD-9-CM: 40.51 o intervento principale o secondario con almeno uno dei seguenti codici ICD-9-CM: 85.43, 85.44, 85.45, 85.46, 85.47, 85.48.

Si considerano le procedure effettuate durante lo stesso ricovero in cui c'è stato l'intervento indice per tumore alla mammella.

Denominatore

Si considerano gli interventi chirurgici per tumore maligno della mammella in regime ordinario o day hospital, avvenuti in strutture pubbliche nell'anno di riferimento, con diagnosi principale di carcinoma infiltrante (ICD-9-CM:174*) e intervento principale o secondario di quadrantectomia della mammella o mastectomia (ICD-9-CM: 85.2*, 85.3*, 85.4.*).

Si considerano pazienti di genere femminile e residenti ovunque. Si considera l'erogato in regione.

Si considerano, per il calcolo del denominatore, i soli casi incidenti. Si considera incidente, il primo intervento dell'anno di osservazione in assenza di:

- Anamnesi V10.3 nelle diagnosi secondarie contestualmente all'intervento indice;
- Altro intervento (85.2*, 85.3*, 85.4*) nei 365 giorni precedenti l'intervento indice, associato a diagnosi principale 174* o V10.3.

Fonte

Qlik

Bibliografia essenziale e sitografia

1. 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 (ACOSOG Z0011). *JAMA*. 2011;305:569-75.
2. Galimberti V, et al. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (AMAROS trial). *Lancet Oncol*. 2014;15:1303-10.
4. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, et al. Restricted axillary staging in clinically and sonographically node-negative early invasive breast cancer (INSEMA): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24:1064-1077.
5. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov J, Rydén L, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases (SENOMAC trial). *N Engl J Med*. 2024;390:1163-75.
6. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative axillary ultrasonography (SOUND trial). *JAMA Oncol*. 2023;9:1557-64.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 2.2025. [Guideline document].
8. Linee guida AIOM – Carcinoma mammario in stadio precoce. Ed. 2023 (aggiornata al 20/11/2023). SNLG, Istituto Superiore di Sanità.
9. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, et al.; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159–182. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016