

**III ZOOM Journal Club
2013**

**NH Hotel Bologna
21 Febbraio 2014**

**Radioterapia loco-regionale nelle
pazienti sottoposte
a chemioterapia neoadiuvante**

Dr.ssa Carla De Luca Cardillo

SOD Radioterapia Oncologica

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Direttore Prof. L.Livi



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE**



**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

GENERALITA'

OBIETTIVI DELLA TERAPIA NEOADIUVANTE

NEOPLASIE MAMMARIE OPERABILI

consentire un intervento conservativo nei casi candidati a mastectomia

IN PAZIENTI GIOVANI ANCHE IN PAZIENTI CANDIDATE A CONSERVATIVA PER MOTIVI ESTETICI LEGATI ALLA CONFORMAZIONE ANATOMICA

NEOPLASIE LOCALMENTE AVANZATE

rendere radicalmente operabile una malattia localmente avanzata non suscettibile di intervento chirurgico quale primo trattamento

MONITORARE IN VIVO LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

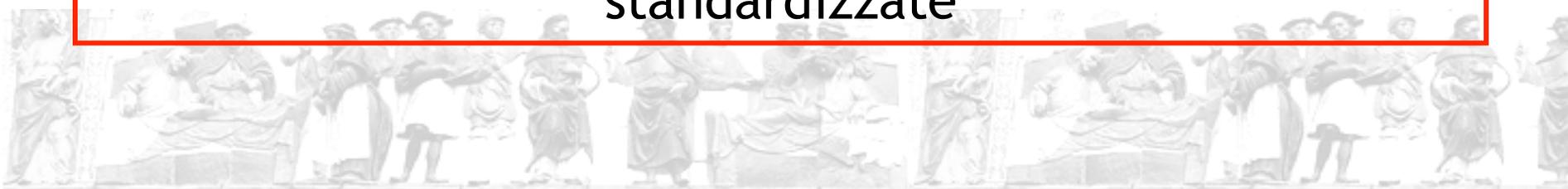


La radioterapia ha un ruolo importante nel trattamento multidisciplinare delle neoplasie mammarie

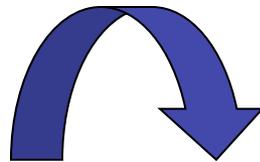
La meta-analisi pubblicata nel 2005 dall' EBCTCG ha mostrato **una riduzione delle recidive locali a 5 anni dal 26% al 7%** riduzione della mortalità cancro correlata a 15 anni dal 36% al 31%

L'EBCTCG 2011 update conferma una **riduzione delle recidive locali a 10 anni dal 35% al 19%**

Le indicazioni a radioterapia dopo chirurgia upfront sia conservativa che radicale sono definite da linee guida standardizzate



Nelle donne con neoplasia sottoposte a chemioterapia neoadiuvante il ruolo della radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia e sui drenaggi linfatici dopo chirurgia conservativa è meno ben definito



Le linee guida stabilite per il setting adiuvante
NON POSSONO ESSERE TRASFERITE DIRETTAMENTE
al setting neoadiuvante

**NON CI SONO TRIALS CLINICI PROSPETTICI, RANDOMIZZATI O
META-ANALISI SUL RUOLO DELLA RT
DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE**

Original Article

Predictors of Locoregional Outcome in Patients Receiving Neoadjuvant Therapy and Postmastectomy Radiation

Jean L. Wright, MD¹; Cristiane Takita, MD¹; Isildinha M. Reis, PhD^{2,3}; Wei Zhao, MD, MS³; Kunal Saigal, MD¹; Aaron Wolfson, MD¹; Arnold Markoe, MD¹; Mecker Moller, MD⁴; and Judith Hurley, MD⁵

Cancer January 1, 2013

Analisi retrospettiva di 464 pts trattate con chemioterapia neoadiuvante, mastectomia e PMRT dal gennaio 1999 al dicembre 2009 al Jackson Memorial Hospital e all'University of Miami's Sylvester Comprehensive Cancer Centre



Tutte le pts sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, intervento di mastectomia e linfectomia ascellare e a successiva radioterapia sulla parete toracica +/- radioterapia sulle stazioni linfonodali sovraclaveari

OBIETTIVO DELLO STUDIO

individuare eventuali fattori predittivi di maggior rischio di LRR dopo NAT e PMRT

valutare se l'omissione del campo sulle sovraclaveari fosse associato a un maggior rischio di LRR



RISULTATI

PFS complessiva a 4 anni 76,5%

OS complessiva a 4 anni 86,3%

La percentuale complessiva della recidiva locoregionale (LRR) a 4 anni è 5,8%

pN 1-3 vs N>4 6,3% vs 10,4%

stadio II vs III 2,6% vs 7,2%

pT <2cm vs >2cm 3,9% vs 8,7%

non-triple negative vs triple negative status 2,6% vs 12,8%

MAGGIOR RISCHIO DI LRR
pN> 4 stadio III e triple negative status

Table 4. Failure Events

Event	No. of Patients	%
All patients	464	100
LRR		
No	439	94.6
Yes	25	5.4
Type of LRR		
CW only	16 (SCV omitted in 3)	3.4
SCV only	3 (SCV omitted in 1)	0.6
AX only	2	0.4
AX and SCV	1	0.2
CW and AX and SCV	2	0.4
CW and AX	1	0.2
Distant failure		
No	377	81.2
Yes	87 (SCV omitted in 10)	18.8
First failure		
Alive NED	355	76.5
Isolated LRR	12	2.6
Simultaneous LRF & distant	13	2.8
Distant only	68	14.7
Death	16	3.4
Progression		
No	355	76.5
Yes	109	23.5
Vital status		
Alive	396	85.3
Dead	68	14.7

Abbreviations: AX, axilla, CW, chest wall, LRF, locoregional failure, LRR, locoregional recurrence, NED, no evidence of disease, SCV, supraclavicular field.

RISULTATI

Variable	HR (95% CI)	P ^a
LRR with or without DM		
Univariate model		
RT to CW only vs RT to CW + SCV	0.89 (0.31-2.58)	.833
Multivariate model		
RT to CW only vs RT to CW + SCV	3.39 (1.17-9.82)	.024
pN + vs pN0: No pCR vs pCR in axilla	10.23 (3.19-32.78)	< .0001
TN vs other	8.50 (3.48-20.79)	< .0001
Stage III vs II	2.56 (0.81-8.07)	.108
T4d vs other	1.41 (0.56-3.55)	.460

UTILI STUDI PROSPETTICI PER CONVALIDARE QUESTI DATI

Multivariate model		
RT to CW only vs RT to CW + SCV	0.69 (0.31-1.54)	.360
No pCR vs pCR in breast and axilla	5.15 (1.59-16.66)	.006
TN vs other	1.15 (0.66- 2.01)	.620
Stage III vs II	1.87 (0.96-3.67)	.067
T4d vs other	1.35 (0.74-2.47)	.320

L'omissione della RT e della radioterapia sovraclaveare ha un impatto negativo sulla LRR in pts pN+, triple negative stadio III

Original Study

Risk Factors for Locoregional Failure in Patients With Inflammatory Breast Cancer Treated With Trimodality Therapy

Kunal Saigal,¹ Judith Hurley,² Cristiane Takita,¹ Isildinha M. Reis,^{3,4}
Wei Zhao,⁴ Steven E. Rodgers,⁵ Jean L. Wright¹

Clinical Breast Cancer, Vol. 13, No. 5, 335-43 © 2013

Analisi retrospettiva di 463 pts trattate con chemioterapia neoadiuvante, mastectomia e PMRT dal gennaio 1999 al dicembre 2009 al Jackson Memorial Hospital e all'University of Miami's Sylvester Comprehensive Cancer Centre



**100% delle pazienti sono state sottoposte a NAT
100% a successiva mastectomia e il 98% a linfectomia ascellare
100% a PMRT su parete toracica, 82,5% a RT su SCV ,6% a RT su ascella**

OBIETTIVO DELLO STUDIO

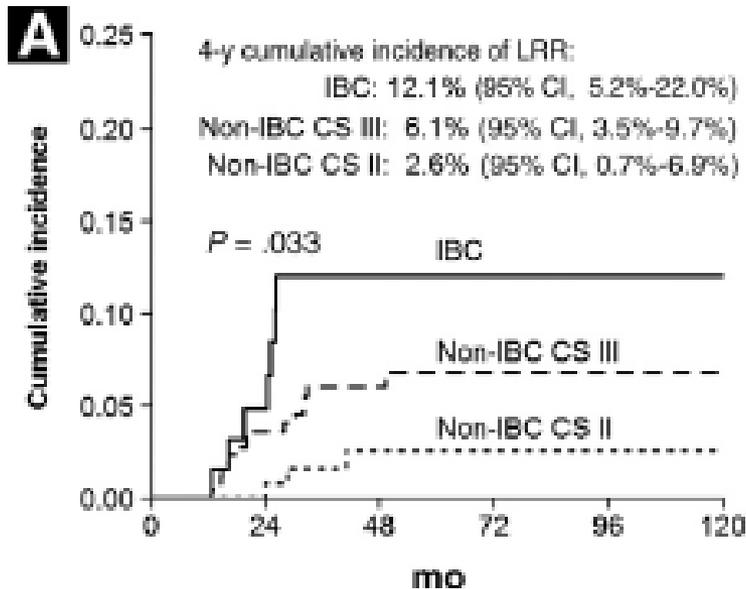
CONFRONTO

**66 (14,2%) pts con carcinoma infiammatorio della mammella (IBC)
vs 397 pts con neoplasia mammaria localmente avanzata non-IBC
(56,4% stadio III e 29,4% stadio II)**

**per identificare le pts a maggior rischio
di recidiva locoregionale**

RISULTATI

LRR



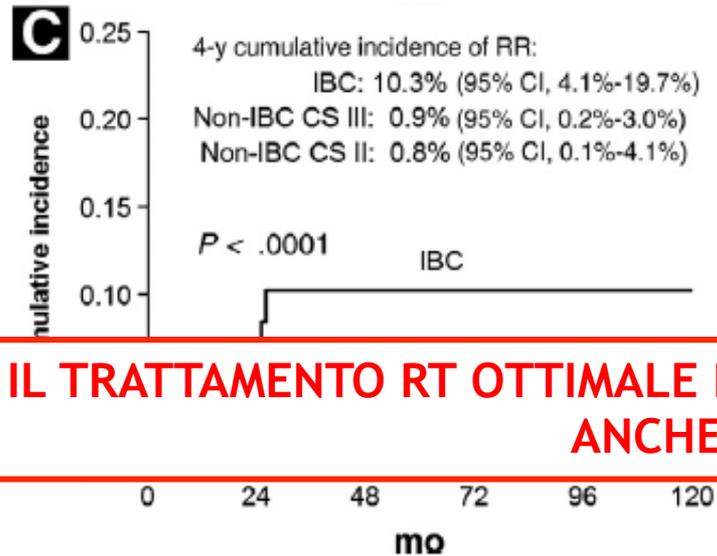
LRR a 4 anni 5,8%
IBC 12,1%
vs non-IBC stadio III 6,1%
vs non-IBC stadio II 2,6%

L'analisi multivariata mostra che
triple-negative vs no triple negative status
no pCR vs pCR in ascella
associati a maggior rischio di LRR

IBC non è un fattore predittivo di LRR (HR 1.34 P=.540)

RISULTATI

RR



RR a 4 anni 2,2% 9 eventi
di cui
3 SVC 3 ascella
3 sincrone SVC e/o ascella

= 6

IL TRATTAMENTO RT OTTIMALE DI QUESTE PTS DOVREBBE INCLUDERE ANCHE L'ASCELLA?

6/9 eventi in IBC vs no-IBC
di cui 1/6 SVC 5/6 in ascella
IBC MAGGIOR RISCHIO DI RR VS NO-IBC

TUTTE LE RECIDIVE IN ASCELLA IN PTS CHE NON AVEVANO FATTO RT SU ASCELLA

Clinical Investigation

The Role of Postmastectomy Radiation Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Clinical Stage II-III Breast Cancer Patients With pN0: A Multicenter, Retrospective Study (KROG 12-05)

Su Jung Shim, MD,* Won Park, MD, PhD,[†] Seung Jae Huh, MD, PhD,[†]
Doo Ho Choi, MD, PhD,[†] Kyung Hwan Shin, MD, PhD,[‡] Nam Kwon Lee, MD, PhD,^{‡,§}
Chang-Ok Suh, MD, PhD,^{||} Ki Chang Keum, MD, PhD,^{||} Yong Bae Kim, MD, PhD,^{||}
Seung Do Ahn, MD, PhD,[¶] Su Ssan Kim, MD, PhD,[¶] Sung W. Ha, MD, PhD,[#]
Eui Kyu Chie, MD, PhD,[#] Kyubo Kim, MD, PhD,[#] Hyun Soo Shin, MD, PhD,^{**}
Jin Hee Kim, MD, PhD,^{††} and Hyung-Sik Lee, MD, PhD^{‡‡}

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. ■, No. ■, pp. 1–8, 2013

Analisi retrospettiva di 151 pts stadio clinico II-III trattate dal gennaio 1998 a dicembre 2009 per valutare gli effetti della PMRT su DFS, LRRFS e OS



CRITERI DI SELEZIONE

151 pts dal 1998 al 2009 sono state sottoposte a NAT
mastectomia, linfectomia ascellare nel 93,4%

105/151 sono state sottoposte a PMRT

Follow-up medio 5 anni

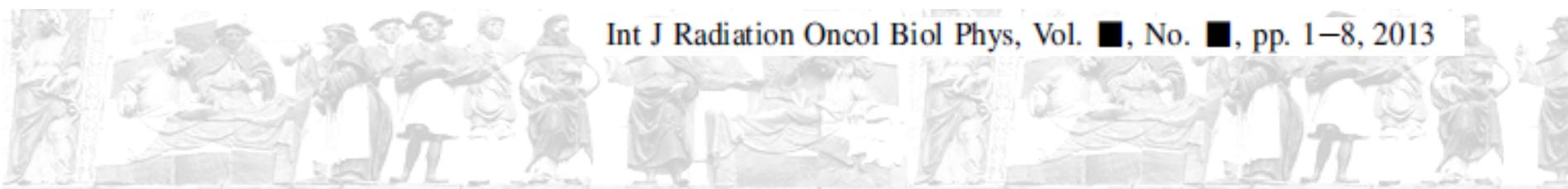


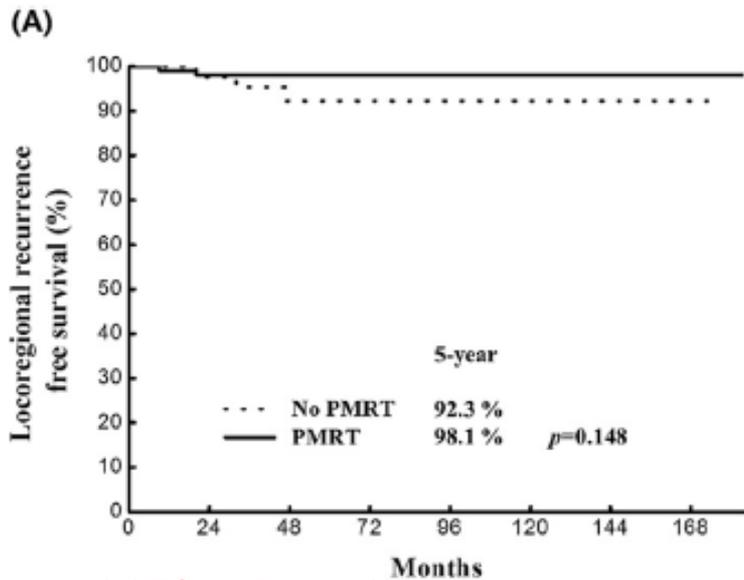
Table 2 Patterns of failure

Recurrences	No PMRT (n = 46)	PMRT (n = 105)
Locoregional	3* (6.5%) ^(%)	2† (1.9%) ^(%)
Chest wall	1	1
Supraclavicular LN	2	1
Axillary LN	1	1
Internal mammary LN		1
Distant metastasis	4 (8.6%)	10 (9.5%)

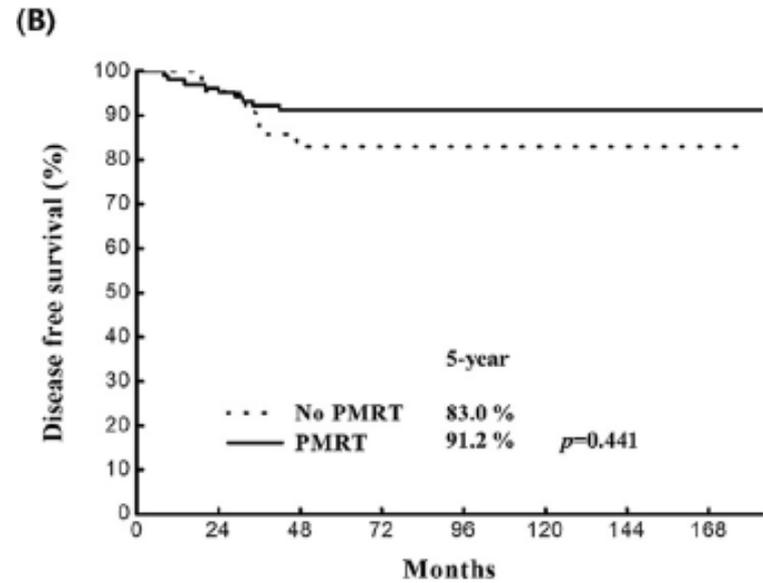
La percentuale complessiva a 5 anni

delle LRR è 3,3% (5paz/151)
di cui 2 nel gruppo PMRT e 3 in quello non-PMRT

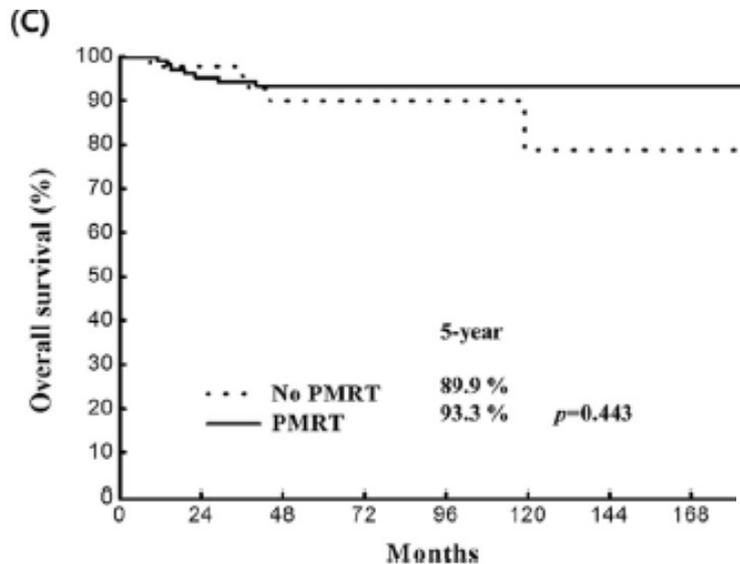
delle metastasi a distanza a 5 anni è 9,3% (14/151)
di cui 10 nel gruppo PMRT e 4 in quello non-PMRT



LRRFS a 5 anni
98% PMRT vs 92% non-PMRT



DFS a 5 anni
91,2%PMRT vs 83% nonPMRT



OS a 5 anni
93,3%PMRT vs 89,9%nonPMRT

Table 5 Multivariate analysis of LRRFS, DFS, and OS (Cox model)

Variables	LRRFS			DFS			OS		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age group < 40 vs >40	0.149	0.230-0.959	.045	0.353	0.135-0.928	.035	0.935	0.246-3.550	.992
Clinical T Stage 1-2 vs 3-4	1.754	0.269-11.418	.557	1.059	0.371-3.019	.915	0.527	0.157-1.768	.299
Clinical N Stage N0 vs N1-N2				1.148	0.291-4.526	.844			
ypT stage 0-is vs 1 vs 2-4	2.294	0.594-8.858	.228	2.223	1.074-4.604	.031	1.775	0.770-4.092	.178
RT No PMRT vs PMRT	0.198	0.290-1.340	.097	0.647	0.236-1.772	.397	0.789	0.231-2.697	.705

L'analisi multivariata mostra che i fattori che influenzano maggiormente la LRRFS e la DFS sono età e dimensioni del T dopo intervento

**PMRT vs no PMRT nelle pazienti stadio II-III pN0
nessuna differenza in DFS, LRRFS o OS**

Exp Oncol 2013
35, 4, 267–271

OExperimental
NCOLOGY

ROLE OF POSTMASTECTOMY RADIATION THERAPY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

S. Akyurek¹, G. Yavas^{2,}*

¹Department of Radiation Oncology, Ankara University, Ankara 06590, Turkey

²Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Selcuk University, Konya 42075, Turkey

Experimental Oncology 35, 267–271, 2013 (December)

Discussione critica degli studi pubblicati sull'argomento



Il ruolo della PMRT in LABC pts dopo NAT è stato oggetto di diverse pubblicazioni, ma sono studi di singoli centri o analisi retrospettive

Marzo 2007

al simposio organizzato dal National Cancer Institute (NCI) tutte le figure professionali coinvolte nel trattamento del carcinoma mammario concordarono di

suggerire la PMRT
alle pazienti con malattia allo stadio III

e

a quelle che presentavano linfonodi ascellari istologicamente positivi dopo chemioterapia neoadiuvante



Studio dell'MD Anderson Cancer Centre (updated nel 2005)

542 pts trattate con chemioterapia neoadiuvante ,
mastectomia +/- PMRT

PMRT riduce il rischio di LRF dal 22% all' 11%

Fattori clinici di rischio di LRF

stadio prima e dopo la chemioterapia, dimensioni del T,
positività di 4 o più linfonodi alla chirurgia , linfonodi
sopraclaveari omolaterali, risposta alla chemioterapia, non uso
del tamoxifene

Fattori patologici predittivi di rischio di LRF

**PMRT migliora il controllo locale di malattia e la sopravvivenza
nelle pts con T3 stadio III-IV N + >4**

coinvolgimento del capezzolo recettori ormonali negativi

CONCLUSIONI

Pochi dati per stabilire a quali pts proporre PMRT dopo chemioterapia neoadiuvante

Dati insufficienti per stabilire il ruolo dell'irradiazione delle stazioni linfonodali in pts pN0 dopo chemioterapia neoadiuvante

PMRT migliora il controllo locale di malattia e la sopravvivenza nelle pts con T3 stadio III-IV N + >4



Published Ahead of Print on December 30, 2013 as 10.1200/JCO.2013.51.3523
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.51.3523>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

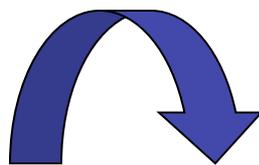
Reducing Local Therapy in Patients Responding to Preoperative Systemic Therapy: Are We Outsmarting Ourselves?

Lawrence B. Marks, *University of North Carolina, Chapel Hill, NC*
Leonard R. Prosnitz, *Duke University Medical Center, Durham, NC*

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2013.53.4974



Crescente interesse per l'uso di NAT nelle pts con malattia localmente avanzata



ALLE P

I dati in letteratura

LIMITATI

E

CONTRADDITORI

LA NAT

IN CASI SELEZIONATI IN BASE A FATTORI DI RISCHIO ?



NSABP B-27 e NSABP B-18

3.088 pts sottoposte a NAT, mastectomia (senza RT) o chirurgia conservativa con RT su corpo mammario ma no su N
L'assenza di recidive locali nelle 32 pts sottoposte a mastectomia con risposta completa su T e N
autorizzerebbe a omettere l' RT in caso di ottima risposta alla NAT

CAUTELA NELL' OMETTERE PMRT NELLE PTS CON BUONA RISPOSTA ALLA TERAPIA SISTEMICA

trattate con PMRT/PLRT e terapia sistemica

L'analisi del **Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b6c (DBCG)** randomized trials ha mostrato che l' utilizzo dell' RT su parete toracica e stazioni linfonodali determina riduzione delle recidive locoregionali con miglioramento dell'OS



Locoregional Radiotherapy in Patients With Breast Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy: A Paradigm for Treatment Individualization

Julia White, *The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH*
Eleftherios Mamounas, *MD Anderson Cancer Center Orlando, Orlando, FL*

See accompanying article doi: 10.1200/JCO.2013.51.3523

Nel setting neoadiuvante non ci sono chiare linee guida, ma anzi opinioni contrastanti nel definire i fattori prognostici utili per definire le pts candidabili a PMRT



L'uso crescente nella pratica clinica della NAT ha portato a grossi dibattiti in ambito multidisciplinare riguardo l'uso ottimale della radioterapia locoregionale

Alcuni autori sostengono che dovrebbe essere la positività linfonodale pre-chemioterapia a guidare nella scelta di eseguire o meno PMRT

(Marks and Prosnitz, JCO 2013)

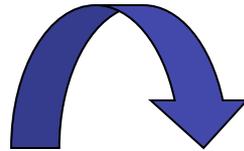
Altri sostengono che a guidare la scelta di eseguire o meno PMRT deve essere lo stato linfonodale post-chemioterapia sostenendo che nelle pts yN0 la PMRT non apporta benefici significativi

(Fowble BL et al, IntJradiatOncolBiolPhys 2012)



NSABP B-18 e NSABP B-27

le pts con cN+ → yN0 avevano una percentuale di recidiva locoregionale più basso vs cN+ → yN+



NSABP B51/RTOG 1304 phase III clinical trial
POTRA' RISPONDERE A TUTTI QUESTI INTERROGATIVI

McGuire et al

(IntJradiatOncolBiolPhys 2007)

74/104 pts con stadio III e risposta patologica completa dopo NAT

LRR a 10 anni 7,3% RT vs 33,3% no-RT



ADVANCES IN ONCOLOGY

Current Developments in the Management of Solid Tumor Malignancies

Section Editor: Clifford A. Hudis, MD

Predicting Locoregional Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer



Terry P. Mamounas, MD, MPH, FACS
Professor of Surgery
Northeastern Ohio Universities College of Medicine
Medical Director
Comprehensive Breast Program
MD Anderson Cancer Center
Orlando, Florida

Intervista a uno degli autori dell'analisi dei trials NSABP B-18 e B27
pubblicata nel 2012 su JCO

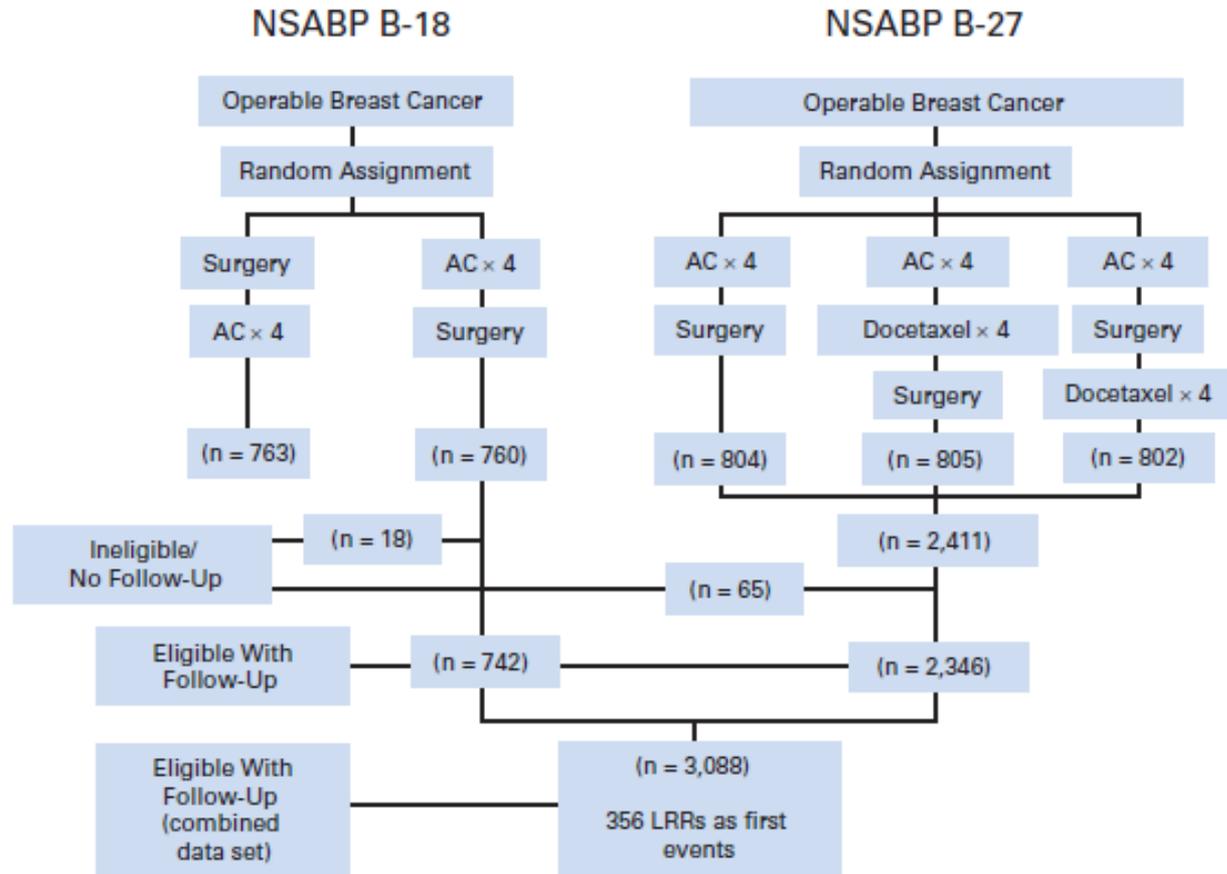
Quali sono le conoscenze attuali riguardo ai fattori di rischio di recidiva locoregionale dopo NAT?

I fattori predittivi di rischio di recidiva locoregionale dopo NAT sono simili a quelli dopo chirurgia upfront (età, dimensioni del T, numero di linfonodi positivi, triple-negative, HER2+) a questi si deve aggiungere la

risposta alla chemioterapia

L'indicazione alla radioterapia dopo NAT è ancora troppo spesso utilizzata a discrezione del clinico non essendoci chiare linee guida a proposito

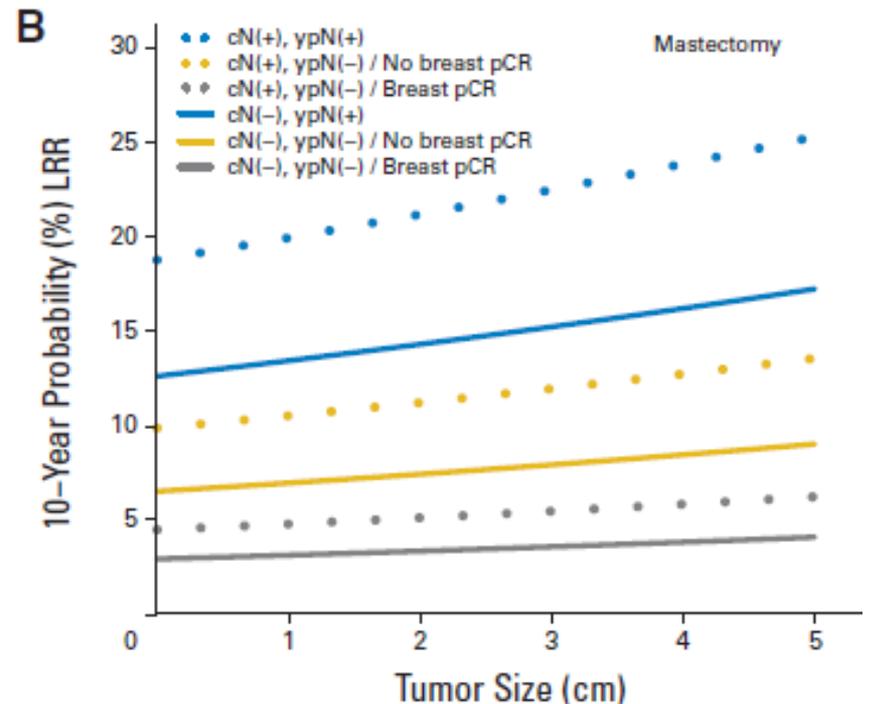
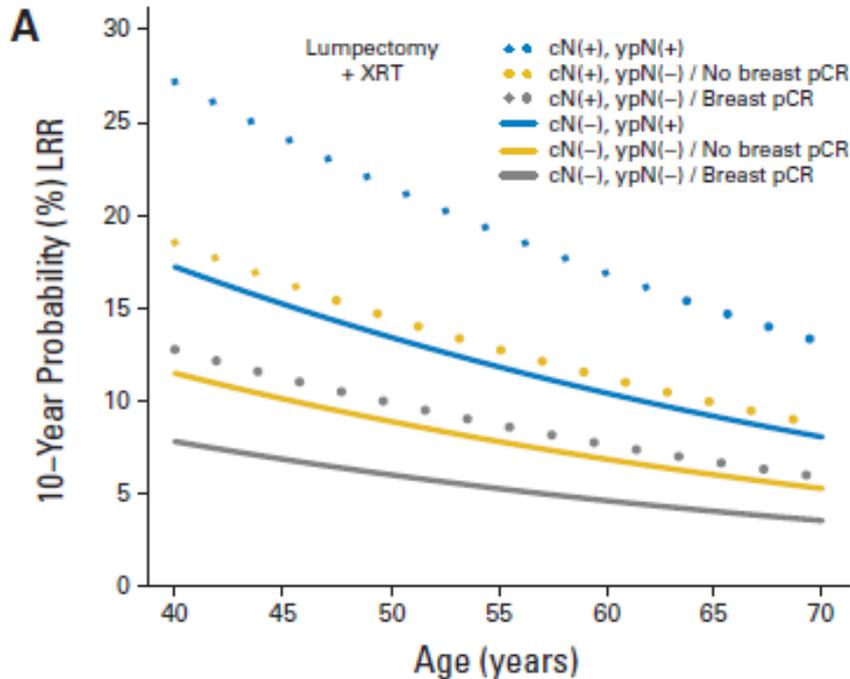




dopo NAT e chirurgia

RT solo in caso di chirurgia conservativa ed esclusivamente sulla mammella

**OBIETTIVO DELLO STUDIO ESAMINARE
TASSO DI LRR E FATTORI DI RISCHIO**



**ELABORAZIONE DI UN NOMOGRAMMA
PER STIMARE RISCHIO di LRR e quindi PROPORRE RT**

L'analisi dei fattori di rischio
età , stato linfonodale prima e dopo chemioterapia,
risposta alla chemioterapia a livello di T e N



Prima che questo nomogramma venga utilizzato
nella pratica clinica
è necessario
che sia confermato tramite studi clinici randomizzati

Una risposta a tale proposito potrà venire

NSABP B-51 / RTOG 1304 trials



NSABP B-51/RTOG-1304

For Women with Node-Positive, HER2-Positive or HER2-Negative Breast Cancer Before Neoadjuvant Chemotherapy

NSABP B-51/RTOG-1304 Available Through the CTSU

A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chestwall and Regional Nodal XRT and Post-Lumpectomy Regional Nodal XRT in Patients with Positive Axillary Nodes Before Neoadjuvant Chemotherapy Who Convert to Pathologically Negative Axillary Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy

Patient Population

See Section 5.0 for Complete Eligibility Details

- Patients must have pathologic confirmation of axillary nodal involvement at presentation (before neoadjuvant therapy) based on a positive FNA (demonstrating malignant cells) or positive core needle biopsy (demonstrating invasive adenocarcinoma). Patients may not have had documentation of axillary nodal positivity by sentinel node biopsy (before neoadjuvant therapy).
- Patient must have clinically T1-3, N1 breast cancer at the time of diagnosis (before neoadjuvant therapy).
- Hormone receptor status must be performed on the primary breast tumor before neoadjuvant chemotherapy.
- HER2 status must be performed on the primary breast tumor before neoadjuvant chemotherapy. Patients who have a primary tumor that is either HER2-positive or HER2-negative are eligible.
- Patient must have completed a minimum of 12 weeks of standard neoadjuvant chemotherapy consisting of an anthracycline and/or taxane-based regimen.
- For patients who receive adjuvant chemotherapy after surgery a maximum of 12 weeks of intended chemotherapy may be administered but must be completed before randomization.
- Patients with HER2-positive tumors must have received neoadjuvant trastuzumab or other anti-HER2 therapy (either with all or with a portion of the neoadjuvant chemotherapy regimen), unless medically contraindicated.
- At the time of definitive surgery, all removed axillary nodes must be histologically free from cancer.

Number of Participants: 1636

Treatment Plan

See Sections 9.0 and 10.0 for Complete Treatment Details

Patients will be randomized to one of the following:

Arm 1 (with no regional nodal irradiation):

Group 1A (post-lumpectomy):

- Radiation therapy-Whole breast XRT + boost
- Systemic therapy as appropriate (e.g., hormonal therapy, anti-HER2 therapy)

Group 1B (post-mastectomy):

- Systemic therapy as appropriate (e.g., hormonal therapy, anti-HER2 therapy)

Arm 2 (with regional nodal irradiation):

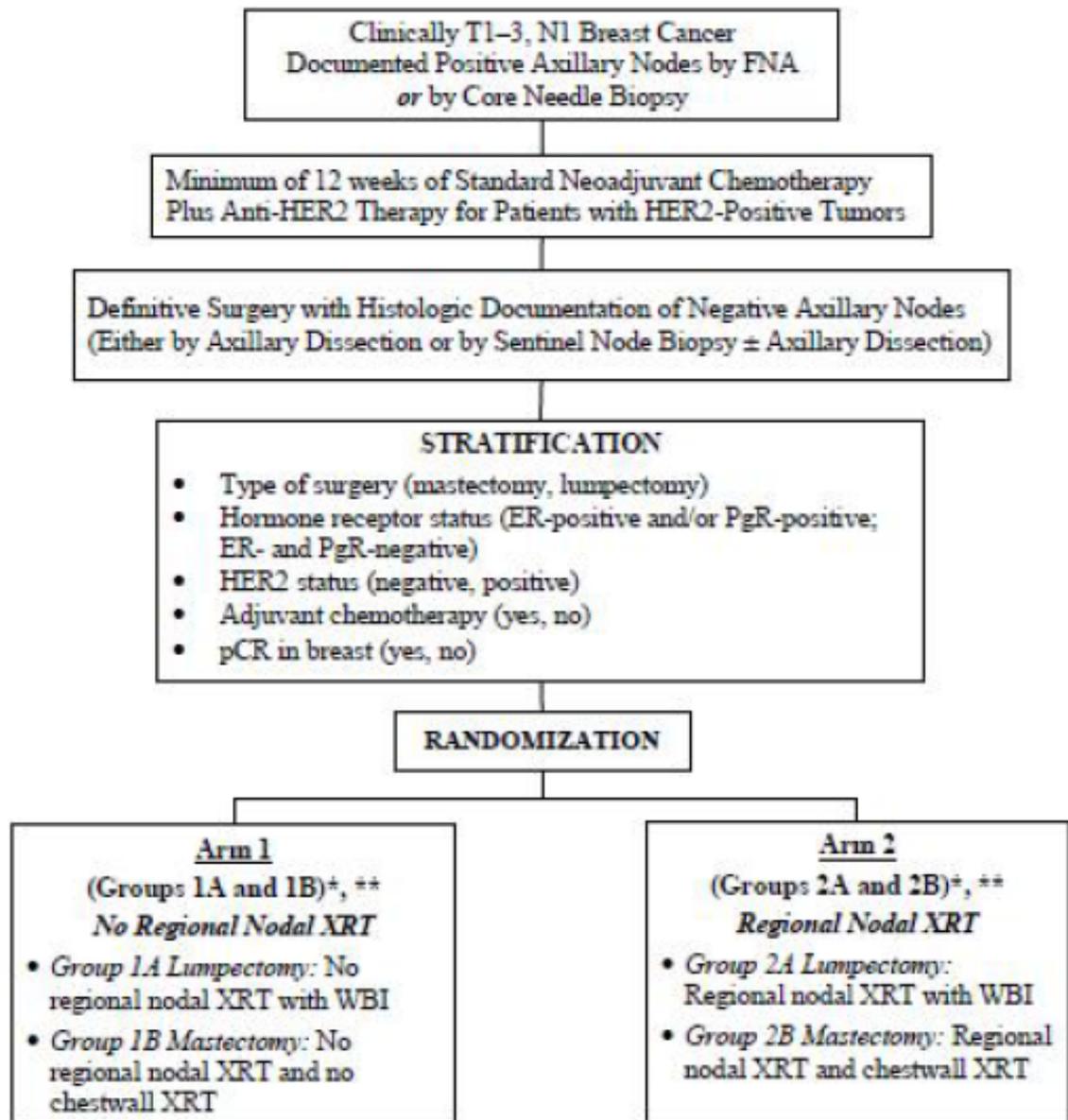
Group 2A (post-lumpectomy):

- Radiation therapy-Whole breast XRT + boost + regional nodal XRT
- Systemic therapy as appropriate (e.g., hormonal therapy, anti-HER2 therapy)

Group 2B (post-mastectomy):

- Radiation therapy-Chest wall XRT + regional nodal XRT
- Systemic therapy as appropriate (e.g., hormonal therapy, anti-HER2 therapy)





CONCLUSIONI

Meno dati disponibili per individuare quali pts trattare con PMRT dopo NAT rispetto al setting adiuvante

Dati insufficienti per stabilire il ruolo dell'irradiazione

delle stazioni linfonodali in pts con linfonodi negativi dopo NAT

Tutti gli autori sono più o meno concordi nell'affermare l'indicazione al trattamento radiante nelle pts con linfonodi positivi dopo NAT

pazienti inizialmente stadio III



CONCLUSIONI

Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che le risposte potranno venire solo da trials clinici randomizzati come

NSABP B-51/RTOG 1304 trials





***GRAZIE PER L'
ATTENZIONE***

GRAZIE DELL'ATTENZIONE



PISTOIA. OSPEDALE SAN JACOPO.

