

Torino 27 giugno 2017



La radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

Marina Guenzi, Genova

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

MICRO E MACROMETASTASI E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

CHIRURGIA O RADIOTERAPIA?

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E TRATTAMENTO DELL'ASCELLA

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria



**Consensus per l'irradiazione
delle stazioni linfonodali mammarie**

2015

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

Indicazioni dopo SLNB, in caso di micro e macrometastasi, secondo gruppi prognostici (favorevole, sfavorevole) e tipo di intervento chirurgico (chirurgia conservativa, mastectomia).

Indicazioni al trattamento e volumi di irradiazione dopo linfadenectomia

RT dopo mastectomia up front

Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials



EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)*



- | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• T3N+ e nei T4 qualsiasi N.
T3N0 valutare in base ai fattori di rischio |
| <ul style="list-style-type: none">• Tumore esteso alla parete toracica e/o al muscolo pettorale e/o o alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale |
| <ul style="list-style-type: none">• Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) e numero di linfonodi ascellari positivi ³ 4 |
| <ul style="list-style-type: none">• Margini positivi |

...T1-2 e N+ da 1 a 3 con fattori prognostici sfavorevoli (età inferiore a 40-45 anni, dimensioni tumorali uguali-superiori a 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfo-vascolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio- superiore al 20%-25%) **senza RT, il rischio di recidiva locoregionale può superare il 20%**, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale.



ORIGINAL ARTICLE

Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer

P.M. Poortmans, S. Collette, C. Kirkove, E. Van Limbergen, V. Budach, H. Struikmans, L. Collette, A. Fourquet, P. Maingon, M. Valli, K. De Winter, S. Marnitz, I. Barillot, L. Scandolaro, E. Vonk, C. Rodenhuis, H. Marsiglia, N. Weidner, G. van Tienhoven, C. Glanzmann, A. Kuten, R. Arriagada, H. Bartelink, and W. Van den Bogaert, for the EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups*

4004 pts randomization.
76.1% breast-conserving
median follow-up 10.9 years

At a median follow-up of 10.9 years
overall survival 82.3% in
80.7% in

In patients with early-stage breast cancer, irradiation of the regional nodes had a marginal effect on overall survival. Disease-free survival and distant disease-free survival were improved, and breast-cancer mortality was reduced.

12.5% in the Nodal RT
14.4% in the control (P = 0.02).

no significant difference in survival
(P = 0.38).

Among women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer, the addition of regional nodal irradiation to whole-breast irradiation did not improve overall survival but reduced the rate of breast-cancer recurrence.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 23, 2015 VOL. 373 NO. 4

Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Ivo A. Olivetto, M.D., Wendy R. Parulekar, M.D., Ida Ackerman, M.D., Boon H. Chua, M.B., B.S., Ph.D., Abdenour Nabid, M.D., Katherine A. Vallis, M.B., B.S., Ph.D., Julia R. White, M.D., Pierre Rousseau, M.D., Andre Fortin, M.D., Lori J. Pierce, M.D., Lee Manchul, M.D., Susan Chafe, M.D., Maureen C. Nolan, M.D., Peter Craighead, M.D., Julie Bowen, M.D., David R. McCready, M.D., Kathleen I. Pritchard, M.D., Karen Gelmon, M.D., Yvonne Murray, B.Sc., Judy-Anne W. Chapman, Ph.D., Bingshu E. Chen, Ph.D., and Mark N. Levine, M.D., for the MA.20 Study Investigators*

1832 pts randomized
median follow-up 9.5 years.

La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante (NeoAdjuvant ChemoTherapy, NACT) è considerata un valido approccio

sia per rendere operabili tumori localmente avanzati,

sia per favorire la chirurgia conservativa qualora questa non sia possibile per le dimensioni della neoplasia in rapporto al volume della mammella

Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵, Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹, Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴, W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

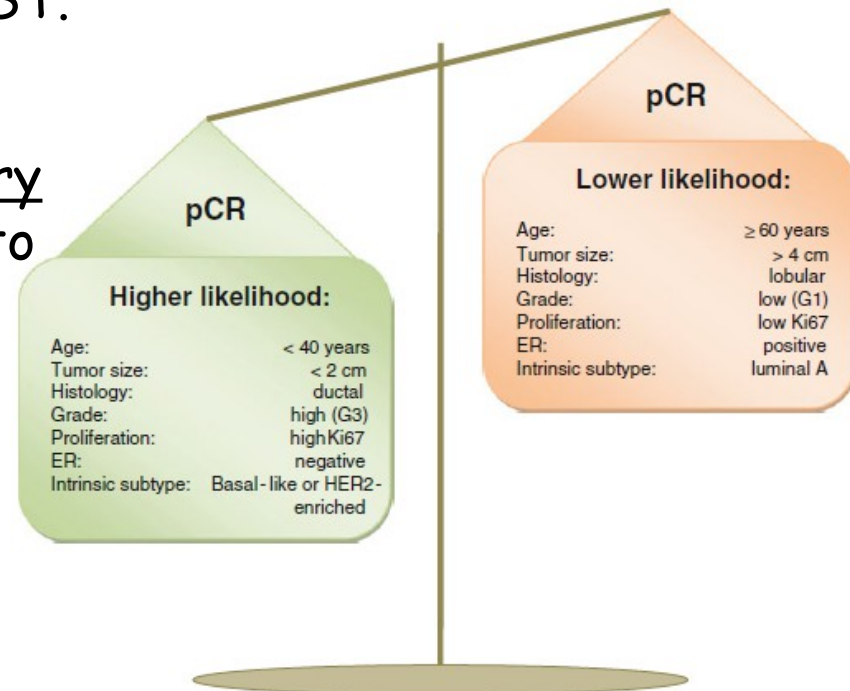
Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵, Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹, Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴, W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

Generally, any patient who is a candidate for adjuvant systemic chemotherapy can be considered for NST.

Patients with inoperable or inflammatory breast cancer should be recommended to receive NST

Patients who desire BCS but are less than optimal candidates should... be counseled about the benefits of NST



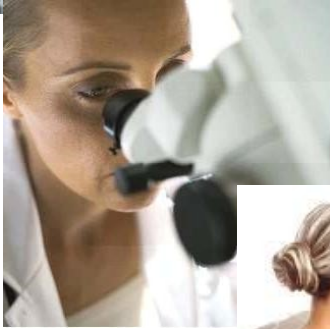
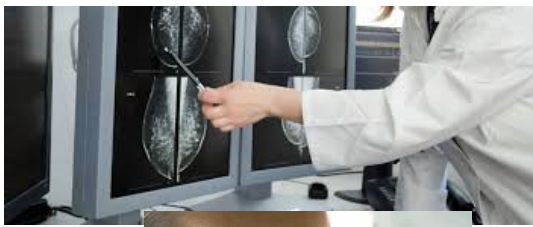
Molteplici studi randomizzati **non** hanno documentato differenze significative in

sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival)
sopravvivenza globale (Overall Survival)

tra chemioterapia primaria e adiuvante,

hanno identificato nel miglior trattamento locoregionale della malattia il vantaggio elettivo della NACT

La NACT inoltre può consentire il "down staging" anche del cavo ascellare, con possibile negativizzazione dello stato linfonodale.



Chirurgia conservativa
Mastectomia +/- ricostruzione

Dissezione ascellare
Biopsia linfonodo sentinella



Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵,
Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹,
Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴,
W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

When and How Should Radiotherapy Be Performed?

After BCS, irradiation of the breast is indicated to decrease local recurrence.

Hypofractionated protocols may be considered according to guidelines for adjuvant treatment.

Data on the need for radiotherapy after mastectomy are still being collected.

Additional studies are needed on postmastectomy radiotherapy in node-negative patients after NST.

Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵,
Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹,
Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴,
W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

In general, radiotherapy is guided by

initial clinical stage

and by

pathologic findings at the time of surgery.

Radiotherapy is indicated for

locally advanced or inflammatory breast cancer

and

all node positive patients after NST

L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa la definizione di precise indicazioni, con livelli di evidenza elevati....

in letteratura esistono esclusivamente studi retrospettivi o basati su analisi di sottogruppi di casistiche provenienti da studi prospettici disegnati per valutare l'efficacia di diversi schemi chemioterapici e non specificatamente per definire il ruolo della RT post-operatoria.

Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant
Chemotherapy: Results From Combined Analysis of
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18
and B-27

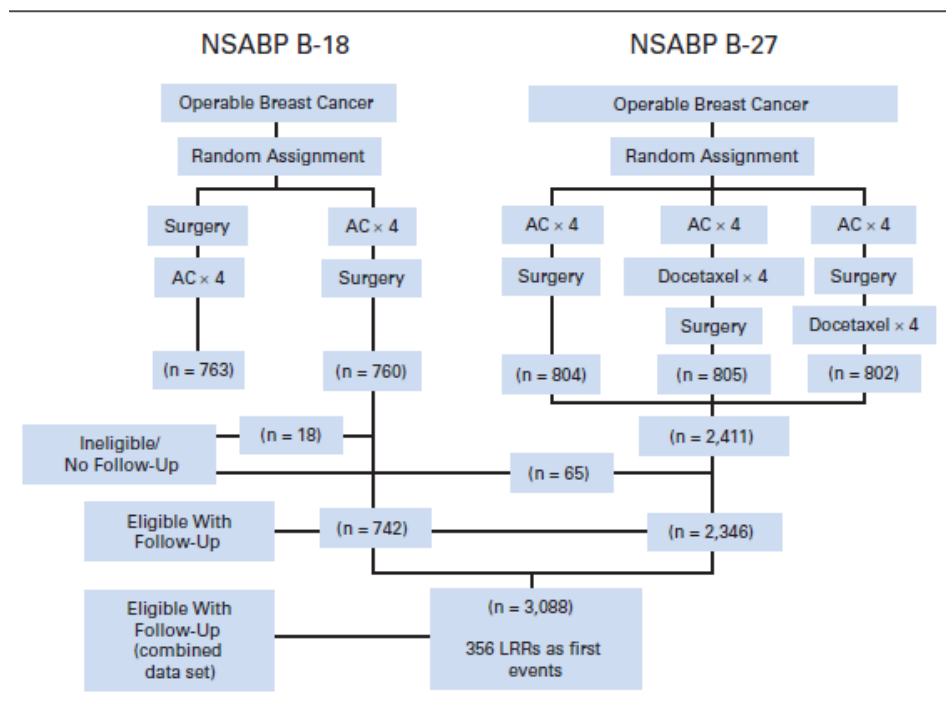
*Eleftherios P. Mamounas, Stewart J. Anderson, James J. Dignam, Harry D. Bear, Thomas B. Julian,
Charles E. Geyer Jr, Alphonse Taghian, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark*

Eligible women (1523pts and 2411 pts) with primary operable breast cancer (T1c-3N0M0 or T1-3N1M0)

Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant
Chemotherapy: Results From Combined Analysis of
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18
and B-27

Eleftherios P. Mamounas, Stewart J. Anderson, James J. Dignam, Harry D. Bear, Thomas B. Julian,
Charles E. Geyer Jr, Alphonse Taghian, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark

limited information on rates and predictors of LRR for
patients who receive neoadjuvant CT

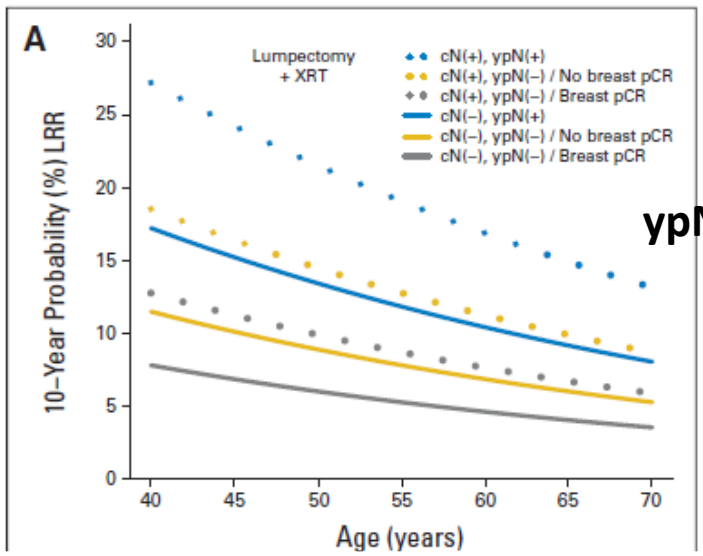


Lumpectomy pts
Mastectomy pts

NO RT SU N

cN+

cN(-)



ypN+

ypN(+)
ypN(-) / No breast pCR
ypN(-) / Breast pCR

Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant
 Chemotherapy: Results From Combined Analysis of
 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18
 and B-27

*Eleftherios P. Mamounas, Stewart J. Anderson, James J. Dignam, Harry D. Bear, Thomas B. Julian,
 Charles E. Geyer Jr, Alphonse Tughiani, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark*

Predictors of Locoregional Recurrence After Neoadjuvant
Chemotherapy: Results From Combined Analysis of
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18
and B-27

*Eleftherios P. Mamounas, Stewart J. Anderson, James J. Dignam, Harry D. Bear, Thomas B. Julian,
Charles E. Geyer Jr, Alphonse Taghian, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark*

Recommendations from an International Consensus Conference
on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic
Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵,
Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹,
Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴,
W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

major impact on the rates and patterns of **LRR**.

age and clinical tumor characteristics available before
neoadjuvant chemotherapy,

and

**pathologic response in the breast and pathologic
axillary nodal status**

www.thelancet.com/oncology Vol 13 June 2012

Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy

Karen E Hoffman, Elizabeth A Mittendorf, Thomas A Buchholz

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

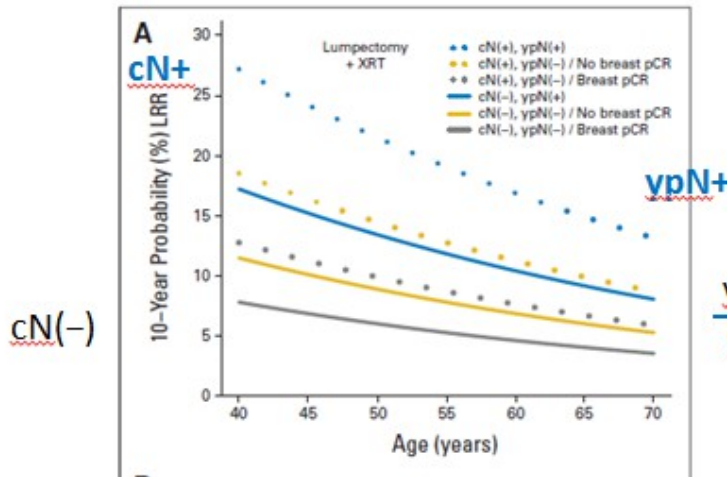
Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials



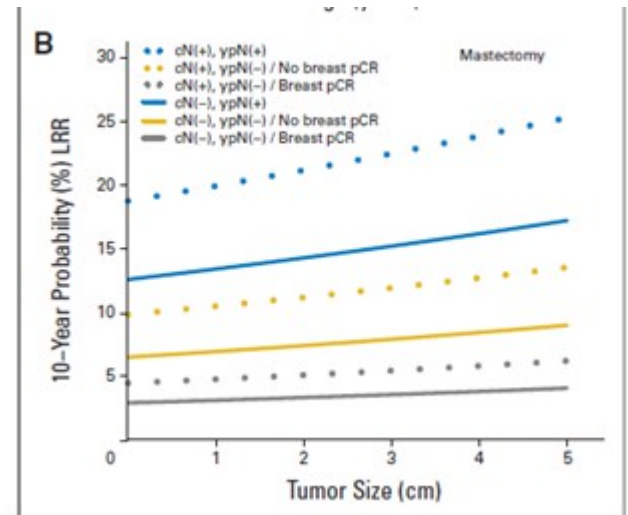
EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)*



- 20-40% of pts with N+ disease are converted to N- disease (%higher in HER2-overexpressing → trastuzumab-based neoadjuvant CT)
- Available data + **L'assenza di studi prospettici**



ypN(+)
ypN(-) / No breast pCR
ypN(-) / Breast pCR



- Additional prospective data are needed to guide postmastectomy treatment decisions

Locoregional recurrence for subgroups of patients from MD Anderson:
CT neoadjuvant + mastectomy with or without PMRT:

Huang EH, JCO 2004

We retrospectively analyzed the outcomes of 542 patients treated on six consecutive institutional prospective trials with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiation.

These data were compared to those of 134 patients who received similar treatment in these same trials but without radiation.

.....
After neoadjuvant chemotherapy and mastectomy, RT benefits both local control and survival for pts with clinical T3 or stage III-IV (ipsilateral supraclavicular nodal) and for pts with four or more positive nodes.

RT should be considered for these patients regardless of their response to initial chemotherapy (CR too)

McGuire SE, IJROBP 2007

We retrospectively identified 226 pts treated at our institution who achieved a pCR at surgery after receiving neoadjuvant CT.

Of these, the 106 patients without inflammatory breast cancer who were treated with mastectomy were analyzed.

The patients' clinical stages at diagnosis were I in 2%, II in 31%, IIIA in 30%, IIIB in 25%, and IIIC in 11%

.....
A total of 72 patients received postmastectomy RT, and 34 did not.

.....
The median follow-up 62 months.

RT did not affect the 10-year rates of LRR for patients with Stage I or II disease (the 10-year LRR rates were 0% for both groups).

....the 10-year LRR rate for Stage III disease was significantly improved with radiation therapy (7.3% +/- 3.5% with vs. 33.3% +/- 15.7% without; $p = 0.040$). Within this cohort, RT improved DFS and OS

.....
Postmastectomy RT provides a significant clinical benefit for clinical Stage III disease with pCR after neoadjuvant chemotherapy.

Nagar H, 2011

.....
162 pts with cT3N0 breast cancer, who received NAC and mastectomy were retrospectively reviewed.

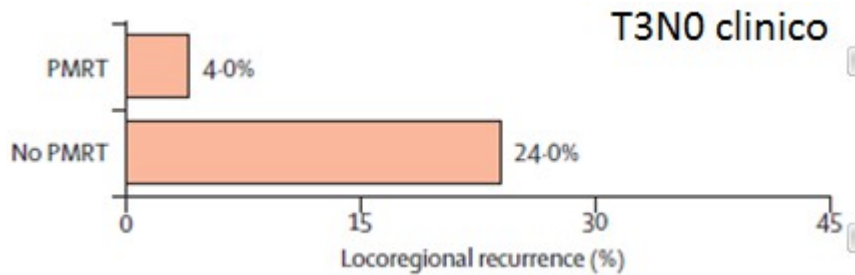
A total of 119 pts received PMRT, and 43 pts did not.

.....
median follow-up of 75 months

The 5-year LRR rate for those who received PMRT was 4% vs. 24% for those who did not receive PMRT ($p < 0.001$)

.....
A significantly higher proportion of irradiated patients had pathology involved LNs and were < 40 years old.

.....
PMRT was effective in reducing the LRR rate and should be considered for patients with cT3N0, even when ypN0



In the NSABP B18 e B27 trials, 10-year cumulative locoregional failure

14.0% in 179 **N+ after neo CT,**

11.8% in 95 N0 but residual invasive breast disease after neo CT,

6.2% in 16 N0 and no residual breast disease after neo CT

Mamounas, 2010

Locoregional recurrence for subgroups of patients from MD
Anderson: CT neoadjuvant +mastectomy with or without PMRT

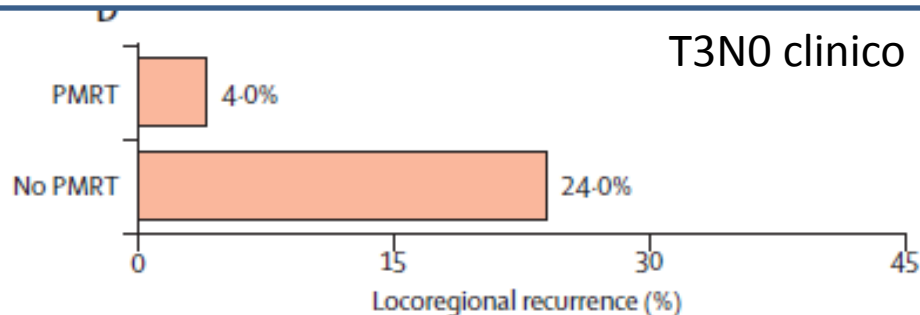
cT3N0

Among 73/162 pts clinical
T3N0 and pathological N+
(after neoCT)

RT improvement in 5-year
locoregional recurrence
(53% vs 5%, $p < 0.001$).

Among 89/162 pts clinical
T3N0 and pathological N-
(after neoCT)

RT borderline significant
improvement in 5-year
locoregional recurrence
(14% vs 2%, $p = 0.06$).



Neoadjuvant CT pts who benefit from postmastectomy RT



reduce 10-year locoregional recurrence in

clinical T3 disease at presentation (22% without vs 8%, $p=0.002$),

clinical T4 disease at presentation (46% vs 15%, $p<0.0001$),

clinical N2-3 disease at presentation (40% vs 12%, $p<0.0001$),

pathological tumour size 2.1-5.0 cm at resection (31% vs 14%, $p=0.002$),

pathological tumour size greater than 5.0 cm at resection (52% vs 13%, $p=0.001$),

pathological involvement of four or more nodes at resection (59% vs 16%, $p<0.0001$).

Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer

Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵,
Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹,
Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴,
W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

In general, radiotherapy is guided by

initial clinical stage

and by

pathologic findings at the time of surgery.

Radiotherapy is indicated for

locally advanced or inflammatory breast cancer

and

all node positive patients after NST



Radioterapia adiuvante:

analisi delle indicazioni sulla base della risposta alla chemioterapia
neoadiuvante nel
tumore della mammella, nei Centri del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Centri contattati :15

Pervenuti 14 questionari

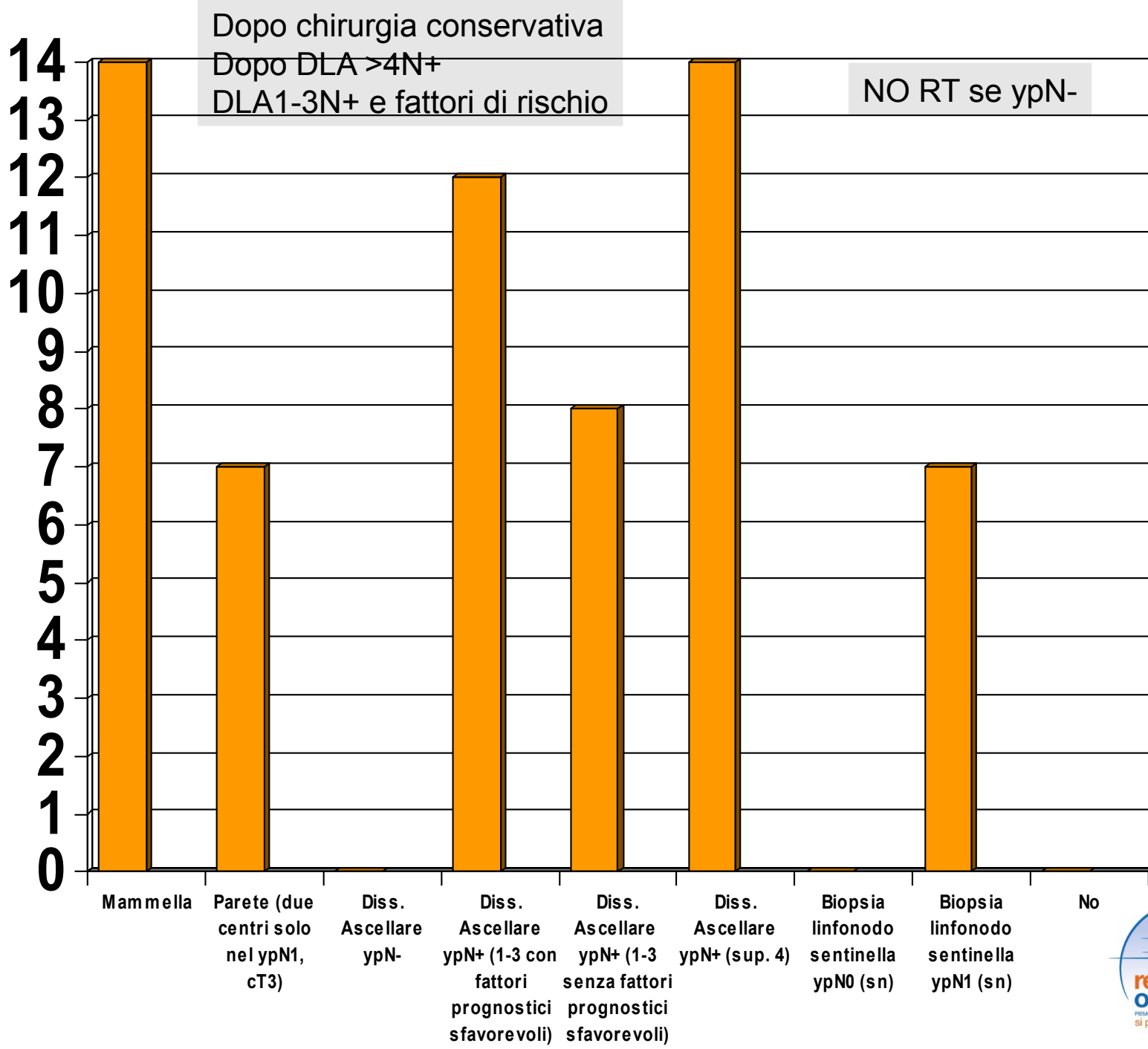
Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

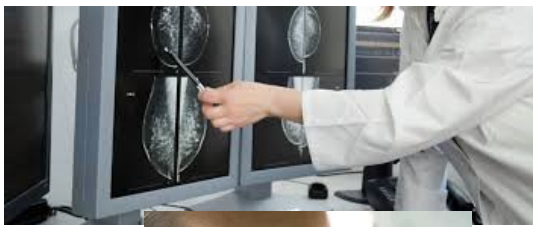
In caso di risposta patologica parziale dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- si (in caso di risposta affermativa specificare la sede del T e dell'N):
 - mammella
 - parete
 - dissezione ascellare ypN-
 - dissezione ascellare ypN+ (1-3 con fattori prognostici sfavorevoli)
 - dissezione ascellare ypN+ (1-3 senza fattori prognostici sfavorevoli)
 - dissezione ascellare ypN+ (>4)
 - biopsia linfonodo sentinella ypN0(sn)
 - biopsia linfonodo sentinella ypN1(sn)

- no

Centri





Chirurgia conservativa
Mastectomia +/- ricostruzione

Dissezione ascellare
Biopsia linfonodo sentinella





NIH Public Access

Author Manuscript

JAMA. Author manuscript; available in PMC 2014 June 30.

Published in final edited form as:

JAMA. 2013 October 9; 310(14): 1455–1461. doi:10.1001/jama.2013.278932.

**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**

Results

756 patients were enrolled from 136 institutions.

Of 663 evaluable patients with cN1 disease, 649 underwent chemotherapy followed by both SLN surgery and ALND.

A SLN could not be identified in 46 patients (7.1%).

In 39 patients, cancer was not identified in the SLNs but was found in lymph nodes obtained with ALND resulting in a FNR of 12.6%



HHS Public Access

Author manuscript

Peer-reviewed and accepted for publication

About author manuscripts

Submit a manuscript

[Ann Surg.](#) Author manuscript; available in PMC 2015 Jun 1.

PMCID: PMC4324533

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS598113

[Ann Surg.](#) 2015 Mar; 261(3): 547–552.

doi: [10.1097/SLA.0000000000000551](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000551)

Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance)

[Judy C. Boughey](#), M.D.,¹ [Vera J. Suman](#), Ph.D.,² [Elizabeth A. Mittendorf](#), M.D., PhD,³ [Gretchen M. Ahrendt](#), M.D.,⁴ [Lee G. Wilke](#), M.D.,⁵ [Bret Taback](#), M.D.,⁶ [A. Marilyn Leitch](#), M.D.,⁷ [Teresa S. Flippo-Morton](#), M.D.,⁸ [Henry M. Kuerer](#), M.D.,³ [Monet Bowling](#), M.D.,⁹ [Kelly K. Hunt](#), M.D.,³ and for the Alliance for Clinical Trials in Oncology

The SLN identification rate was

78.6% with blue dye alone;	91.4% with
radiolabelled colloid	
93.8% with dual mapping agents	

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

CONTINUING EDUCATION – BREAST ONCOLOGY

Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer

Eleftherios P. Mamounas, MD, MPH, FACS

University of Florida Health Cancer Center at Orlando Health, Orlando, FL

I dati di tre studi prospettici (ACOSOG Z0171, SENTINA, SN FNAC) dimostrano che nelle pz con linfonodi positivi all'esordio (cN+) avviante a SLNB dopo negativizzazione clinica (ycN-) con NACT

l'accuratezza della SLNB migliora in funzione

 dell'utilizzo concomitante di un colorante vitale e
di un radio tracciante

 del numero dei linfonodi rimossi

questo dato emerge anche se si analizzano insieme i riscontri dei tre studi (FN 10-11% con due o più linfonodi rimossi // FN 10.3% doppio tracciante)

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer

Eleftherios P. Mamounas, MD, MPH, FACS

University of Florida Health Cancer Center at Orlando Health, Orlando, FL

I casi di recidiva preoperatoria di carcinoma mammario con linfonodi positivi all'esordio (cN+) avviante a SLNB dopo negativizzazione clinica (ycN-) ottenuta con NACT

l'accuratezza della SLNB migliora in funzione del numero dei linfonodi rimossi e dell'utilizzo concomitante di un colorante vitale e di un radio tracciante

Peraltro si definiscono linfonodi sentinella solo quelli che assumono tracciante e la rimozione di un numero di linfonodi superiore a 3 configura un sampling ascellare

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Ad oggi anche in caso di negativizzazione clinica dopo NACT, la SNLB non può ancora essere definita uno standard per l'alto tasso di falsi negativi ed è utilizzabile solo in centri di elevata esperienza e dopo accurata informazione della paziente



Nella pratica clinica la metodica si va tuttavia diffondendo in considerazione della minore tossicità ad essa correlata rispetto all'ALND e della disponibilità di più efficaci terapie sistemiche che consentono l'ottenimento di una risposta patologica completa linfonodale >30%.

~~SLNB~~

VOLUME 32 - NUMBER 13 - MAY 1 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Gary H. Lyman, Sarah Terin, Stephen B. Edge, Lisa A. Newman, Roderick R. Turner, Donald L. Weaver, Al B. Benson III, Linda D. Bosserman, Harold J. Burstein, Hiram Cody III, James Hayman, Cheryl L. Perkins, Donald A. Podoloff, and Armando E. Giuliano

ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS
IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria



Consensus per l'irradiazione
delle stazioni linfonodali mammarie
2015

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

locoregionale è indicata nelle pazienti e avanzato cT4, cN2-3?

La SLNB non si ritiene indicata nelle pazienti con carcinoma infiammatorio alla diagnosi (T4d) e i dati relativi alla presentazione T4 (a, b, c) non sono sufficienti per pronunciarsi sulla reale fattibilità della metodica.

LIVELLO DI EVIDENZA: Ia

Non si ritengono inoltre candidabili alla SLNB le pazienti con stadio cN2-3 alla diagnosi che devono pertanto eseguire una dissezione, indipendentemente dalla risposta alla NACT, e successiva RT delle stazioni linfonodali (vedi Indicazioni a RT dopo ALND).

LIVELLO DI EVIDENZA: IV

SLNB and Timing...

SLNB before NAC

ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS
IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria



Consensus per l'irradiazione
delle stazioni linfonodali mammarie

2015

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa prima della NACT (pN-)?

Non si ritengono opportune né ALND né RT adiuvante sulle stazioni linfonodali.

.....con SLNB positiva prima della NACT (pN+)?

La positività della SLNB prima della NACT pone indicazione alla ALND al termine della terapia sistemica ed alla RT delle stazioni linfonodali non dissecate (III livello e SVC) nel caso di confermata positività ascellare post-NACT.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

SLNB and Timing...

SLNB after NAC

ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS
IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria



Consensus per l'irradiazione
di stazioni linfonodali mammarie

2015

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

....stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?

.....possono essere considerate a basso rischio di ricaduta e quindi non candidabili RT delle stazioni linfonodali.

La SLNB eseguita dopo NACT è comunque gravata da un inferiore tasso di identificazione e da un maggiore tasso di falsi negativi e deve, pertanto, essere eseguita da chirurghi dedicati e in centri con esperienza.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

SLNB and Timing ...

SLNB after NAC

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria



Consensus per l'irradiazione
e stazioni linfonodali mammarie 2015

ASSOCIAZIONE SENONETWORK ITALIA ONLUS
IL NETWORK DEI CENTRI ITALIANI DI SENOLOGIA

FOCUS ON 2014 Senonetwork Italia

TRATTAMENTO DELL' ASCELLA

Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

cT2-3cN+ (positività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?

In assenza di dati e con i limiti tecnici già citati, le pz clinicamente positive all'esordio per interessamento ascellare di malattia con SLNB negativa dopo NACT, operate radicalmente senza residuo di malattia, **secondo alcuni autori potrebbero** essere considerate a basso rischio e non candidabili ad una irradiazione delle stazioni linfonodali.

non è tuttavia unanimemente condivisa

.....

opportuna un'attenta discussione interdisciplinare ...valutazione dei fattori di rischio ...una corretta indicazione chirurgica e radioterapica.

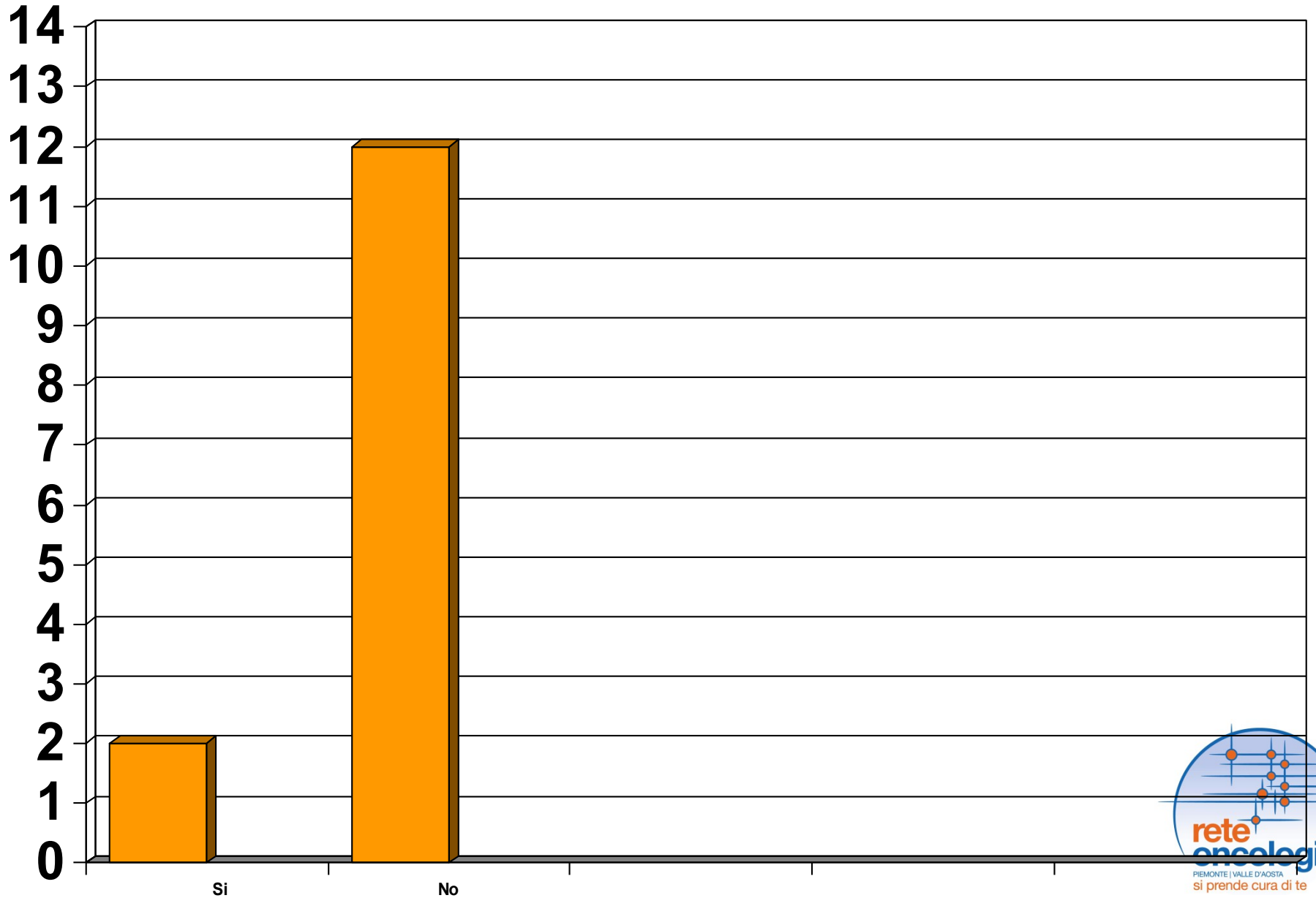
LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa-IV

Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- si
- no

N. Centri



Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- si
- no

Dipende...

su che sede? mammella/parete- N?

dissezione ascellare o biopsia del SN ?

e i fattori biologici? E l'età della paziente?



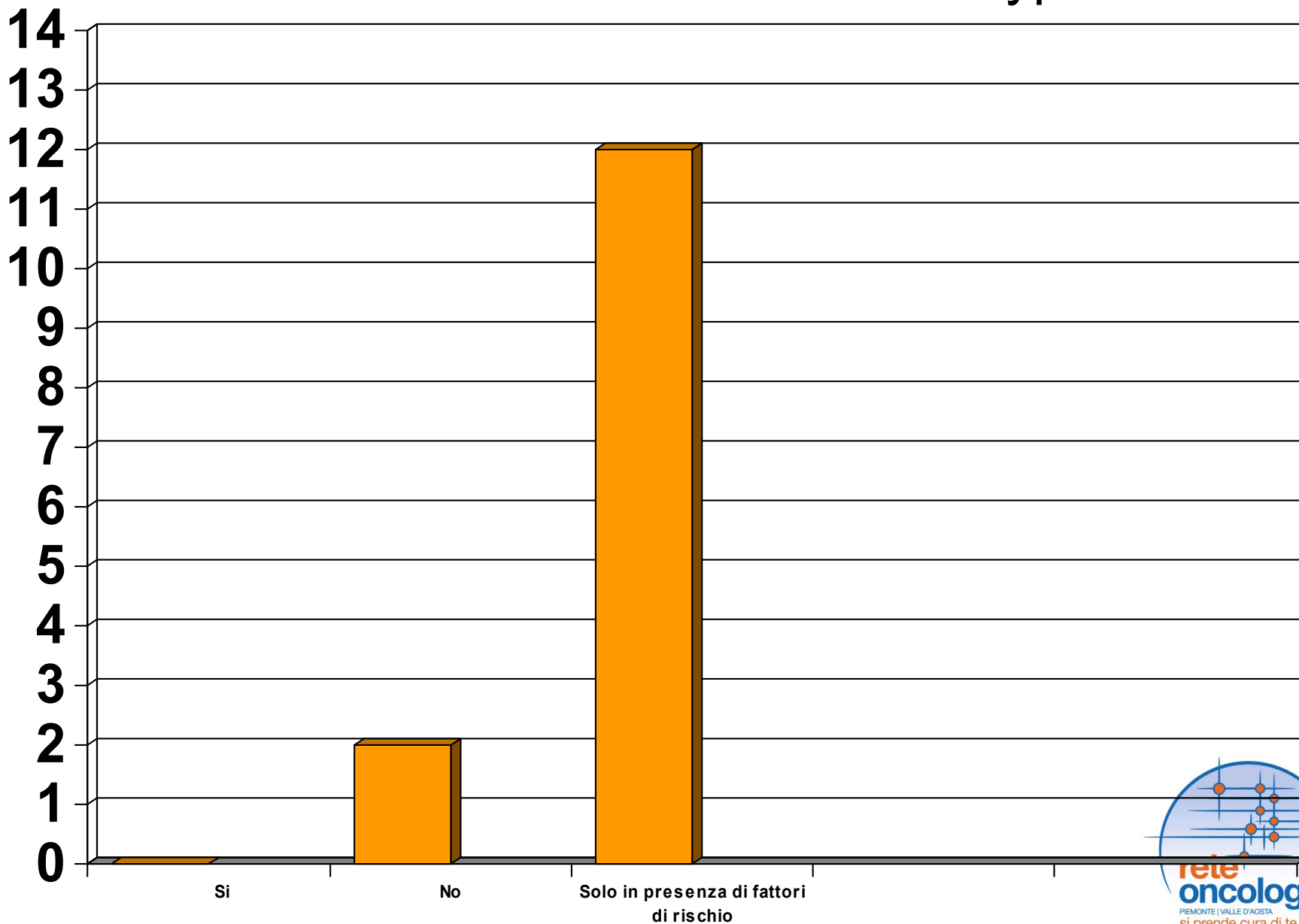
Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto sulle stazioni linfonodali nel cT3N0 ?

- si
- no
- solo in presenza di fattori di rischio

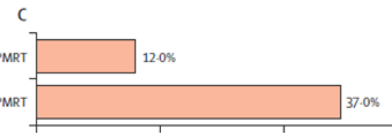
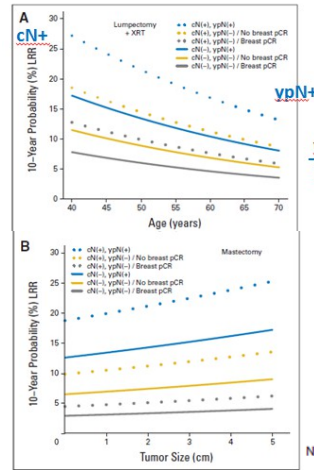
N. Centri

cT3N0 → ypT0N0



cT3N0 → ypTON0 → Rt in caso fattori di rischio

Quali fattori di rischio prendete in considerazione :



Pz <35 aa con II (T1N1; T2N0, T2N1; T2N0) e III stadio clinico

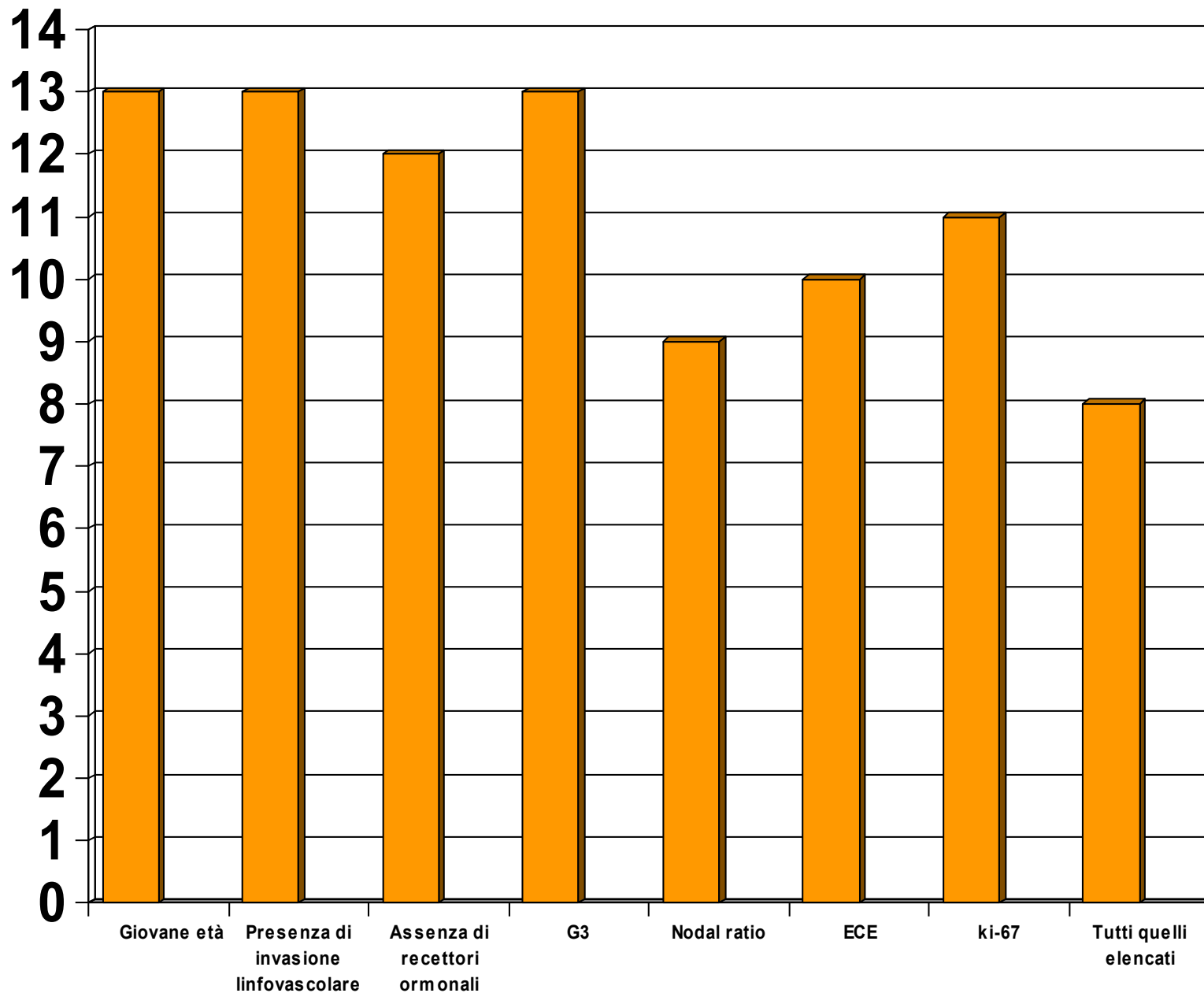
- giovane età
- dimensioni del T
- presenza di invasione linfovaskolare
- assenza di recettori ormonali
- G3
- ki-67
- nodal ratio
- ECE
- tutti quelli elencati

ypN+ ?

N. Centri

I CENTRI DIMOSTRANO CAUTELA E ATTENZIONE

TICI



some clinical data suggesting that, in complete response with NAC, omission RT may be an option

Fowble, 2012

Mamounas, 2012

Mc Guire, 2007

Clinical stage II (T1-2N0-1),

>40 years,

ER+

pathologic complete response

or 0-3 positive N without LVI or ECE

<10% risk of LRF without radiation.

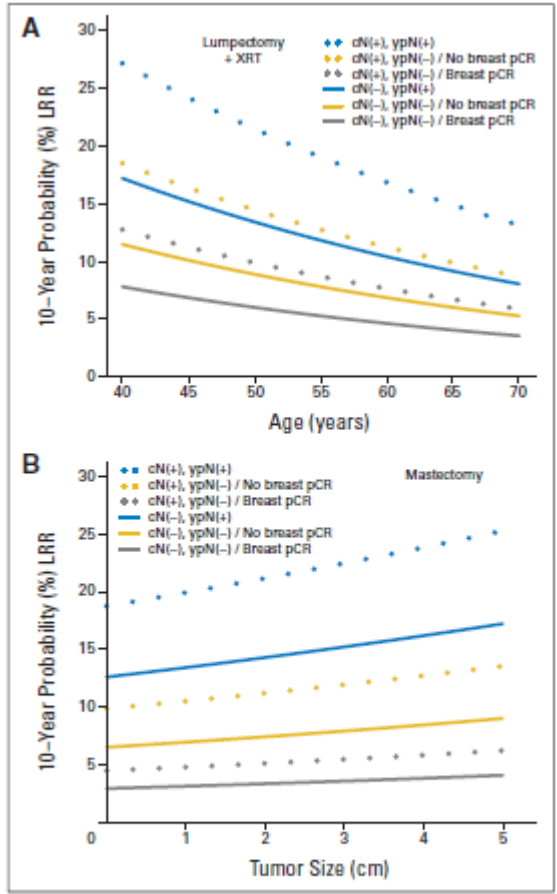


Fig 4. Nomogram to predict 10-year risk of locoregional recurrence (LRR) in patients treated with (A) lumpectomy plus breast external radiotherapy (XRT) after neoadjuvant chemotherapy or (B) mastectomy after neoadjuvant chemotherapy. cN, clinical nodal status [before neoadjuvant chemotherapy]; pCR, pathologic complete response [after neoadjuvant chemotherapy]; ypN, pathologic nodal status [after neoadjuvant chemotherapy].

RT did not affect the 10-year rates of LRR for Stage I or II disease (the 10-year LRR rates were 0% for both groups)

the 10-year LRR rate for Stage III (*cTcN2; cT3cN1; cT4*) was significantly improved with RT (7.3% ± 3.5% with vs. 33.3% ± 15.7% without; *p* = 0.040).

some clinical data suggesting that, in complete response
with NAC, omission RT may be an option

Fowble, 2012

Mamounas, 2012

Mc Guire, 2007

T1-2 N0-1

OR+

>40 aa

N0

N1-3 senza invasione linfo vascolare / ECE

?

Ann Surg Oncol (2012) 19:1508–1516
DOI 10.1245/s10434-011-2108-2

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

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

**Recommendations from an International Consensus Conference
on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic
Therapy in Primary Breast Cancer**

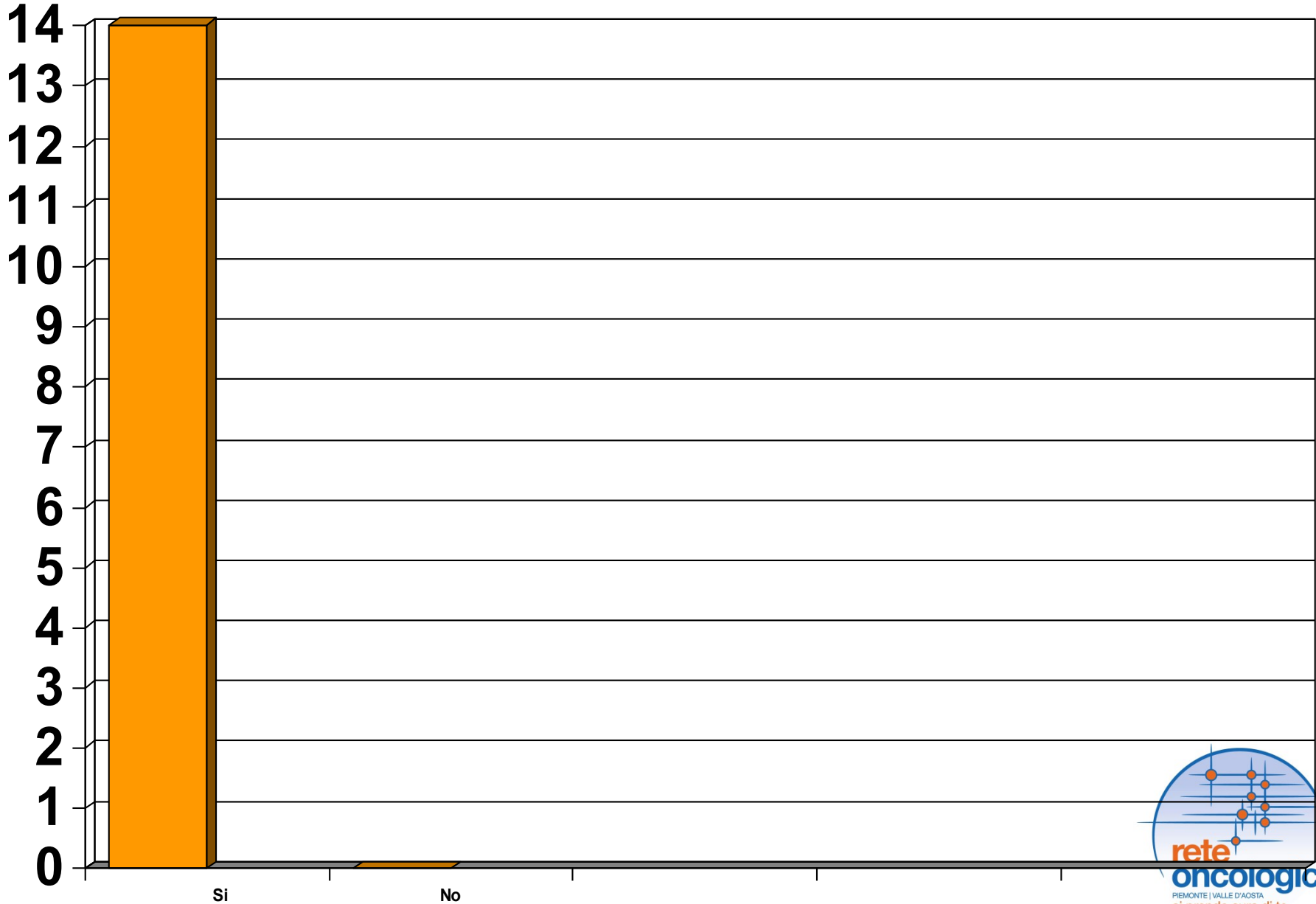
Manfred Kaufmann¹, Gunter von Minckwitz², Eleftherios P. Mamounas³, David Cameron⁴, Lisa A. Carey⁵,
Massimo Cristofanilli⁶, Carsten Denkert⁷, Wolfgang Eiermann⁸, Michael Gnant⁹, Jay R. Harris¹⁰, Thomas Karn¹,
Cornelia Liedtke¹¹, Davide Mauri¹², Roman Rouzier¹³, Eugen Ruckhaeberle¹, Vladimir Semiglazov¹⁴,
W. Fraser Symmans¹⁵, Andrew Tutt¹⁶, and Lajos Pusztai¹⁷

Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica parziale dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- si
- no

N. Centri



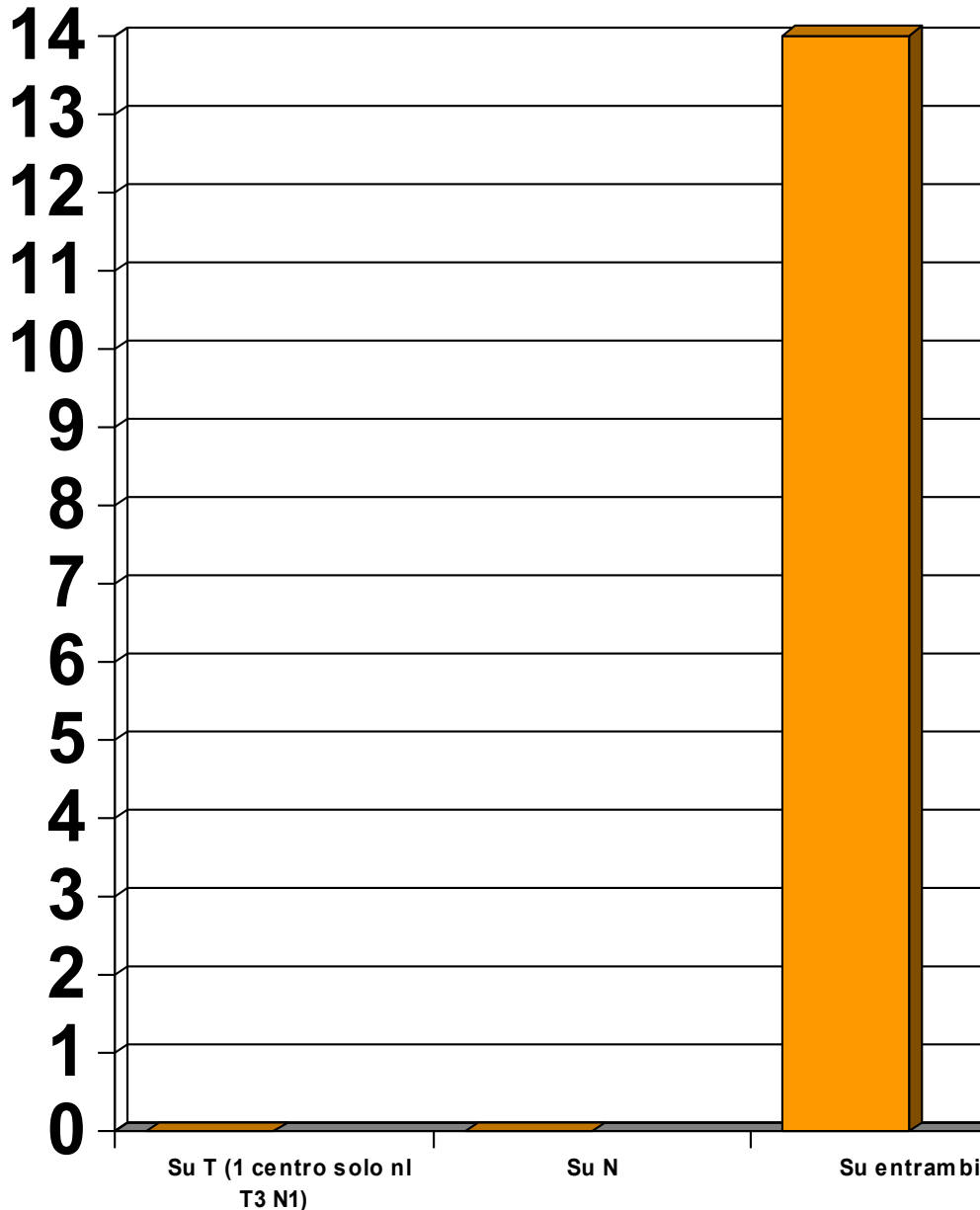
Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto ?

- si (in caso di risposta affermativa specificare la sede del T e dell'N):
 - su T
 - su N
 - su entrambi
 - no

cN2; cT3 N1; cT4 → ypT0N0

N. Centri



RT is indicated for all node positive patients after NST and patients with locally advanced cancer or inflammatory breast cancer

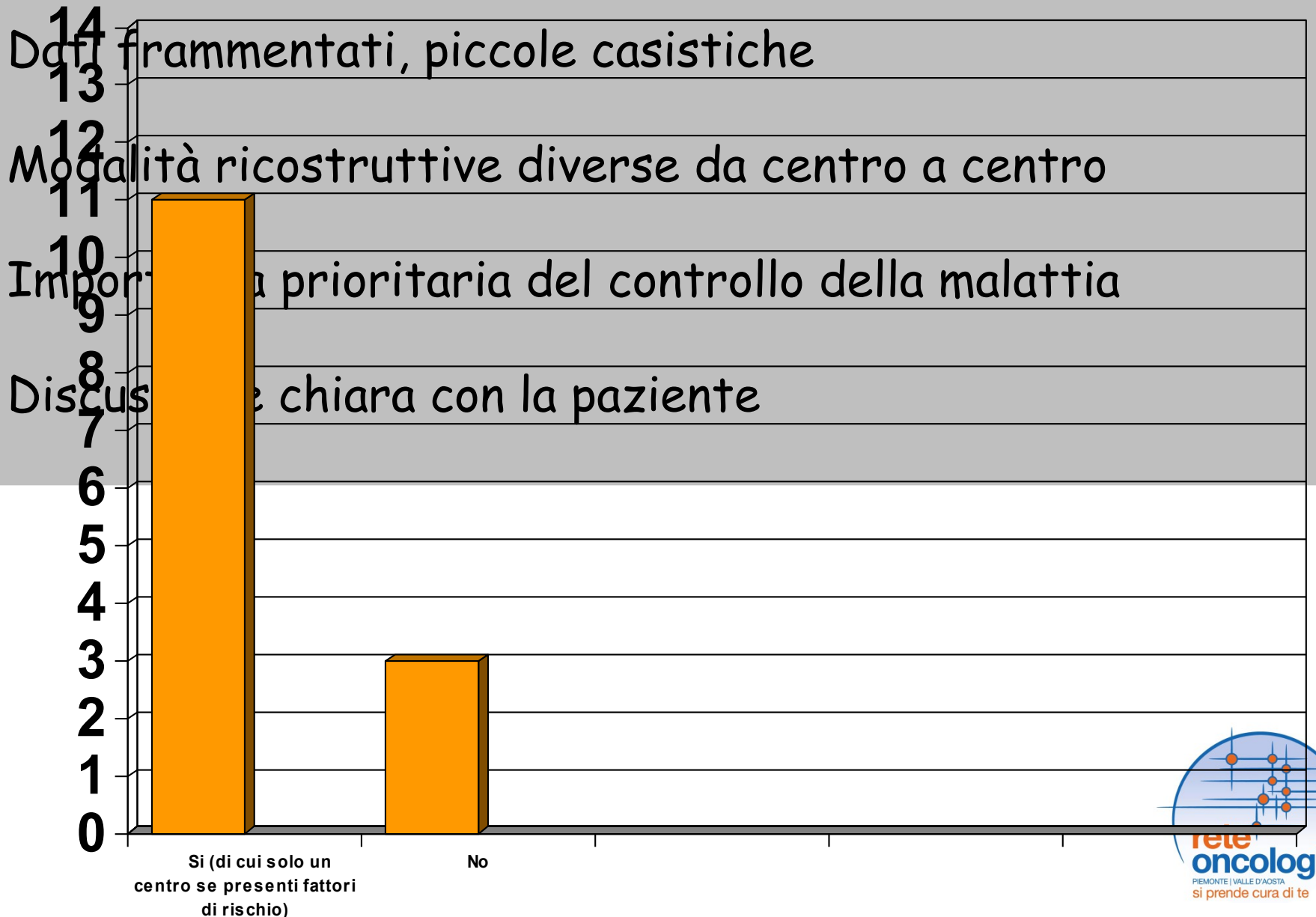
Kaufmann, 2012
Buchholz TA, 2002

Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto nel cT3 N1 con protesi ?

- si
- no

Tutti concordano su tox RT sulla ricostruzione (espansore)





...con che messaggio torniamo a casa???

Responses to NAC and, in particular, pathologic complete responses in the axillary lymph nodes and breast represent consistent prognostic factors for improved locoregional control and survival

Whether a favorable pathologic response to NAC also represents a predictive factor influencing the relative benefits of PMRT or the addition of RNI to breast RT remains an open question and is the subject of an ongoing cooperative randomized trial (NSABP B-51/RTOG 1304) for women with T1-3 cN1 disease who convert to ypN0 after NAC (clinicaltrials.gov: NCT01872975).

Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica parziale dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- si (in caso di risposta affermativa specificare la sede del T e del N):
→ valutando i fattori biologici, età della paziente..
- mammella, se chirurgia conservativa..
→ NO
- parete
- dissezione ascellare ypN-
- dissezione ascellare ypN+ (1-3 con fattori prognostici sfavorevoli)
→ dissezione ascellare-→ RT
→ NO ???
- dissezione ascellare ypN+ (1-3 senza fattori prognostici sfavorevoli)
- dissezione ascellare ypN+ (>4)
- biopsia linfonodo sentinella ypN0(sn)
- biopsia linfonodo sentinella ypN1(sn)

Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il
trattamento radioterapico viene sempre proposto?
→ mammella se chirurgia conservativa
→ NO, ma dati non randomizzati

- SI
- no stazioni linfonodali
- T3N0 ????

Stadio II alla presentazione (cT1/cT2 cN1; cT2/cT3 N0)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto sulle stazioni linfonodali nel cT3N0 ?

- si
- no
- solo in presenza di fattori di rischio

?

Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica parziale dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto?

- SI
- no

Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto ?

- si (in caso di risposta affermativa specificare la sede del T e dell'N):
- su T
- su N
- su entrambi

RT is indicated for all node positive patients after NST and patients with locally advanced cancer or inflammatory breast cancer

Kaufmann, 2012

Buchholz TA, 2002

the 10-year LRR rate for Stage III (cTcN2; cT3cN1; cT4) was significantly improved with RT (7.3% ± 3.5% with vs. 33.3% ± 15.7% without; $p = 0.040$).

Mc Guire, 2007

Stadio III alla presentazione (cN2; cT3 N1; cT4)

In caso di risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante il trattamento radioterapico viene sempre proposto nel cT3 N1 con protesi ?

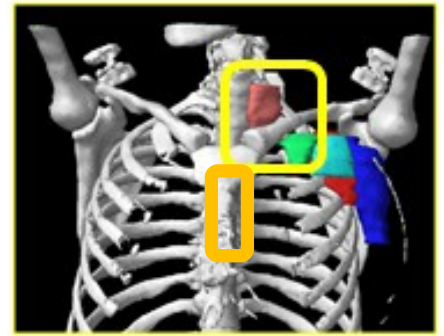
- si
- no

Volumi...

Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria
Consensus per l'irradiazione
delle stazioni linfonodali mammarie

2015

Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante



Per quanto riguarda i dati presenti in letteratura, in merito ai volumi di irradiazione, le indicazioni fanno riferimento a pazienti sottoposte a ALND o a pazienti non disseccate ma nemmeno trattate con NACT(AMAROS).

L'esperienza clinica deve supportare ogni decisione terapeutica che deve essere condivisa in sede multidisciplinare e con la paziente.

DLA senza NACT....

L'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio dovrebbe essere sempre associata all'irradiazione della parete toracica.

La chemioterapia neoadiuvante è un valido approccio sia per rendere operabili tumori localmente avanzati, sia per favorire la chirurgia conservativa

Data on the need for radiotherapy after mastectomy are still being collected.

Additional studies are needed on postmastectomy RT in node-negative patients after NST

L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa la definizione di precise indicazioni, con livelli di evidenza elevati....

...io ci devo pensare, analizzando per ogni caso ogni fattore.. non sempre mi basta...

Tatiana **35 anni**

15/9/16 nodulo mammario Q inferiori mammella sn
cT2 (24mm) N1

Tru cut → T: ca duttale infiltrante con necrosi
ER 92% PGR 96% Ki67 **84% HER neg**
N: ca duttale inf

CT neoadiuvante ECx4 → taxolo sett x12

7/4/2017 → chirurgia conservativa e BSN
ypT1b (9mm) G2 invas, linfatici
ER 90% PGR 5% Ki67 5% HER neg
BSN: 2 micrometastasi con ECE /4 n asportati
DLA 4 N: negativi → totale 2+mic/8
Margine positivo

12/5: Mastect. nipple sparing + espansore → focolai di DCIS

Loretta 48 aa

RM (sett 2016): lesione discario **28 mm retroareolare,**
estesa dai piani profondi alla regione areolare.

Altra area sospetta QSS - Non linfadenomegalie . cT2No

Tru cut → Ca duttale ER 99% PGR 48% **Ki67 60%** HER-

CT neoadiuv: ECx4 → taxolo sett x12

5/5/ 2017: mastectomia skin sparing (asport NAC) +
posizion espansore (e adeguam plastica controlat)

foc multipli DCIS e CDI (coinv del derma)

emboli neopl endolinfatici

marg indenni

SN: 2+/2 → dissez negativa (0/8) → totale 2+/10

ympTx (almeno 1c) G2 N1a

L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa la definizione di precise indicazioni, con livelli di evidenza elevati....

...io ci devo pensare, analizzando per ogni caso ogni fattore..
non sempre mi basta...

Nei casi dubbi....per

identificare la strategia migliore

fornire alla paziente un parere esperto e condiviso

Advices for Unknown or Not Typical Situations

Laura.Lozza@istitutotumori.mi.it

luigianardone@gmail.com

cynthia.aristei@gmail.com, acapuani@tiscali.it,

alessandra.huscher@poliambulanza.it,

marina.guenzi@hsanmartino.it



Torino 27 giugno 2017



La radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

Marina Guenzi, Genova