



**RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA  
INCONTRO DEI GIC "NEOPLASIE DELLA MAMMELLA"  
23 NOVEMBRE 2011**

**RACCOMANDAZIONI PER LA DISSEZIONE DEL CAVO ASCELLARE IN BASE AL REFERTO  
ANATOMO-PATOLOGICO DEL LINFONODO SENTINELLA**

**(Franco Genta)**

# LA DISSEZIONE ASCELLARE HA UN RUOLO TERAPEUTICO

- I casi N+ sono caratterizzati da una MINOR SOPRAVVIVENZA
- Lasciare nell'ascella linfonodi metastatici AUMENTA LE RECIDIVE e RIDUCE LA SOPRAVVIVENZA
- La dissezione ascellare è parte essenziale del PIANO TERAPEUTICO

NB: L'EBCTCG ha dimostrato che la RT riducendo tutte le recidive locoregionali del 16% ha migliorato la sopravvivenza del 4% (Lancet 2011)



**BERNARD  
FISHER**

# Bernard Fisher

- A 10 anni (1985) e 25 anni (2002) lo studio NSABP B-04 (1079 cN- vs 586 cN+) dimostra che in caso di mastectomia le terapie post operatorie riducono la % di persistenza-progressione-recidiva ascellare (attesa 38%) al 18% senza radioterapia ed al 2% con radioterapia.
- La DA differita non comporta un peggioramento della sopravvivenza (RR 1.06).
- Critica: la scarsità degli eventi in un campione limitato non consente di evidenziare differenze significative nella sopravvivenza.

# Studio GRISO

- Ad oggi non è riportata una differenza prognostica correlabile all'omissione della chirurgia ascellare



# Stem Cells (Clarke MF e Zhang M 2006)

- Le cellule tumorali metastatizzate hanno una adesività selettiva organo-specifica:
- Le stem cells possono sviluppare, anche dopo anni, metastasi parenchimali a distanza.
- Le non-stem cells sono solo linfotrope.
- Quindi la metastasi linfonodale PREDICE ma non DETERMINA la metastasi a distanza e quindi la SOPRAVVIVENZA

... ma ...

- La proprietà delle non-stem cells non è stata confermata
- Non tutte le stem cells danno metastasi
- Esse mantengono la specificità d'organo inclusa quella per i linfonodi



# INTERESSAMENTO LINFONODALE E RECIDIVE ASCELLARI

SERIE	CARATTERISTICHE	% N+ (non SN)	% RECID LFN
ACOSOG Z0011 (Giuliano 2010-2011)	T1-2 N0 SN+<3 ± DA +RT + CT	27	0.5 vs 0.9
IBCSG 10-93 (2006)	>60aa T1-3 N0 ± DA + RT + HT	28	1 vs 3
NCDB USA (Bilimoria KY 2009)	T1-3 N0 SN+ ± DA + RT + ADJ	>30	= 1
Fant JS 2003, Guenther JM 2003, Naik AM 2004, Jeruss JS 2005, Langer I 2005, Hwang RF 2007, Park J 2007, Unal B 2008	//	30-60	0.4 vs 2
Aslani N 2011 Weber WP 2011	//	//	= 1
IEO (Viale G 2005, Veronesi U 2010, Galimberti V 2011)	T1 (SN e DA) vs (SN+ e DA) + RT	μ21-m50	= 1
SEER DB USA (Yi M 2010)	SN ± DA	//	0.08 vs 0.2

# INTERESSAMENTO LINFONODALE E RECIDIVE ASCELLARI

SERIE	CARATTERISTICHE	% N+ (non SN)	% RECID LFN
Cserny G 1999	T ≤15mm	12-37	//
LA (Yegiyants S 2010)	T1-2 SN+ + RT + ADJ	//	μ4-m7
INT MI (Martelli G 2005-2011, Gervasoni JL 2007)	>69aa T1-2 ± DA <50% RT	//	5.8
Pugliese MS 2010	SN+ ± DA	//	0.4 vs 1.9
Arisio R (cp in press)	SN+ + DA	μ15-m53	//
AMAROS (Straver ME 2010)	T<3cm	μ18-m41	//
MIRROR (Tjan-Heijnen VC 2009)	SN μ mts ± DA	//	1.2 vs 6.2
Pepels MJ 2011	Review SN+ (H&E) no DA	//	1.7-18
Dana-Farber CI (Barkley C 2011)	SN+ no DA +RT	//	0
Rayhanabad J 2010	SN μ mts no DA	//	1.6

# INTERESSAMENTO LINFONODALE E RECIDIVE ASCELLARI

SERIE	CARATTERISTICHE	% N+ (non SN)	% RECID LFN
Onishi T 2010	SN $\mu$ mts $\pm$ DA	0	=0
Cyr A 2010	SN ITC o $\mu$ mts $\pm$ DA	16	0 vs 1.6
Meretoja TJ 2010	SN ITC o $\mu$ mts no DA	//	0
Werkoff G 2009	SN+ +DA	(12% pN2-3a)	//
Reed J 2009	SN neg	//	6
	SN ITC	0	8
	SN $\mu$ mts	27	14
	SN m mts	//	21
St'astný K 2011	SN $\mu$ mts	27	
	SN m mts	50	
Bortolini M 2011 Epub	Ago+ (239 DA)	(50% pN2-3a)	0.4
	SN $\mu$ mts (95 DA)	23 (4.2% pN2-3a)	0
	SN m mts (204 DA)	54 (25% pN2-3a)	0.5
Barry M 2011 Epub	T1 screen-detected SN+ +DA	(9% pN2-3a)	//

# MODELLI MATEMATICI

- Sono nati dall'esigenza di selezionare i casi a maggior rischio di metastasi linfonodale,
- a supporto dell'idea che, almeno nei casi peggiori, la dissezione ascellare abbia un ruolo terapeutico
- Infatti negli ultimi anni le principali linee guida non sono cambiate: dissezione ascellare in caso di SN  $\mu$  o macrometastatico
- In realtà i modelli matematici valutano solo il rischio di coinvolgimento dei linfonodi non sentinella, cioè non implicano deduzioni prognostiche

# NOMOGRAMMI

VARIABILI	MEMORIAL (Van Zee KJ 2003)	MAYO (Degnim AC 2005 McGhan LJ 2011)	CAMBRIDGE (Pal A 2008)	STANFORD (Kohrt HE 2008)	BOSTON (Kats A 2008)
Età		+			
Tipo istologico	+	+			
pT	+	++		+	+
G	+	+	+		
ER	+	++			
Multifocalità	+	+			
VLI	+	++		+	
Metodo SN	+	+			
N° SN+	+	+			+
SN+ / SN tot	+	+	+		
Ø mts SN		++	+	+	+
Diffusione peri SN		+			+

# SCORES

VARIABILI	TENON (Barranger E 2005)	MDA (Hwang R 2003)	LOUISVILLE (Chagpar AB 2006)	Saidi RF 2004
Età				
Tipo istologico				
pT	+	+	+	+
G				
ER				
Multifocale				
VLI		+		+
Metodo SN				
N° SN+		+	+	
SN+ / SN tot	+		+	
Ø mts SN	+	+		
Diffusione peri SN				+

# ALTRI MODELLI

VARIABILI	CART (Kohrt HE 2008)	Beriwal S 2008	Arisio R 2011 (cp in press)	LJUBLJANA (Perhavec A 2010)	Mustać E 2010
Età					
Tipo istologico					
pT	+	+	+	+	+
G			+		
PR					+
Multifocale					
VLI	+			+	+
Her-2					+
N° SN+		+			
SN+ / SN tot		+		+	
Ø mts SN	+		+	+	+
Diffusione peri SN		+			

# ALTRI MODELLI

VARIABILI	St'astný K 2011	Durak MG 2011
Età		
Tipo istologico		
pT		
G	+	
PR		
Multifocale		
VLI		
Her-2		
N° SN+	+	+
SN+ / SN tot		
Ø mts SN	+	+
Diffusione peri SN		



# STUDI DI VALIDAZIONE ED ALTRI

(Abdessalam SF 2001, Alran S 2007, Amanti C 2009, Baron M 2010, Barry JM 2011, Chu KU 1999, Coutant C 2009, Cserni G 2007, De Boer M 2009, D'Eredità G 2010, Fougou JL 2011, Gur AS 2009-2010, Hessman CJ 2011, Hidar S 2011, Kihara SM 2010, Lambert L 2006, Moghaddam Y 2010, Orsoni M 2011, Palamba HW 2001, Ponzzone R 2007, Rahusen FD 2001, Reynolds C 1999, Sachdev U 2002, Sanjuán A 2010, Scow JS 2009, Travagli JP 2003, Turner RR 2000, Unal B 2009, Van den Hoven I 2010, Weiser MR 2001, Wong SL 2001)

- La dicotomia bianco/nero non è applicabile
- Bassa % di casi a basso rischio (3%)
- Alto tasso di falsi negativi (15-20%)
- Non applicabilità post chemioterapia (Unal B 2009)
- Quindi, se consideriamo soltanto la probabilità di coinvolgimento linfonodale e di recidiva ascellare, restiamo legati ad una scelta soggettiva figlia di una paura prognostica

## Bézu C 2010

“I modelli sono un mezzo utile per valutare la diagnosi e la **prognosi**. In nessun caso devono sostituirsi” (CRITICA AL METODO) “al buon senso clinico.” (ERRORE DI METODO SE LE PREMESSE SONO ERRATE) “Sono un aiuto al ragionamento che porta alla decisione, permettendo di elaborare per ogni paziente un piano di trattamento e di sopravvivenza.” (**EMINENCE**-BASED SURGERY vs farmacogenomica)



SERIE	CARATTERISTICHE	N° CASI SENZA DA	SUR
ACOSOG Z0011 (Giuliano AE 2010-2011)	T1-2 N0 SN+<3 ± DA +RT + CT	426	=
IBCSG 10-93 2006	>60aa T1-3 N0 ± DA + RT + HT	239	=
INT MI (Gervasoni JL 2007, Martelli G 2005-2011)	>69aa T1-2 ± DA <50% RT	499	=
RT 55-75 (Tinterri C AIS Firenze 2011)	55-75aa T<25mm pN0-1a Q no DA ±RT	749	=
EBCTCG 2005	Overview	//	=
NCDB USA (Bilimoria KJ 2009)	T1-3 N0 SN+ ± DA + RT + ADJ	20217 micromts macromts	= trend NS
SEER DB USA (Yi M 2010)	SN ± DA	4425	=
AMAROS	T1-2 SN+ DA vs RT	c. 1000 (1.1% recid)	?
IBCSG 23-01	T1-2 SN μ mts DA vs no DA		?

# EBCTCG

Per avere una riduzione di sopravvivenza del 5% a 15 anni occorre un difetto di controllo regionale > 10-20%

Perché ciò si realizzi è necessaria un'omissione linfonodale > 30% (chirurgia + radioterapia + trattamenti adiuvanti), evento poco probabile in assoluto ed impossibile in caso di micrometastasi nel linfonodo sentinella

# DATI 2010 (2311 donne 712 DA)

## REGIONE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

DIAGNOSI	N° DA	MTS non SN	pN1mi	pN1a	pN2a	pN3a
FNAC+	252	//	1 (0.4%)	109 (43%)	91 (36%)	51 (20%)
LS pN1mi	126	38 (30%)	90 (71%)	30 (24%)	5 (4%)	1 (1%)
LS pN1a	334	153 (46%)	//	265 (80%)	51 (15%)	18 (5%)

Tasso identificazione FNAC	28% dei positivi
Tasso identificazione LS	99%
LS positivi (32%)	13% ITC
	31% $\mu$ mts
	56% m mts

# Richiesta dati sui fattori prognostici

- Età
- Tipo istologico
- pT e Ø T
- T multiplo
- G
- Recettori
- Her2
- Ki67
- VLI
- ECO lfn + FNAC
- Metodo diagnosi LS
- LS+ / LS asportati
- Ø mts LS
- Mts multiple nel LS
- Superamento capsulare
- DA si/no
- DA lfn mts / lfn tot
- DA pN

# INDICAZIONI alla DISSEZIONE ASCELLARE

NO	SI
Età > 70 ?	Età < 50 ?
Ca non lobulare ?	Ca lobulare ?
<b>T1</b> o T1-2?	T > 2 ?
G1 ?	G3 ?
ER+ PR+ Her-2+ ?	Tripli negativi ?
Unifocalità	Multifocalità
VLI - ?	VLI+ ?
//	<b>cN1 &amp; cN0 ECO/FNAC+</b>
LS+ diagnosticati con IHC ?	LS+ diagnosticati con H&E ?
Tutti i casi di LS m mts con RT e ADJ ?	<b>Non prevista RT e/o ADJ</b>
<b>LS + ITC</b>	//
<b>LS + <math>\mu</math> mts</b>	LS + $\mu$ mts multiple ?
LS + m mts ?	LS + m mts multiple ?
	LS + m mts con diffusione perilfn ?
	Post chemioterapia neoadj ?