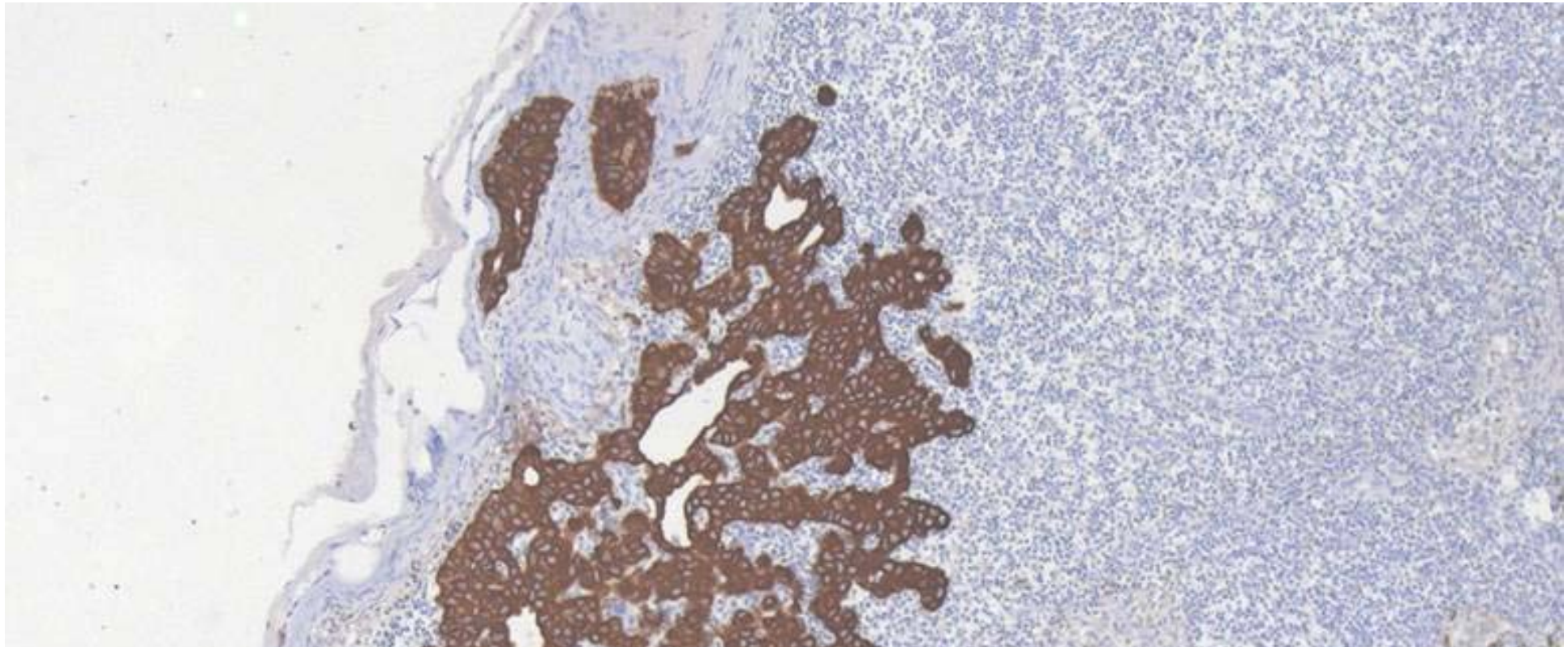




Linfonodo sentinella 10 anni dopo


L. Mazzucchelli
Istituto Cantonale di patologia,
Locarno





Linfonodo sentinella

- Le metastasi linfonodali sono il fattore prognostico più importante per il carcinoma mammario
- Un numero limitato di sezioni istologiche sottostima l'incidenza di metastasi linfonodali (*Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph-nodes metastasis in carcinoma of the breast. Cancer 1948:2:238*)
- Pazienti con metastasi linfonodali < 2mm hanno una sopravvivenza simile a pazienti senza metastasi (*Huvos AG et al. Significance of axillary macrometastasis and micrometastasis in mammary cancer. Ann Surg 1971, 173:44-46*)
- L'identificazione di un linfonodo sentinella permette un'analisi istopatologica accurata aumentando il numero di pazienti con metastasi linfonodali di diametro < 2mm (*Kreg DN et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma probe. Surgical Oncol 1993, 2: 335*)

- 
- 20-30% di pazienti pN0 non trattati con terapia sistemica sviluppano recidive e muoiono di carcinoma mammario (*Fisher B et al. N Engl J Med 2002, 347:1233; Veronesi U et al N Engl J Med 2002, 347:1227, AJCC Manual 2002 6th edition*)
 - L'incidenza di metastasi linfonodali sale da 26% a 36% con l'introduzione della tecnica del linfonodo sentinella (*Veronesi U et al N Engl J Med 2002, 347:1227*)

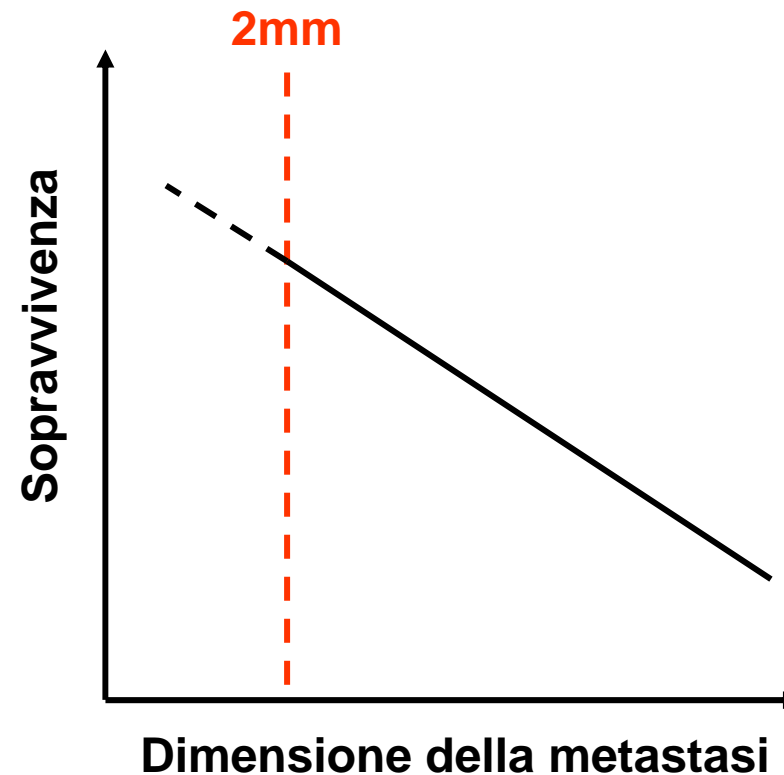


AJCC (6th edition 2002)

pN0	Assenza di metastasi linfonodali
pN0(i+)	Linfonodi ipsilaterali con focolo/i < 0,02 cm (cellule tumorali isolate)
pN1mi	Linfonodi ipsilaterali con focolo/i metastatici da 0,02 a 0,2 cm (micrometastasi)
pN1	Linfonodi ipsilaterali con metastasi > 0,2 cm

Micrometastasi

- Qual è il significato prognostico di pN0(i+) e di pNmi?
- Quali sono le implicazioni cliniche di pN0(i+) e pN0?





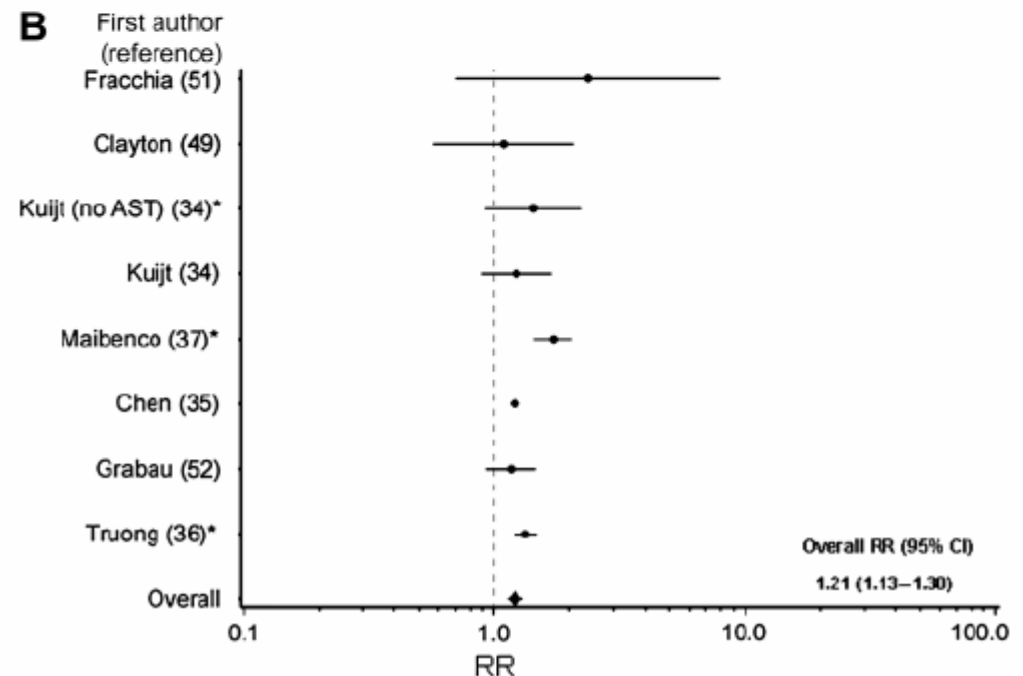
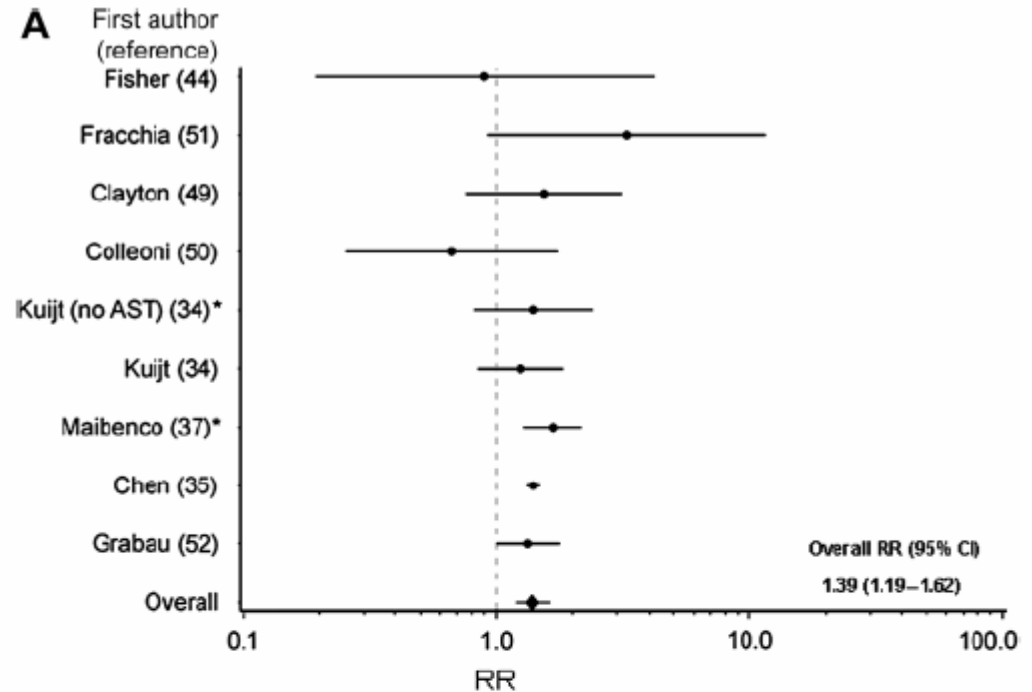
Breast cancer prognosis and occult lymph nodes metastases, isolated tumor cells and micrometastases

(J Natl Cancer Inst 2010, 102:410-425)

Coorte (storico)	Micrometastasi o ITC evidenziate con una sola sezione istologica (senza immunohistochimica) (n = 285'638 pazienti)
Metastasi occulte	Pazienti pN0 ma che in studi retrospettivi presentano depositi metastatici (pN0i+, pN1mi, pN1) (n = 7'740 pazienti)
Linfonodi sentinella	Linfonodo sentinella con o senza dissezione ascellare complementare (n = 4'155 pazienti)

Studi di Coorte

- 12 studi con 285'638 pazienti
- Nessuna distinzione tra pN0i+ e pN1mi
- Tutti i pazienti con ALND
- Nessuna informazione su trattamento sistemico
- Analisi multivariata conferma il significato prognostico di micrometastasi (inferiori ad altri fattori prognostici)
- Diminuzione della OS (HR of death = 1,44; CI(95%): 1,29 to 1,62)



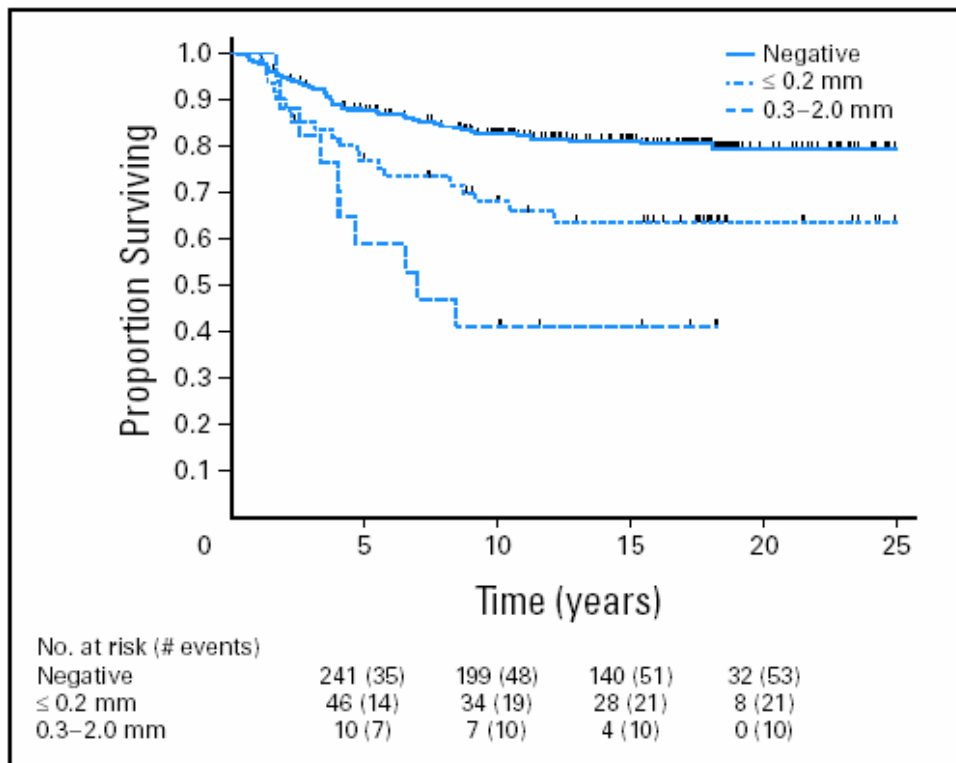
Occult Axillary Node Metastases in Breast Cancer Are Prognostically Significant: Results in 368 Node-Negative Patients With 20-Year Follow-Up

Lee K. Tan, Dilip Giri, Amanda J. Hummer, Katherine S. Panageas, Edi Brogi, Larry Norton, Clifford Hudis, Patrick I. Borgen, and Hiram S. Cody III

- Sono stati identificate **368 pazienti** consecutive con carcinoma mammario invasivo diagnosticato **tra il 1976 e il 1978**, senza metastasi linfonodali, trattate con mastectomia e svuotamento ascellare, senza radioterapia o chemioterapia adiuvante.
- Tutti i linfonodi ascellari sono stati riesaminati utilizzando un **protocollo per linfonodo sentinella**.
- **Metastasi** linfonodali evidenziate con il protocollo dello studio sono state valutate per **dimensioni e numero** (diametro, numero di cellule isolate e/o di aggregati) e localizzazione (capsula o parenchima linfonodale).
- Sono state condotte analisi della sopravvivenza generale (**overall survival**), della sopravvivenza libera da malattia (**disease free survival**) e della sopravvivenza specifica di malattia (**disease-specific survival**) per un periodo di **follow-up mediano di 17,6 anni (3-25 anni)**. Nessun paziente è stato perso dal follow-up.

83 (23%) dei 328 pazienti vengono ri-classificati come “positivi” per metastasi linfonodali.

pN0i+ 73,5% (61/83)
 pN1mi 20,5% (17/83)
 pN1 6% (5/83)



Punti Deboli

- Retrospettivo
- Nessun LN sentinella
- Analisi istologica „limitata“
- Tutti i pazienti con ADLN

Punti Forti

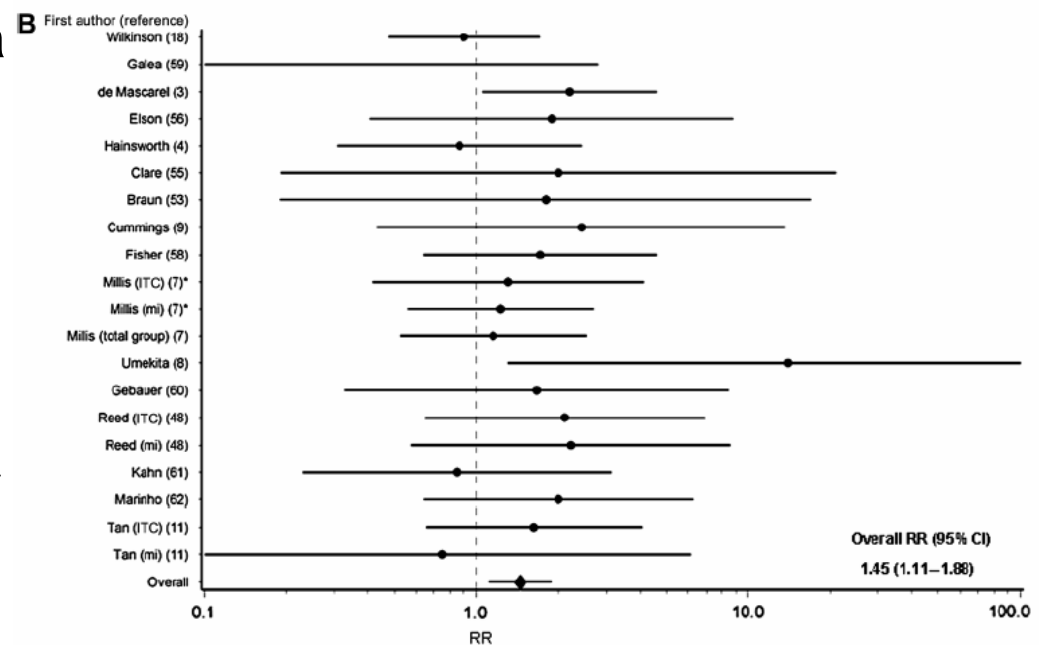
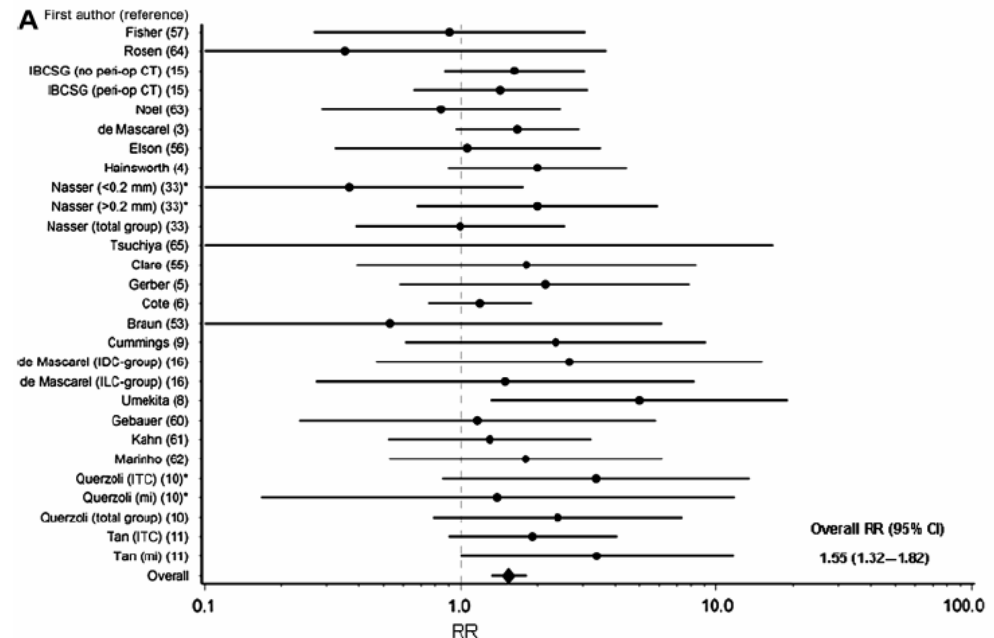
- Analisi di una unica istituzione
- Analisi qualitativa e quantitativa di LN-Sent
- Analisi multivariata
- Follow-up lungo
- Nessuna terapia

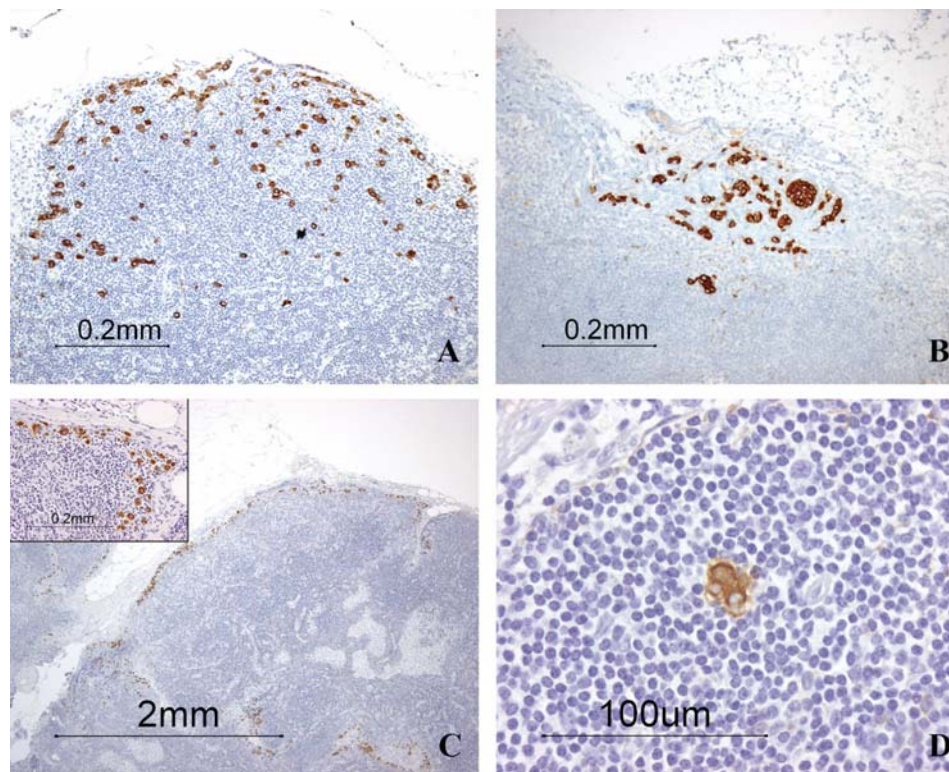
Metastasi occulte

- Numero pazienti insufficienti
- Follow-up inadeguato
- Valutazione istopatologica eterogenea
- Nessuna indicazione sul tumore primitivo
- Terapia sistemica eterogenea o non conosciuta
- Analisi multivariata non sempre eseguita
- DFS HR 1,55 (1,32-1,82)
- OS HR 1,4 (1,11-1,89)

Linfonodi sentinella

- Nessuna conclusione





Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells.

Cancer 2005; 103:358

Nodal stage classification for breast carcinoma: improving interobserver reproducibility through standardized histological criteria and image based analysis. J Clin Oncol 2008, 26:258

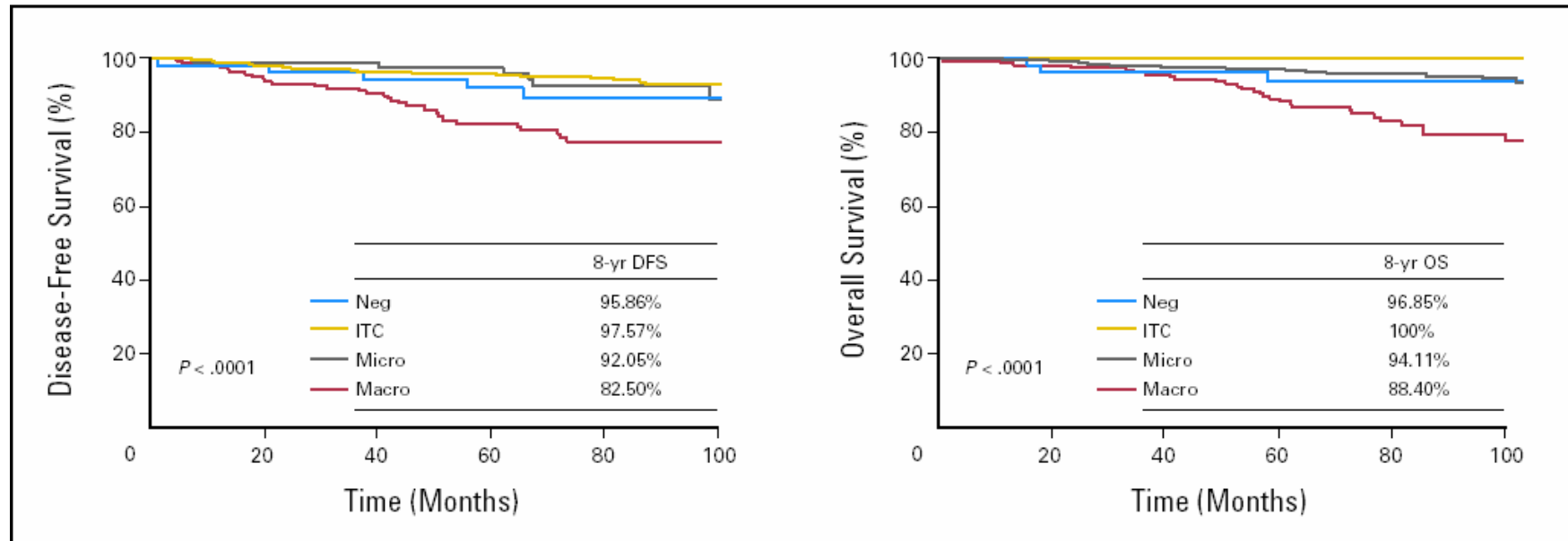
Nodal stage classification in invasive lobular breast carcinoma: influence of different interpretations of the pTNM classification. J Clin Oncol 2010, 28:999

Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009, 133:1515

Impact of Micrometastases in the Sentinel Node of Patients With Invasive Breast Cancer

Nora M. Hansen, Baiba Grube, Xing Ye, Roderick R. Turner, R. James Brenner, Myung-Shin Sim, and Armando E. Giuliano

- Studio prospettico di 790 pazienti
- 4 gruppi (pN0, pN0i+, pNmi, pN1)
- ALND non randomizzata in 80%(pN0i+) 87% (pN1mi) e 93% (pN1)
- 76% dei pazienti con terapia adiuvante sistemica (92% in pN0i+, 66% in pN0)
- Follow-up di 8 anni
- Analisi univariata e multivariata



Conclusioni

- Dimensioni delle metastasi (pN1), dimensioni del tumore (pT) e grado istologico sono fattori prognostici significativi per DFS e OS
- Nessuna conclusione sull'effetto di ALND e terapia sistemica



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 13, 2009

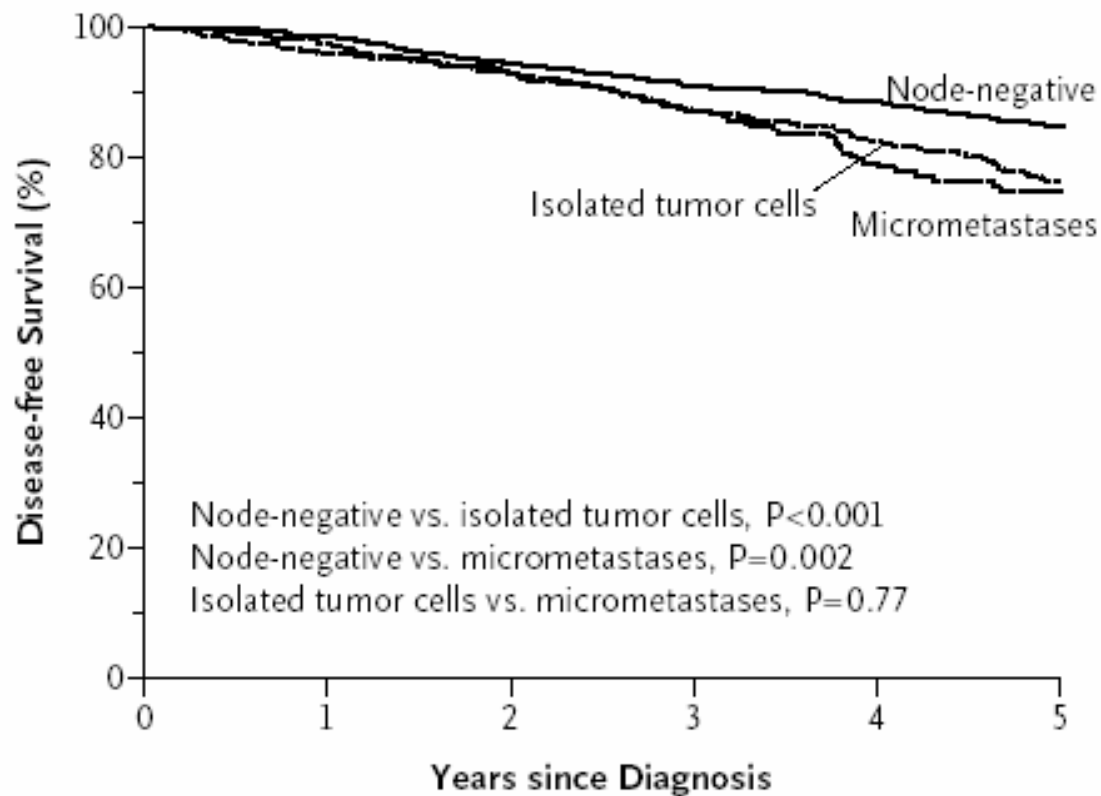
VOL. 361 NO. 7

Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer

Maaïke de Boer, M.D., Carolien H.M. van Deurzen, M.D., Jos A.A.M. van Dijck, Ph.D., George F. Borm, Ph.D., Paul J. van Diest, M.D., Ph.D., Eddy M.M. Adang, Ph.D., Johan W.R. Nortier, M.D., Ph.D., Emiel J.T. Rutgers, M.D., Ph.D., Caroline Seynaeve, M.D., Ph.D., Marian B.E. Menke-Pluymers, M.D., Ph.D., Peter Bult, M.D., Ph.D., and Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, M.D., Ph.D.

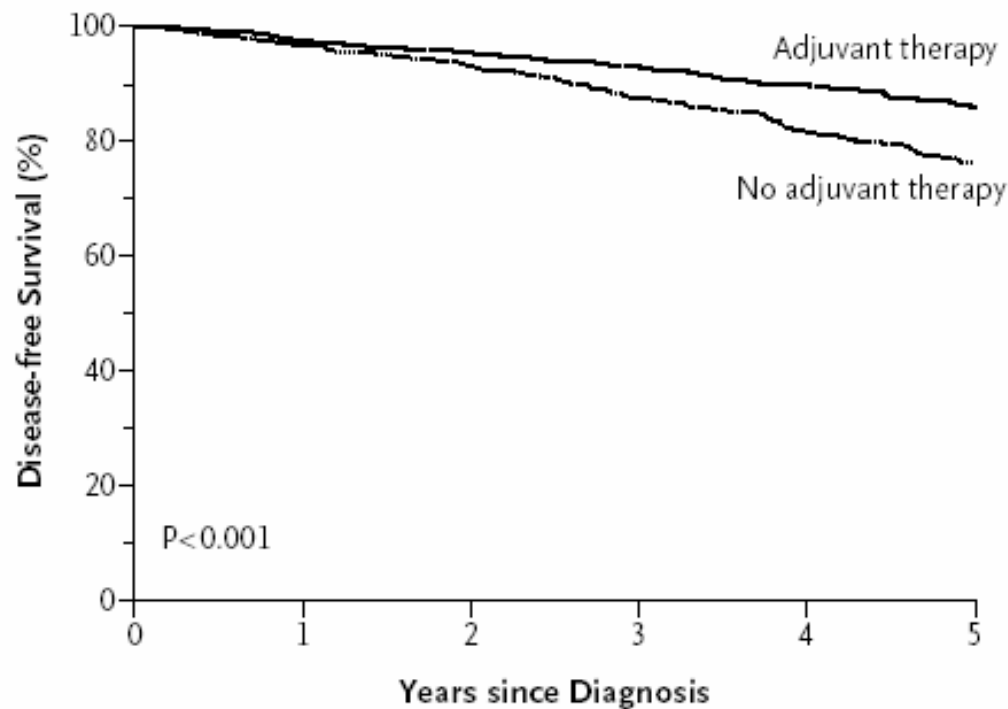
- Studio prospettico con 2707 pazienti (low risk cancer)
- 856 (N0, no adjuvant therapy), 856 (N0i+, N1mi no adjuvant therapy), 995 (N0i+, N1mi adjuvant therapy)
- Protocollo di analisi istologica non standardizzato
- ALND in 60-80% di N0i+ e N1mi (non randomizzato)
- Follow-up 5 anni
- Analisi multivariata

DFS di pazienti con carcinoma mammario (low risk) **con o senza depositi tumorali** linfonodali che non hanno ricevuto trattamento sistemico adiuvante



HR: 1.51 (1.20-1.90)

DFS di pazienti con carcinoma mammario (low risk) con N0i+ o N1mi, che **hanno o non hanno** ricevuto trattamento sistemico adiuvante



HR: 0.57 (0.45-0.73)

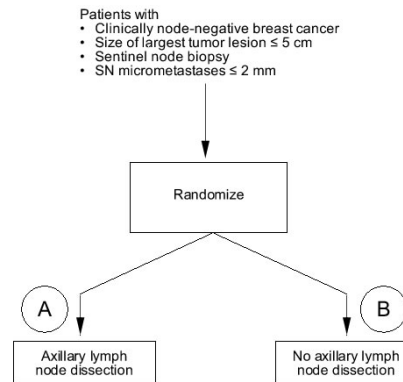


Conclusioni

- Metastasi > 2mm hanno un valore prognostico
- Metastasi < 2 mm (pN1mi e pN0i+) hanno un valore prognostico in pazienti non trattati con terapia sistemica
- Trattamento sistemico comporta un miglioramento della OS e della DFS in pazienti con metastasi < 2 mm (pN0i+ e pN1mi)

IBCSG 23-01

A randomized trial of axillary dissection vs. no axillary dissection for patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node



National Cancer Institute

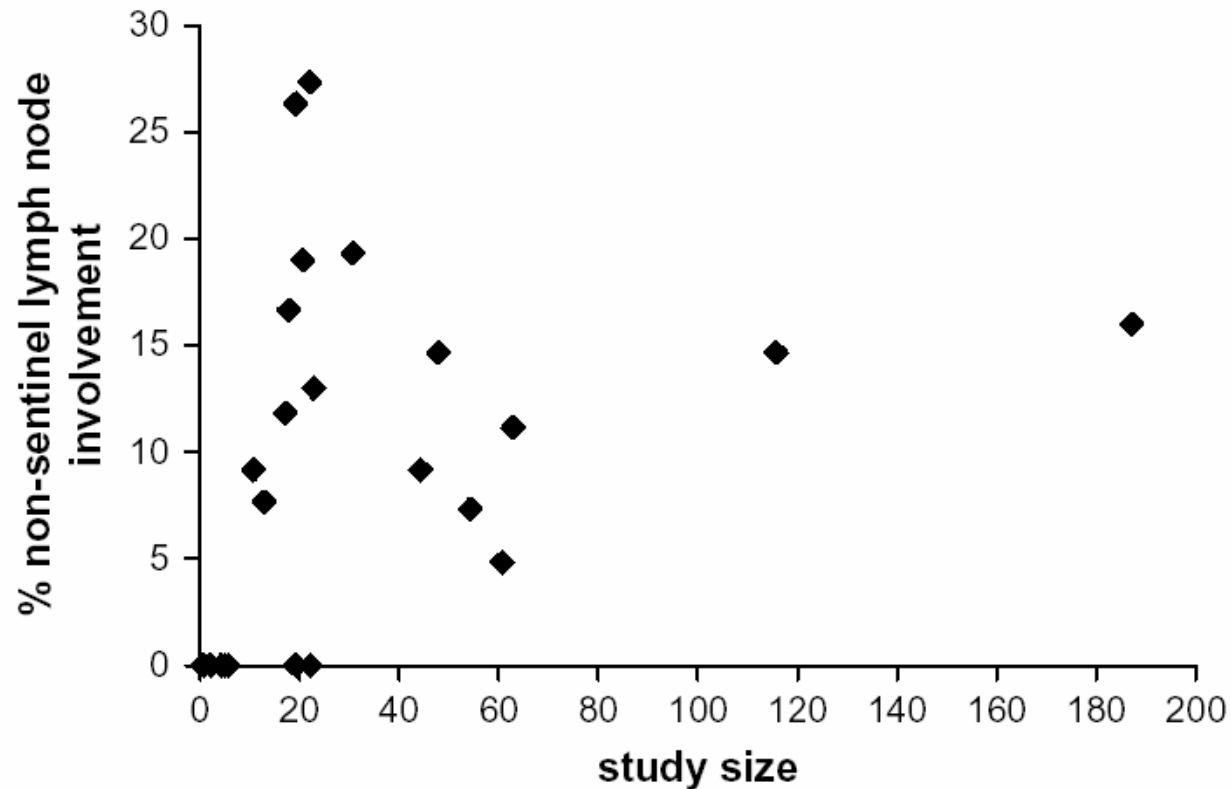
ACOSOG Z0010: Phase III Prognostic Study of Sentinel Node and Bone Marrow Micrometastases in Women With Stage I or IIA Breast Cancer

NSABP

NABBP B-32: A Randomized, Phase III Clinical Trial To Compare Sentinel Node Resection To Conventional Axillary Dissection In Clinically Node-Negative Breast Cancer Patients



Fare o non fare ALND?



Carolien H et al. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. J Natl Cancer Inst 2008, 100:1574



Non fare ...

- La maggiore parte dei pazienti riceve un trattamento sistemico
- Almeno 50% dei pazienti con LSN+ non hanno ulteriori metastasi linfodali
- Recidiva ascellare è rara
- ALND non ha comporta un miglioramento della OS
- ALND è associata a morbidità significativa

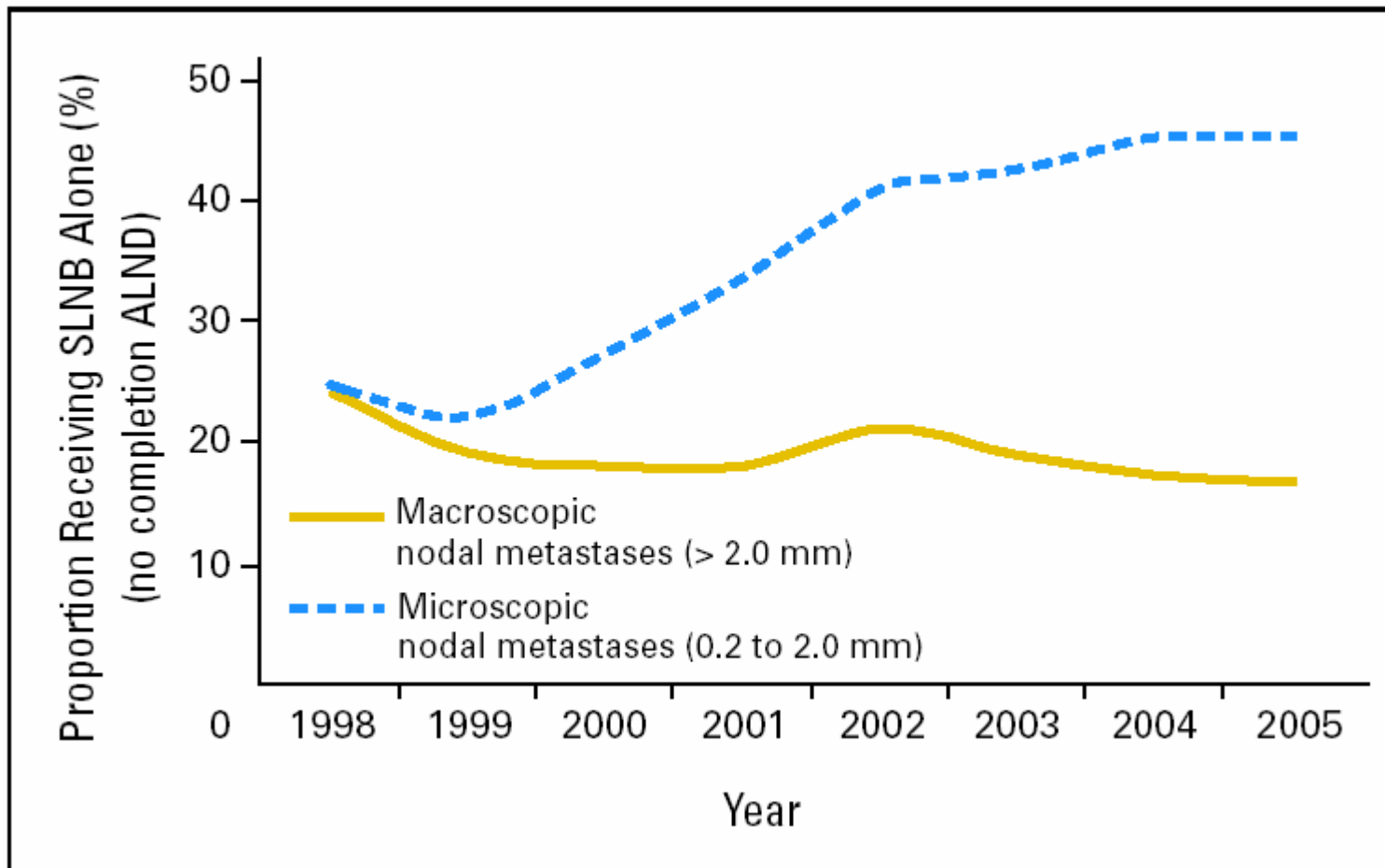
Fare ...

- Fino a 50% dei pazienti con LSN+ hanno ulteriori metastasi linfonodali (macrometastasi!)
- Uno stadio accurato è necessario per pianificare chemio e radioterapia adiuvante
- La diminuzione di recidiva locale potrebbe avere un effetto benefico sulla OS



2009, 27:2946 Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer

Karl Y. Bilimoria, David J. Bentrem, Nora M. Hansen, Kevin P. Bethke, Alfred W. Rademaker, Clifford Y. Ko, David P. Winchester, and David J. Winchester





2009, 27:2946 Comparison of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone and Completion Axillary Lymph Node Dissection for Node-Positive Breast Cancer

Karl Y. Bilimoria, David J. Bentrem, Nora M. Hansen, Kevin P. Bethke, Alfred W. Rademaker, Clifford Y. Ko, David P. Winchester, and David J. Winchester

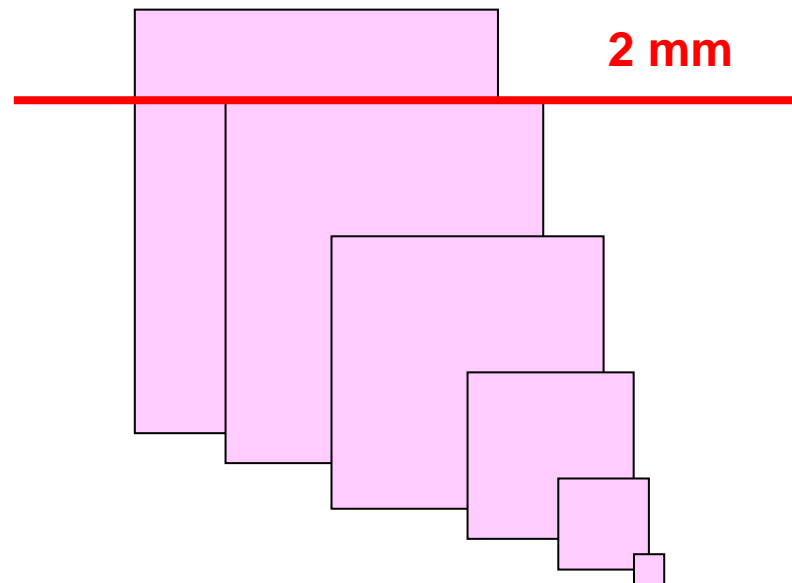
Risultati

- Studio di osservazione con dati della National Cancer data Base (1998-2005)
- 97'314 pazienti (20,8% solo LN-Sent; 79,2% LN-Sent e ALND)
- Follow-up mediano 5 anni
- 2203 pazienti con metastasi < 2mm (pN0i+ e pN1mi)
- LN-sent con ALND non migliora la prognosi (OS e DFS) di pazienti con metastasi < 2mm rispetto a trattamento con LN-Sent senza ALND

Limiti

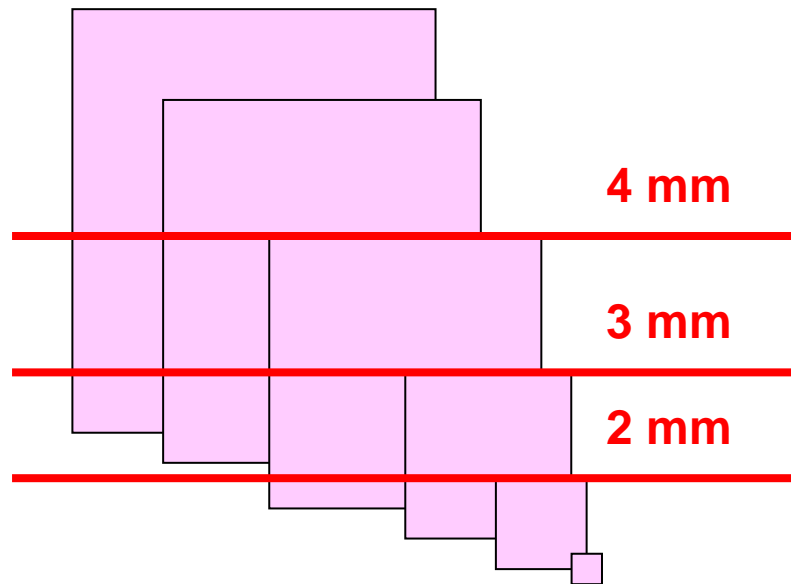
- Studio retrospettivo non randomizzato
- Data raccolti da RT incompleti
- Tasso di recidiva ascellare molto basso (terapia sistemica, recupero dati)
- Follow-up corto

Obiettivi futuri



- Analisi per tipo istologico (carcinoma lobulare)
- Analisi in base alle caratteristiche biologiche (classificazione molecolare)
- Analisi con tecniche di biologia molecolare (PCR)

Obiettivi futuri: un'alternativa



- Diminuzione del numero di LNS+
 - Screening organizzato
 - Diagnosi clinica più accurata
- Micrometastasi (< 2mm) non hanno significato prognostico se i pazienti ricevono un trattamento sistemici
- ALND non migliora la prognosi (anche in pazienti con metastasi > 2mm)
- Decisione terapeutica basata sulle caratteristiche del tumore primitivo
- Ruolo di analisi molecolari (gene arrays) ancora da definire



Abbiamo veramente bisogno di un linfonodo sentinella?