

Allegato 4 : La chirurgia ascellare dopo chemioterapia neoadiuvante (NACT) nel carcinoma della mammella

A cura di :

Riccardo Roagna

Ada Ala

Paola Bagnasacco

Maria Grazia Baù

Alessio Garetto

Raffaele Seghesio

Silvia Actis

Carola Minella

Anno di pubblicazione 2022

Pazienti cN0 alla diagnosi candidate a NACT

Biopsia del linfonodo sentinella (BLNS) **prima** del trattamento sistemico neoadiuvante:

- pN0 no dissezione ascellare dopo NACT
- pN+ dissezione ascellare dopo NACT.

Limiti:

- necessità di intervenire due volte chirurgicamente → ritardo nell'inizio del trattamento chemioterapico
- perdita del possibile beneficio di evitare la dissezione ascellare se risposta patologica completa (pCR) linfonodale alla NACT.

Studi su BLNS tasso di identificazione >90% e un tasso di falsi negativi <10% accettati come oncologicamente safe.

Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study

Thorsten Kuehn, Ingo Bauerfeind, Tanja Fehm, Barbara Flöge, Maik Hausschild, Gisela Helms, Annette Lebeau, Cornelia Liedtke, Gunter von Minckwitz, Valentina Nekhudaeva, Sabine Schmatloch, Peter Schrenk, Annette Staehler, Michael Untch

Lancet Oncol 2013; 14: 609-18

Studio SENTINA: nuova BLNS su pazienti già sottoposte a BLNS prima della NACT

→ tasso di identificazione del linfonodo sentinella (LS) basso (60,8%), → soluzione non proponibile

Pazienti cN0 alla diagnosi candidate a NACT

Metanalisi del 2019 su 23 studi che includevano pazienti cN0 prima della NACT e su 13 studi che includevano pazienti cN1 alla diagnosi poi divenuti ycN0 dopo NACT

- Tutte le pazienti sottoposte a BLNS post NACT e successivamente a dissezione ascellare.
- Nei pazienti cN0 alla diagnosi, tasso di identificazione 94%, falsi negativi 7% (range 0-22% → diminuisce all'aumentare dei linfonodi asportati)

→ la BLNS dopo NACT in questo gruppo è fattibile con un'accuratezza accettabile.

REVIEW ARTICLE
Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative – A systemic review and meta-analysis

Afrezza Shirzadi, Habibollah Mahmoodzadeh¹, Mostafa Qorbani
Non-Communicable Disease Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran, ¹Division of Surgical Oncology, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran



Linee guida
NEOPLASIE DELLA MAMMELLA



Linee guida nazionali e internazionali:

- esecuzione BLNS **dopo** il trattamento neoadiuvante anche in pazienti cN0 alla diagnosi, analizzando **almeno 3 linfonodi**, identificati con doppio tracciante.



Pazienti cN0 alla diagnosi candidate a NACT

Studi recenti ipotizzano di poter **omettere lo studio dei linfonodi ascellari** (sia prima sia dopo la NACT) in **categorie ultra-selezionate di pazienti**.

Studio retrospettivo su oltre 30.000 pazienti → Nei sottotipi tumorali **HER2+ e TN una pCR**

mammaria corrisponde ad uno stato ypN0 in oltre il 98% dei casi

→ ipotesi di evitare lo studio dell'ascella in pazienti cN0 alla diagnosi con pCR mammaria post - NACT in TNBC e HER2 positivi

EUBREAST-01 (GBG 104)

Omission of sentinel lymph node biopsy in triple-negative and HER2-positive breast cancer patients with radiologic and pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic therapy: a single-arm, prospective surgical trial.

EUBREAST-01 is supported by the [Else Kröner-Fresenius-Foundation](#) and the [EUBREAST Network](#).

> [NCT04101851](#)

 U.S. National Library of Medicine

[ClinicalTrials.gov](#)



Studi in corso con obiettivo di eliminare BLNS in tumore TN o HER2 positivo, cN0 alla diagnosi con pCR mammaria post NACT e linfonodi persistentemente negativi all'imaging post-NACT.

- **EUBREAST-01**: 267 pazienti, risultati previsti per il 2024
- **ASICS**: 340 pazienti, risultati entro il 2025



Association of Low Nodal Positivity Rate Among Patients With *ERBB2*-Positive or Triple-Negative Breast Cancer and Breast Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy

Alison U. Barron, MD, Tanya L. Hoskin, MS, [..], and Judy C. Boughey, MD

Pazienti cN+ pre-NACT con negativizzazione clinico-radiologica post-terapia

Studio SENTINA:

cN0 → **BLNS pre-NACT** con esito pN1sn → **seconda BLNS post-NACT** → dissezione ascellare

→ falsi negativi: 51,6%

da cN1/2 pre-NACT a cN0 post-NACT → **BLNS solo post-NACT** → dissezione ascellare

→ falsi negativi: 14,2%

→ Relazione significativa tra numero di linfonodi sentinella escissi e tasso di falsi negativi:

1 linfonodo sentinella falsi negativi: 24,3%,

2 linfonodi sentinella: falsi negativi: 18,5%;

3 o più linfonodi sentinella: falsi negativi costantemente < 10%

Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study

Thorsten Kuehn, Ingo Bauerfeind, Tanja Fehm, Barbara Fleige, Malik Hausschild, Gisela Helms, Annette Lebeau, Cornelia Liedtke, Gunter von Minckwitz, Valentina Nedjodova, Sabine Schmittloch, Peter Schrenk, Annette Staehler, Michael Untch

Lancet Oncol 2013; 14: 609-18

JAMA : the journal of the American Medical Association

Author Manuscript

HHS Public Access

Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial

Dr. Judy C. Boughey, MD, Dr. Vera J. Suman, PhD, [...], and Dr. Kelly K. Hunt, MD

Studio multicentrico (ACOSOG Z1071)

significativa diminuzione di falsi negativi (da 20% a 11%) utilizzando il doppio tracciante rispetto al tracciante singolo e con la rimozione di un numero maggiore di linfonodi (tasso di falsi negativi del inferiore a 10% se ≥ 3 linfonodi, 21.1 % se 2 linfonodi rimossi).

Pazienti cN+ pre-NACT con negativizzazione clinico-radiologica post-terapia

Studio prospettico 288 pazienti cN1 alla diagnosi → ycN0 post-NACT → BLNS con doppio tracciante e no dissezione ascellare:

- tasso di identificazione di almeno 3 linfonodi sentinella: 86%



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

E280-42 (2016) 361–368

EJSO

The Journal of Cancer Surgery

www.ejso.com



Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment

V. Galimberti ^{a,b,*}, S.K. Ribeiro Fontana ^c, P. Maisonneuve ^b,
F. Steccanella ^a, A.R. Vento ^a, M. Intra ^a, P. Naninato ^a,
P. Caldarella ^a, M. Iorfida ^a, M. Colleoni ^a, G. Viale ^{d,e}, C.M. Grana ^f,
N. Rotmensz ^b, A. Luini ^g

Pazienti inizialmente cN1/2 → NACT → se ycN0 → SLNB.

47,6% ypN0 → non sottoposte a DA → follow up mediano di 61 mesi

- sopravvivenza 93,3% nelle pazienti cN0 e 86,3% nelle pazienti cN1/2 pre-NACT.

Ann Surg Oncol (2016) 23:3467–3474
DOI 10.1245/s10434-016-5246-8

Annals of
SURGICAL ONCOLOGY
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study

Anita Mamtani, MD¹, Andrea V. Barrio, MD¹, Tari A. King, MD², Kimberly J. Van Zee, MD¹, George Phtas, MD¹, Melissa Pilewskie, MD¹, Mahmoud El-Tamer, MD¹, Mary L. Gemignani, MD¹, Alexandra S. Heerdt, MD¹, Lisa M. Schafani, MD¹, Virgilio Saecchini, MD¹, Hiram S. Cody III, MD¹, Sujata Patil, PhD³, and Monica Morrow, MD¹

Quando la BLNS viene eseguita post-NACT, l'uso aggiuntivo del colorante blu è associato a un aumento significativo del tasso di rilevamento e un numero maggiore di linfonodi rilevati.



Pazienti cN+ pre-NACT con negativizzazione clinico-radiologica post-terapia

Studio prospettico (191 pazienti) cN1 all'esordio → marcato il linfonodo ascellare positivo all'esordio → NACT → asportazione del linfonodo marcato + BLNS → successiva DA:

- analisi solo linfonodo marcato → tasso di falsi negativi del 4.2%,
- analisi 3 linfonodi sentinella → tasso falsi negativi del 10.1%
- **combinazione delle due valutazioni → tasso di falsi negativi all'1.4%.**

Linfonodo sentinella e linfonodo marcato non coincidono nel 23% dei casi e nel 15% il linfonodo marcato è risultato positivo a fronte di una negatività del linfonodo sentinella.

VOLUME 34 · NUMBER 10 · APRIL 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection

Abigail S. Caudle, Wei T. Yang, Savitri Krishnamurthy, Elizabeth A. Mitterdorf, Daliah M. Black, Michael Z. Galanter, Isabelle Beckman, Brian P. Hobbins, Sarah M. Dochow, Ross F. Hawng, Beatriz E. Andrade, Simona F. Shalheim, Mariana Chavez-MacGregor, Benjamin D. Smith, Rosalind P. Condelaria, Gildy V. Bahena, Basak E. Dogan, Lumarie Santiago, Kelly K. Hunt, and Henry M. Kuerer



Linee guida NCCN: se dopo NACT la paziente risulta *clanicamente* N0, si può intervenire sia con dissezione ascellare sia con BLNS.

Linee guida ESMO e consensi internazionali (es. St. Gallen International Consensus Guidelines): BLNS è da preferirsi.

Tutte le volte che si esegue una BLNS, deve essere eseguito **con doppio tracciante, escissione di almeno 3 linfonodi ed escissione del linfonodo precedentemente marcato.**



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)[®]

Breast Cancer

Version 2.2022 — December 20, 2021

SPECIAL ARTICLE

Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021

H. J. Burstein^{1,2}, G. Curigliano^{3,4}, B. Thürlimann^{5,6}, W. P. Weber^{7,8}, P. Poortmans⁹, M. M. Regan¹⁰, H. J. Senn¹¹, E. P. Winer¹² & M. Gianti¹³, Panelists of the St. Gallen Consensus Conference

¹Northwestern Cancer Research, Feinberg School of Medicine, Chicago, USA; ²European Institute of Oncology, University of Milan, Milan, Italy; ³Catholic Hospital St. Gallen, University of Basel, St. Gallen, Switzerland; ⁴University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁵St. Gallen Consensus Conference (panelists), St. Gallen, Switzerland; ⁶Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Positività linfonodale post-NACT



702 pazienti sottoposte a NACT → BLNS post NACT e successiva dissezione ascellare

- Nel 17% dei casi in cui il LS presentava ITC e nel 64% dei casi in cui erano presenti micrometastasi, la dissezione ascellare ha rivelato almeno un altro linfonodo interessato.

Ann Surg Oncol (2020) 27:4115–4122
<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09859-x>



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?

Tracy-Ann Mao, MD¹, Marcus Edelbrock, MD², Sabina Haljova, MD², Michelle Stempel, MPH¹, Monica Riles, BA¹, Emily C. Zaher, MS¹, Andrea Barro, MD³, and Monica Morrow, MD¹

¹Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ²Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ³Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

134 pazienti cN0 all'esordio ypN+ dopo BLNS post-NACT → dissezione ascellare

- ulteriori metastasi nel 47.7%, nel 32.85% e nel 26% dei casi tra i linfonodi di I-II-III livello
- residuo tumorale sul cavo **indifferente** dal carico tumorale sul LS (ITC, micro o macrometastasi)
- correlazione tra residuo tumorale totale è legato al tipo di tumore mammario (bassa incidenza di ulteriori MTS in HER2 +, cN0 con micrometastasi)

Ann Surg Oncol (2020) 27:4115–4122
<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09859-x>



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy

Giuseppe Montagna, MD¹, Anita Mamiani, MD¹, Andrea Knezevic, MS², Edi Brogi, MD, PhD³, Andrea V. Barrio, MD¹, and Monika Morrow, MD¹

¹Head Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ²Biostatistics Service, Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ³Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

35.500 pazienti sottoposte a chirurgia dopo NACT: micrometastasi o ITC a livello linfonodale associata ad una **diminuita DFS e OS** rispetto a pazienti ypN0.

Ann Surg Oncol
<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09800-0>



ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer

Mara A. Pilián, DO¹, Tanya L. Hoskin, MS², Courtney N. Day, BS¹, John Davis Jr., MD¹, and Judy C. Boughey, MD¹

¹Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN; ²Department of Health Science Research and Clinical Statistics, Mayo Clinic, Rochester, MN

Se dopo NACT permane clinicamente una positività linfonodale, la dissezione ascellare è necessaria.

Qualsiasi positività linfonodale riscontrata in pazienti sottoposte a NACT necessita di un completamento chirurgico con dissezione ascellare, indipendentemente dal quadro clinico iniziale.



SPECIAL ARTICLE

Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2022

W. Barlow¹, G. Coates², A. Hudis³, M. H. Goss⁴, R. Finn⁵, M. M. Hegg⁶, S. E. Barlow⁷, E. P. Winer⁸, M. J. Goss⁹, D. Slamon¹⁰, A. Sparano¹¹, M. A.aprova¹², M. Aaprova¹³, M. Aaprova¹⁴, M. Aaprova¹⁵, M. Aaprova¹⁶, M. Aaprova¹⁷, M. Aaprova¹⁸, M. Aaprova¹⁹, M. Aaprova²⁰

SPECIAL ARTICLE

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up¹

S. Coates¹, S. Hudis², S. Coates³, E. Barlow⁴, E. Barlow⁵, E. Barlow⁶, E. Barlow⁷, E. Barlow⁸, E. Barlow⁹, E. Barlow¹⁰, E. Barlow¹¹, E. Barlow¹², E. Barlow¹³, E. Barlow¹⁴, E. Barlow¹⁵, E. Barlow¹⁶, E. Barlow¹⁷, E. Barlow¹⁸, E. Barlow¹⁹, E. Barlow²⁰

Positività linfonodale post-NACT

L'indicazione a dissezione ascellare in caso di micrometastasi o cellule tumorali isolate (ITC) rimane comunque oggetto di dibattito

Breast Cancer Res Treat (2017) 163:159–166
DOI 10.1007/s10549-017-4174-0



EPIDEMIOLOGY

Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases

T. J. A. van Nijmegen^{1,2,3}, J. M. Simons⁴, M. Moonder^{1,2,3}, L. de Maack⁵, M. B. L. Lobbes⁶, C. C. van der Pol⁷, L. B. Kopper⁸, E. J. T. Luijck⁹, M. L. Smeek¹⁰

Received: 10 January 2017 / Accepted: 13 February 2017 / Published online: 17 February 2017
© The Author(s) 2017. This article is published with open access at Springerlink.com

Studio su 1347 pazienti cN+ trattate con NACT risultate ypN0, ypN1c/mi e ypN1-3 alla dissezione ascellare post-NACT:
- DFS e OS sono risultate **sovrapponibili** tra ypN0 e ypN1c/mi, mentre le pazienti ypN1-3 sono risultate associate a una prognosi meno favorevole.

Studi in corso:

- **NEONOD2:** studio multicentrico non controllato di non-inferiorità per valutare se l'omissione della dissezione ascellare (DA) in pazienti con micrometastasi nel LS dopo NACT (ypN1mi) sia associata a peggioramento della prognosi. Termine 2026.
- **ALLIANCE A11202:** studio di fase III in pazienti risultate ypN+ dopo NACT per confrontare l'efficacia della DA associata alla radioterapia sulle stazioni linfonodali regionali (ma non sull'ascella) rispetto alla sola radioterapia sulle stazioni linfonodali inclusa l'ascella (NCT01901094). Outcome primario: dimostrare la non inferiorità dell'omissione della DA associata a radioterapia ascellare in termini di recurrence free survival. La chiusura dell'arruolamento al Trial gennaio 2024.



Short communication

NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy

Corrado Tinteri^a, Giuseppe Canavese^a, Paolo Bruzzi^b, Beatrice Dozin^{b,*}

^a I.C. Oncology Division (ONCO), IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, MI, Italy
^b I.C. Experimental Oncology (ONCO), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Home > Search Results > Study Record Detail Save this study

Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy

La radioterapia dopo NACT

Le indicazioni alla RT adiuvante dopo NACT e i volumi di trattamento sono ancora oggetto di studio

cN+ alla diagnosi → ypN+ dopo NACT: è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali dopo ALND

cN0 alla diagnosi → ypN0 dopo NACT: **non** è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali



Linee guida

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

cN+ alla diagnosi → ypN0 dopo NACT (SLNB o ALND): il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per valutare l'omissione della radioterapia delle stazioni linfonodali, ma, in relazione alle insufficienti evidenze scientifiche, non può essere escluso un beneficio della radioterapia per alcuni sottogruppi ad alto rischio (es. triplo negative).

Per riassumere

PAZIENTI cN0 ALLA DIAGNOSI → ycN0 dopo NACT: esecuzione SLNB **dopo** il trattamento neoadiuvante. Si consiglia di analizzare **almeno 3 linfonodi**, identificati con doppio tracciante.

PAZIENTI cN1 ALLA DIAGNOSI → ycN0 dopo NACT: si può effettuare ALND o SLNB. Tutte le volte che si esegue una SLNB, deve essere eseguito con doppio tracciante, escissione di almeno 3 linfonodi ed escissione del linfonodo precedentemente marcato.

PAZIENTI cN1 ALLA DIAGNOSI → ycN+ dopo NACT: ALND

Allo stato attuale, qualsiasi positività linfonodale riscontrata alla SLNB dopo NACT (ypT1c/mic/N1-3) è un'indicazione ad eseguire la dissezione ascellare

