

**TORINO 03 dicembre 2021**  
**SCREENING MAMMOGRAFICO**

**NEWS IN CHIRURGIA MAMMARIA**

**CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**

**E DOWNSTAGING**

**MAMMARIO E ASCELLARE**

**Dr ADA ALA**  
**SSD Chirurgia Senologica**  
**Città della Salute e della Scienza – Torino**  
**[aala@cittadellasalute.to.it](mailto:aala@cittadellasalute.to.it)**

# NEO ADJUVANT CHEMOTHERAPY NAC

## IERI — --> SIZE RELATED PERSPECTIVE

- tumore localmente avanzato
- tumore infiammatorio
- tumori grandi T2T3 eleggibili a mastectomia per permettere una terapia conservativa

## OGGI — --> BIOLOGICAL RELATED PERSPECTIVE

- tumori a bioprofilo aggressivo **TRIPLO NEGATIVO**  
HER 2 positivo  
elevato Ki 67
- cN1/2 per downstaging ascellare
- per valutare in specifici bioprofili TN HER2pos il tumore residuo dopo chirurgia per scegliere la terapia adiuvante più appropriata

# NEO ADJUVANT CHEMOTHERAPY NAC

## VANTAGGI

- aumentare il numero di interventi conservativi
- ridurre il numero delle dissezioni ascellari
- interagire con la malattia sistemica fin dall'inizio
- testare in vivo la chemiosensibilità
- valutare il tumore residuo per ottimizzare la terapia adiuvante con aumento della OS e DFS
- tempo per test genetico
- sperimentare nuovi farmaci in tempi ristretti

## SVANTAGGI

- progressione di malattia. (<1%)
- vivere con il tumore
- necessità di interrompere la NAC per peggioramento del performance status con la necessità di sottoporre comunque la Paz a intervento chirurgico

# NEO ADJUVANT CHEMOTHERAPY NAC ASCO 2021

**Neoadjuvant systemic therapy should be offered to patients with high risk HER2-pos or triple negative breast cancer in whom the finding of residual disease would guide recommendations to adjuvant therapy.**

**Evidence Quality: High**

**Strength of Recommendation: Strong**

**Patients with cT1a or T1b N0 HER 2 or TN should not routinely be offered neoadjuvant therapy outside of a clinical trial**

**UNA CORE BIOPSY E' MANDATORIA  
PER LA VALUTAZIONE DEL PROFILO BIOLOGICO**

# NAC e downstaging to Breast Conserving Therapy

NSABP B18 1997	St 1 - 3	30%
EORTC 10902 2001	St 1 - 3	23%
CALGB 40603 2016	St 2 - 3, HER2 pos	43%
CALGB 40603 2015	St 2 - 3, TN	42%
MSKCC 2020		48%

Randomized trial	Breast conservation rates	Local-regional recurrence rates	Survival rates
NSABP B-18 (8) (1523 patients)			16 y
Neoadjuvant	68%	13%	55%
Adjuvant	60%	10%	55%
		P = .21	P = .90
EORTC 10902 (10) (698 patients)		10-y estimate	10 y
Neoadjuvant	35%	20%	64%
Adjuvant	22%	20%	66%
		HR = 1.0–1.1	P = .54
		P = .97	

\*EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = hazard ratio; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

NSABP B-18  
Doxorubicina + ciclofosfamide x 4.

EORTC 10902 +  
Fluorouracile+epirubicina+ciclofosfide x4

In ADIUVANTE o NEOADIUVANTE

Questi due studi hanno dimostrato che la NAC aumenta in modo significativo il tasso di chirurgia conservativa senza peggiorare il tasso di recidive locoregionali e la OS

# NAC E TASSO DI REINTERENTI

## **NAC is associated with a highly significant reduction in reoperations after initial BCS**

Landercasper Ann Surg Oncol 2017

Benefit are greatest for patients with TNBC and ERB2 pos or higher stage disease.

Care should be taken with large or multifocal disease and luminal subtype with more possibility of residual scatter cells over original tumor volume.

## **TASSO REINTERVENTI**

**49/694                      7.3%**

**TNBC                      3.5%**

**HER2 pos                6.8%**

**ER pos.                    9.8%**

Boughey Ann Surg 2014

# FATTORI CORRELATI A RECIDIVA LOCOREGIONALE

## CLASSICI

stadio clinico 3 o 4  
invasione linfovascolare.  
G3  
>/= 4 linfonodi

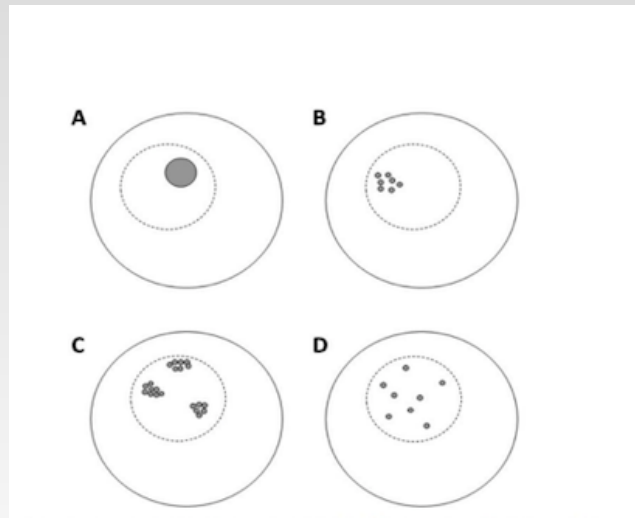
## BIOLOGICI

regressione multifocale  
mancata pCR (specie in TNBC e HER2 pos)  
lesioni recettori pos



Modalità di regressione della lesione MULTIFOCALE 25,7%

-TNBC	17.5%
-ER - HER2 pos	12.2%
-ER + HER2 neg	36,9%
-ER + HER2 pos	38,5%



## L'ALTO TASSO DI pCR NON SI È TRADOTTO IN UN AUMENTO DI TASSO DI BCT

NSAPB B27	pCR	BCT
DOXORUBICINA + CICLOFOSFAMIDE	13.7 %	62%
+ DOXORUBICINA + CICLOFOSFAMIDE TAXANO	26.1 %	64%

### CAUSE

-numero elevato di donne arruolate nei trials di NAC e candidate a BCT upfront

-incapacità di distinguere con imaging tra fibrosi e residuo tumorale.

Studio CALG 40603 il 30% delle Paz non ritenute candidabili a BCT aveva una pCR

-presenza di microcalcificazioni residue che devono essere rimosse

-alcune indicazioni alla mastectomia non sono modificate dalla NAC (come multifocalità e impossibilità alla radioterapia)

## **FATTORI ASSOCIATI A MASTECTOMIA**

PAESI IN VIA DI SVILUPPO (accessibilità a radioterapia - multidisciplinarietà)

MASTECTOMIA PROGRAMMATA ALLA DIAGNOSI

MULTIFOCALITA'

**ER NEG**

TUMORI > 5 CM ALLA DIAGNOSI

MASSA PALPABILE RESIDUA ALLA NAC

## **FATTORI NON ASSOCIATI ALLA MASTECTOMIA**

ETA'

TIPO ISTOLOGICO (DUTTALE - LOBULARE -ALTRI)

**RISPOSTA PATOLOGICA ALLA NAC**

**MAPPATURA DELLA LESIONE**

**REPERE IN CARBONE**

**CLIP METALLICA**

**MAPPARE TUTTO IL LETTO TUMORALE?**

**VALUTAZIONE IMAGING POST NAC**

**CON RADIOLOGO**

**IN RELAZIONE ALLA BIOLOGIA TUMORALE**

# Evitare la chirurgia mammaria in bioprofili selezionati che abbiano cCR e rCR

Il ruolo della chirurgia mammaria in pyT0 è quello di confermare cCR e rCR

Considerazioni:

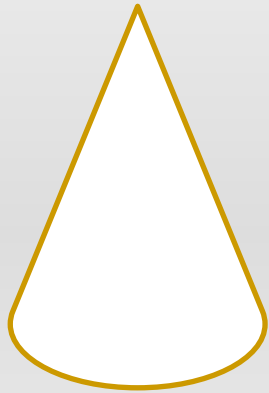
- quali sono gli strumenti da utilizzare per la diagnosi di risposta patologica?  
RM? PET? multiple agobiopsie (tassi di falsi negativi arrivano al 37%) o agoaspirati?
- modalità di regressione concentrica o frammentata
- cosa possiamo aspettarci se non diagnostichiamo una malattia minima residua alla NAC. Sarà sufficiente una WBRT senza una terapia adiuvante per non modificare LRR DFS OS?
- quantità e qualità della morbidità chirurgica mammaria sono ben diverse che nella chirurgia del retto e dell'esofago
- come implementare il follow up delle pazienti non sottoposte ad intervento?
- difficoltà di progettare studi clinici controllati per la esiguità del campione ed i tempi di osservazione

## Rates of Axillary Nodal Pathologic Complete Response (ypN0) by Tumor Subtype

Author, year	N, stage	HR+/HER2-	HER2+	Triple negative	Chemotherapy regimen
Zhang, 2013 <sup>14</sup>	301, stage II-III	46%	72%	69%	51% taxane based, 95% HER2+ received trastuzumab
Boughey, 2014 <sup>26</sup>	756, pN+	21%	65%	49%	75% Anthracycline and taxane, 89% HER2+ received trastuzumab
Kim, 2015 <sup>29</sup>	415, pN+	29%	49%	54%	86% Anthracycline and taxane, 10% HER2 + received trastuzumab
Mamtani, 2016 <sup>30</sup>	195, pN+	21%	82%	47%	97% ddACT, 9% carboplatin. 100% HER2+ received trastuzumab + pertuzumab
A L-Tweigeri, 2016 <sup>51</sup>	80, Stage II-III	50%	79%	73%	FEC, cisplatin/docetaxel, 100% HER2+ received trastuzumab
Diego, 2016 <sup>27</sup>	30, pN+	0%	69%	67%	Chemotherapy regimen unknown, 100% HER2+ received trastuzumab

**LA pCR ASCELLARE IN SPECIFICI BIOPROFILI  
(TNBC e HER2 pos)  
PUO' SUPERARE IL 50%**

**cN0 before NAC**

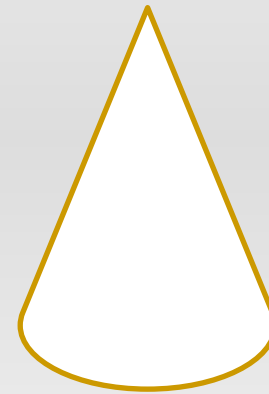


**SLNB**

**If negative STOP**

**cN1/2 before NAC**

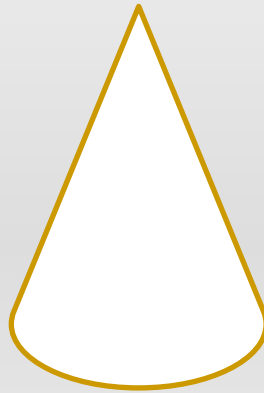
**cN1/2 post NAC**



**ALND**

**cN1/2** before NAC

**cN0** post NAC



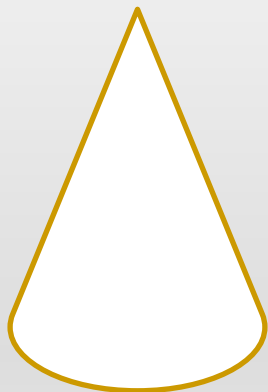
**SLNB**

**If negative STOP**



**cN0/1/2 before NAC**

**cN0 post NAC**



**SLNB**

**If positive ALND**

**PER MACROMTS**

**PER MICROMTS**

**PER ITC**

**Micromts e macromts presentano lo stesso rischio di mts aggiuntive (64%)**

Moo , 2018

**Le micromts peggiorano la prognosi rispetto ai pazienti con linfonodi negativi**

Klauber-DeMore 2013, Wong 2019

**Le micromts possono indicare la necessità di terapia aggiuntiva**

Masuda 2017, von Minckwitz 2019

**Le ITC e le micromts rappresentano un volume di malattia residuo o la resistenza delle cellule della macromts alla NAC?**

# **FNR in cN1/2 trattati con NAC**

## **COME RIDURRE IL TASSO DI FN SOTTO IL 10%**

- utilizzo della immunoistochimica**
- uso di doppio tracciante**
- rimozione di tre o più linfonodi**
- marcare il linfonodo metastatico prima della NAC**
  - Clip**
  - Seme radioattivo**
  - Carbone**

# Per ridurre ulteriormente il numero di ALND

**In pazienti cN0/1 con pCR mammaria la positività di linfonodi ascellari è 30.5% in ER pos - 14.1% in TNBC e - 12.4% in HER2 pos  
Barron JAMA 2018**

**In pazienti cN1 con pCR mammaria la positività di linfonodi ascellari è del 1.2% nel TNBC e del 0.5% del HER2 pos  
SENTINA, in corso di pubblicazione**

**In Paz cN1 il rischio di ulteriori mts ascellari é del 3.7% (indipendentemente dal numero di ls rimossi) se  
LS neg + no invasione vascolare + tumore mammario residuo fino a 5 mm  
Masuda N Engl J Med 2017**

**Assumendo un FNR del 10%, nelle pazienti che raggiungono la pCR mammaria, la omissione della terapia adiuvante in TNBC sarebbe del 1,24% e del 1,4% in HER 2 pos.**

**Questo, considerando l'impatto delle terapie adiuvanti, corrisponderebbe ad una riduzione della OS e della DFS per 1 paziente su 2000  
Wazir Anticancer Research 2020.**

# ALLIANCE A11202

**ALND + XRT VS XRT in caso di I.s pos**

**Comparision of  
axillary lymph node dissection with  
axillary radiation  
for patients with node-positive breast  
cancer treated with chemotherapy**

OTOASOR trial - Eur J Surg Oncol, 2017

Axillary recurrence, OS and DFS

“The results show that XTE without ALND is

Statistically not infeior to ALND treatment.



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 Tinterri <sup>a</sup>, Giuseppe Canavese <sup>a</sup>, Paolo Bruzzi <sup>b</sup>, Beatrice Dozin <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> U.O. Senologia (Breast Unit), IRCCS Istituto Clinica Humanitas, Rozzano, MI, Italy

<sup>b</sup> U.O. Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy alone, without complete axillary lymph node dissection, is the standard treatment of the axilla nodal chain in early-stage breast cancer patients presenting a negative sentinel lymph node. The updated results of the IBCSG 23-01 randomized trial recently provided evidence that this approach could be extended to early-stage breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node.

On the other hand, patients with large operable or locally advanced breast cancer and clinically positive lymph nodes currently receive neoadjuvant chemotherapy and sentinel lymph node biopsy, which is then followed by complete axillary node dissection if the sentinel lymph node till contains tumor residue, regardless of the extent of nodal disease. Assuming that patients presenting only a micrometastatic sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy are clinically equivalent to the IBCSG 23-01 early-breast cancer patients with only micrometastatic sentinel node, then complete axillary dissection would be unneeded also in these subset of patients in the neoadjuvant setting. The multicenter uncontrolled non-inferiority trial NEONOD 2 we here present was designed to assess this hypothesis, i.e. whether or not omission of complete axillary nodal clearance worsens prognosis in patients with sentinel node resulting only micrometastatic after neoadjuvant chemotherapy.

Tinterri C, et al: Cont Clin Trials Comm 2020; 17: 100496

# NEONOD 2

microMTS - ypN1mi

versus

No MTS - ypN0

**Studio multicentrico**  
**Non controllato**  
**Di non inferiorità**  
**Endpoint primario DFS**

~tutti i bioprofili  
~cN+ alla diagnosi  
~post NAC cN-  
~BCS + WBRT o mastectomia  
~SLNB

## EUBREAST-01 trial (NCT04101851)



1. biopsy-proven cT1c-  
T3 cN0 M0 TNBC or  
HER2+ invasive BC

2. NAST with  
radiological complete  
response (rCR)

3. BCS (+ postoperative  
WBRT)  
N=334 (Screening)

4. axillary SLNB  
(non-pCR in the breast)  
N=67 (no trial  
population)

pCR in the breast; ypT0:  
no axillary SLNB  
N=267 (including 10%  
dropout)

ypN0(sn): no further  
local treatment

ypN+(sn): ALND versus  
ART (local decision)

ypNx: no further local  
treatment; primary  
endpoint: 3y-axill.  
recurrence-free  
survival (ARFS)

- ~TNBC HER2 pos
- ~cN0 alla diagnosi
- ~rCR (MX+eco+RM se disponibile )  
su mammella
- ~BCS + WBRT

1) pCR in mammella NO SLNB

2) no pCR in mammelle SI SLNB  
seguita da ALND se SLN pos

**Avoiding axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy  
In breast cancer : rationale for prospective multicenter EUBREAST-01 trial.**

**Reimer T, Glass A, Botteri E, Loibl S, Gentilini O.**

**Cancers 2020**

**MAPPATURA DELLA LINFONODO METASTATICO**  
**REPERE IN CARBONE**  
**CLIP METALLICA**  
**SEMINO RADIOATTIVO**

**VALUTAZIONE IMAGING POST NAC**  
**CON RADIOLOGO**  
**IN RELAZIONE ALLA BIOLOGIA TUMORALE**