



**Memorial Sloan-Kettering Cancer Center**  
1275 York Avenue, New York, NY 10065

**Societe Francaise de Senologie  
et de Pathologie Mammaire  
Montpellier, France**

13 Novembre 2013

# **Le Challenge de l'Individualisation du Traitement Locorégional des Cancers du Sein**

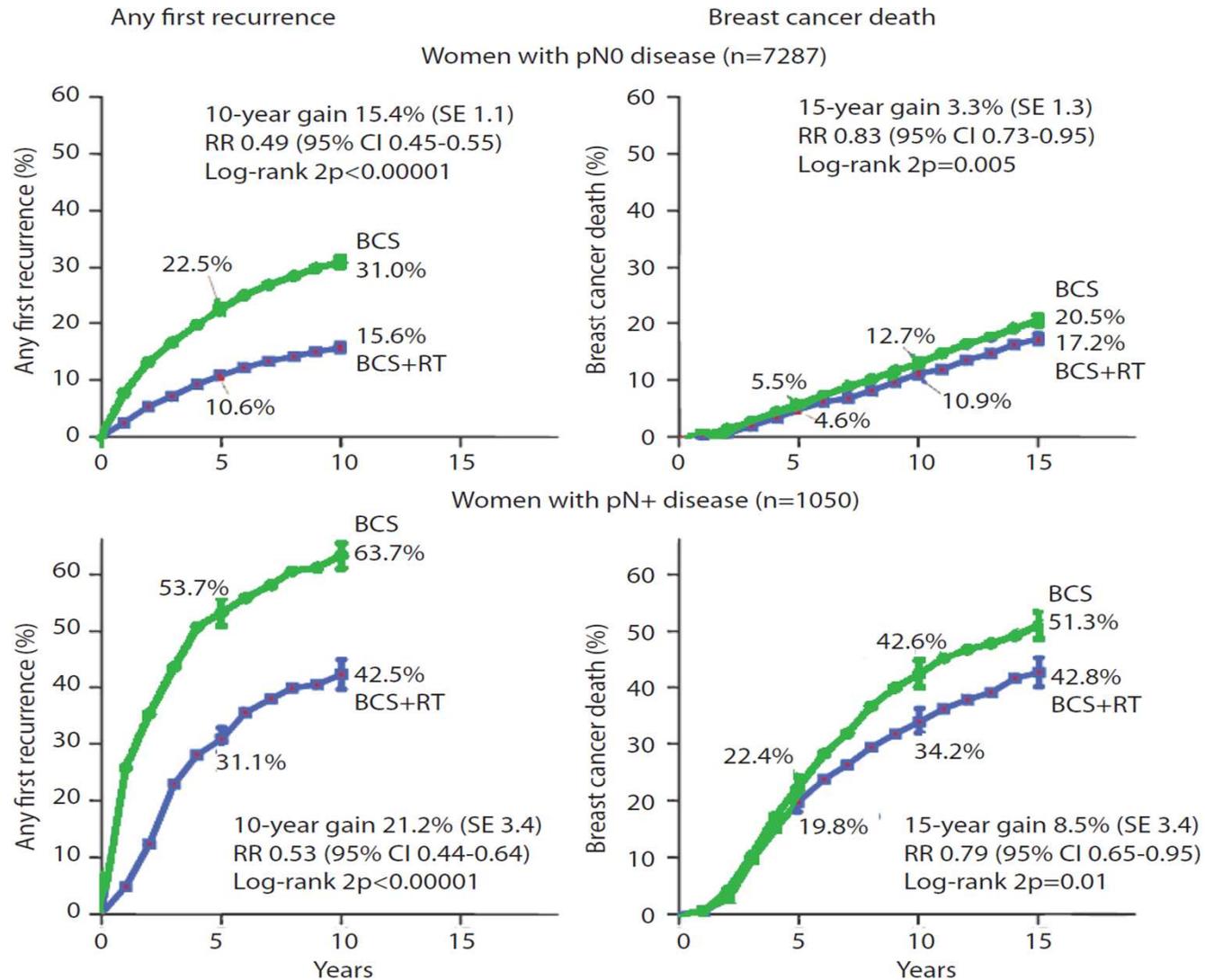
**Monica Morrow MD**

**Chief, Breast Surgery Service**

**Anne Burnett Windfohr Chair of Clinical Oncology**

**Memorial Sloan-Kettering Cancer Center**

# Impact du contrôle local sur la survie



# Qu'est-ce qui influence le contrôle local?

---



**La Maladie  
cancéreuse**

# Critères de Sélection pour la Chirurgie Conservatrice du Sein

---

## Biologie

Histologie

Grade

Statut ggl

ER

HER2

## Anatomie

Etendue de la maladie dans le sein

Marges négatives

Calcifications diffuses

Multicentricité

Possibilité de délivrer la RT

ATCD de RT

SLE, sclérodermie

# Critères de Sélection pour la Chirurgie Conservatrice du Sein

---

## Biologie

Histologie

Grade

Statut ggl

ER

HER2

## Anatomie

Etendue de la maladie dans le sein

Marges négatives

Calcifications diffuses

Multicentricité

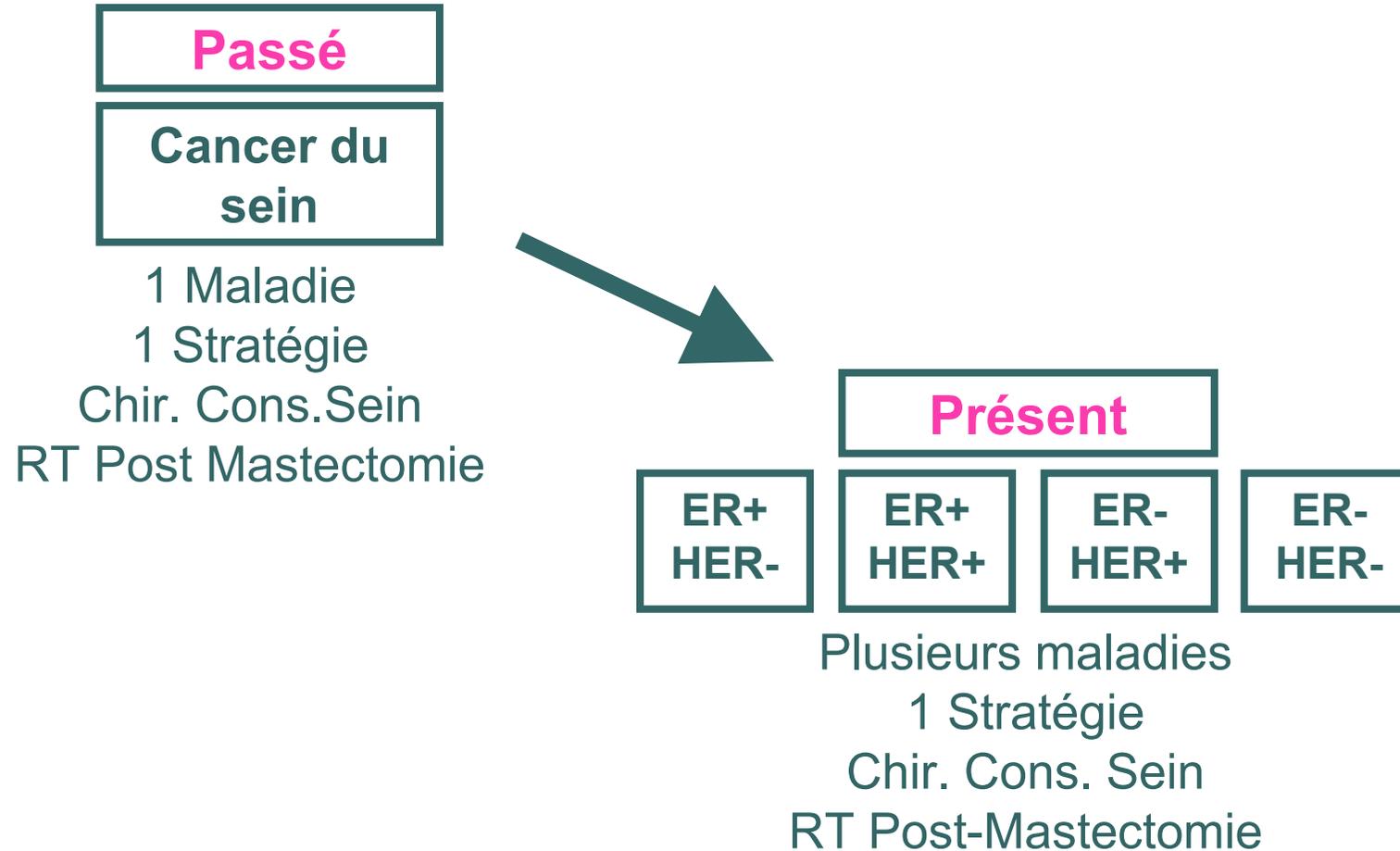
Possibilité de délivrer la RT

ATCD de RT

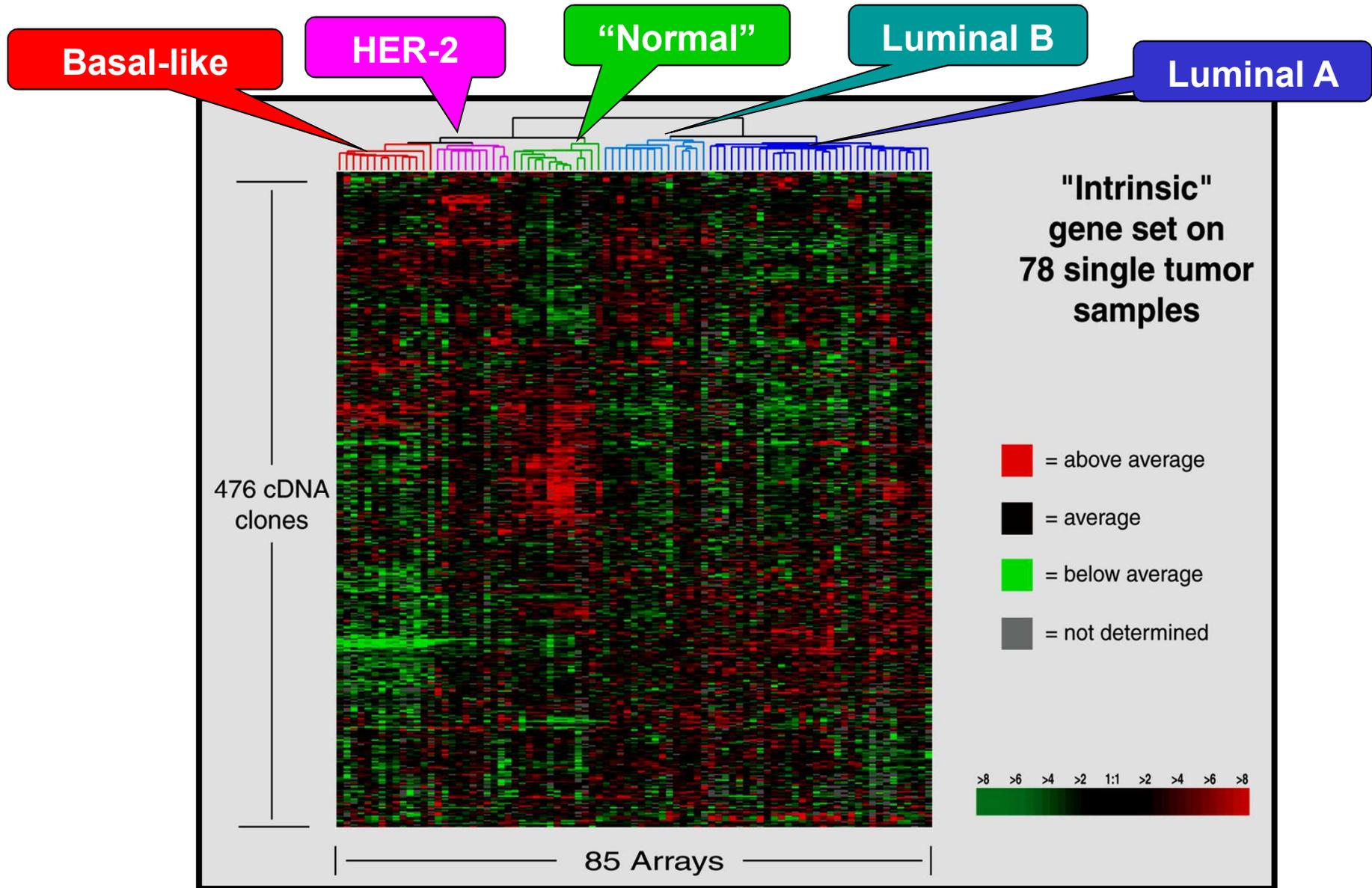
SLE, sclerodermie

# Evolution des stratégies du traitement local

---

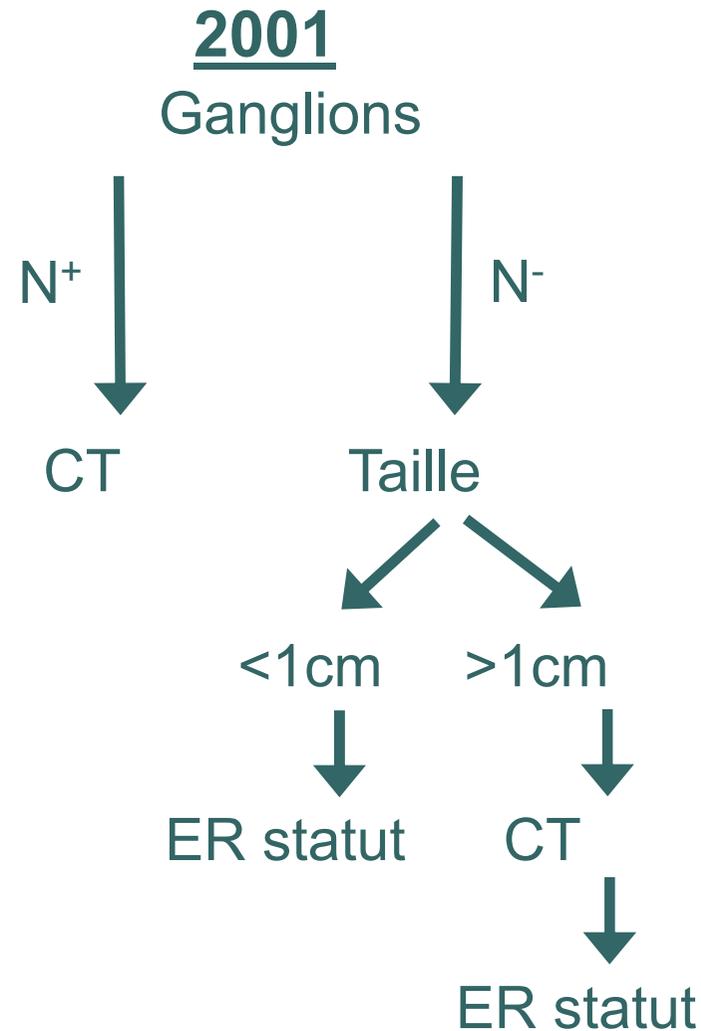


# Profils moléculaires des cancers du Sein



# L'Evolution des Modèles de Traitements des Cancers du Sein

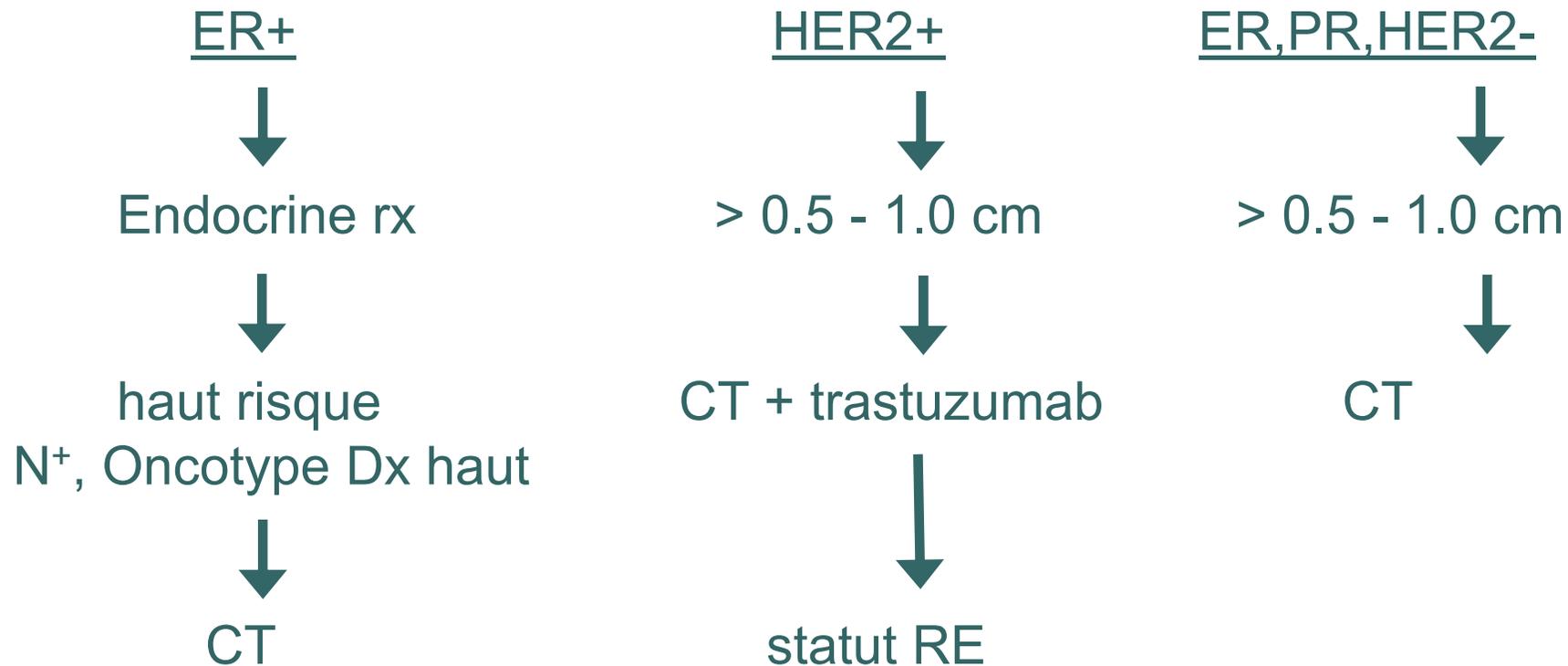
---



# L'Evolution des Modèles de Traitements des Cancers du Sein

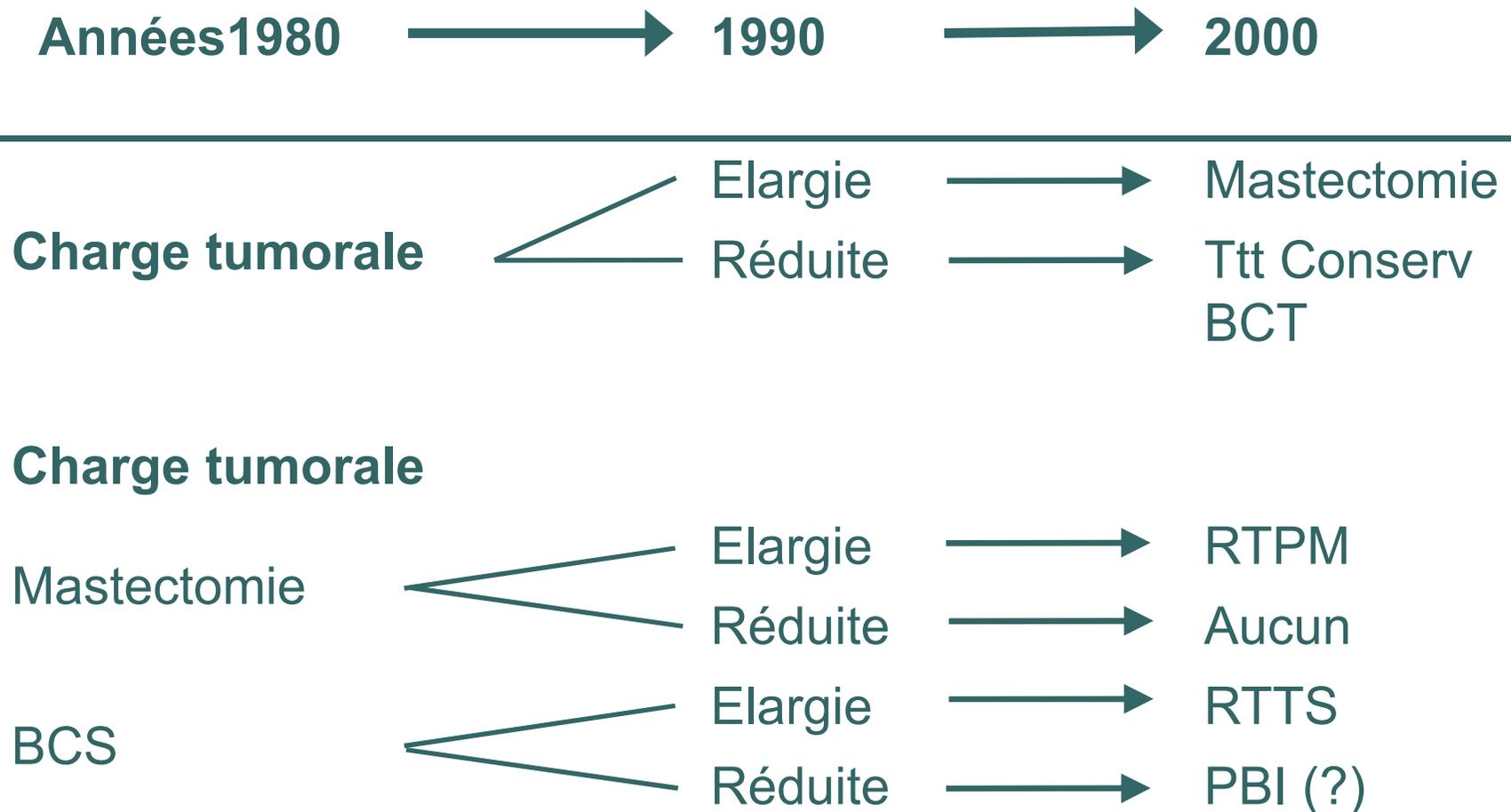
---

2013



# Modèles Statiques en Thérapie Locale : Les Cancers du Sein

---



# Impact des sous groupes sur le traitement local

---

	<u>Selection TCS</u>	<u>RTGM post-TCS</u>	<u>N+, CCAG</u>	<u>RTPM</u>
<b>ER<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup></b>	identique	identique	identique	identique
<b>ER<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup></b>	↓	↓	↓	↓
<b>ER<sup>-</sup>, HER2<sup>+</sup></b>	↓	↓	↓	↓
<b>ER<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup></b>	↓	↓	↓	↓

TCS : traitement conservateur du sein

RTGM : radiothérapie glande mammaire

CCAG : chirurgie de la chaine axillaire ganglionnaire

RTPM : radiothérapie post-mastectomie

# Sous-groupe Moléculaire et RL après TCS

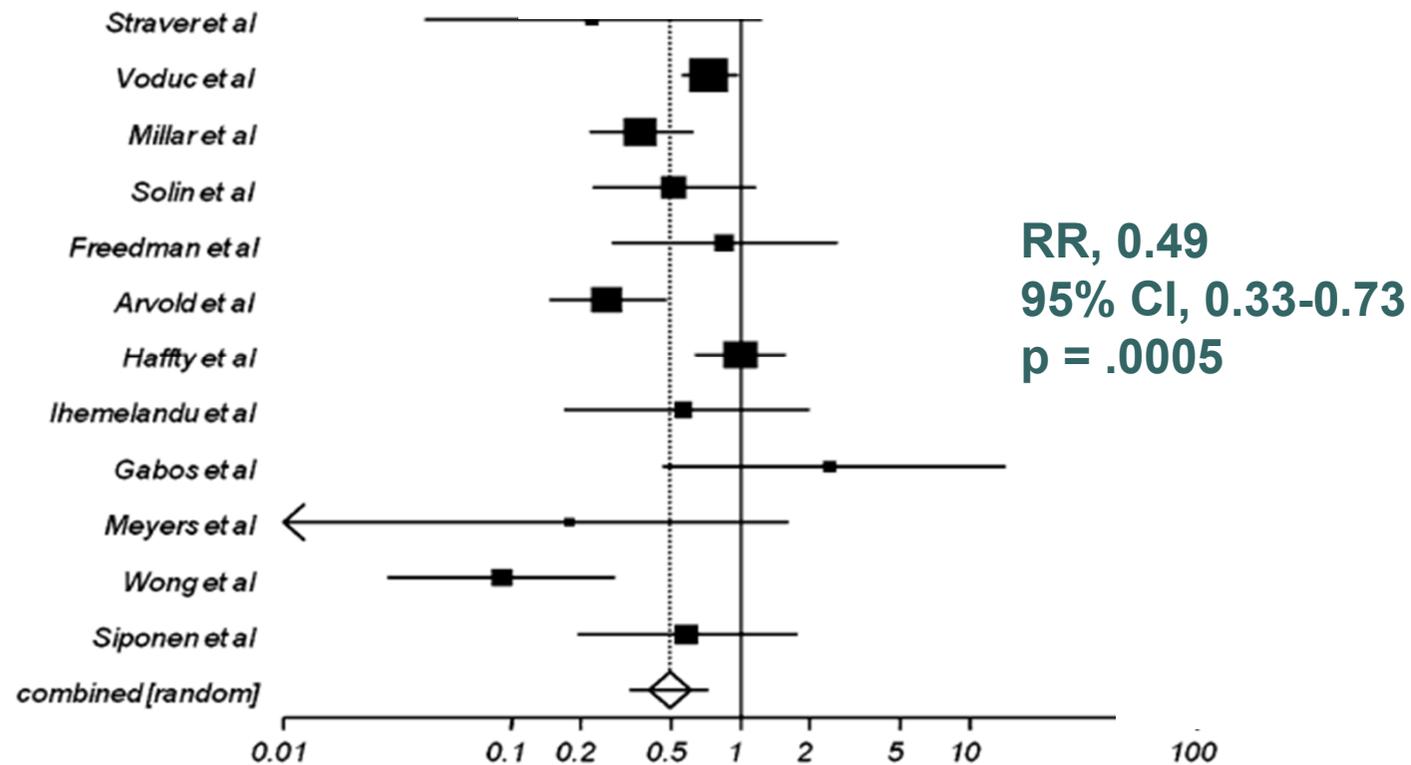
<u>Etude</u>	<u>Suivi</u>	<u>n</u>	% RL			
			Lum A	Lum B	HER2*	Basal
Millar	5yr	498	1.0	4.3	7.7	9.6
Voduc	10yr	1461	8	10	21	14
Arvold	5yr	1434	0.8	2.3	10.9	8.8

\*Pas de trastuzumab en adjuvant

Millar EK, J Clin Oncol 2009;27:4701; Voduc KD, J Clin Oncol 2010;28:1684;  
Arvold ND, J Clin Oncol 2011;29:3885

# Récidive Locale après TCS Non-TN vs TN

n = 7174



# Sous-groupe moléculaire et RL après Mastectomie

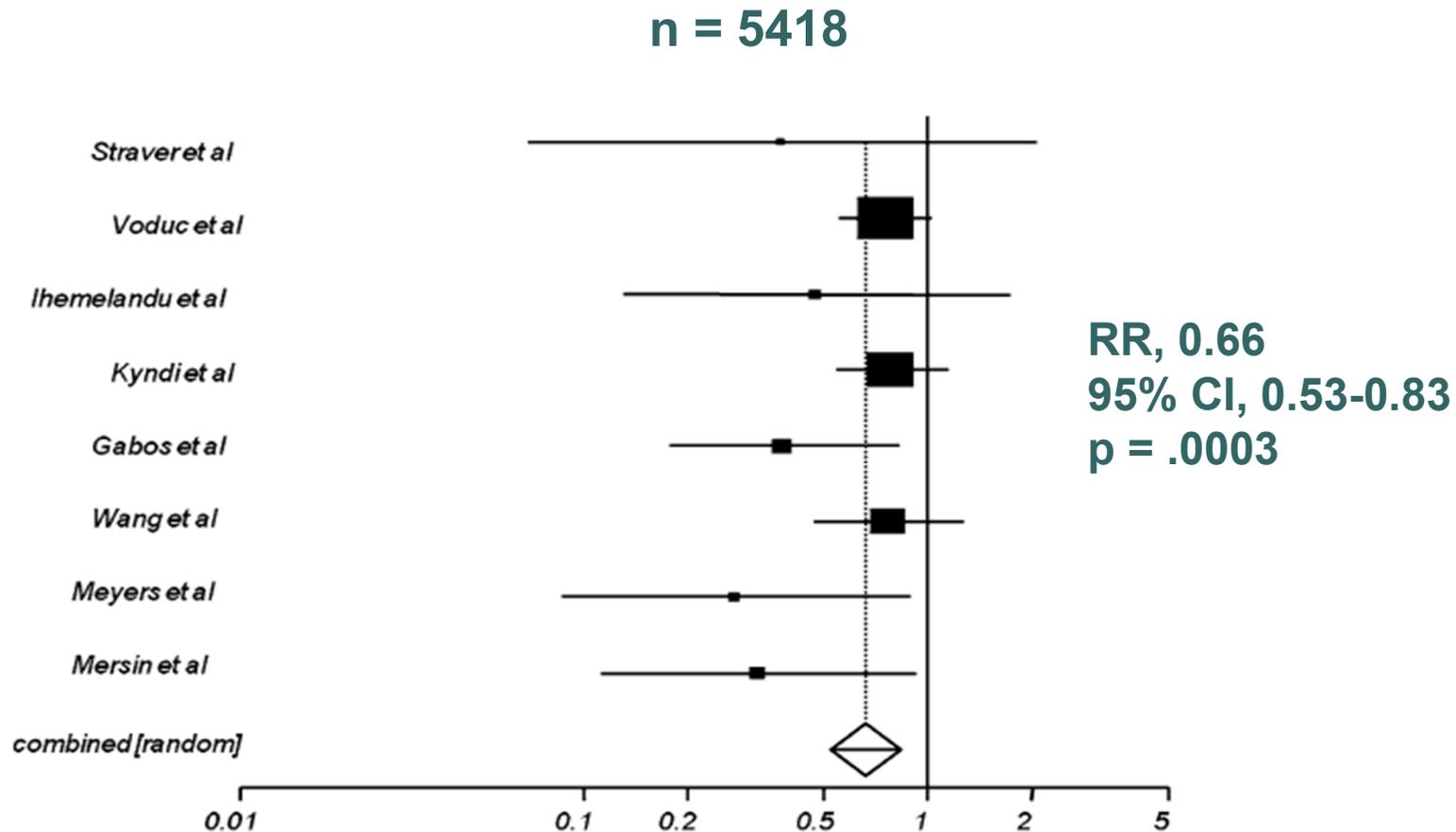
<u>Etude</u>	<u>Suivi</u>	<u>n</u>	% RL			
			ER+ HER2-	ER+ HER2+	Triple Neg	ER- HER2+
Kyndi	5yr	489	2	3	13	21
Voduc	10yr	2985	8	14	17	19

\*Pas de trastuzumab en adjuvant

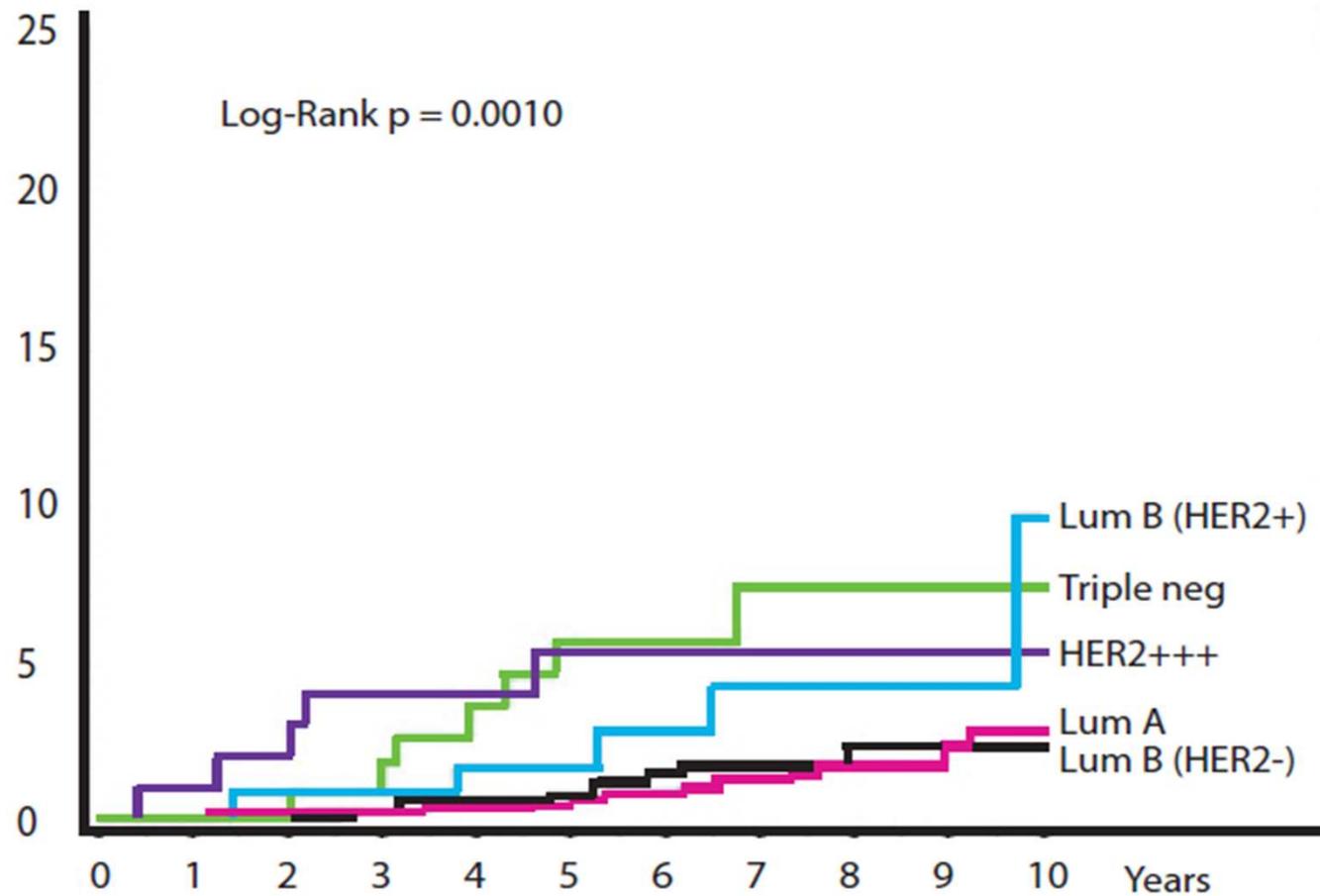
Kyndi M, J Clin Oncol 2008;26:1419

Voduc KD, J Clin Oncol 2010;28:1684

# Récidive Locale après Mastectomie Non-TN vs TN

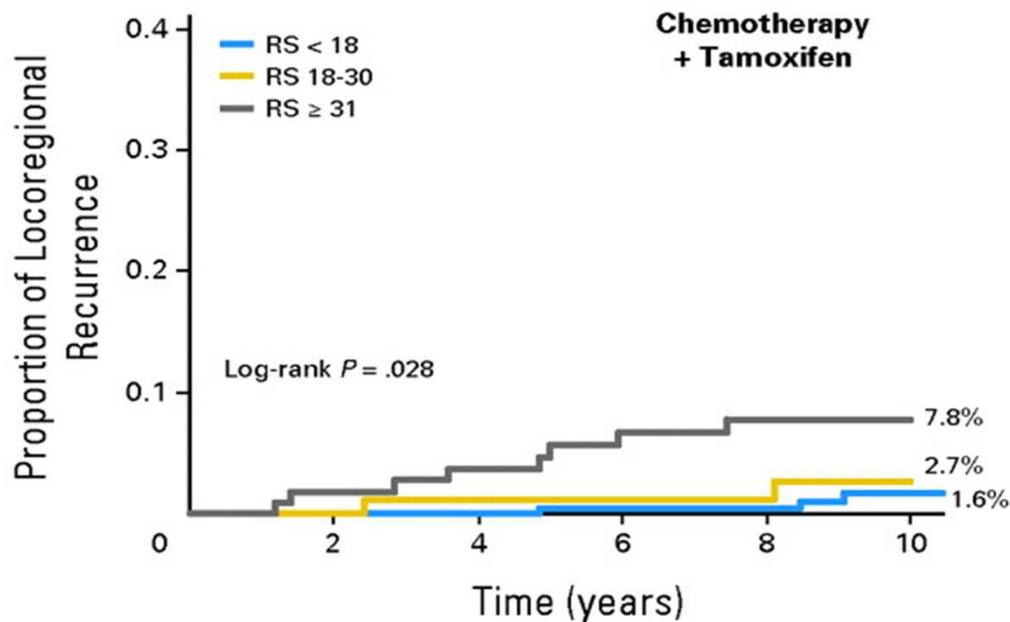


# Récidive Loco-Régionale pour tumeur T1mic, T1a, T1b par sous-groupe



# Signature génomique et RL

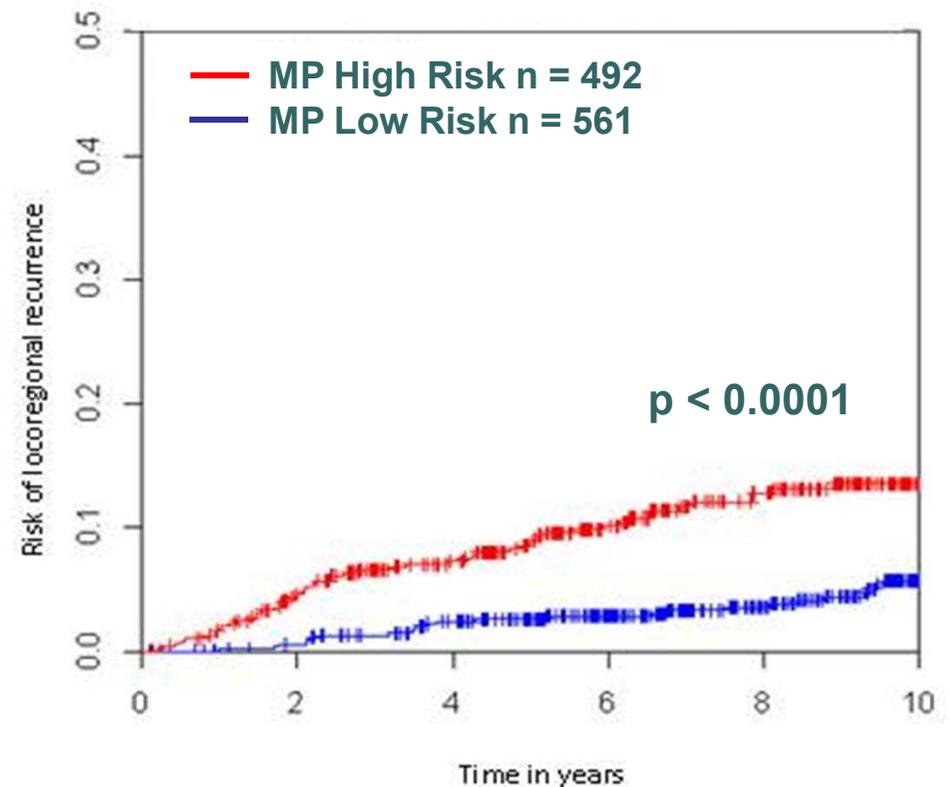
## 21 Gene Recurrence Score\*



\*Score de Rechute sur 21 gènes

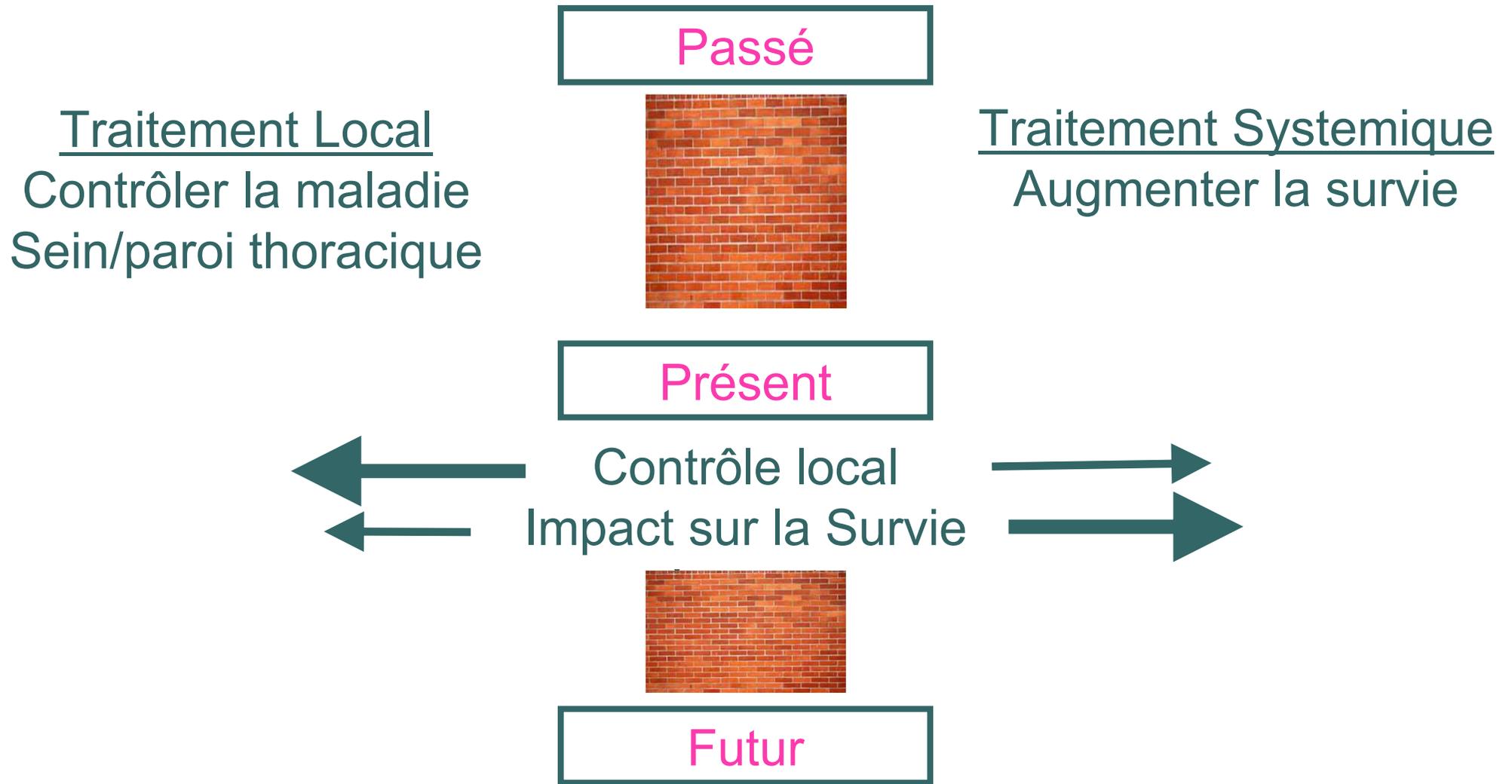
\*\*Signature génétique sur 70 gènes

## 70 Gene Signature\*\*



# Evolution des stratégies pour le traitement local

---



La thérapie locale pour tirer parti d'une thérapie systémique efficace

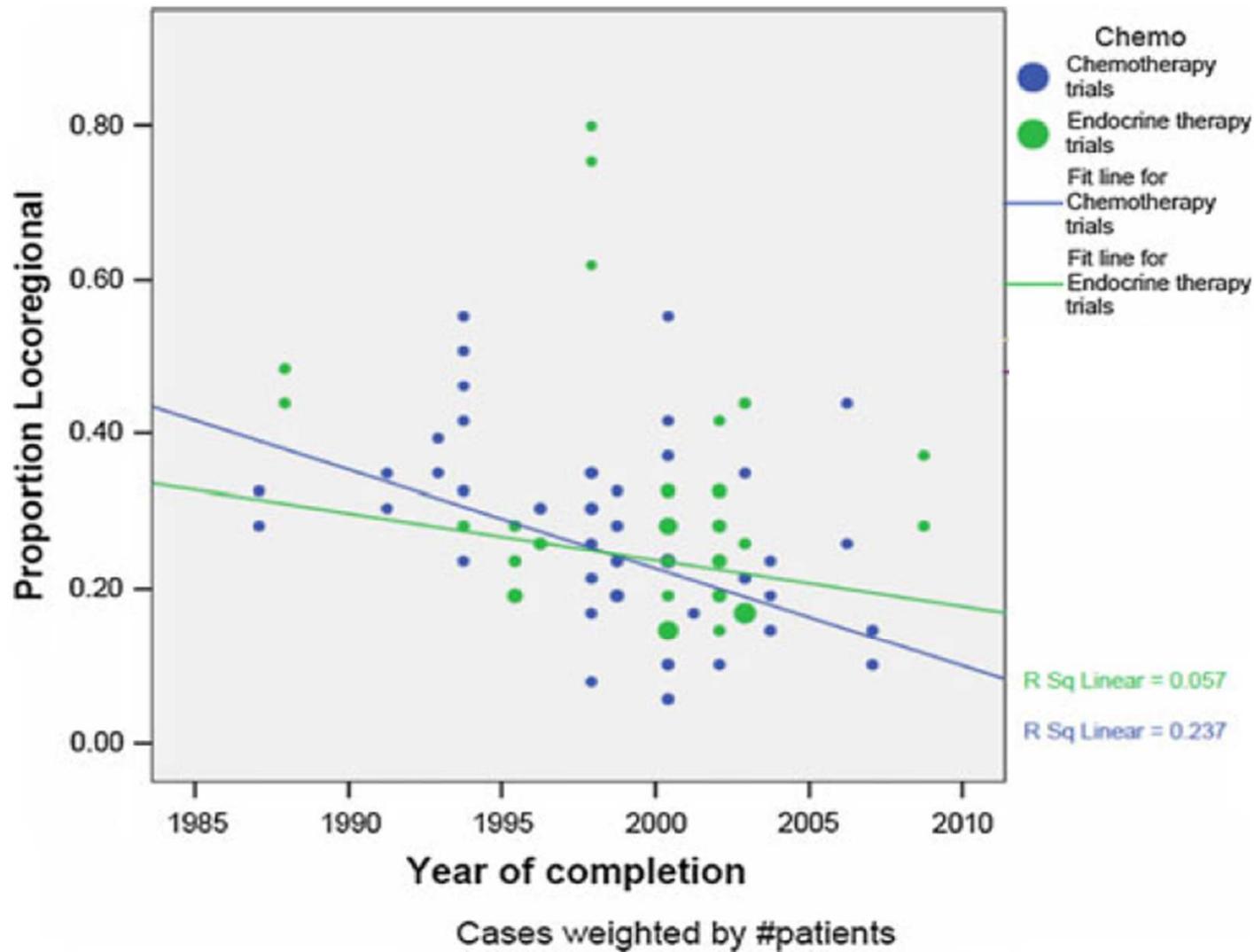
# Evolution des RLR dans le temps

---

53 phases III randomisées  
86,598 patients

- Entre 1990-2011, RLR ont diminué de 30% à 15%  
( $p < .001$ )
- Pas d'interaction entre:
  - Mastectomie vs. BCT
  - RT vs. pas de RT
  - Statut ménopausique
  - Correlation RLR et temps

# Evolution des RLR dans le temps



# Traitement systémique réduit les RLR

## EBCTCG Overview

---

<u>Traitement systémique</u>		<u>RR de RL</u>
Tam x5 yrs vs placebo		0.47
Chimiothérapie vs aucune (CMF ou anthracyclines)	age < 50	0.63
	age 50-69	0.70

# Un Meilleur traitement systemique réduit d'autant plus les RLR

---

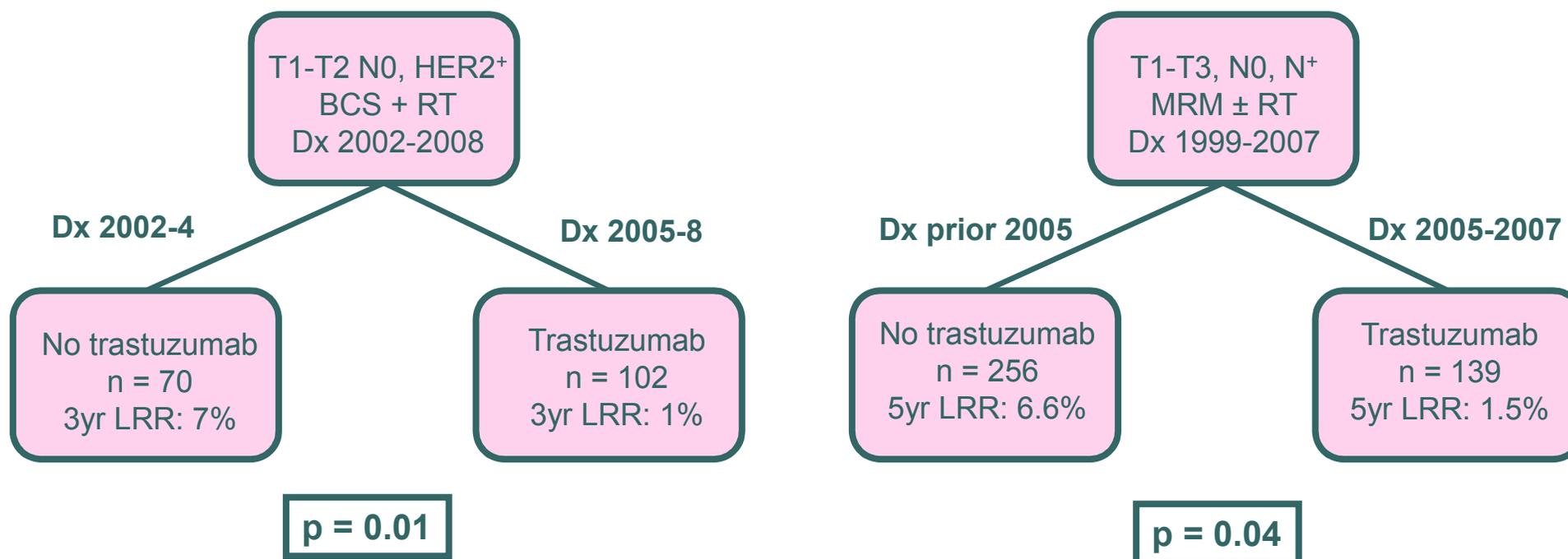
<u>Traitement systémique</u>	<u>RR de RL</u>
Tam x5 yrs vs placebo	0.47
Tam x2 →Anastrozole vs Tam x5	0.50
Anastrozole vs Tam	0.83
Letrozole vs Tam	0.70
Tam x5 →Letrozole x5 vs Tam x5	0.63

**Traitements qui augmentent SSM + SG , induisent une diminution similaire de RLR**

SSM : survie sans maladie  
SG : survie globale

# L'Impact du traitement systémique sur les RL est indépendant du type de Chirurgie

## Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



# Consensus commun SSO-ASTRO sur les Marges pour les K infiltrants du Sein

---

**Co chairs:**            Monica Morrow            SSO  
                                 Meena Moran                ASTRO

## Participants

ASBS	Suzanne Klimberg
ASCO	Marina Chavez MacGregor
ASTRO	Jay Harris, Gary Freedman, Janet Horton
CAP	Stuart Schnitt
SSO	Armando Giuliano, Seema Khan
Advocate	Peggy Johnson
Methodologist	Nehmat Houssami

**Financé par une bourse de Susan G. Komen**

# Consensus SSO-ASTRO

## Niveau de Preuve

---

Méta-analyses de 33 études (870 abstracts recensés)  
28,162 patients  
1,506 RL

Critères d'éligibilité: > 90% Stade I+II  
Age des patients  
Suivi minimum moy/medi 4 ans  
RL relation au statut des marges  
RT de tout le sein

# Meta-analyse des marges: Résultats

---

Taux brut de RL: 5.3% (2.3-7.6%)

## Marges et RL ajusté au suivi

	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>	<u>p-value</u>
<b>Statut des marges</b>			
Negative	1.0		< .001
Positif/Proche	1.96	1.72-2.24	

L'ajustement sur l'âge, l'année de recrutement, TTT hormonal, n'a pas modifié les résultats.

# Résultats de la Méta-analyse

## Relation entre RL et Distance de la Marge Seuil

<u>Seuil de Distance (mm)</u>	<u># études</u>	<u># sujets/# RLs</u>	<u>OR*</u>	<u>95% CI</u>
1	6	2376/235	1.0	
2	10	8350/414	0.91	0.46-1.80
5	3	2355/103	0.77	0.32-1.88

P association 0.90  
P tendance 0.58

\* Ajusté pour f/u

# Déclaration de Consensus

---

- Des Marges Negatives (pas d'encre sur la tumeur) optimisent le contrôle local.
- Des Marges plus larges n'augmentent pas significativement le contrôle local.
- En pratique quotidienne, obtenir des marges plus larges (au-delà de l'absence d'encre sur la tumeur) n'est pas indiqué.

Y a-t-il une preuve que pour les tumeurs à haut risques triple négatives, une chirurgie plus large est une meilleure chirurgie ?

# Les Marges plus larges sont-elles meilleures pour les tumeurs TN?

n = 535  
1999 – 2009

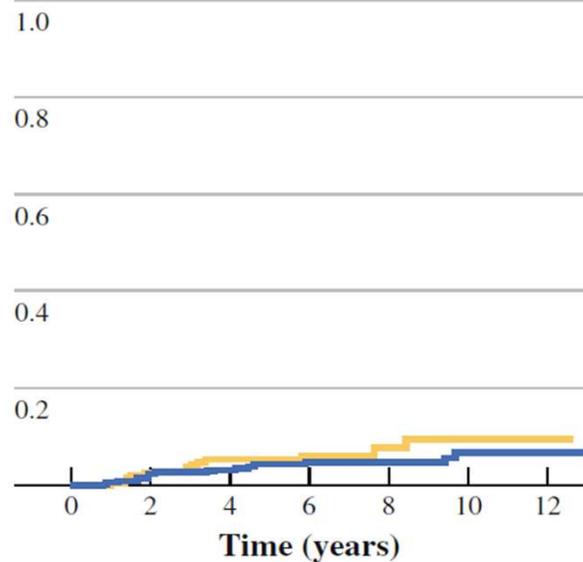
	Marges		<u>p-value</u>
	<u>≤ 2mm (n=71)</u>	<u>&gt; 2mm (n=464)</u>	
Age median	57 ± 12	55 ± 12	0.30
T Median	1.5cm	1.6cm	0.27
Ggl positif	35%	28%	0.26
Chimiotherapie	76%	86%	0.05
LVI	27%	23%	0.55
RL à 60 mois	4.7%	3.7%	0.06

# TCS vs Mastectomie pour Tumeurs T1, T2 N0 Triple Negatif

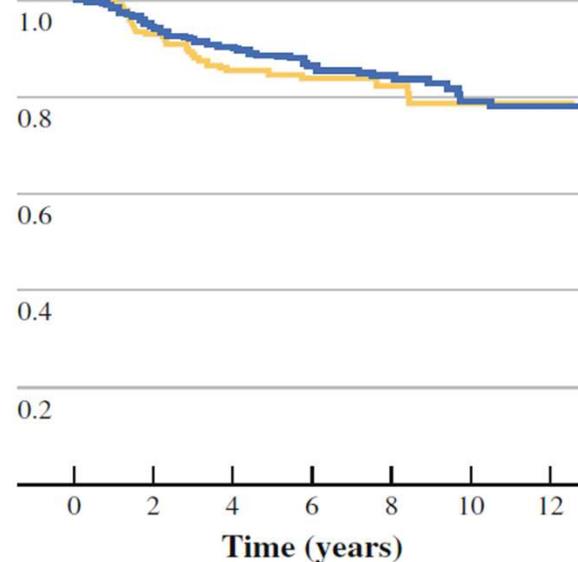
n = 1242



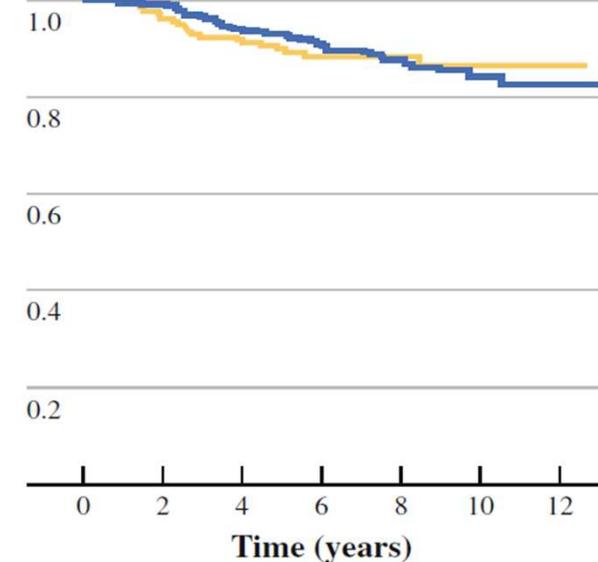
Cumulative incidence of LRR



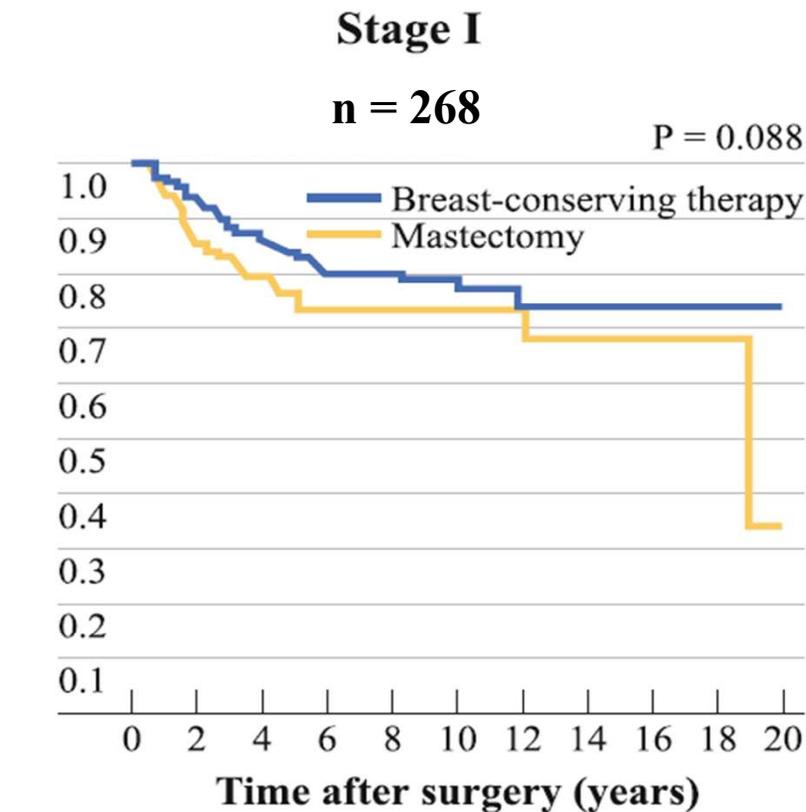
Disease-free survival



Overall survival

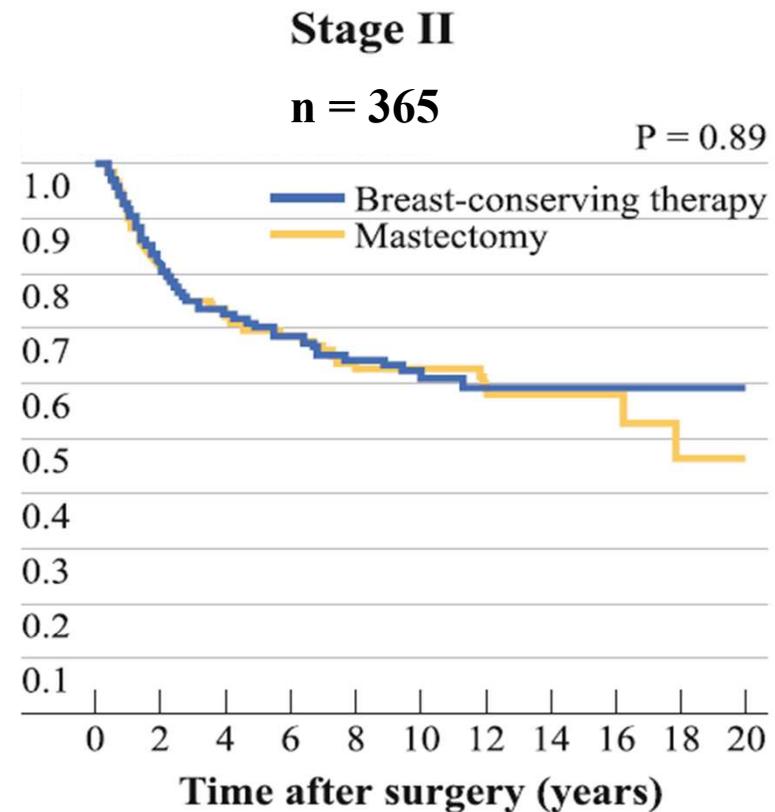


# Survie libre de RLR par Type de chirurgie pour les Triple Negatifs



*Number of patients at risk*

—	268	240	186	120	86	54	21	9	5	2	2
—	154	125	92	61	49	29	15	4	3	3	2



*Number of patients at risk*

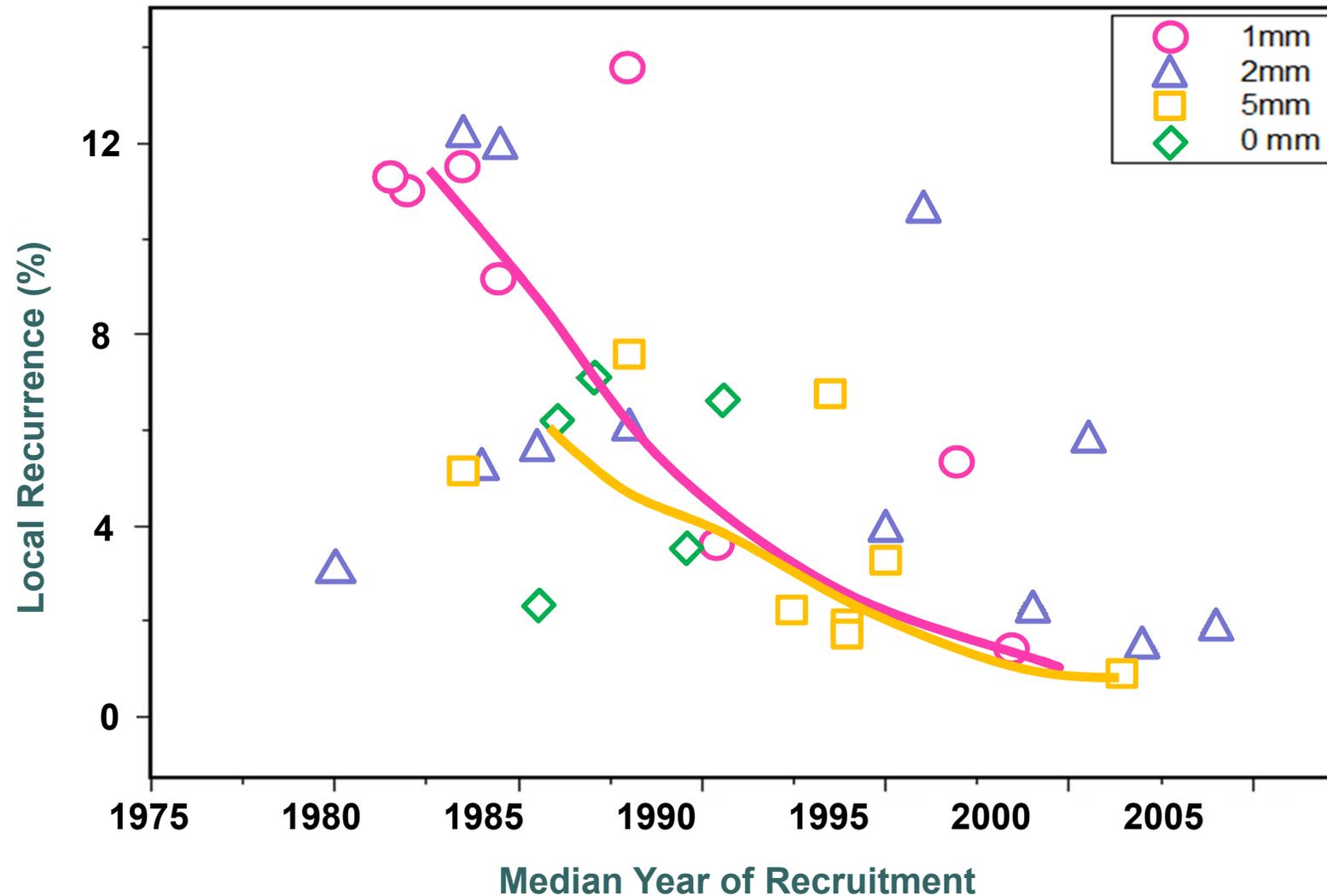
—	365	283	203	129	78	53	27	11	6	5	3
—	428	312	224	153	101	73	39	20	13	8	4

# Prédiction de survie libre de rechute loco-régionale pour les Triple Negatifs

MDACC n = 1325 1980-present

Characteristic	All patients		
	HR	95% CI	P-value
Mastectomy vs. BCT	1.07	0.86 to 1.34	0.55
Age: >50 vs. ≤ 50 years	0.73	0.58 to 0.92	0.007
Tumor size: T2–4 vs. T1	1.37	1.09 to 1.72	0.006
Lymph nodes: N1–3 vs. N0	1.21	0.96 to 1.53	0.11
Grade: III vs. I/II	1.92	1.28 to 2.89	0.002
LVI: positive vs. negative/unknown	1.93	1.54 to 2.42	<0.0001
Resection margin: close/positive vs. free	1.89	1.37 to 2.6	<0.0001
Adjuvant chemotherapy: other vs. anthracycline + taxane	2.01	1.46 to 2.77	<0.0001

# Récidive locale par année d'étude et largeur des marges



# Doit-on prendre en compte les Marges dans le Futur ?

---

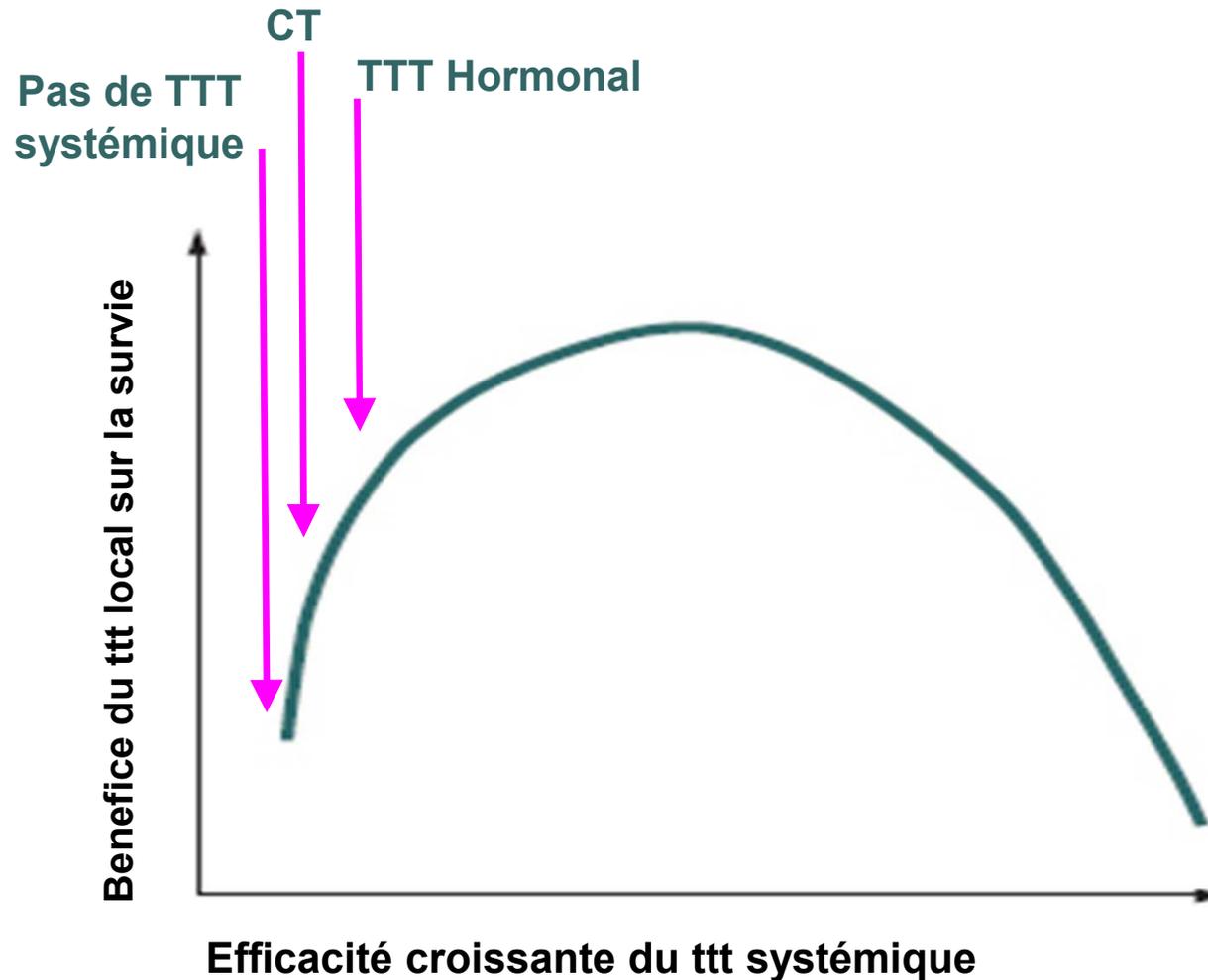
## Statut des marges Odds Ratio\*

<u>Covariables</u>	<u>Negatif</u>	<u>Positif</u>	<u>p-value</u>
Effet des Marges	1.0	2.44	< .001
Traitement hormonal	1.0	2.53	< .001
Surimpression RT	1.0	2.45	< .001

\*adjusted for follow-up

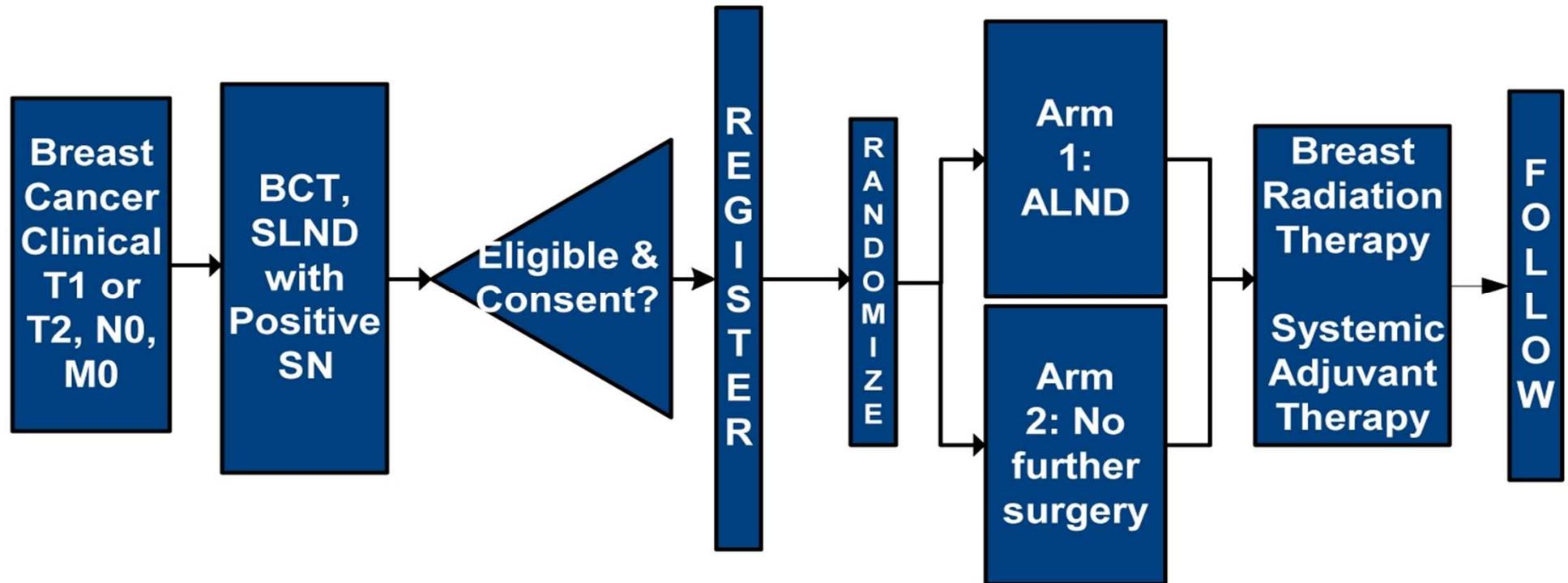
# Modèle d'Interaction entre Traitement Local et Systémique

---



**Est ce que l'efficience des ttt systémiques nous permet de diminuer la morbidité des TTT locaux sans augmenter les RL ?**

# Plan de l'étude Z0011



**106 (27.4%) des patients traités avec une dissection ganglionnaire axillaire (DGA) ont des Ggls positifs supplémentaires après Recherche du GS**

# Résultats de l'essai ACOSOG Z0011

## Suivi médian de 6.3 ans

---

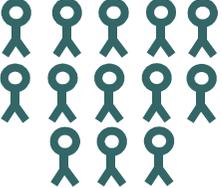
- Pas de différence pour le taux de Recidive Ganglionnaire entre DGA et GS (0.5% vs 0.9% ,  $p=0.45$ )
- Pas de différence pour DFS ou SG
- Morbidité significativement diminuée pour GS
  - Infection paroi  $p = .0016$
  - Paresthesies  $p < .0001$
  - Lymphoedeme (patient)  $p < .0001$

# Inquiétude concernant ACOSOG Z0011

---

- Radiothérapeute traite le creux axillaire
- Population sélectionnée très favorable—  
résultats peu applicables en routine

# Effet de la RT tangentielle et du ttt systémique sur les récidives axillaires

<u>Etude</u>	<u>Proportion de RL des patients avec des GGI positifs résiduels</u>
<b>NSABP B04</b> Surgery Alone	 1/2
<b>NSABP B32</b> 82% RT 84% Systemic Rx	 1/14
<b>IBCSG 2013</b> 71% RT 96% Systemic Rx	 1/13
<b>ACOSOG Z0011</b> 89% RT 97% Systemic Rx	 1/30

# Objectifs des études du MSKCC

---

- **Déterminer combien de fois une DGA peut être évitée dans une série consécutive, non sélectionnée de patients répondant aux critères d'éligibilité de l'essai ACOSOG Z0011**
- **Déterminer l'incidence des RL après GS seul dans ce groupe**

# Methodes

---

- Pas d'examen extemporané
- Pas de recherche axillaire de routine US ou PET
- Critère pour DGA
  - $\geq 3+$  GS
  - Macroscopie ou Ggl pathologique coloré
- Nomogramme MSKCC non utilisé

# Population

---

**Inclusions: 8/2010 – 11/2012**

**T1/T2 N0 BCS**  
**2157**



**GS+**  
**381 (18%)**



**93 exclus**

- Non-H&E metastasis
- Neoadjuvant rx
- Mastectomy



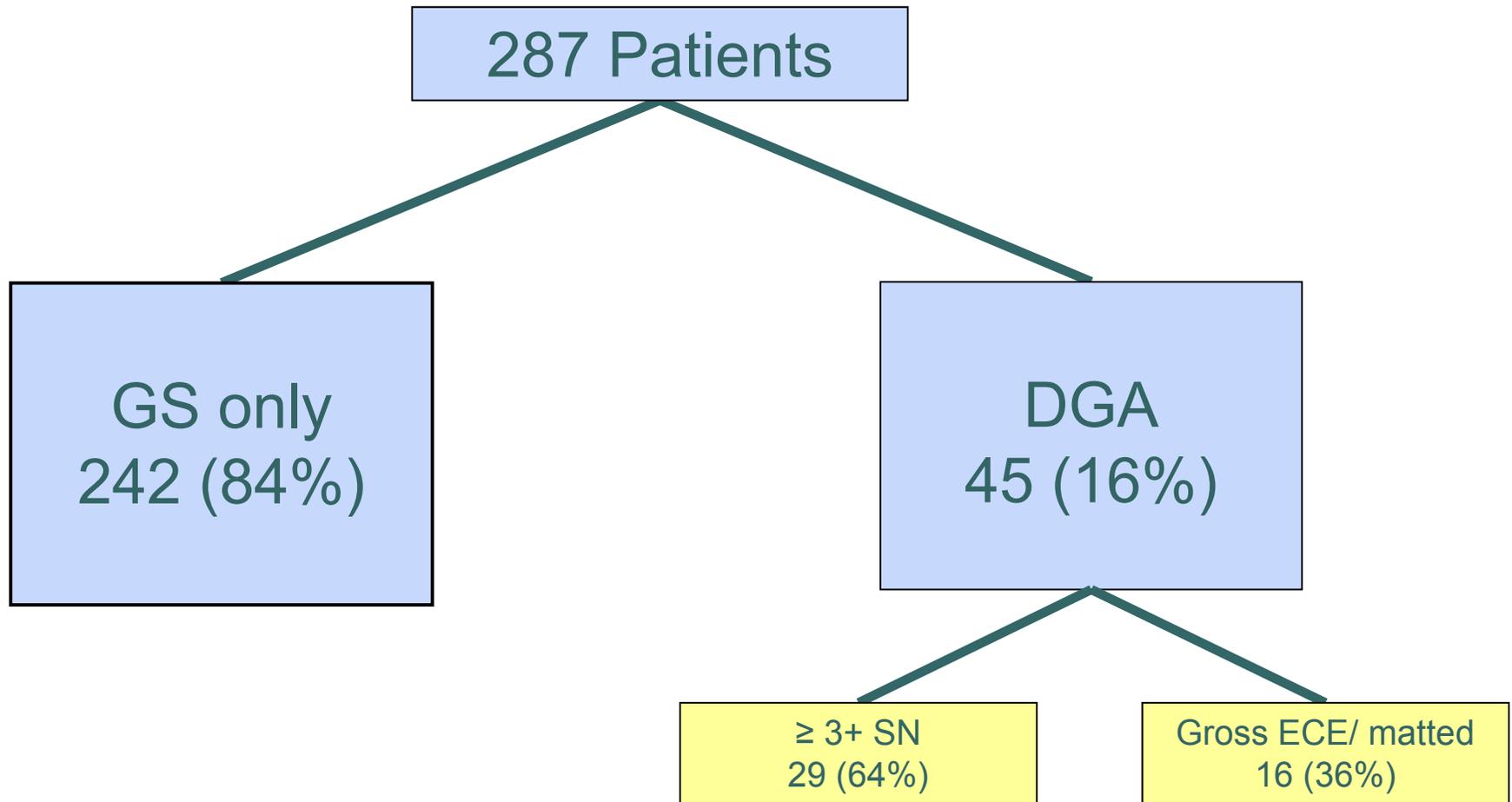
**Patients Eligibles**  
**287**

- 72 micrometastases
- 215 macrometastases



# Résultats en Intention de traiter

---



# Caractéristiques des Patients en fonction du traitement

	<u>GS</u> (n = 242)		<u>DGA</u> (n = 45)		<u>p-value</u>
	<u>median</u>	<u>min, max</u>	<u>median</u>	<u>min,max</u>	
<b>Age</b>	58	28,92	60	35, 83	0.35
<b>Taille (cm)</b>					
Macroscopique	1.7	.08, 6.0	2.0	.09, 5.8	<0.01
Microscopique	1.6	.25, 5.0	2.2	.04, 4.5	<0.001

# Caractéristiques des Patients en fonction du traitement

	<u>GS</u> (n = 242)		<u>DGA</u> (n = 45)		<u>p-value</u>
	<u>n</u>	<u>%</u>	<u>n</u>	<u>%</u>	
<b>Sous types</b>					
HR+/HER2-	201	84%	37	82%	0.71
HR+/HER2+	16	7%	2	4%	
HR-	23	10%	6	13%	
<b>Grade Nucléaire</b>					
1*	22	9%	6	13%	0.36
2	136	57%	22	50%	
3	80	34%	16	36%	

\* includes classic lobular ca

# Devenir

---

Suivi Median 13 mois

	GS	DGA
RL	1	0
Récidive Ggl	0	0
Récidive à distance	0	3

**Comment peut-on mieux individualiser le traitement local en fonction de la biologie et du traitement systémique ?**

# Pourquoi ne pas pratiquer le GS pour les patients TN avec des T >1cm ?

---

- La Chimiothérapie est le standard des femmes en bonne santé.
- La chirurgie du sein plus agressive n'améliore pas les résultats.

# Pourquoi pratiquer le GS pour le patientes TN avec une tumeur > 1 cm?

---

- Métastases ganglionnaires sont moins fréquentes que pour les autres sous groupes
- $\geq 4$  métastases Ggl sont moins fréquentes que pour autres sous groupes.

# Caractéristiques par sous groupe

n = 6072

	ER/PR+, HER2-	ER/PR+, HER2+	HER2+, ER-	ER/PR/ HER2-	p-value
Age (mean)	58	52	53	54	<.0001
Taille (cm)	1.68	1.97	2.22	2.25	<.0001
<b>Envahissement Ggl</b>					
% Positif	43	52	57	44	<.0001
% ≥ 4 LN+	11	20	28	14	<.0001

# Valeur médiane de l'envahissement Ggl

Variable	QQs + Ggl		≥ 4+ Ggl	
	OR ajusté (95% CI)	p-value	OR ajusté (95% CI)	p-value
<b>Sous groupes</b>				
ER/PR+,HER2-	1.0	<.0001	1.0	<.0001
ER/PR+,HER2+	1.0 (0.8-1.3)		1.3 (1.0-1.8)	
HER2+,ER-	1.1 (0.8-1.4)		1.8 (1.3-2.4)	
ER/PR/HER2-	0.6 (0.5-0.7)		0.6 (0.4-0.7)	
<b>Taille Tumorale</b>	2.0 (1.8-2.1)	<.0001	1.8 (1.7-1.9)	<.0001
<b>Age</b>	.098 (0.98-0.99)	<.0001	0.985 (0.98-0.99)	<.0001
<b>Grade nucléaire</b>				
Bas/Int	1.0	<.0001	1.0	<.0001
Haut	1.4 (1.2-1.6)		1.9 (1.5-2.3)	

# Pourquoi pratiquer le GS pour les patientes Triple Négatif, KS > 1 cm?

---

- L'incidence des Mt Ggl des T1, T2 cN0 est approximativement de 30%.
- Environ 30% des patientes dans le bras GS de l'ACOSOG Z011 ont des Ggl positifs résiduels, avec un taux de Recidive Ggl axillaire de 0.9%.

**Essai proposé par A. Giuliano et rejeté**

# L'action du Trastuzumab rend-elle inutile la RT post mastectomie?

---

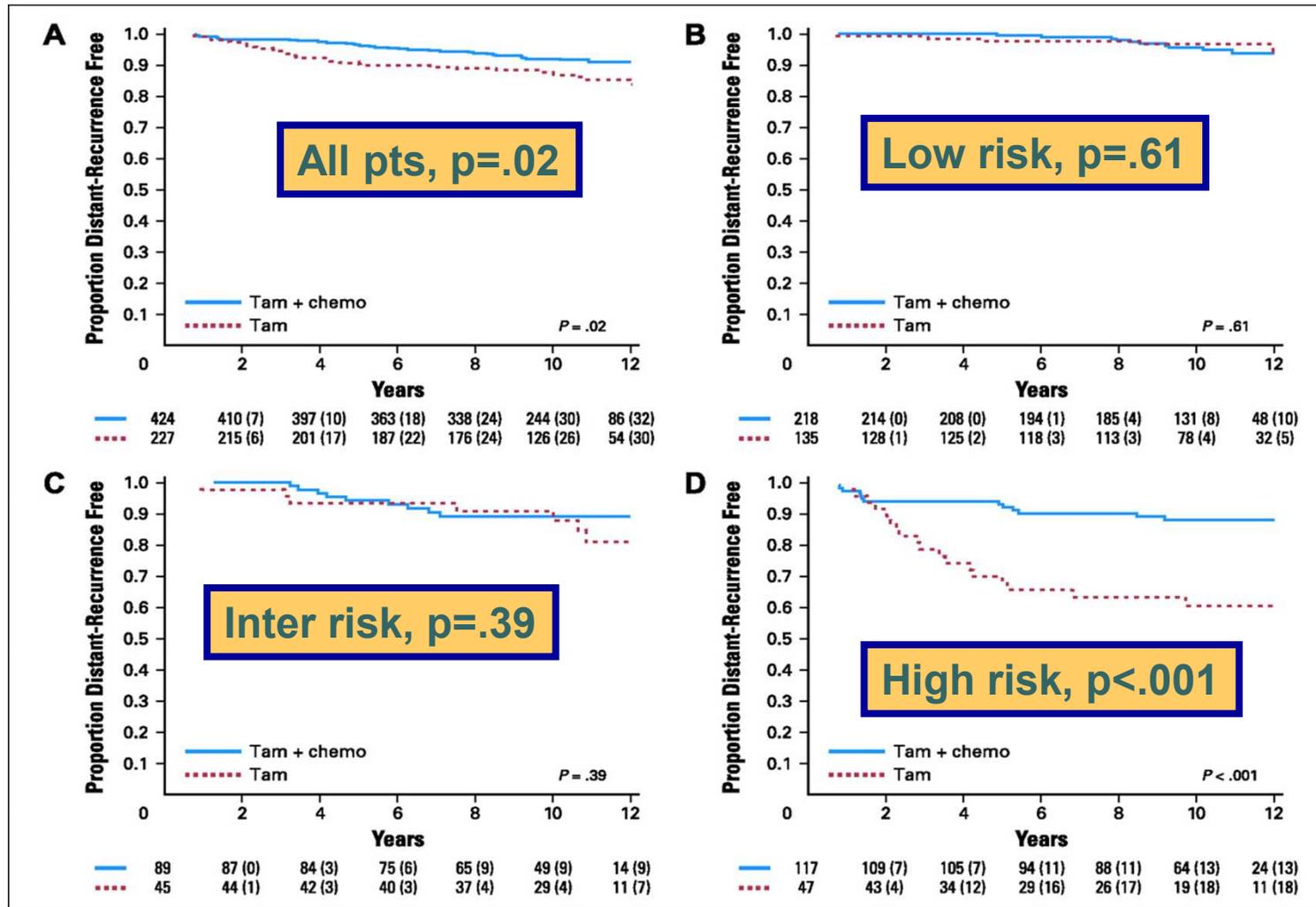
## Analyse des RLR

	<u>PMRT n = 139</u>	<u>No PMRT n = 256</u>
<b>Trastuzumab</b>	0%	2.9%
<b>No trastuzumab</b>	7.3%	6.3%
	p = 0.025	p = 0.28

# NSABP B-20

## RFS par score de Recurrence (RS)

651



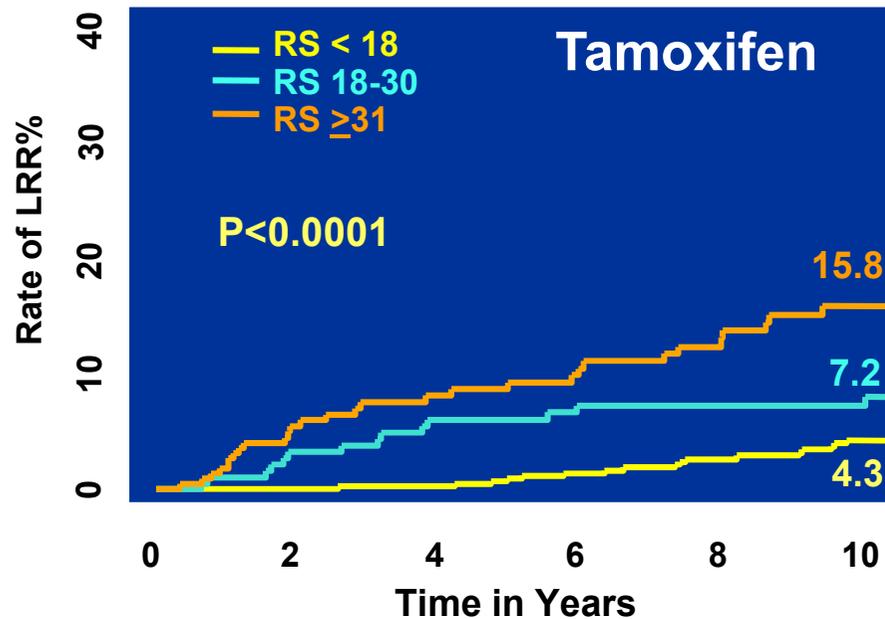
353

134

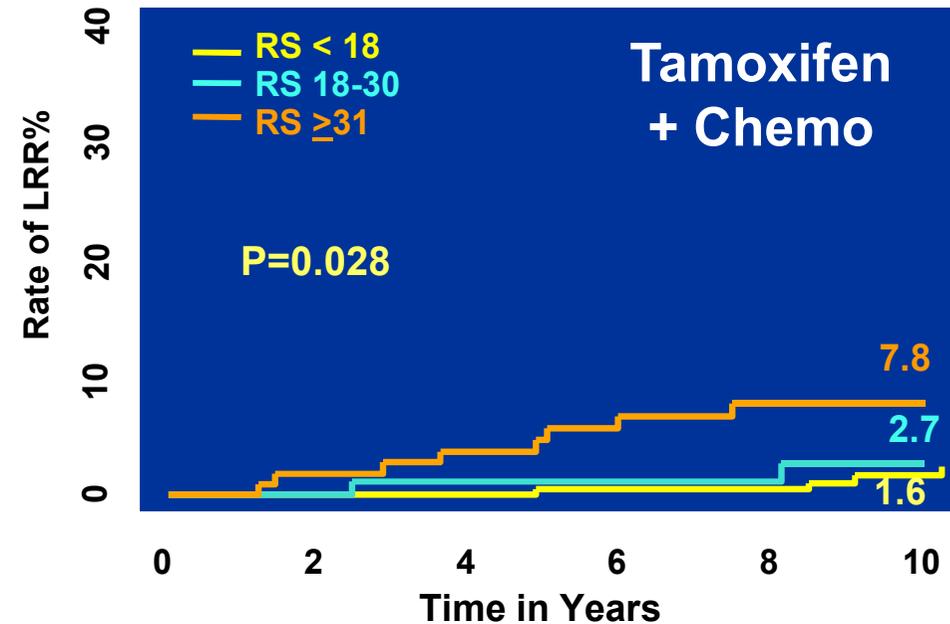
164

# Impact du ttt systémique personnalisé sur les RLR

## NSABP B14

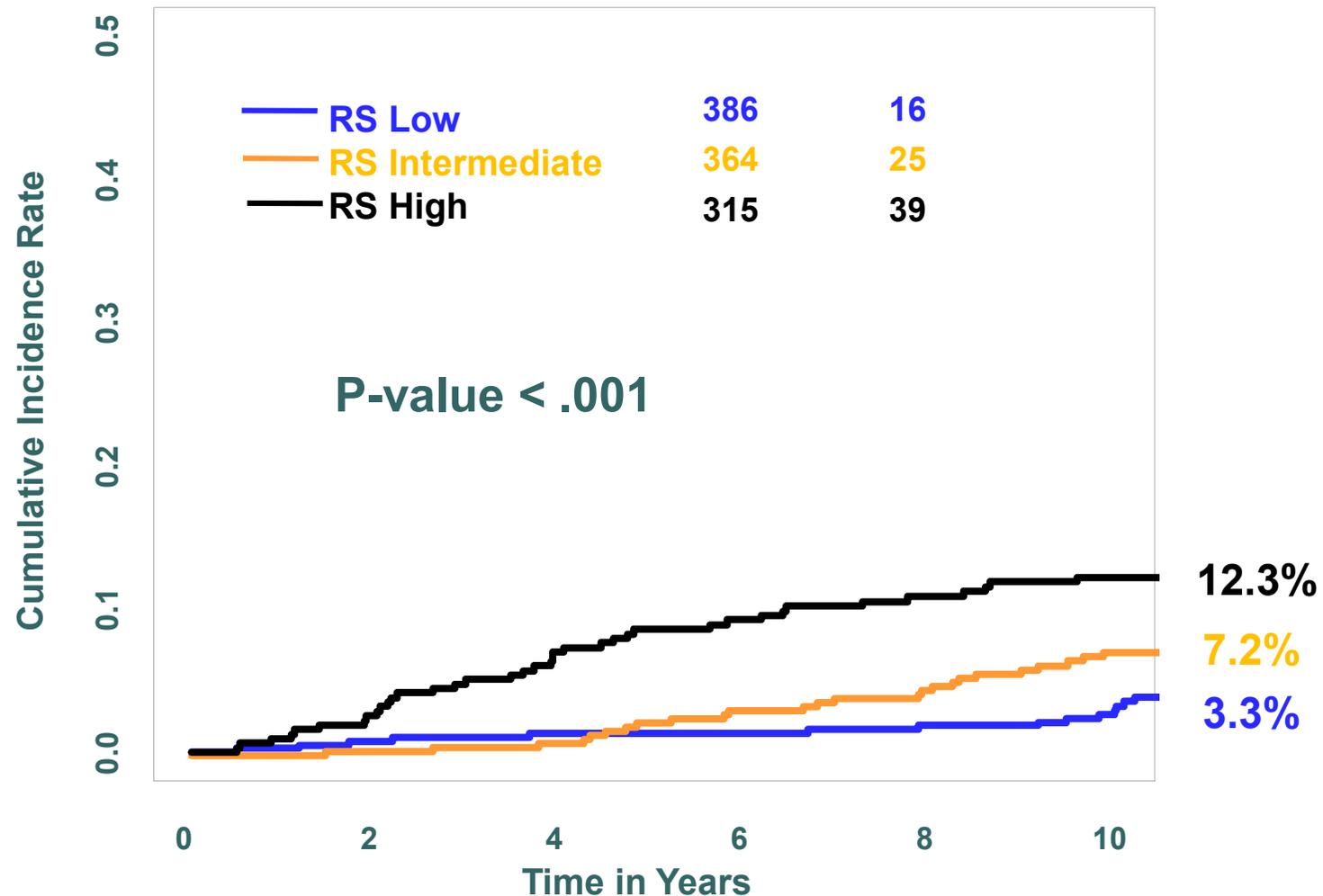


## NSABP B20



# Incidence cumulée des RLR par groupe de RS des patientes N<sup>+</sup>

## NSABP B28 sans RTPM

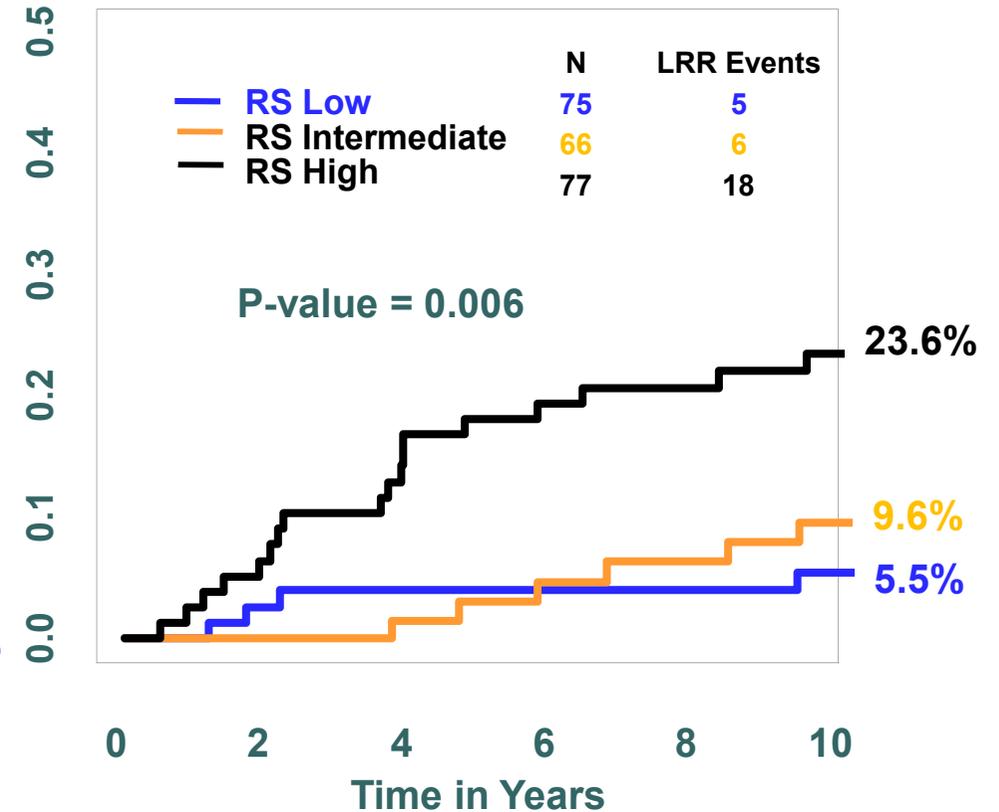
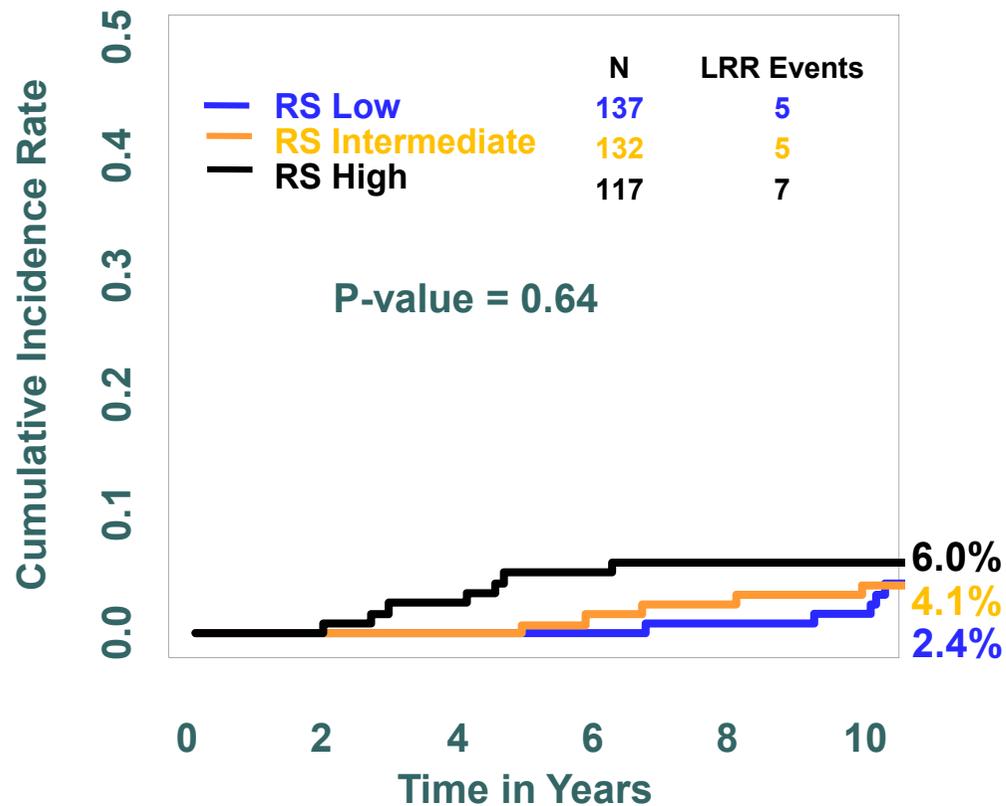


# RLR des Patientes Mastectomisées

## Pas de RTPM

1-3 Ggl Positifs  
(N = 386)

≥ 4 Ggl Positifs  
(N = 218)



# Progrès à venir

---

- Reconnaître que des différences faibles de RL (<5%) n'ont pas d'impact sur la survie
- Traitement ajouté = Toxicité augmentée
- Les sous groupes des KS varient autant dans le contrôle local que dans le risque Métastatique

# Progrès à venir

---

- Le schémas des études à venir recherchera à désescalader l'agressivité de la Chirurgie et de la RT pour les tumeurs à biologie favorable OU les TTT systémiques efficaces:

Peut-on diminuer les indications de RTPM des RE+ avec des profils moléculaires favorables ?

Est-ce que les blocages multiples HER2+ impactent sur les indications de RTPM?

Est-ce que toutes les patientes nécessitent une RT après chirurgie conservatrice ?

# Progrès à venir

---

- Le faible taux de RLR, associé à la réticence des oncologues pour inclure des patientes dans les essais de désescalade thérapeutique, retardera-t il le progrès ?

Ex: ACOSOG Z11, IBCSG 23-01

- Le ressenti rapporté par les patientes donnent des informations importantes dans le cadre des décisions “sensibles” et devraient être inclus dans les essais à venir.

# Conclusions

---

- Les “règles” pour la chirurgie et la radiothérapie utilisées les 30 dernières années nous ont bien servi et ont amélioré le devenir de nos patientes.
- Très peu de ce que nous connaissons aujourd’hui sur la biologie des KS, était connu il y a 30 ans

# Conclusions

---

**L'avenir impose de nouvelles règles factuelles**