



**Carcinoma della mammella: il trattamento
delle stazioni linfonodali in relazione allo
status del linfonodo sentinella.
Il parere del radioterapista: pro**

C. Vidali

S.C. di Radioterapia

Azienda Ospedaliero-Universitaria Trieste



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXIV CONGRESSO NAZIONALE AIRO2014

Padova, 8-11 novembre



DICHIARAZIONE

Relatore: Cristiana Vidali

Come da nuova regolamentazione della Commissione Nazionale per la Formazione Continua del Ministero della Salute, è richiesta la trasparenza delle fonti di finanziamento e dei rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

- Posizione di dipendente in aziende con interessi commerciali in campo sanitario: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Consulenza ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Fondi per la ricerca da aziende con interessi commerciali in campo sanitario: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazione ad Advisory Board: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Titolarità di brevetti in compartecipazione ad aziende con interessi commerciali in campo sanitario: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Partecipazioni azionarie in aziende con interessi commerciali in campo sanitario: **NIENTE DA DICHIARARE**
- Altro

Considerazioni iniziali

- ✓ Il trattamento sia loco-regionale che sistemico del carcinoma della mammella è notevolmente cambiato negli ultimi decenni
- ✓ Con la Mx di screening un n. sempre maggiore di neoplasie viene diagnosticato in fase iniziale e risulta clinicamente N0
- ✓ In tali casi la biopsia del linfonodo sentinella (LS) è considerata il trattamento di scelta e con LS negativo all'esame istologico viene omessa la dissezione linfonodale ascellare (DLA) (Categoria 1 di evidenza dell'NCCN)

Trial NSABP P-32

Maggio 1999 - Febbraio 2004

5611 pazienti cT1-T2 cN0 sottoposte a mastectomia o a chirurgia conservativa :

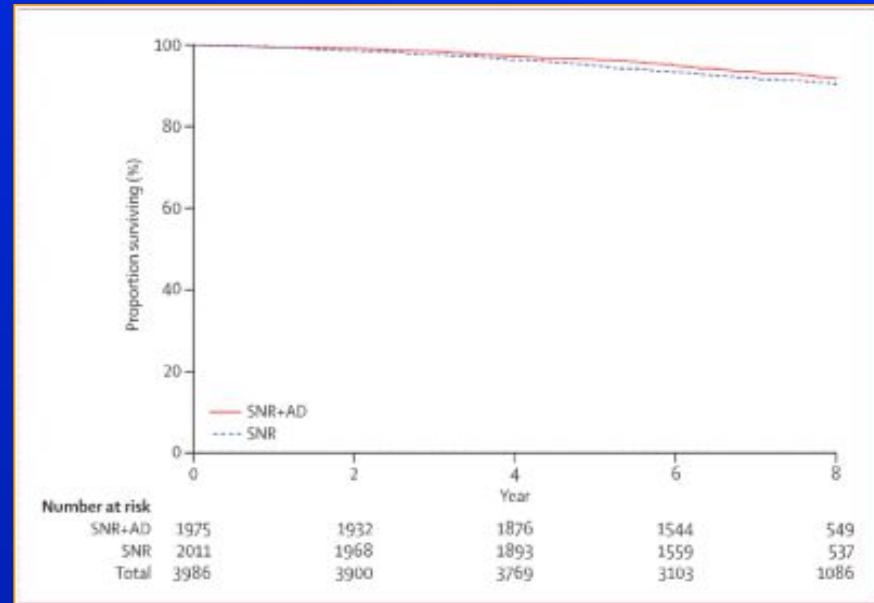
- 1) 2807 SNB + ALND di cui 1975 con SN neg.
 - 2) 2804 SNB di cui 2011 con SN neg.
- FU medio: 95.6 mm.

OS a 8 aa.

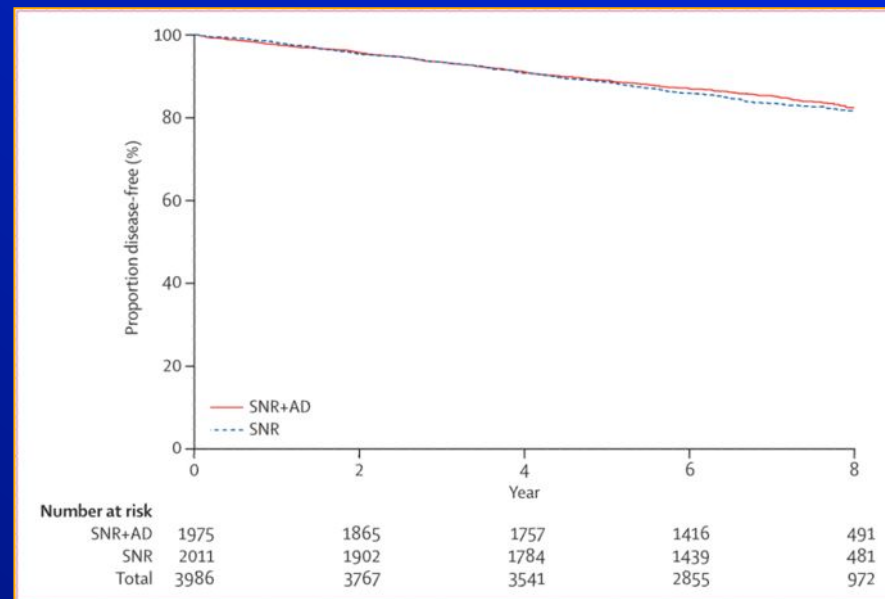
91.8% (1) 90.3% (2) (p=0.12)

DFS a 8 aa.

82.4% (1) 81.5% (2) (p=0.22)



Overall survival (pz. SN-)



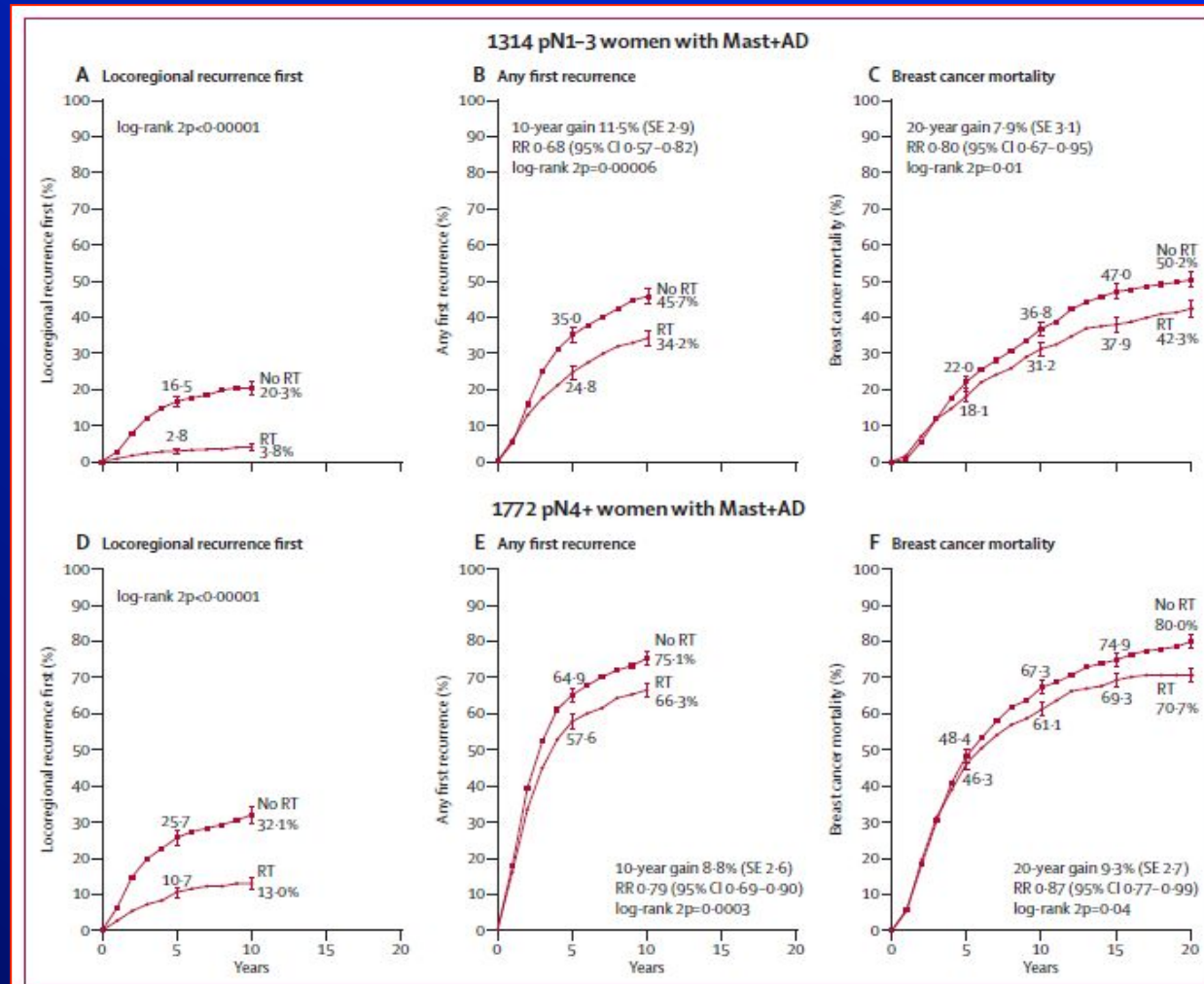
Disease-free survival (pz. SN-)

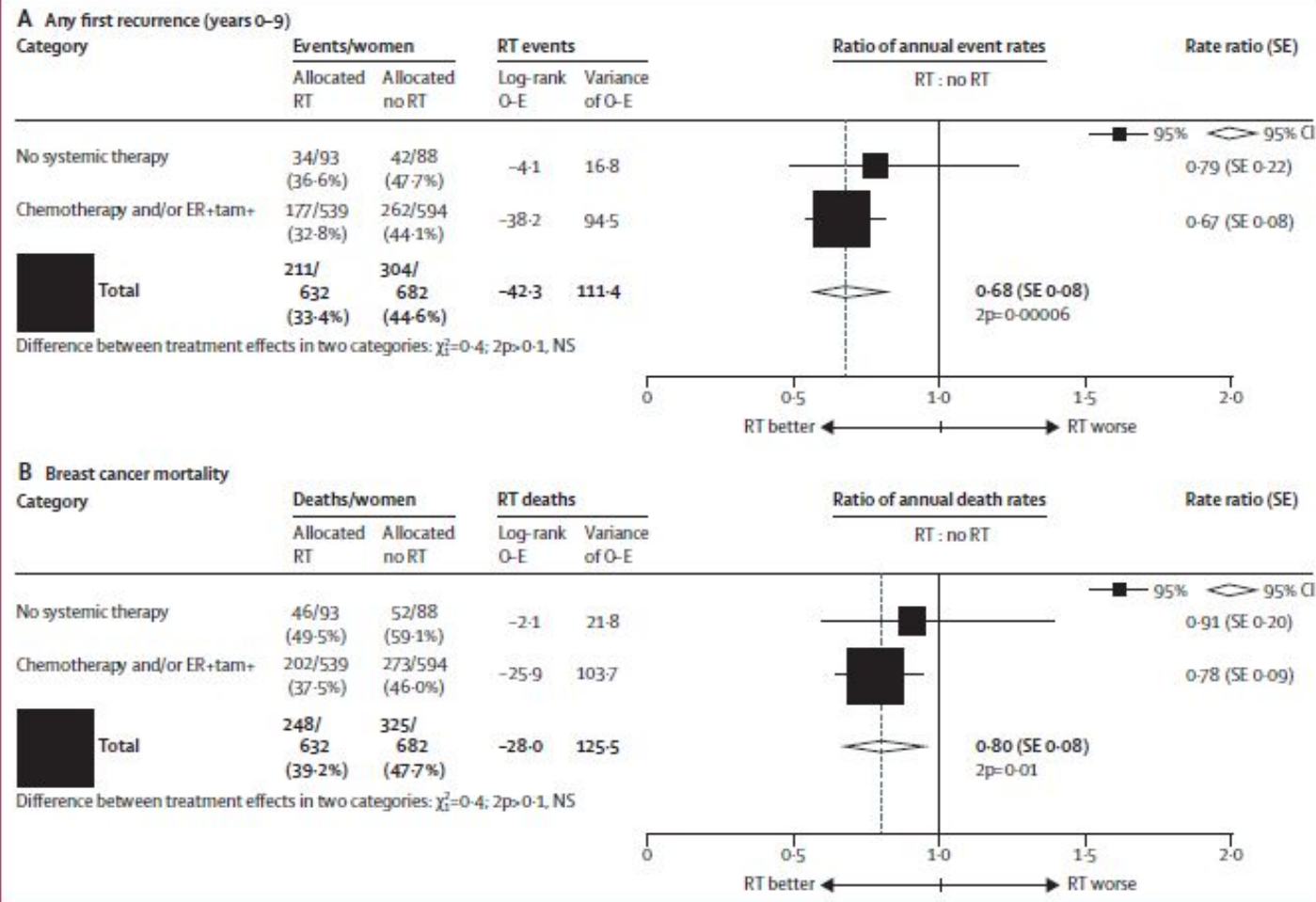


**La premessa:
qual è il ruolo della RT a livello
delle stazioni linfonodali dopo DLA?**

La metanalisi dell'EBCTCG

Lancet 2014; 383: 2127-2135

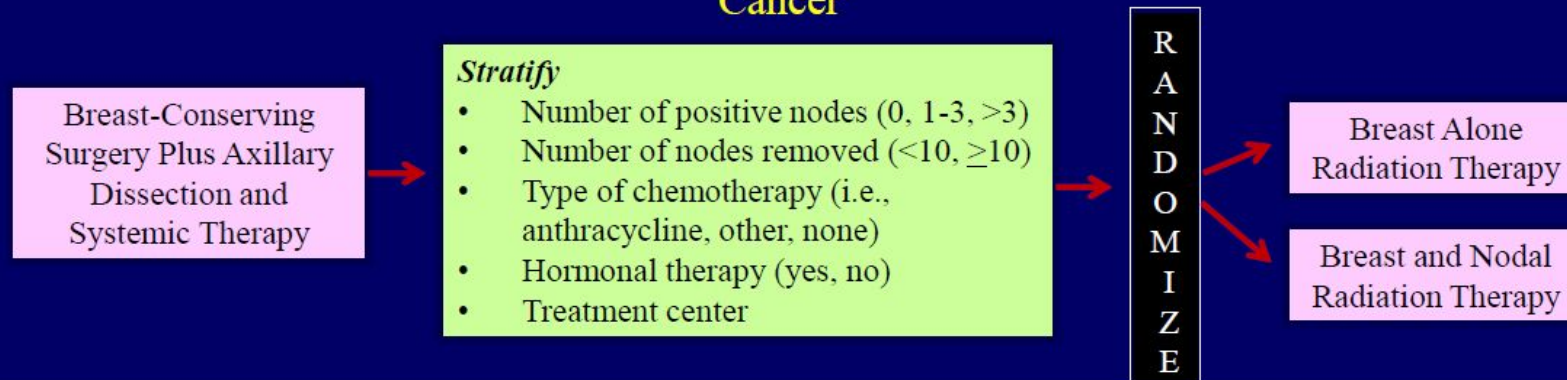




➤ La RT dopo mastectomia e dissezione ascellare riduce il rischio di recidive loco-regionali e la mortalità correlata al carcinoma mammario in presenza di pN + (sia ≥ 4 che = 1-3), anche nelle pazienti sottoposte alla terapia sistemica adiuvante

II trial NCIC-CTG MA.20

MA20 Study Schema: A Phase III Study of Regional Radiation Therapy in Early-Stage Breast Cancer



NCIC-CTG MA20 Eligibility Criteria

Inclusion Criteria

- Invasive, female breast cancer
- Breast conserving surgery plus Level I, II axillary dissection (or SLN only if node negative)
- Systemic therapy with chemotherapy, hormones, or both
- Moderate to high risk of regional recurrence on the basis of:
 - Involved axillary nodes
 - Or if node-negative, patients must have tumors ≥2.0 cm in diameter, have <10 nodes dissected, and have either grade 3 histology, estrogen receptor-negative disease, or the disease present in lymphovascular spaces in the breast

Olivetto et al. Clin Br Can 2003

II trial NCIC-CTG MA.20

1832 women: WBI 916 WBI + RNI 916
N- 10% N+ (1-3) 85% N+ (≥ 4) 5%
median FU: 62 months

mean age 53.3 years
CHT 91% HT 71%

5-Year Results

	WBI	WBI + RNI	p
Isolated LR DFS*	94.5%	96.8%	.02
Distant DFS	87.0%	92.4%	.002
DFS	84.0%	89.7%	.003
OS	90.7%	92.3%	.07

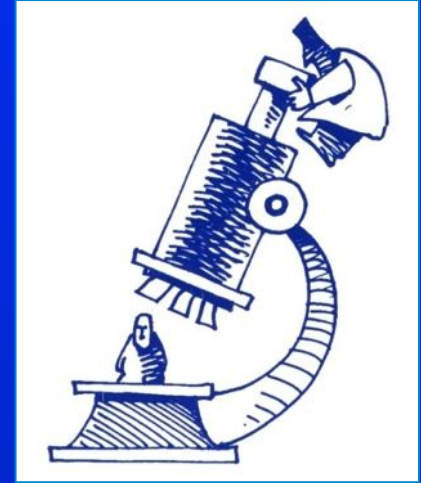
*identical no. IBTR's in each group

Whelan et al. ASCO 2011 LBA1003

II trial NCIC-CTG MA.20

	<u>Adverse Events</u>		
	WBI	WBI + RNI	p
Pneumonitis ≥ grade 2	0.2%	1.3%	.01
Lymphedema	4.1%	7.3%	.004

Whelan et al. ASCO 2011 LBA1003



...ed in presenza del linfonodo
sentinella positivo?

Valutazione bibliografica

- **Studi retrospettivi**
 - Piccoli numeri e varietà di criteri di selezione
- **Pochi studi prospettici**
 - Accrual non completati
 - Analisi statistiche sottodimensionate
- **Variazioni d'incidenza di micrometastasi**
 - Selezione di pazienti
 - Divisione fra pN0(i) e pN1(mic)
- **Significato prognostico controverso**
 - Trattamenti locali e sistemici poco noti
 - Considerazione diversa dei fattori prognostici
- **Differente durata del follow-up**
 - Prevalentemente breve (5-6 anni!!)

Valutazione bibliografica

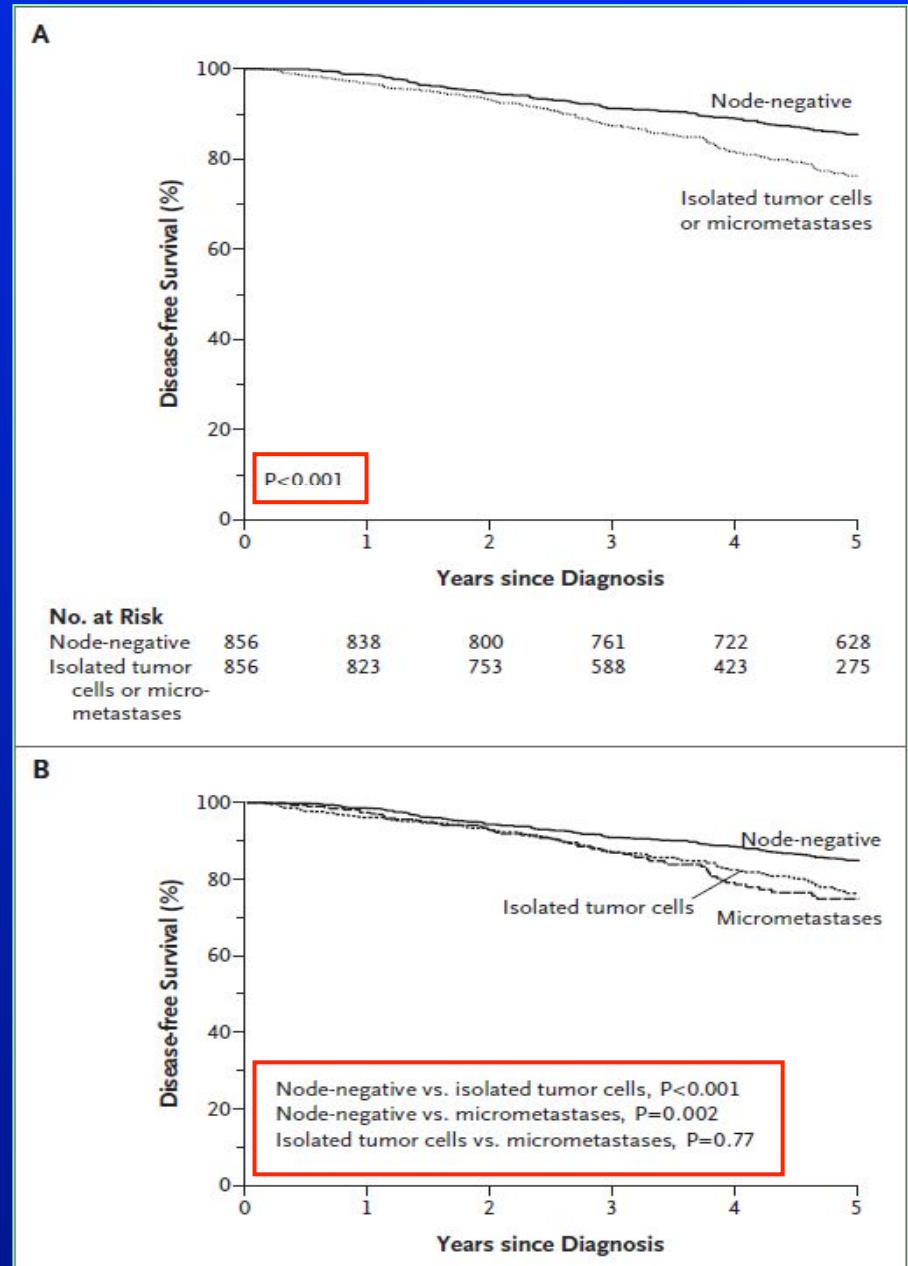
- In Letteratura sono state esaminate le seguenti situazioni:
 - Pazienti cN0 e LS+, sottoposte a DLA vs. nessun ulteriore trattamento a livello ascellare
 - Pazienti cN0 e LS+ sottoposte a DLA vs. RT delle stazioni linfonodali regionali

Studi relativi a pazienti cN0 e LS+, sottoposte a DLA vs. nessun ulteriore trattamento a livello ascellare

- Diversi studi non randomizzati, con casistiche comprese tra il 1993 ed il 2009:
 - MD Anderson (1993-2005)
 - MIRROR (1997-2005)
 - MSKCC (1997-2004)
 - National Cancer Data Base (1998-2005)
 - MSKCC (1997-2009)
 - MSKCC (1997-2009)
- Due importanti trials clinici:
 - ACOSOG Z0011 (1999-2004)
 - IBCSG 23-01 (2001-2010)

Lo studio MIRROR

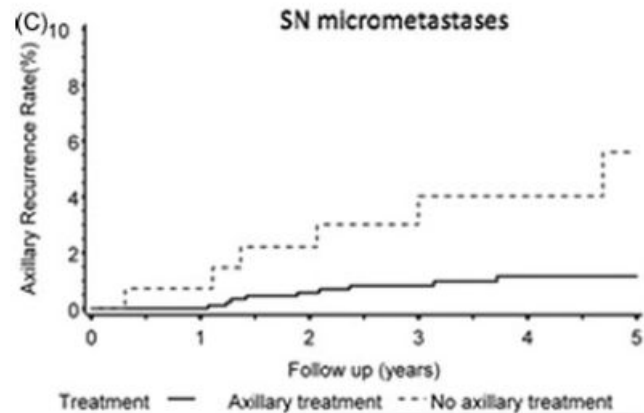
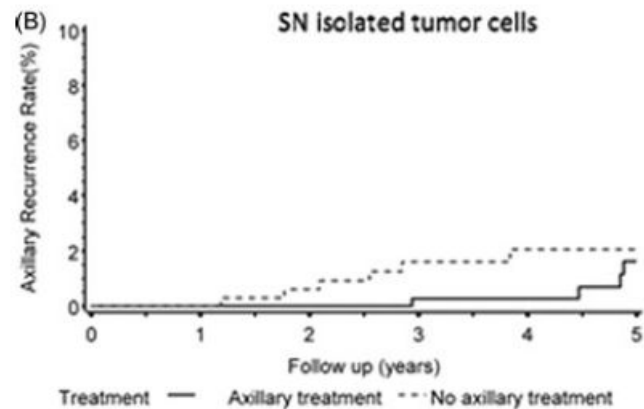
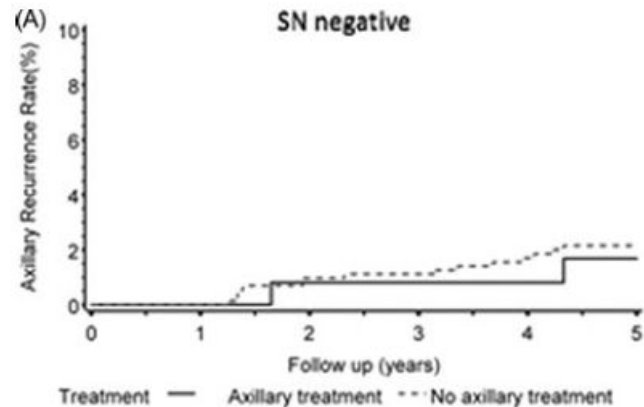
- 2707 pazienti (1997-2005):
 - 856 pN0 senza ter. sistemica
 - 856 pN0(i+) e pN1(mic) senza ter. sistemica
 - 995 pN0(i+) e pN1(mic) con ter. sistemica
- BCS 71%, seguita da WBI
- No ALND nel 34% delle pz. SN+
- FU mediano: 5.1 anni



de Boer M et al. NEJM 2009; 361:653-663

DFS nelle pz. senza ter. sistemica

Lo studio MIRROR



➤ Regional Recurrence Rate a 5 anni

- pN0:

- 2% senza ALND
- 1.6% con ALND (p: NS)

- pN0(i+):

- 2.0% senza ALND
- 0.9% con ALND (p: NS)

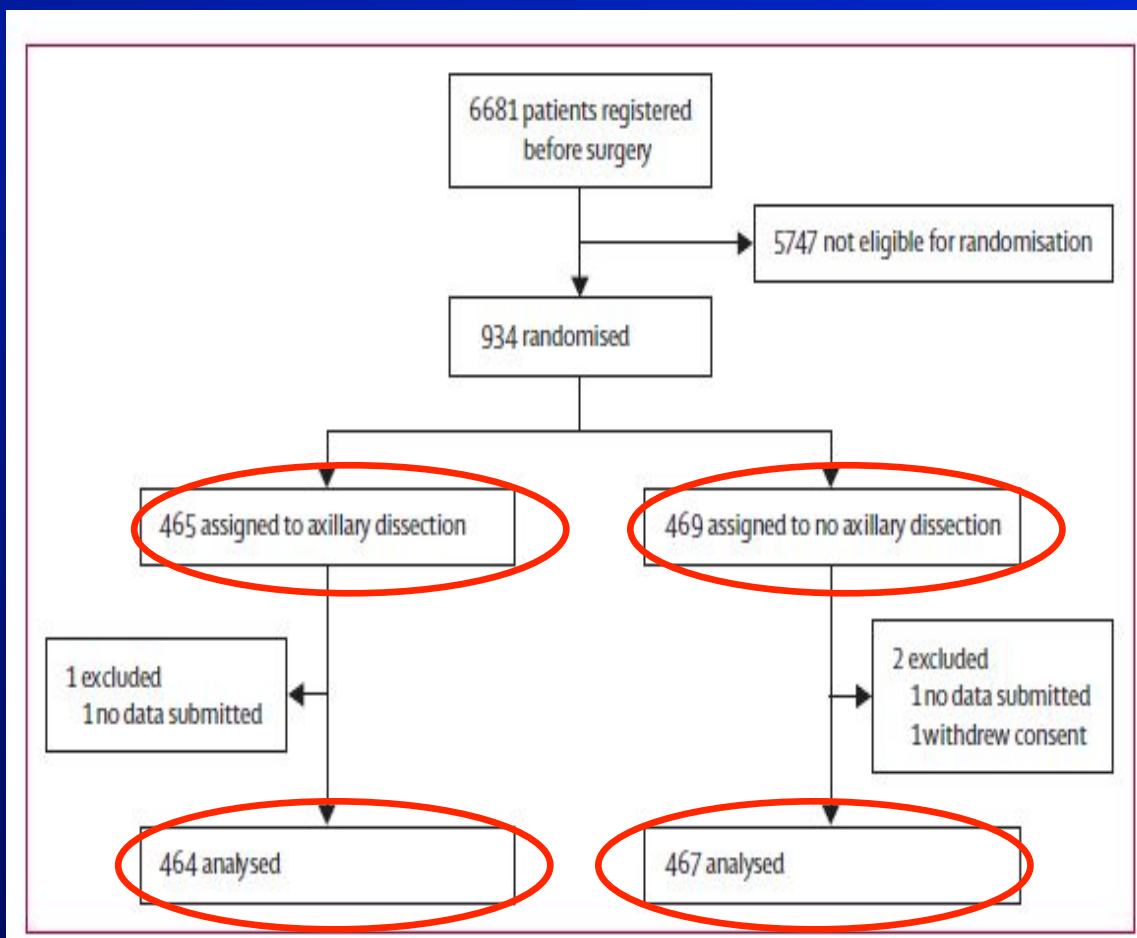
- pN1(mic):

- 5.6% senza ALND
- 1.0% con ALND (HR: 4.39)
- 0% con AxRT

Pepels MJ et al. Ann Surg 2012; 255: 116-121

II trial IBCSG 23-01

Galimberti V et al. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305



	Axillary dissection (n=464)	No axillary dissection (n=467)
Disease-free survival events*		
Total	69 (15%)	55 (12%)
Breast cancer events		
Local	10 (2%)	8 (2%)
Regional	1 (<1%)	5 (1%)
Distant	34 (7%)	25 (5%)
Contralateral breast	3 (<1%)	9 (2%)
Non-breast cancer events		
Second (non-breast) primary†	20 (4%)	6 (1%)
Death without cancer event	1 (<1%)	2 (<1%)
Deaths		
Total	19 (4%)	17 (4%)

*Includes all breast cancer events, all non-breast cancer events, and deaths with cause unknown. †Types (number) of second primaries in the group with axillary dissection were gastrointestinal (four), genitourinary (two), gynaecological (six), haematological (two), laryngeal (two), lung (one), and sarcoma (three). Types (number) in the group without axillary dissection were gastrointestinal (two), gynaecological (three), and melanoma (one).

Table 3: Disease-free survival events and deaths at 5.0 years median follow-up of intention-to-treat population

Caratteristiche delle pazienti, del tumore e della terapia

General characteristics

Age (years)		
Median (range)	53 (28–81)	54 (26–81)

Preoperative sentinel-node biopsy

No	287 (62%)	286 (61%)
Yes	177 (38%)	181 (39%)

Menopausal status

Pre	204 (44%)	207 (44%)
Post	260 (56%)	260 (56%)

Pathological tumour size

<2 cm	316 (68%)	322 (69%)
2–2.9 cm	106 (23%)	112 (24%)
≥3 cm	35 (8%)	28 (6%)
Unknown	7 (2%)	5 (1%)

Oestrogen receptor status

Negative	51 (11%)	40 (9%)
Positive	409 (88%)	425 (91%)
Unknown	4 (<1%)	2 (<1%)

Progesterone receptor status

Negative	108 (23%)	115 (25%)
Positive	352 (76%)	350 (75%)

Tumour grade

Grade I	118 (25%)	90 (19%)
Grade II	214 (46%)	241 (52%)
Grade III	129 (28%)	135 (29%)
Unknown	3 (<1%)	1 (<1%)


Local treatment*

Mastectomy	44 (9%)	42 (9%)
Breast-conserving surgery	420 (91%)	425 (91%)
Without radiotherapy	10/420 (2%)	12/425 (3%)
With radiotherapy	410/420 (98%)	413/425 (97%)
Intraoperative radiotherapy only	79/420 (19%)	80/425 (19%)
Postoperative radiotherapy only	293/420 (70%)	297/425 (70%)
Combination radiotherapy	36/420 (9%)	35/425 (8%)
Unspecified radiotherapy	2/420 (<1%)	1/425 (<1%)

Systemic therapy

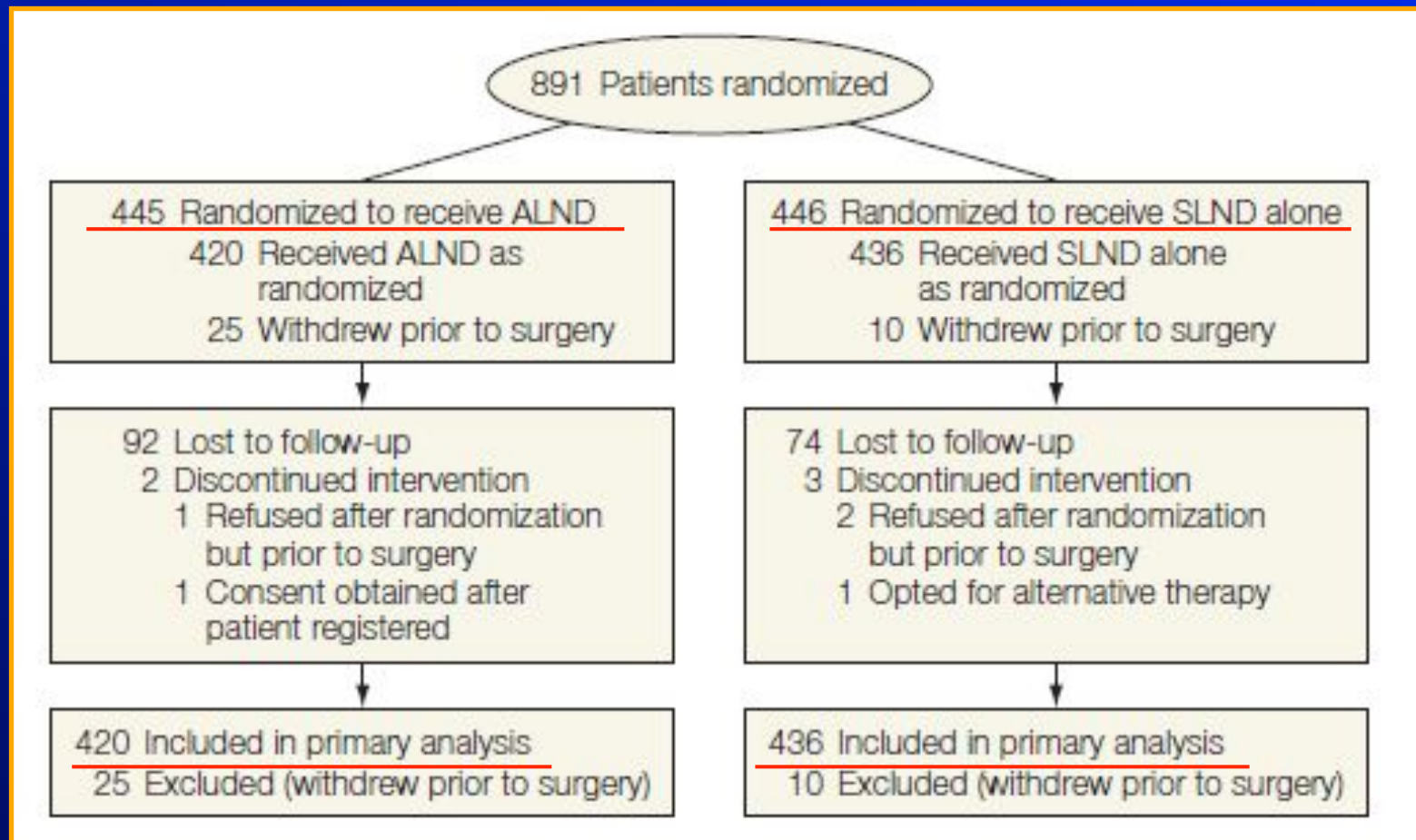
Any systemic therapy	441 (95%)	451 (97%)
Hormonal therapy only	292 (63%)	315 (67%)
Chemotherapy only	42 (9%)	33 (7%)
Combination therapy	107 (23%)	103 (22%)

Considerazioni sul trial IBCSG 23-01

- ✓ Prevalgono nello studio **pazienti con fattori prognostici favorevoli** e la maggior parte ha ricevuto la terapia sistemica adiuvante
- ✓ Il n. di pazienti sottoposte a **mastectomia (9%)** non è sufficiente per indurre un cambiamento sostanziale nella pratica clinica in tale gruppo
- ✓ **Il tasso di recidive ascellari** - seppure limitato - **risulta triplicato nelle pazienti che non hanno eseguito la RT (1.2% vs. 0.4%)**
- ✓ Non è riportata nello studio la differenza nella DFS nei due sottogruppi: $N \leq 1$ mm vs. $N = 1.1-2$ mm  potrebbe essere indicativa di quanto il "tumour burden" linfonodale sia in grado di influire sulla progressione di malattia

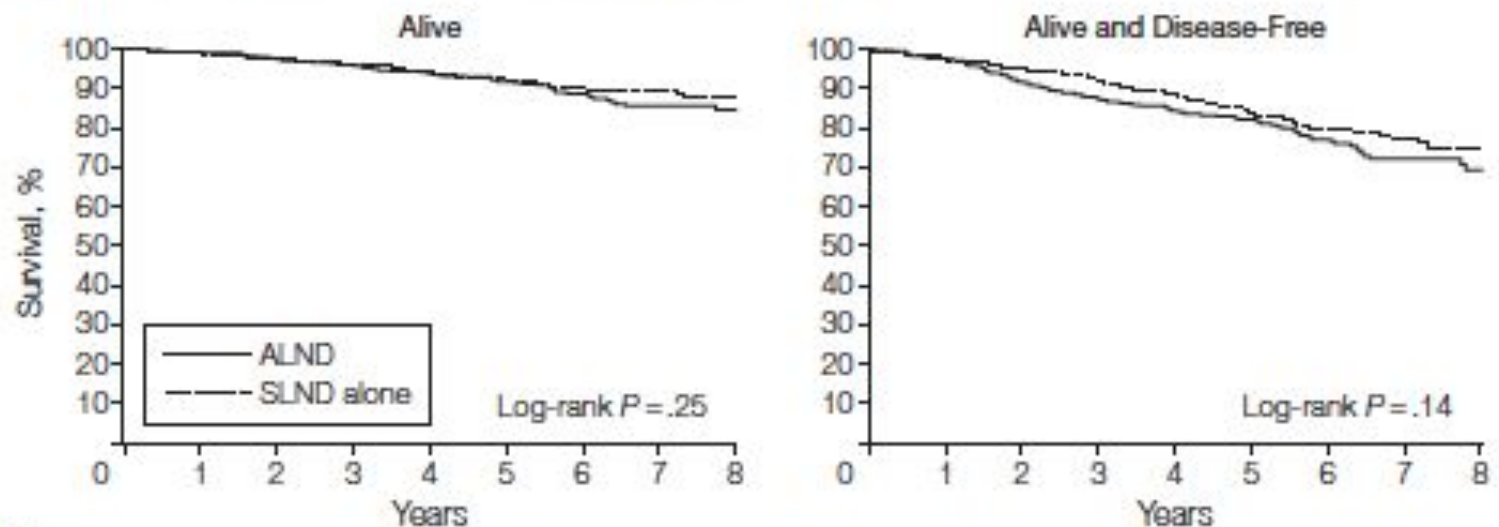
Il trial ACOSOG Z0011

Giuliano AE et al. JAMA 2011; 305: 569-575



Il trial ACOSOG Z0011

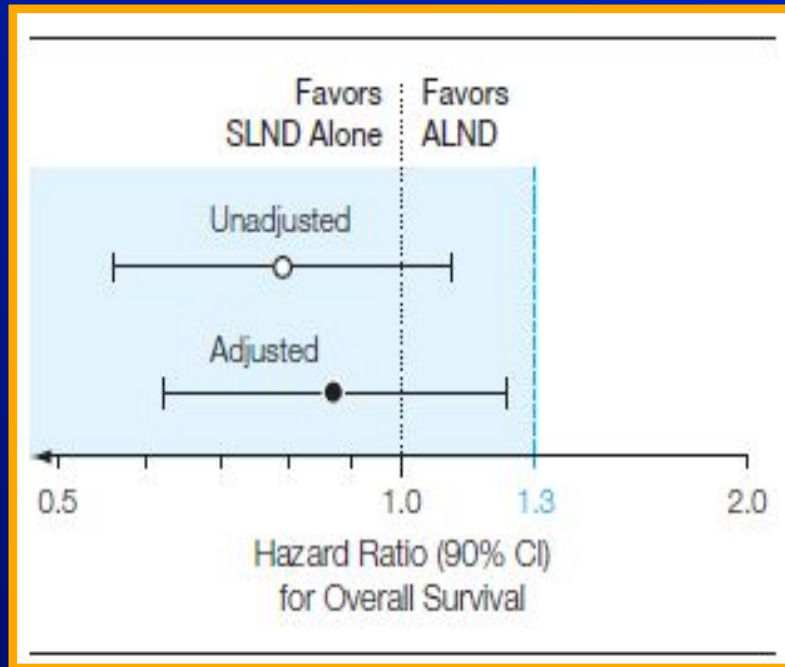
Giuliano AE et al. JAMA 2011; 305: 569-575



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ALND	420	408	398	391	378	313	223	141	74	420	369	335	310	286	226	152	83	37
SLND alone	436	421	411	403	387	326	226	142	74	436	395	363	337	307	231	147	81	36

ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection.

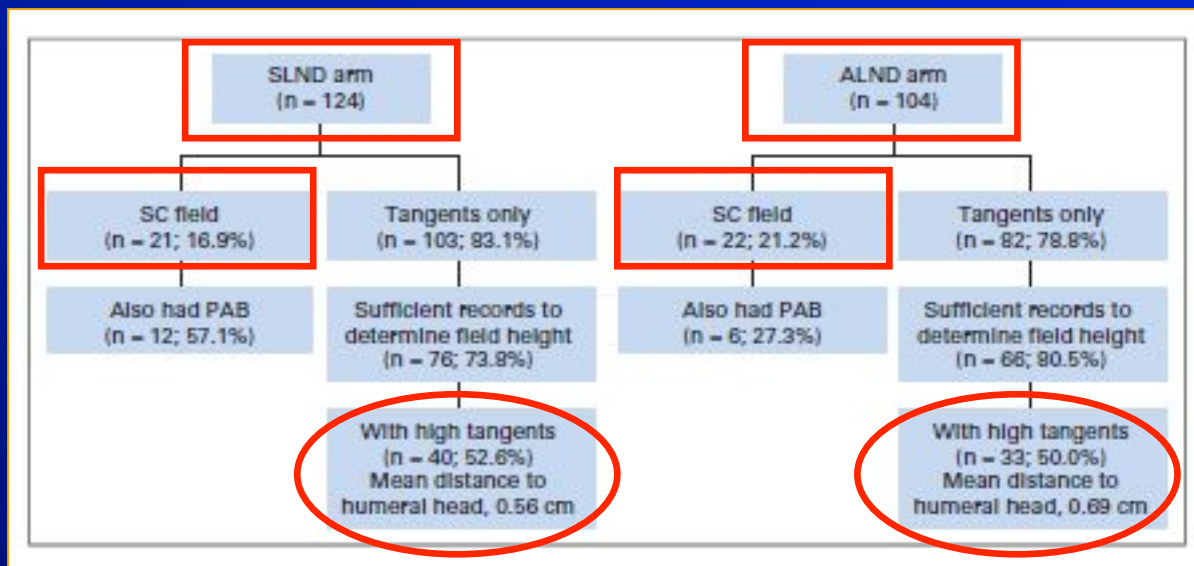
Commento al trial ACOSOG Z0011



- ✓ Target accrual non raggiunto: valutazione statistica da considerare con cautela
→ Trial chiuso in anticipo
- ✓ "Tumour burden" basso nelle pazienti arruolate:
 - soltanto il 27.3% nel gruppo ALND con altri N+
 - Percentuale di pazienti con N1(mic) elevata: 37.5% nel braccio ALND; 44.8% nel braccio SLN
- ✓ Trattamento almeno parziale dell'ascella → WBI con "high tangential fields"

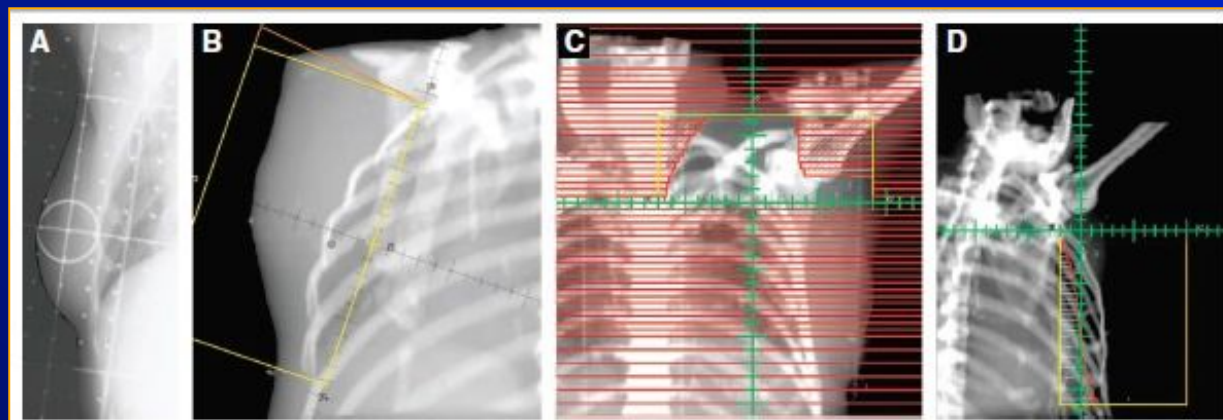
Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial

Jagsi R et al. JCO 2014 August 18



✓ Treatment arm was not associated with use of high-tangent fields

✓ Patients receiving nodal RT had a greater n. of N+ (p< 0.001)

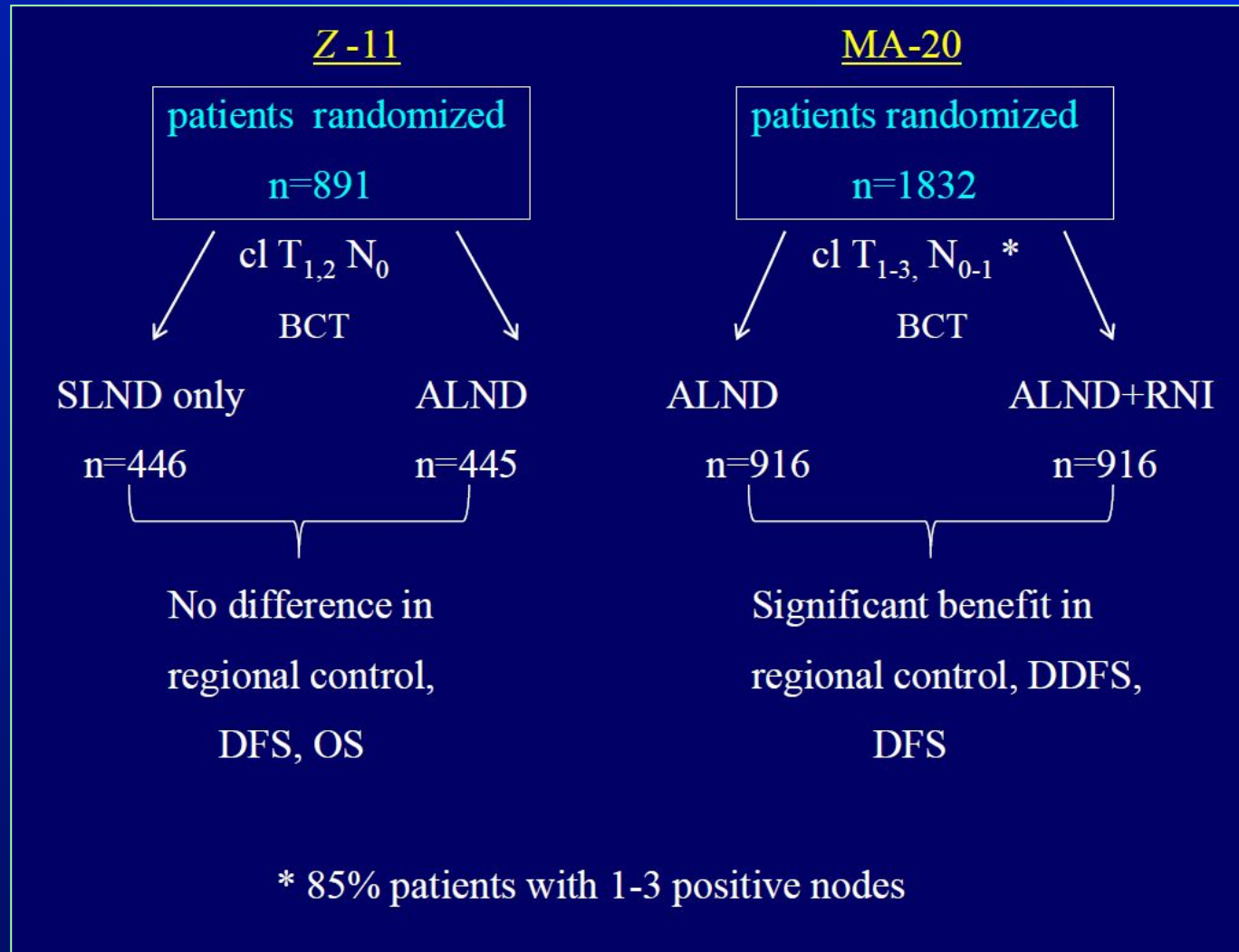




Il dubbio persiste:
ALND o SNB?

Confronto trial Z-0011 e MA-20

da Pierce LJ 10th International Congress on The Future of Breast Cancer 2011 San Diego USA



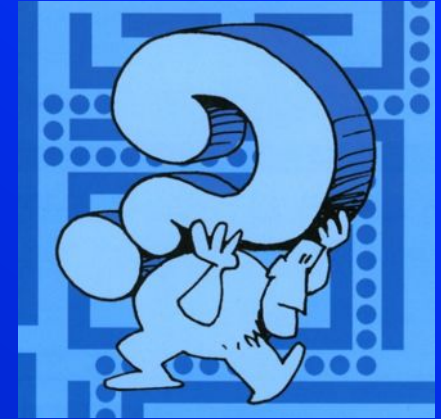
Confronto trial Z-0011 e MA-20

	<i>Z-11</i>	<i>MA. 20</i>
AGE median / mean(yrs)	55	53
TUMOR SIZE (%) T-2	32	47
ER (%) Negative	16.5	25
GRADE (%) 3	28	42
Sentinel node biopsy (%)	100	39
Median nodes removed	17	12

- Trials asking different but related questions regarding regional control and impact on BCSS
- Tumor burden appears to be greater in patients enrolled on MA-20 but populations appear to be overlapping to some degree
- QA of RT fields on MA-20. No QA in Z-11. **Do we really know how patients were treated?**

We need more information to better understand disparate results.

- MA-20: Outcome data by number positive nodes/involvement of micromets
- Z-11: Information regarding RT fields; outcomes by extent of nodal disease (beyond micromets); further follow-up since 83% had ER disease and late recurrences likely



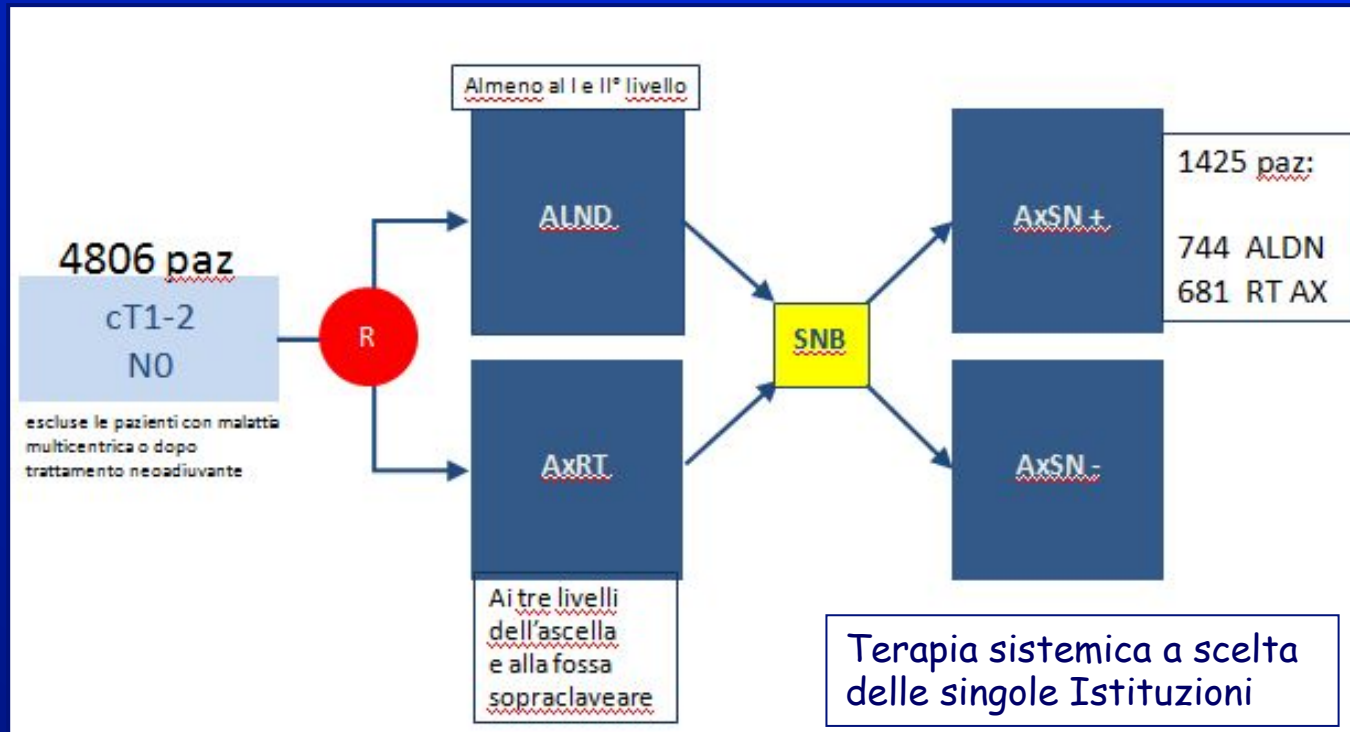
A questo punto si apre
l'interrogativo:

la RT su N può essere un' alternativa
alla chirurgia?

Studi relativi a pazienti cN0 e LS+ sottoposte a DLA vs. RT delle stazioni linfonodali regionali

- Soltanto pochi studi hanno confrontato direttamente la DLA alla RT delle stazioni linfonodali, in un periodo compreso tra il 1982 ed il 2010:
- **non randomizzati:**
 - Studio di Kamakura (1983-2002)
 - Studio di Deventer (1991-2000)
- **randomizzati:**
 - Trial dell'Istituto Curie (1982-1987)
 - Trial AMAROS dell'EORTC (2001-2010)

Trial EORTC 10981-22023 AMAROS (Febbr.2001 - Apr.2010)



Ipotesi : la RT a livello ascellare offre le stesse probabilità di controllo locale e sopravvivenza - con meno effetti collaterali - rispetto alla DLA

Obiettivo primario: dimostrare la «non-inferiorità» in termini di recidive ascellari (2% vs. <4%)

Obiettivi secondari : confrontare OS e DFS; linfedema, funzionalità della spalla e QoL

Trial AMAROS

	ALND	AxRT
Age, years	56 (48-64)	55 (48-63)
Menopausal status		
Premenopausal	38%	42%
Postmenopausal	60%	56%
Missing	2%	8%
Clinical tumour size		
Median mm	17(13-22)	18 (13-23)
0-2 cm	82%	78%
2-5 cm	18%	21%
Missing	0%	1%

	ALND	AxRT
Median n. SN removed	2 (1-3)	2 (1-3)
Size of mts. in SN		
Macrometastases	59%	62%
Micrometastases	29%	29%
ITC	12%	10%

82% trattate con chirurgia conservativa

90% trattate con terapia sistemica

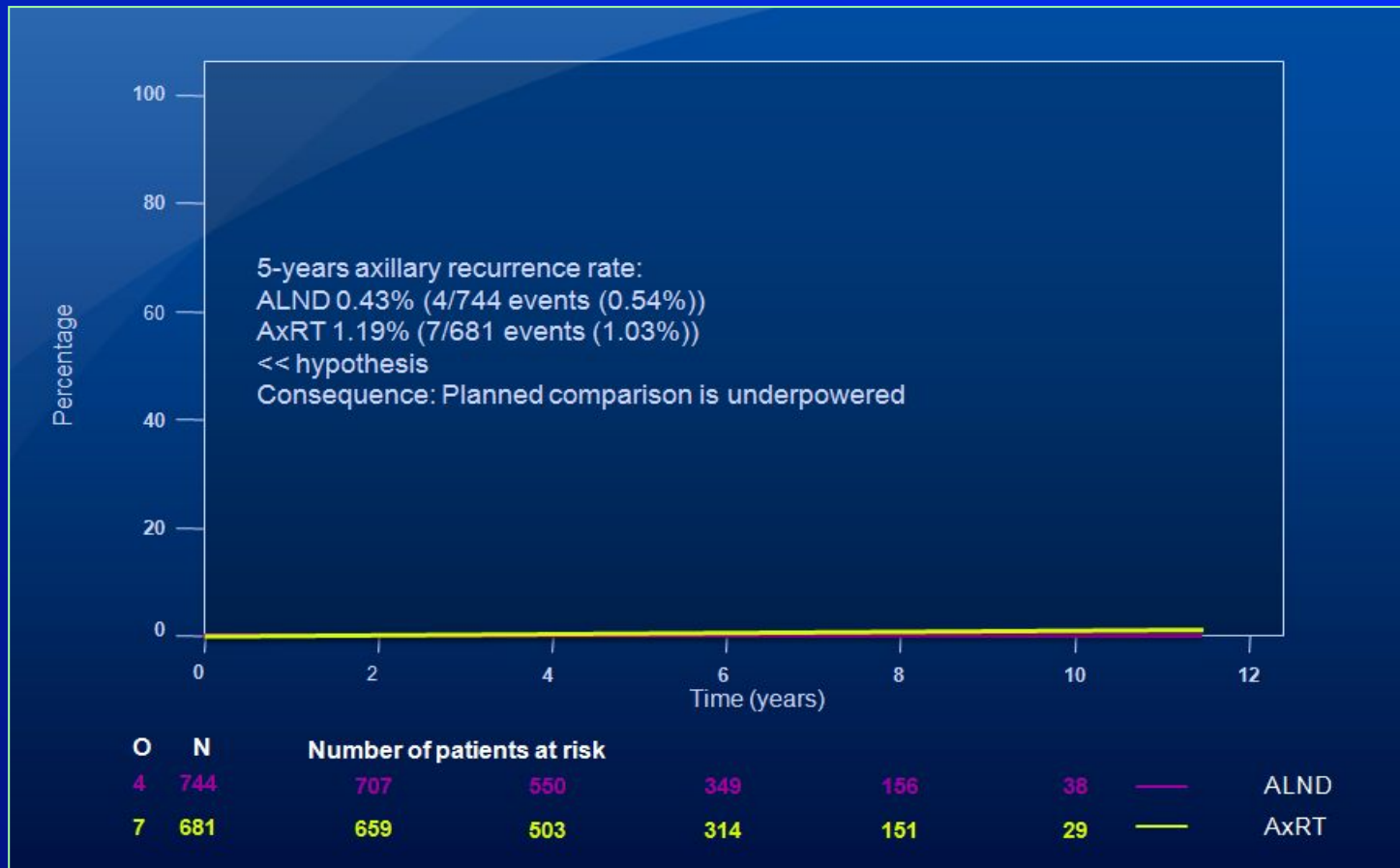
61% ha ricevuto CHT adiuvante

78% ha ricevuto OT adiuvante

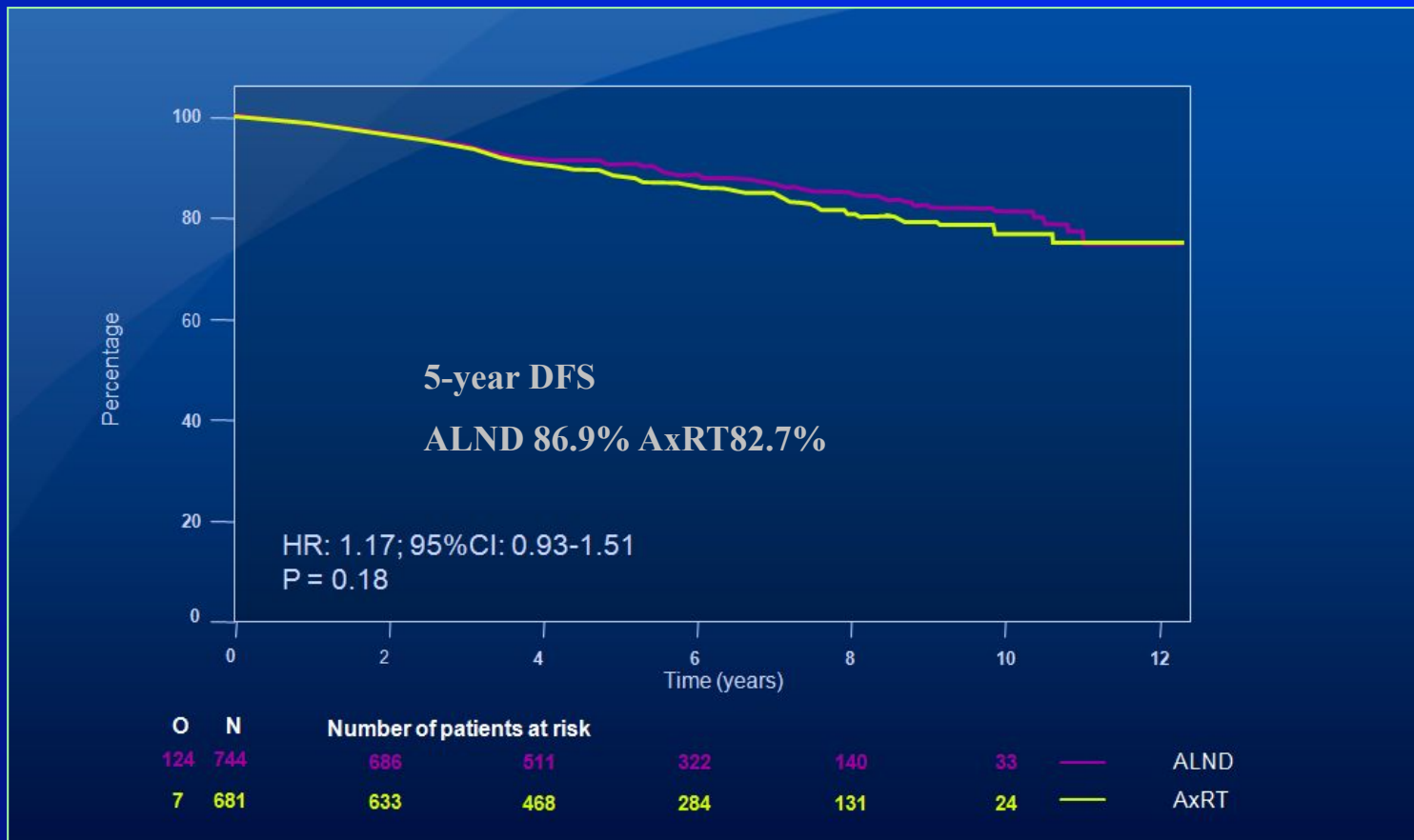
≈ 60% presentava macrometastasi

N. of positive additional nodes (ALND arm)

0	67%
1-3	25%
≥ 4	8%
Missing	< 1%

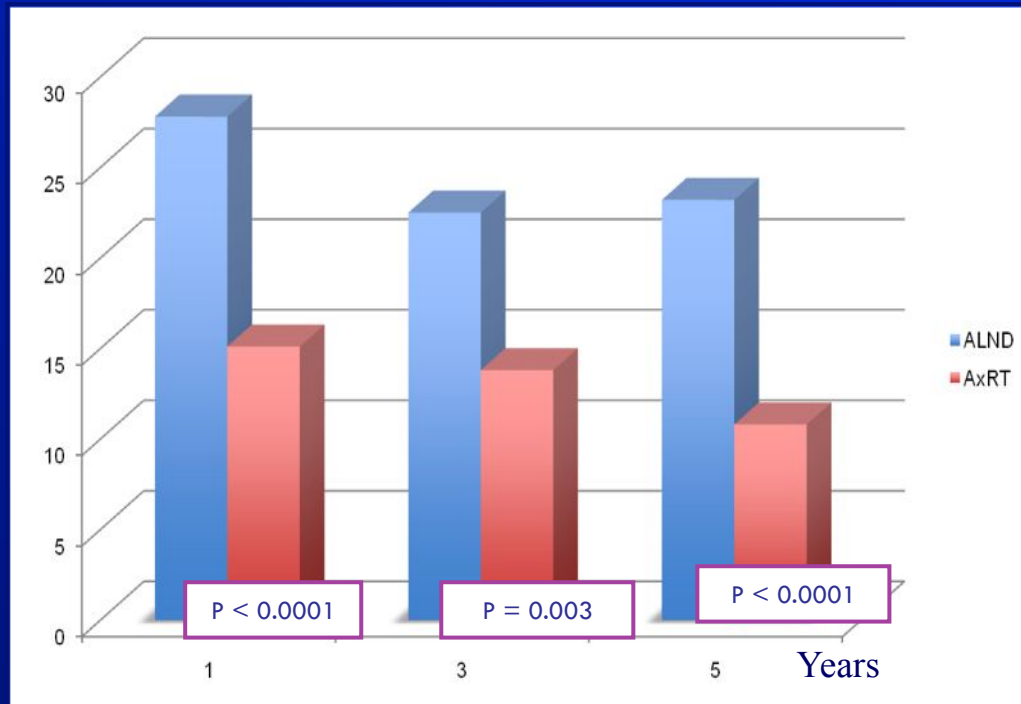


5-years axillary recurrence rate:
 ALND 0.43% (4/744 events - 0.54%)
 AxRT 1.19% (7/681 events - 1.03%)
 << hypothesis
 Consequence: Planned comparison is underpowered

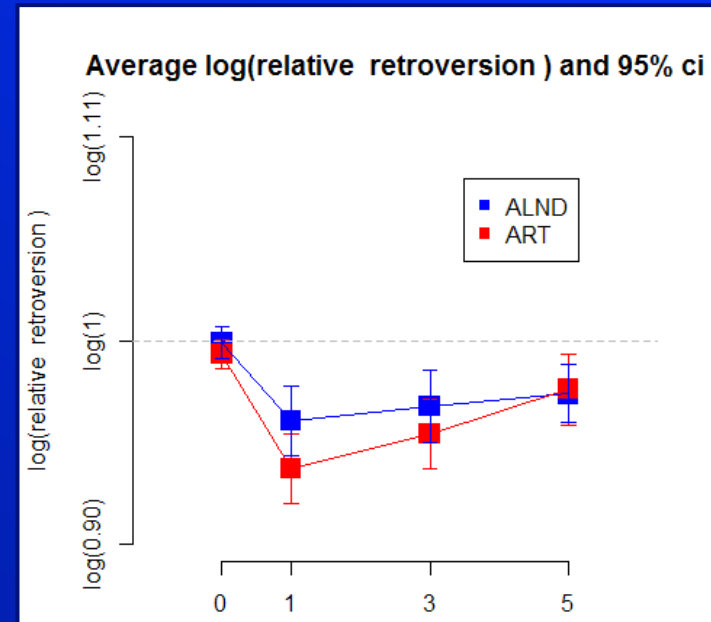


➤ Sia la dissezione ascellare sia la radioterapia ascellare offrono un ottimo livello di controllo loco-regionale della malattia in queste pazienti

Linfedema



Funzionalità della spalla



• Trend a favore dell'ADLN soltanto nel 1° anno

- QoL con il questionario EORTC-QLQ-C30 e QLQ-BR23 : non sono state rilevate differenze significative, anche se sussiste un **trend a sfavore della chirurgia per il linfedema** e un **trend a sfavore della mobilità della spalla per la RT**



Considerazioni finali

Fattori prognostici clinico-patologici

- ✓ N. di linfonodi ascellari positivi
- ✓ Dimensioni di T
- ✓ Grading tumorale
- ✓ Recettori ormonali
- ✓ Invasione linfovaskolare (LVI)
- ✓ Her-2/neu
- ✓ Ki-67
- ✓ Età alla diagnosi



Decisione sulla terapia adiuvante

Rischio di ulteriori metastasi linfonodali ascellari in presenza di SLN+

➤ **Il rischio è correlato:** alle dimensioni di T, all'invasione linfo-vascolare, alle dimensioni delle metastasi nel LS, al n. di LS positivi, all'estensione extranodale della neoplasia



➤ **Nel 38-67%** delle pazienti che hanno eseguito la DLA: **LS unico** linfonodo ascellare positivo

➤ **Rischio di coinvolgimento di altri linfonodi non-SN:**

- 10-12% nelle pazienti con ITC nel LS

- 15-20% nelle pazienti con micrometastasi nel LS

- 40-58% nelle pazienti con macrometastasi nel LS

Proposta per il trattamento loco-regionale

➤ **Carcinoma invasivo T1-T2 e cN0 sottoposto a chirurgia conservativa e biopsia LS:**

➤ **LS negativo o presenza di ITC:**
né DLA né RT delle stazioni linfonodali,
soltanto WBI con campi tangenti standard

➤ **LS con micrometastasi**
- né DLA né RT delle stazioni linfonodali, soltanto WBI
- in caso di donne giovani (< 50 anni) e con fattori di rischio (RE-; LVI; G3) si potrebbe ritenere opportuna almeno l'irradiazione del I livello ascellare ad es. con campi "high tangents"

➤ **LS con macrometastasi (1-2 LS positivi):**

- in pazienti a basso rischio (età \geq 50 anni; RE+; G1-2) né DLA né RT delle stazioni linfonodali, soltanto WBI
- in pazienti ad alto rischio DLA o preferibilmente RT delle stazioni linfonodali regionali (livelli I-II- III dell'ascella e SC +/- catena mammaria interna) + WBI

➤ **Carcinoma invasivo T1-T2 e cN0 sottoposto a mastectomia e biopsia LS:**

➤ **LS negativo o presenza di ITC:**

né DLA né RT complementare

➤ **LS con micro- o macrometastasi: DLA (prima opzione terapeutica)**

Volumi e dosi a livello ascellare

da Belkacemi Y et al. *Ann Oncol* 2013; 24: 2023-2028

Authors	n, Axillary level	ALND	Superior border	Axillary volume (cm ³)		Axillary doses (Gy)	
				I	II	I	II
Krasin et al. [11]	25	16	HTgF	50 (22-173)	23 (10-60)	32 (6-52)	26.5 (5-48)
Aristei et al. [13]	35	All	STgF	-	-	39 (3-47)	21 (1-39)
Orecchia et al. [19]	15		STgF	29 (14-58)	-	25	
Reznik et al. [10]	35		HTgF	85 (24-232)	17 (4-40)		
Ohashi et al. [16]	50		HTgF	48 (14.9-106.2)	8 (2.6-21.2)		
Alço et al. [14]	30		HTgF Variable ^a	62.46 (24-136)	11.97 (4-36)	39 (17-50)	27 (50-50)
Present study	109	ALND SLNB	STgF	15 (7-29)		20 (1-57)	4 (0-46)
			HTgF	64 (24-148)		33 (7-53)	11 (4-42)

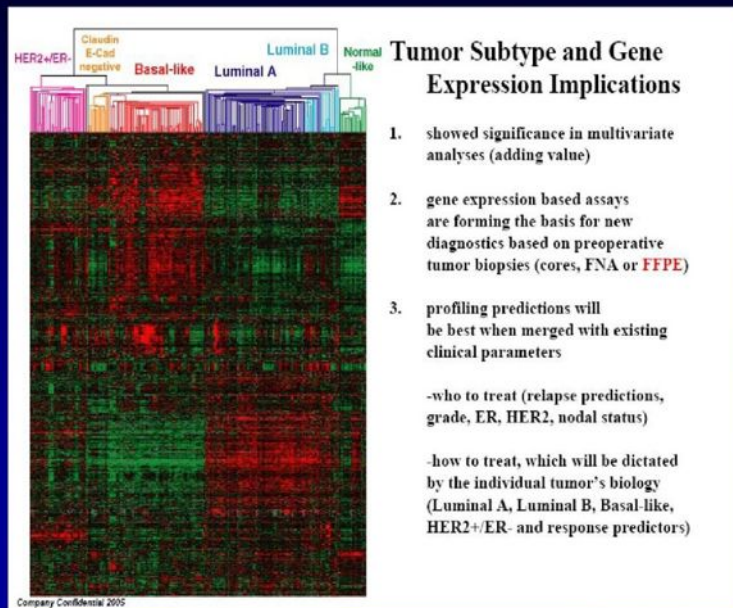
Dalla Letteratura emerge un' inadeguata copertura del I e II livello e dell' area corrispondente al LS (studio di Belkacemi)

Si rende indispensabile standardizzare la tecnica di irradiazione con "high-tangent fields" !

Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era

Oliveira M et al. Ann. Oncol 2013; 24: 1163-1170

Breast Cancer Subtype by gene expression



Courtesy of Perou 2005

- ✓ Il concetto dello stato linfonodale come fattore prognostico dovrebbe essere superato da un approccio integrato, anatomico e biologico
- ✓ Il trattamento dovrebbe essere personalizzato per ciascuna paziente, con l'impiego dei test di analisi del profilo genico, come ad es. il MammaPrint e l'Oncotype DX

Molecular Predictors of Locoregional Recurrence in Breast Cancer: Ready for Prime Time?

Haffty BG, Buchholz TA JCO 2010, Vol. 28, N. 10

Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse

K. David Voduc, Maggie C.U. Cheang, Scott Tyldesley, Karen Gelmon, Torsten O. Nielsen, and Hagen Kennecke

Table 1. Summary of Immunohistochemical Criteria for Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes

Criteria and Subtype	ER	PR	HER2	CK5/6	EGFR	KI-67
Criteria for positive result	> 1% of tumor nuclei	> 1% of tumor nuclei	HercepTest* 3+ or 2+ and FISH amplification ratio > 2.0	Any cytoplasmic or membranous staining	Any cytoplasmic or membranous staining	≥ 14% of tumor nuclei
Subtype						
Luminal A	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Negative
Luminal B	Either ER or PR positive		Negative	Any	Any	Positive
Luminal-HER2	Either ER or PR positive		Positive	Any	Any	Any
HER2 enriched	Negative	Negative	Positive	Any	Any	Any
Basal-like	Negative	Negative	Negative	CK5/6 or EGFR positive		Any
TNP-nonbasal	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative	Any

Association Between the 21-Gene Recurrence Score Assay and Risk of Locoregional Recurrence in Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20

Eleftherios P. Mamounas, Gong Tang, Bernard Fisher, Soonmyung Paik, Steven Shak, Joseph P. Costantino, Drew Watson, Charles E. Geyer Jr, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark