CHIRURGIA SENOLOGICA
IRCCS OSPEDALE SACRO CUORE DON CALABRIA
STUDI CLINICI IN CORSO

1. PROTOCOLLO ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) NELLA CHIRURGIA SENOLOGICA

ERAS è un programma multimodale e standardizzato, basato su evidenze scientifiche, finalizzato a migliorare il recupero post-operatorio, riducendo le complicanze, la durata della degenza e i costi sanitari.

Il programma ERAS si propone, quindi, attraverso una serie di misure medico-comportamentali pre, intra e post-operatorie, di **migliorare la qualità delle cure e ridurre l'impatto dell'intervento chirurgico sulle pazienti**, rendendo la loro ripresa più rapida ed efficace.

E' attivo pertanto presso il Ns Istituto uno studio osservazionale prospettico, monocentrico, no profit, nel quale verranno raccolti ed elaborati i dati delle pazienti sottoposte a mastectomia con o senza ricostruzione e delle pazienti sottoposte a linfoadenectomia ascellare, seguite secondo il Protocollo ERAS.

Punti chiave del percorso ERAS :

- **Origine del concetto**: il "Fast-Track Surgery" è stato introdotto nel 1997 dal Professor H. Kehlet e si è poi evoluto nel protocollo ERAS.
- **Applicazione in chirurgia senologica**: sebbene nato in altre specialità chirurgiche, ERAS è stato adottato anche per la chirurgia mammaria, inclusa la mastectomia con e senza ricostruzione e la linfoadenectomia ascellare.
- **Obiettivi del protocollo**:
  - Riduzione della durata della degenza ospedaliera (LOS – Length of Stay).
  - Diminuzione di dolore post-operatorio, nausea e ansia.
  - Ottimizzazione della ripresa funzionale (mobilizzazione, reidratazione, alimentazione).
  - Valutazione della soddisfazione delle pazienti.

Criteri di partecipazione allo studio:

- **Inclusione**: donne ≥18 anni, sottoposte a mastectomia o linfoadenectomia ascellare, con consenso informato
- **Esclusione**: sesso maschile, interventi d'urgenza, difficoltà a seguire il protocollo.

2. NEONOD 2
(solo follow-up per le pazienti reclutate fino *31/12/2025*)

Carcinoma mammario T1-T2-T3/cN+: conservazione dei linfonodi ascellari in presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella se cN-dopo chemioterapia neoadiuvante – Studio NEONOD 2.

Si tratta di uno studio condotto da una ventina tra le maggiori strutture sanitarie italiane per numero di pazienti operate per tumore al seno e al quale parteciperanno circa 850 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni.
Lo scopo dell'indagine clinica è quello di verificare se è indispensabile eseguire la dissezione ascellare completa nel corso dell'intervento chirurgico di asportazione del tumore mammario nelle pazienti che hanno effettuato un trattamento chemioterapico neoadiuvante al termine del quale i linfonodi ascellari siano risultati clinicamente negativi, ancorché dalla diagnosi definitiva (intra o postoperatoria) risultino micrometastasi nel linfonodo sentinella.
Risultati di studi più recenti inducono infatti a ritenere che le pazienti con tumore mammario di piccola dimensione e linfonodi clinicamente negativi alla diagnosi, quindi non sottoposte a chemioterapia preoperatoria, alle quali non vengono asportati tutti i linfonodi ascellari pur in presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella, hanno una prognosi che non è peggiore rispetto a quella delle pazienti che, a parità di condizioni, sono sottoposte ad intervento di dissezione ascellare completa.
In base a quanto il chirurgo verifica nel corso dell'intervento e sullabase della valutazione istologica definitiva dei linfonodi sentinella prelevati, le pazienti vengono inserite in uno dei 2 gruppi di confronto (sperimentale o standard) oppure nel gruppo di controllo interno: Gruppo 1: sperimentale - pazienti con micrometastasi al linfonodo sentinella e/o a un eventuale linfonodo parasentinella. Non viene eseguita la dissezione ascellare.

Gruppo 2: standard - pazienti con linfonodo sentinella negativo o con riscontro di ITC (Isolated Tumor Cells). Non viene eseguita la dissezione ascellare.
Gruppo 3: controllo interno – pazienti con macrometastasi al linfonodo sentinella e/o a un eventuale linfonodo parasentinella. Viene eseguita la dissezione ascellare standard.
Nel caso di più di 3 linfonodi sentinella e/o parasenti nella micrometastatici, si proseguirà con dissezione ascellare standard.
Le pazienti per le quali non fosse possibile reperire il linfonodo sentinella saranno sottoposte alla dissezione standard del cavo ascellare come previsto dalle linee guida internazionali.
Per quanto riguarda il tumore primitivo, le pazienti verranno sottoposte a chirurgia o di tipo conservativo o di tipo demolitivo.
Dopo la chirurgia le pazienti, in funzione delle caratteristiche bio- patologiche e secondo i criteri previsti dalle linee guida internazionali, potranno ricevere:

- nessun ulteriore trattamento
- radioterapia complementare
- terapia medica adiuvante (chemio e/o ormonoterapia).

Successivamente all'intervento, le visite di controllo e gli esami diagnostici cui dovrà sottoporsi la paziente sono gli stessi previsti nella normale pratica clinica per le pazienti che non partecipano a questo studio:

- esame clinico semestrale per i primi 5 anni e annuale in seguito
- mammografia + ecografia mammaria annuale
- ecografia ascellare annuale nei casi non sottoposti a dissezione

3. SINODAR ONE
(solo follow-up per le pazienti reclutate fino al 30 aprile 2020)

Carcinoma mammario T1-T2: confronto fra asportazione e conservazione dei linfonodi ascellari in presenza di metastasi al linfonodo sentinella.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare se in donne operate per carcinoma mammario (T1-T2) con metastasi al linfonodo sentinella, la conservazione dei linfonodi ascellari non sia associata a un peggioramento prognostico clinicamente rilevante. Obiettivo secondario è quello di valutare se l'astensione della linfoadenectomia ascellare in pazienti con SLN metastatico si associa ad un aumento del tasso di recidive loco-regionali o a distanza.
Si tratta di uno studio multicentrico nazionale (40 centri), non farmacologico, randomizzato in aperto, a due bracci, disegnato come uno studio di non-inferiorità per verificare che il trattamento sperimentale (nessun intervento sui linfonodi ascellari) non sia controbilanciato da un peggioramento significativo nella sopravvivenza o nel rischio di recidiva locoregionale rispetto altrattamento standard (asportazione dei linfonodi ascellari del I e II livello).

In questo studio è prevista l'inclusione di circa 2.000 pazienti.
Le pazienti, indipendentemente dal tipo di chirurgia ricevuta a livellomammario (conservativa o radicale), in caso di metastasi al linfonodo sentinella e/o a un eventuale linfonodo parasentinella o accessorio vengono a random assegnate a uno dei seguenti due gruppi di intervento:
Gruppo 1: asportazione dei linfonodi ascellari del I e II livello (trattamento standard). In ogni caso indispensabile l'asportazione di almeno 10 linfonodi (trattamento standard).
Gruppo 2: nessun intervento sui linfonodi ascellari (trattamento sperimentale).
Le pazienti per le quali non fosse possibile reperire il linfonodo sentinella saranno sottoposte alla dissezione completa del cavo ascellare come previsto dalle linee guida internazionali.

Dopo la chirurgia le pazienti, in funzione delle caratteristiche bio- patologiche e secondo i criteri previsti dalle linee guida internazionali, potranno ricevere:

- nessun ulteriore trattamento
- radioterapia complementare
- terapia medica adiuvante (chemio e/o ormonoterapia).

Successivamente all'intervento, le visite di controllo e gli esami diagnostici cui dovrà sottoporsi la paziente sono gli stessi previsti nella normale pratica clinica per le pazienti che non partecipano a questo studio:

a. esame clinico semestrale per i primi 5 anni e annuale in seguito
b. mammografia + ecografia mammaria annuale
c. ecografia ascellare annuale nei casi non sottoposti a dissezione.

Se necessario, a giudizio del medico responsabile dello studio, potranno essere effettuati ulteriori accertamenti diagnostici.

4. SINODAR ONE per donne candidate a mastectomia

Carcinoma mammario T1 - T2: studio di sorveglianza sulla conservazione dei linfonodi ascellari in presenza di metastasi al linfonodo sentinella in pazienti candidate ad intervento di mastectomia.

Il trial randomizzato SINODAR ONE è stato lanciato nel 2015 dall'Istituto Humanitas sulla base di queste premesse. Le pazienti eleggibili (40-75 anni, con diagnosi di carcinoma invasivo della mammella, in stadio clinico T1-T2/N0, operato sia di chirurgia conservativa che di mastectomia, con ecografia ascellare negativa e 1-2 linfonodi sentinella con macrometastasi) sono state randomizzate a linfoadenectomia ascellare + terapia adiuvante comprendente ove indicata la radioterapia locoregionale, (braccio standard), o alla sola terapia medica adiuvante (braccio sperimentale), stabilita in base alle caratteristiche del tumore e della

paziente. Si tratta di una sperimentazione clinica di non inferiorità, che si pone l'obiettivo di rifiutare l'ipotesi che l'omissione della DA sia associata ad un decremento assoluto della sopravvivenza a 5 anni di 4 punti percentuali o più, ovvero scendendo dal valore atteso nel braccio di controllo pari all'85% ad un valore uguale o inferiore all'81% nel braccio sperimentale. La dimensione campionaria prevista era pari a 2000 pazienti.
In parallelo, sono attivi in Europa altri due studi randomizzati, con obiettivi e disegno molto simili a quelli del SINODAR ONE, a conferma della rilevanza e dell'attualità della problematica clinica.
I risultati preliminari dello studio SINODAR ONE, presentati nel mese di novembre 2019 a Firenze, confermano pienamente, dopo un follow-up mediano >18 mesi e circa 1/3 delle pazienti con un follow-up >24 mesi i risultati dello studio americano ACOSOG Z0011.
In particolare, il numero totale di decessi e di recidive a distanza è molto basso, e non appare aumentato nel braccio sperimentale rispetto a quello di controllo, con una proiezione a 5 anni della probabilità di sviluppare un evento sfavorevole rispettivamente del 4.8% e 6.5%. L'unica recidiva locale è stata osservata nel braccio sperimentale in una paziente con recidiva linfonodale, metastatica all'esordio ed erroneamente randomizzata, quindi non eleggibile per lo studio.
Alla luce di queste evidenze, e della difficoltà a completare l'arruolamento previsto in tempi ragionevoli, lo stesso è stato chiuso anticipatamente il 30 aprile 2020 con un totale di 888 pazienti arruolate, 442 nel gruppo standard e 446 nel gruppo sperimentale. Le procedure di follow-up continueranno fino a che tutte le pazienti arruolate non avranno completato almeno 5 anni di follow-up.
Tuttavia bisogna specificare che, come avveniva nello studio Z0011, la maggior parte (80%) delle pazienti arruolate nello studio SINODAR ONE hanno ricevuto un trattamento chirurgico mammario di tipo conservativo mentre un trattamento radicale è stato effettuato solo nel 20% dei casi.
Di conseguenza non ci sono certezze che l'omissione della dissezione ascellare possa essere estesa anche alle pazienti sottoposte a mastectomia totale. Pertanto, il trattamento chirurgico ascellare rimane oggetto di valutazione in questo sottogruppo di pazienti. Al fine di raccogliere ulteriori evidenze in merito alla sicurezza del trattamento conservativo in pazienti candidate all'intervento di mastectomia viene proposta la riapertura dell'arruolamento di queste pazienti nell'ambito di uno studio sperimentale a singolo braccio.
Se i risultati ottenuti sulla coorte complessiva di donne mastectomizzate trattate con modalità conservativa si confermasse sufficientemente sicuro, l'introduzione di questo approccio nella pratica clinica potrebbe determinare, anche in questo sottogruppo di pazienti, una importante riduzione delle complicanze associate alla dissezione ascellare completa, migliorando così la qualità della vita senza comprometterne la sopravvivenza o il rischio di recidiva locoregionale.

Obiettivo dello studio

Per l'intera coorte di donne mastectomizzate, che includerà sia quelle arruolate fino al 30 aprile 2020 e sottoposte a mastectomia sia quelle arruolate nella attuale versione emendata del protocollo, gli obiettivi sono:

- *Obiettivo primario*

Valutare la sicurezza clinica della conservazione dei linfonodi ascellari in pazienti con ecografia ascellare negativa e 1-2 linfonodi sentinella con macrometastasi sottoposte a mastectomia, in termini di incidenza di ricadute locali e a distanza.

- *Obiettivo secondario*

Valutare se la conservazione dei linfonodi ascellari è associata ad un peggioramento prognostico in termini di sopravvivenza complessiva.

Per le pazienti reclutate fino al 30 aprile 2020 gli obiettivi sono:

- *Obiettivo primario*

Valutare se in donne operate per carcinoma mammario (T1-T2) con metastasi al linfonodo sentinella, la conservazione dei linfonodi ascellari non è associata con un peggioramento prognostico clinicamente rilevante.

- *Obiettivo secondario*

Valutare se l'astensione della linfoadenectomia ascellare e della radioterapialinfonodale in pazienti con SLN metastatico si associa ad un aumento del tasso di recidive loco-regionali o a distanza.

Per l'intera coorte di donne mastectomizzate, che includerà sia quelle arruolate fino al 30 aprile 2020 sia quelle arruolate nella attuale versione emendata del protocollo, gli endpoint sono:

Endpoint primario:

- sopravvivenza libera da ripresa di malattia loco-regionale (mammella omolaterale, linfonodi ascellari e/o sovraclaveari omolaterali) o a distanza.

Endpoint secondario:

- sopravvivenza globale

Per le pazienti reclutate fino al 30 aprile 2020 gli end point sono:

Endpoint primario

- sopravvivenza globale

Endpoint secondari

- sopravvivenza libera da malattia loco-regionale (linfonodi ascellari e sovraclaveari omolaterali)
- sopravvivenza libera da malattia a distanza.

Il reclutamento delle pazienti nella prima parte si è concluso il 30 aprile 2020.

La seconda parte dello studio, in fase di arruolamento attivo al momento, è un trial, a singolo braccio per acquisire evidenze più consistenti in merito alla sicurezza clinica della omissione della dissezione ascellare in pazienti candidate ad un intervento di mastectomia radicale con ecografia ascellare negativa e 1-2 linfonodi sentinella con macrometastasi. Le pazienti verranno trattate con chirurgia senza dissezione ascellare.

Le pazienti per le quali non sia possibile reperire il linfonodo sentinella saranno sottoposte alla dissezione completa del cavo ascellare come previsto dalle linee guida internazionali.

Dopo la chirurgia il trattamento per le pazienti è determinato in funzione delle caratteristiche bio-patologiche e secondo i criteri previsti dalle linee guida internazionali e può essere:

- nessun ulteriore trattamento

- terapia medica adiuvante (chemio e/o ormonoterapia e /o terapia biologica).
- radioterapia complementare, solo sulla parete toracica, nei casi di intervento chirurgico non radicale, R1.