

## S.S. Senologia Chirurgica Avanzata

### **Valutazione della risposta sul T e N mediante PET dopo CT neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato ed in tumori di grosse dimensioni (T3 N0 M0)**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* a - Caratterizzazione del paziente con diagnostica convenzionale e biologica finalizzata all'ottimizzazione del trattamento

*Responsabile:* Giuseppe Canavese

*Partecipanti:* Daniela Tomei

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* PET; staging; chemioterapia neoadiuvante

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (L. Del Mastro); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (F. Carli); S.S. Diagnostica Senologica (T. Massa)

*Altri Enti coinvolti:* Medicina Nucleare, Ospedale Duchessa di Galliera, Genova (G. Villavecchia); Medicina Nucleare, A.O. San Martino, Genova (G. Villa)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

#### *Background*

Circa il 10-20% delle pazienti si presenta all'osservazione clinica con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato (T3-4 N1-2 M0); queste neoplasie si caratterizzano per il rischio elevato di recidiva loco-regionale dopo chirurgia e per la frequenza più elevata di metastasi a distanza. Per questo motivo, anziché procedere direttamente all'intervento si preferisce iniziare un trattamento di chemioterapia neoadiuvante. Le metodiche convenzionali di valutazione della risposta tumorale alla chemioterapia si basano su documentazione di variazioni morfologiche della massa neoplastica. La Pet (Tomografia ad emissione di positroni) potrebbe essere utile per meglio valutare la risposta al trattamento sia per il T che per lo stato linfonodale (N).

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo del progetto è valutare l'efficacia della PET nel monitoraggio della risposta alla CT neoadiuvante impiegata; i risultati della PET sono comparati con i dati istologici ottenuti dall'intervento programmato al termine del trattamento neoadiuvante.

Le pazienti sono valutate nel modo seguente:

- basale: parametri istologici e biologici del tumore (istotipo, recettori, Ki67, c-erB-2); valutazione clinica e strumentale (ETG-Mx), PET, scintigrafia ossea
- dopo il III ciclo di CT: valutazione clinica, ETG e PET
- dopo 6 cicli (o comunque all'ultimo ciclo di CT neoadiuvante): valutazione clinica, ETG, Mx; PET.

#### *Beneficiari*

Pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato.

#### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Sono entrate nello studio 55 pazienti. Dal maggio 2007 non è stata più studiata la risposta sul T e su N mediante PET in quanto i dati preliminari non hanno dato risultati soddisfacenti. Invece la biopsia del linfonodo sentinella ha predetto con accuratezza lo stato linfonodale. I dati sono in corso di pubblicazione e prosegue il reclutamento delle pazienti.

### **Dissezione linfonodale selettiva in pazienti con carcinoma mammario uguale o inferiore ad 1 cm (pT1a-pT1b) e presenza di micrometastasi nel sN**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecnologie o strategie terapeutiche

*Responsabile:* Alessandra Catturich

*Partecipanti:* Daniela Tomei

*Durata:* 2006-2008

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

*Parole chiave:* linfonodo sentinella; micrometastasi linfonodali ascellari; dissezione linfonodale selettiva

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (L. Del Mastro); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (F. Carli); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone); S.S. Diagnostica Senologica (T. Massa)

*Altri Enti coinvolti:* Medicina Nucleare, A.O. San Martino, Genova (G. Villa)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

### *Background*

In base a dati recenti della letteratura, la dimensione del tumore mammario primitivo e la dimensione delle eventuali metastasi nel/i linfonodo/i sentinella sono risultati predittivi dell'incidenza di metastasi addizionali negli altri linfonodi non sentinella. La dissezione linfonodale standard si esegue di necessità in tutte le pazienti con macrometastasi nel sentinella poiché la frequenza di metastasi è molto elevata (47-58%). Le pazienti con micrometastasi nel sentinella hanno invece una probabilità molto inferiore di metastasi in linfonodi non sentinella (7-26%). Questa probabilità si riduce ulteriormente se i casi vengono ulteriormente stratificati in base alle dimensioni del tumore mammario. Nella nostra casistica tutte le pazienti con neoplasie di diametro uguale o inferiore ad 1 cm e con micrometastasi nel sentinella non hanno presentato ulteriori metastasi linfonodali alla successiva dissezione ascellare standard.

Si propone di evitare la dissezione linfonodale completa in pazienti con tumori mammari di piccole dimensioni (pT1a,b con micrometastasi ascellari nel/nei linfonodo/i sentinella). Rispetto alla tecnica del linfonodo sentinella la dissezione completa comporta maggior costi (tempi operatori e di degenza più lunghi) e maggior morbilità sia precoce che tardiva (rischio di linfedema del braccio). Spesso, inoltre, la diagnosi di micrometastasi nel sN costituisce una sorpresa all'esame istologico definitivo, a dimissione avvenuta della paziente. Questa scelta chirurgica riduce quindi anche il numero di reinterventi con notevoli vantaggi anche psicologici oltre che sulla qualità della vita.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo del progetto è verificare la validità di questo approccio chirurgico limitato nelle pazienti con tumori mammari di piccole dimensioni e micrometastasi ascellari nel linfonodo sentinella mediante un attento follow-up.

### *Beneficiari*

Pazienti con tumori mammari di piccole dimensioni.

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

154 pazienti sono state sottoposte a chirurgia conservativa + LSN per carcinoma mammario di diametro uguale o inferiore ad 1cm. La presenza di micrometastasi ascellari si è riscontrata in 11 pazienti. Attualmente le pazienti sono in terapia Nutrizionale Enterale Domiciliare.

Prosegue il reclutamento ed il follow-up delle pazienti.

## **Dissezione linfonodale selettiva (linfonodo sentinella) nelle pazienti con carcinomi mammari localmente avanzati o di grosse dimensioni (T3N0M0) candidate a chemioterapia neoadiuvante**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecnologie o strategie terapeutiche

*Responsabile:* Carlo Vecchio

*Partecipanti:* Daniela Tomei

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* linfonodo sentinella; staging linfonodale; chemioterapia primaria

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (L. Del Mastro); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (F. Carli); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone); S.S. Diagnostica Senologica (T. Massa)

*Altri Enti coinvolti:* Medicina Nucleare, A.O. San Martino, Genova (G. Villa)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

### *Background*

Le pazienti con tumori mammari localmente avanzati (T4b N1,2 M0) o di grosse dimensioni (T3N0M0) sono trattate con un programma di chemioterapia neoadiuvante al fine di ridurre le dimensioni del tumore (fino ad eseguire, in casi selezionati, con risposta completa, un successivo intervento chirurgico conservativo) ed eliminare eventuali metastasi subcliniche a distanza. La ricerca del linfonodo sentinella consente di valutare con estrema accuratezza (95-97%) lo stato linfonodale ascellare nelle pazienti con carcinoma mammario inferiore a 3-5 cm. Tale tecnica potrebbe essere

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

ulteriormente estesa anche alle pazienti con tumori localmente avanzati o con grossi tumori con risposta completa dopo chemioterapia neoadiuvante al fine, ove possibile, di evitare una dissezione linfonodale completa.

### Metodologia

La ricerca del linfonodo sentinella viene eseguita:

1 - nelle pazienti con tumori T3N0M0 in fase preCT neoadiuvante per evitare il rischio di "down staging" conseguente alla chemioterapia

2 - nelle pazienti con tumori mammari localmente avanzati (T4b N1,2 M0) al momento dell'intervento chirurgico programmato al termine del trattamento chemioterapico primario.

### Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Le pazienti con linfonodo sentinella istologicamente negativo e risposta completa o > 50% potrebbero essere eleggibili ad un trattamento conservativo (tumorectomia allargata con radioterapia postoperatoria) evitando la dissezione sistematica del cavo ascellare. Con la dissezione ascellare previo linfonodo sentinella eseguita sistematicamente nelle prime 50 pazienti si intende valutare la sensibilità, specificità e accuratezza del linfonodo sentinella versus l'esame istopatologico della dissezione standard nella definizione dello stato linfonodale ascellare.

### Beneficiari

Pazienti con tumore mammario localmente avanzato o di grosse dimensioni.

### Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Ad oggi sono entrate nello studio 7 pazienti T3N0M0. Continua il reclutamento delle pazienti.

### **Procedure intraoperatorie stratificate in base alle dimensioni della neoplasia mammaria in pazienti candidate alla ricerca del linfonodo sentinella**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* b - Valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici: studio di nuovi farmaci, di nuove associazioni, di nuove tecnologie o strategie terapeutiche

*Responsabile:* Carlo Vecchio

*Partecipanti:* Daniela Tomei

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* linfonodo sentinella; staging linfonodale; carcinoma mammario operabile

*Altre strutture IST:* S.C. Oncologia Medica A (L. Del Mastro); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (F. Carli ); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone); S.S. Diagnostica Senologica (T. Massa)

*Altri Enti coinvolti:* Medicina Nucleare, A.O. San Martino, Genova (G. Villa)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica sperimentale

*Area di interesse:* terapeutica/quality of life

### Background

Presso il nostro Istituto, nella chirurgia del carcinoma mammario ogni qualvolta si identificava intraoperatoriamente il linfonodo sentinella sN si eseguiva sempre l'esame estemporaneo al congelatore. Da una revisione della casistica degli ultimi otto anni nelle pazienti con carcinoma mammario uguale o inferiore ad 1 cm il beneficio medio del congelatore è risultato essere del 7,4%; la necessità di reintervento per falso negativo intraoperatorio del 1,2%; la necessità di attesa intraoperatoria del 92,6%, in termini di tempo "inutile" (circa 40 min/pz) ai fini di proseguire l'intervento chirurgico sul cavo ascellare.

Metodologia: la ricerca del linfonodo sentinella deve essere programmata esclusivamente in presenza di lesioni mammarie con citologia positiva (C5), al fine di limitare i tempi di attesa intraoperatori correlati all'esame intraoperatorio sul T e l'esecuzione di un esame scintigrafico il giorno antecedente, che risulterebbe inutile in presenza di una patologia benigna.

L'esame intraoperatorio del linfonodo sentinella non deve essere eseguito nei tumori di diametro inferiore a 1 cm; nei carcinomi tra 11 e 20 mm si effettua una valutazione macroscopica ed il patologo stabilisce l'opportunità o meno di eseguire un esame intraoperatorio al congelatore; quest'ultimo deve essere sempre eseguito nel caso di neoplasie di diametro > 2 cm.

### Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo del progetto è quello di ottenere una migliore ottimizzazione dei tempi di sala operatoria e di degenza (one day surgery).

### Beneficiari

Pazienti con carcinoma mammario.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Il protocollo è in corso e viene regolarmente seguito in sala operatoria. Ad oggi sono state reclutate 756 pazienti.

E' stata effettuata una raccolta preliminare, con revisione, dei dati relativi agli interventi effettuati. I risultati incoraggianti, anche se parziali, hanno evidenziato una minor ospedalizzazione, un'ottimizzazione dei tempi operatori con un tasso di richiamo di 10.8% vs il 6.4% dei dati storici. I dati preliminari sono in corso di pubblicazione e lo studio prosegue con il reclutamento di pazienti.