



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

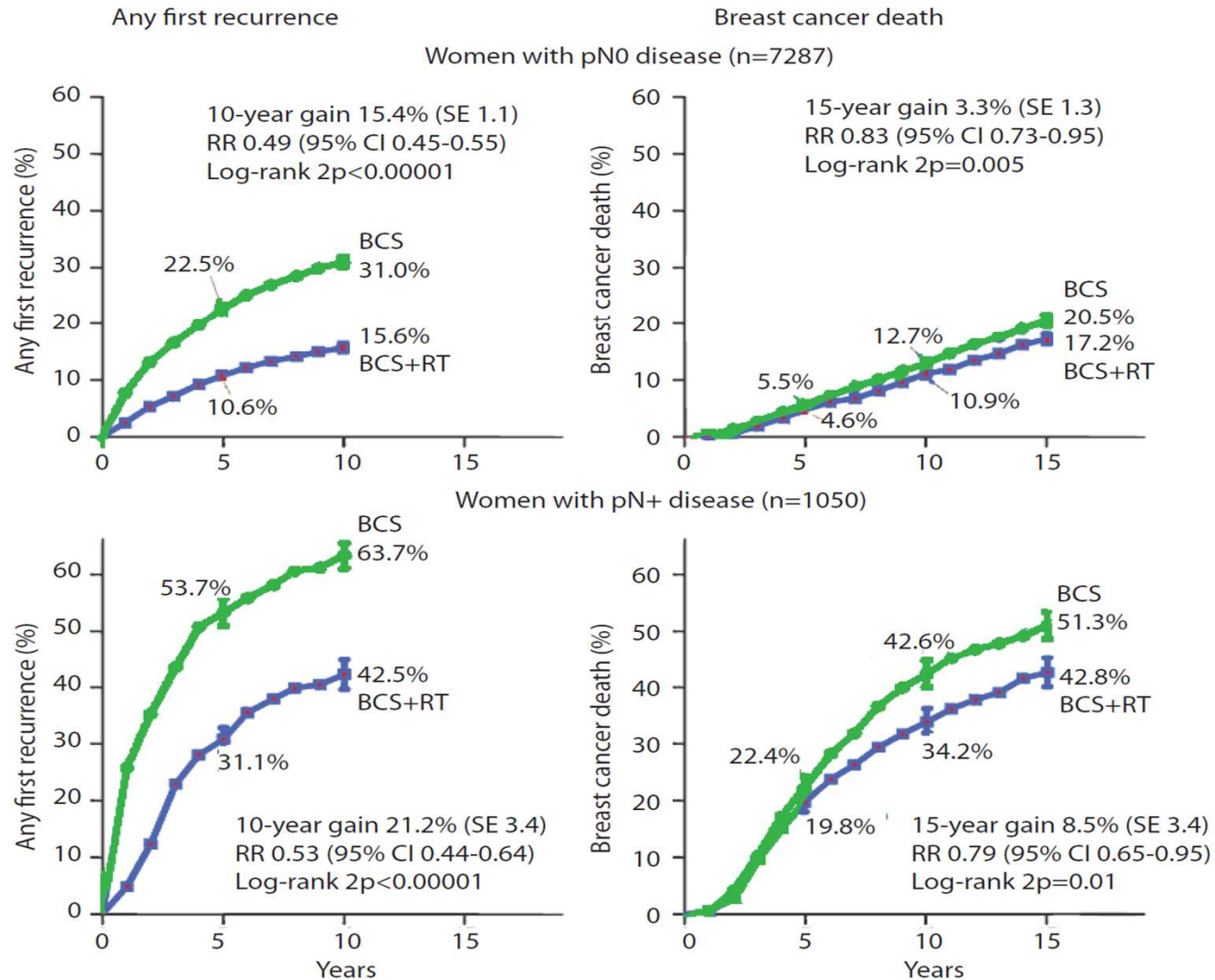
Monica Morrow MD

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

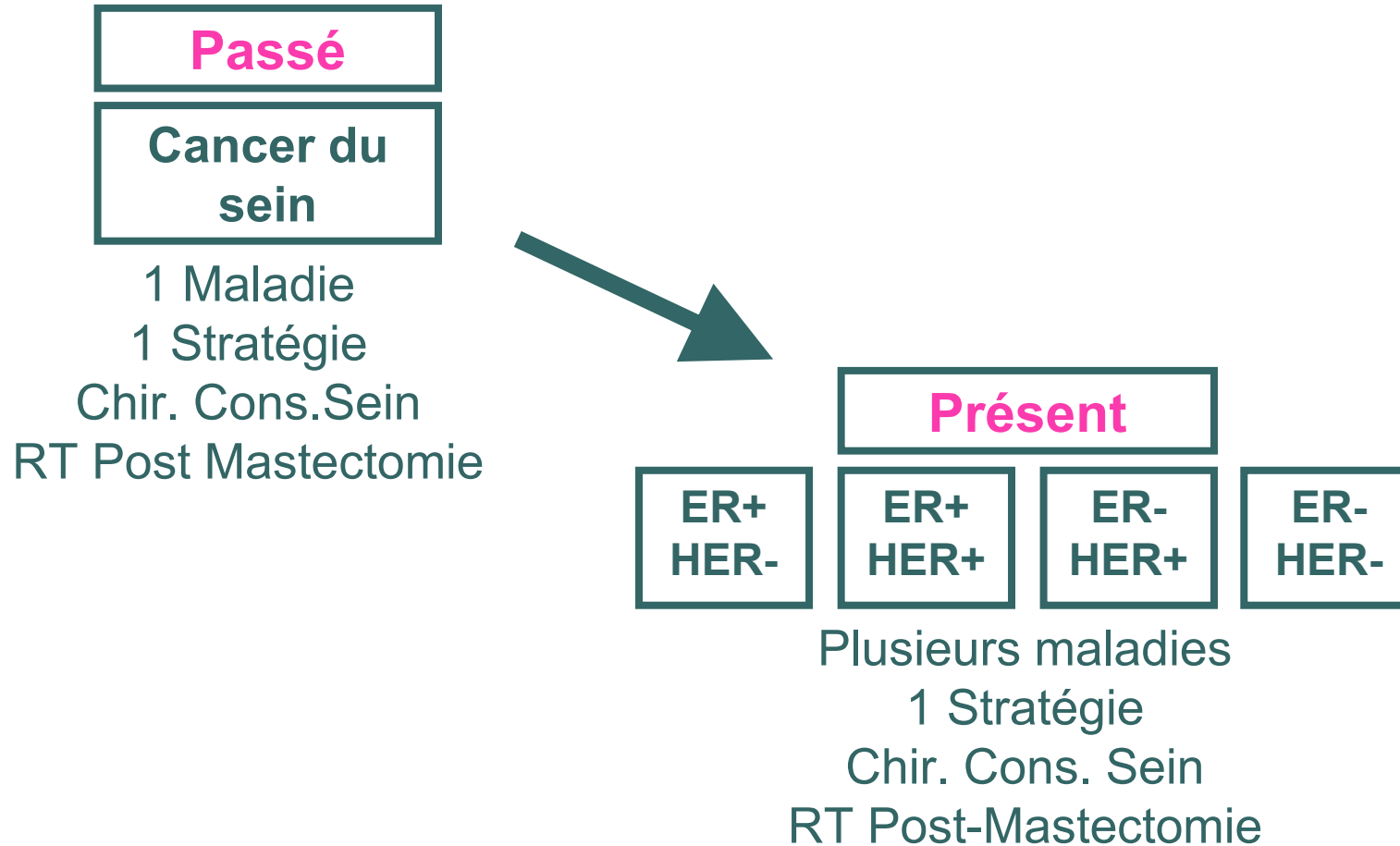
Multicentricité

Possibilité de délivrer la RT

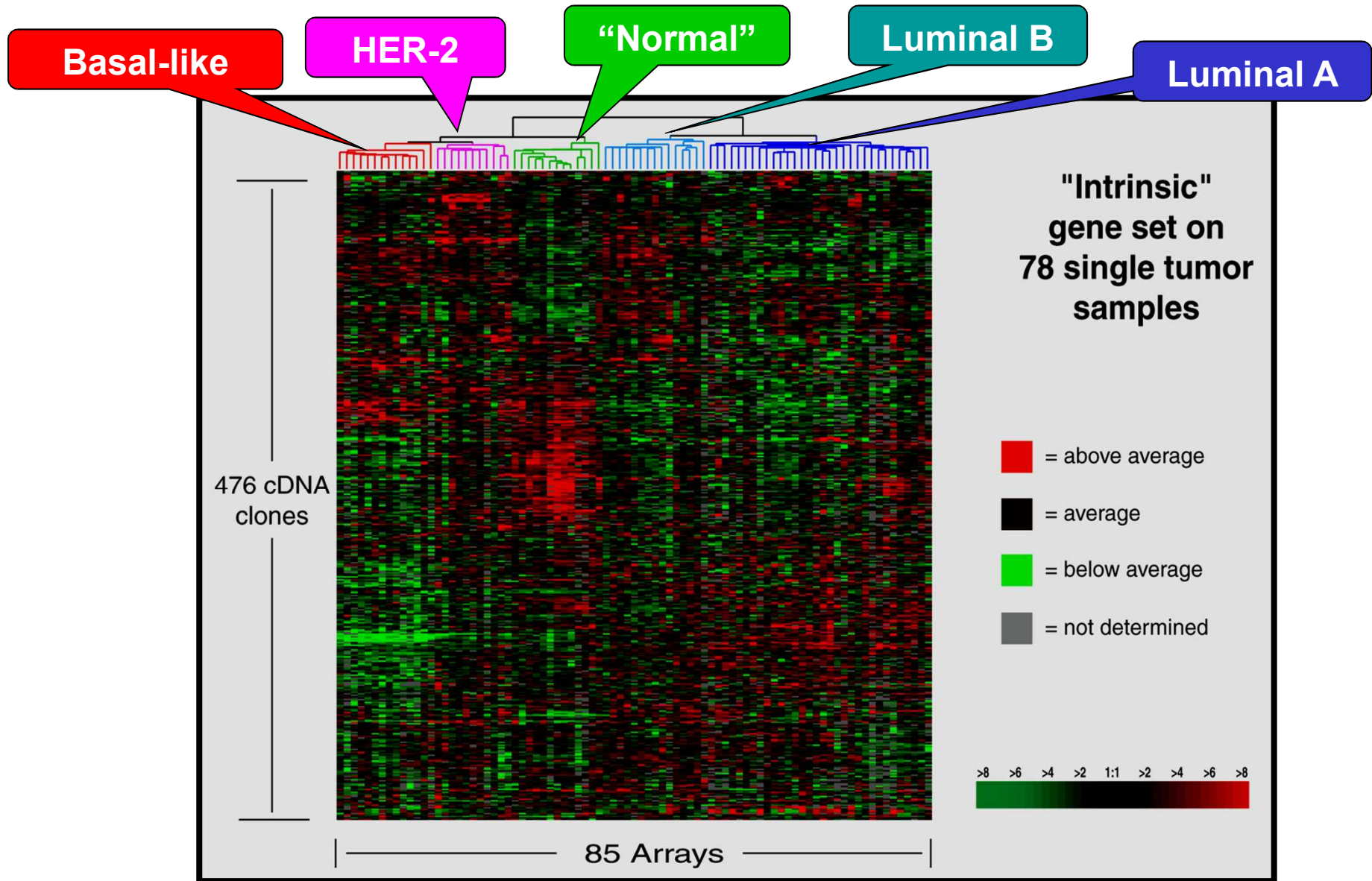
ATCD de RT

SLE, sclerodermie

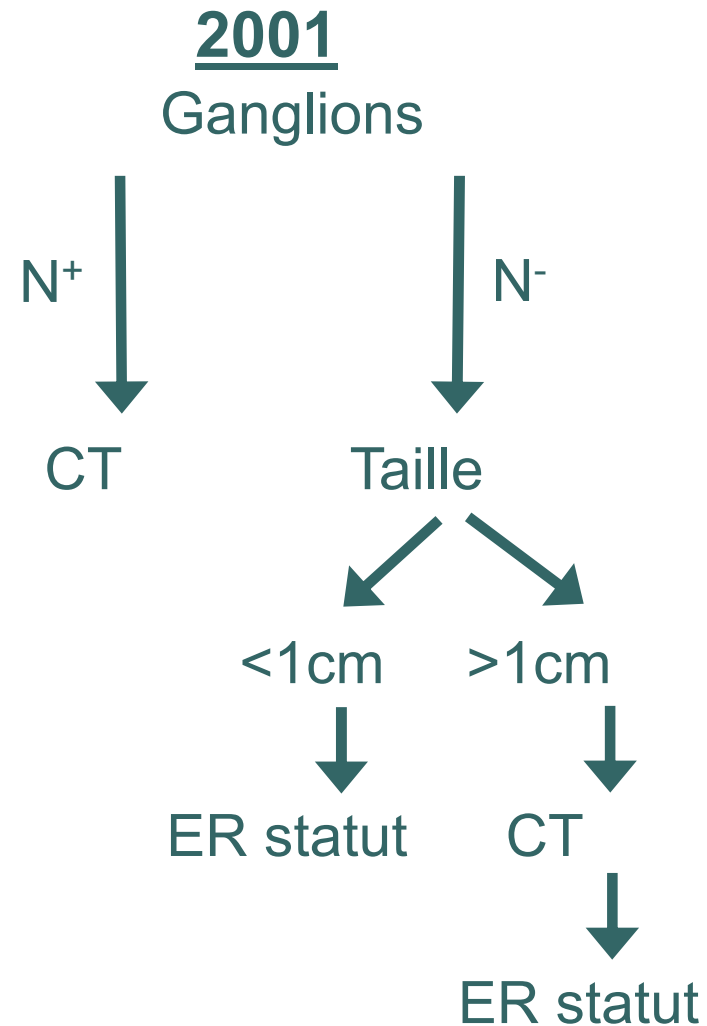
Evolution des stratégies du traitement local



Profils moléculaires des cancers du Sein

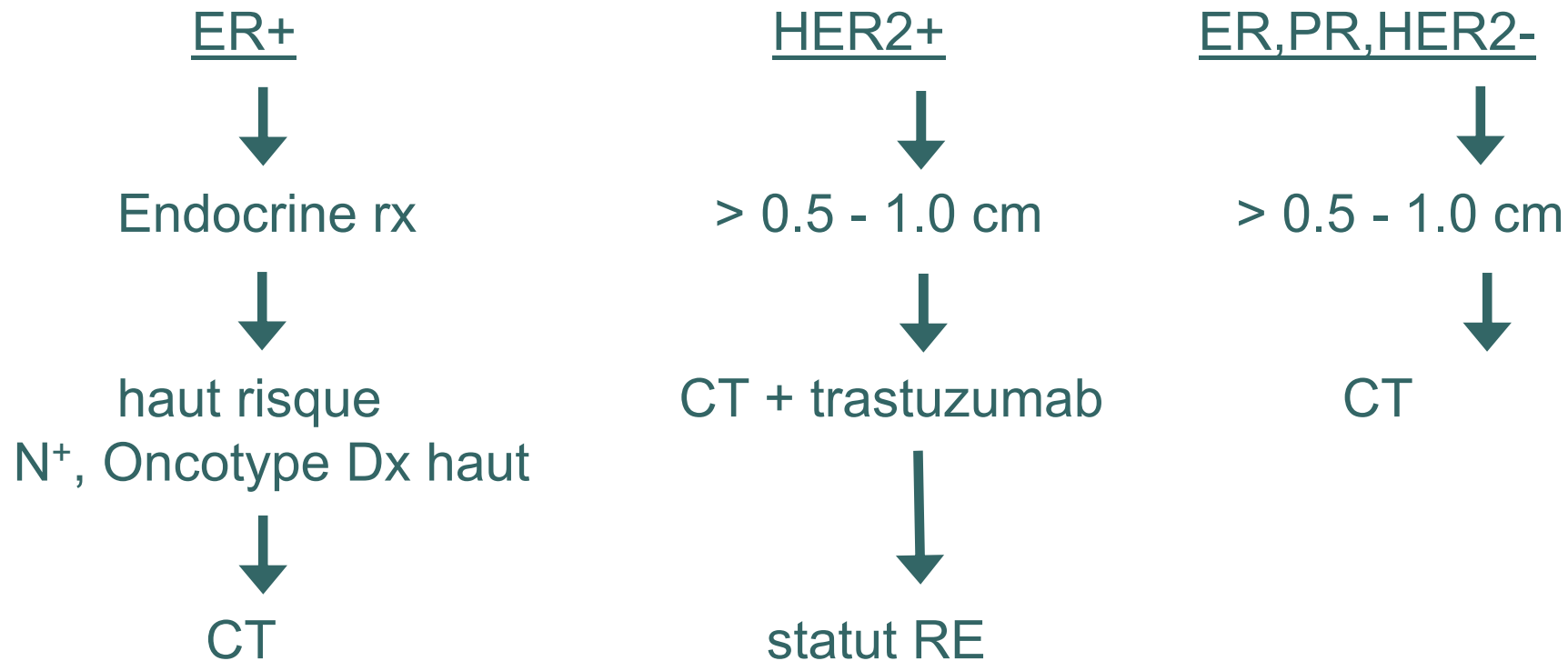


L'Evolution des Modèles de Traitements des Cancers du Sein

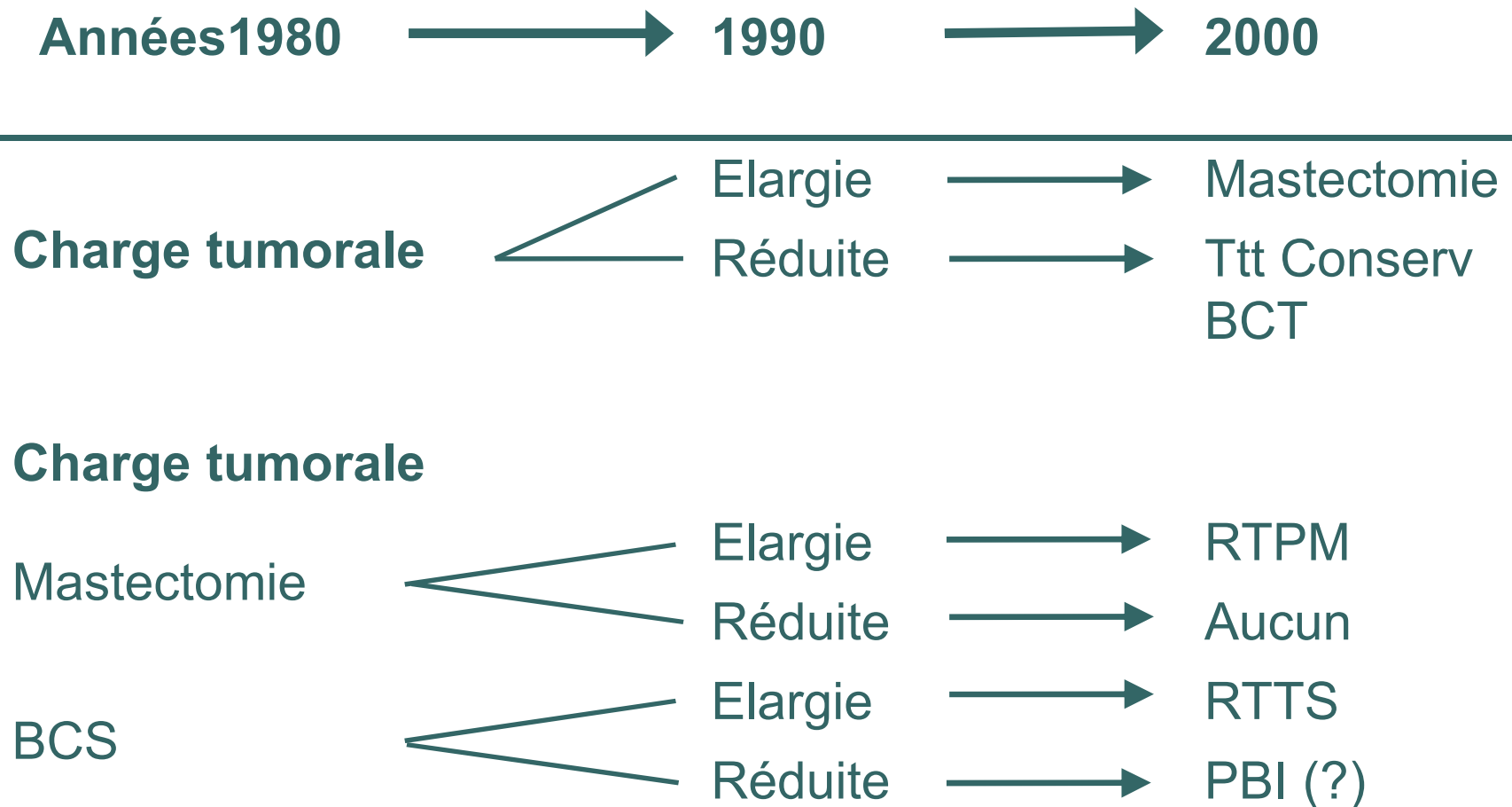


L'Evolution des Modèles de Traitements des Cancers du Sein

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>
ER⁺, HER2⁻	identique	identique	identique	identique
ER⁺, HER2⁺	↓	↓	↓	↓
ER⁻, HER2⁺	↓	↓	↓	↓
ER⁻, HER2⁻	↓	↓	↓	↓

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

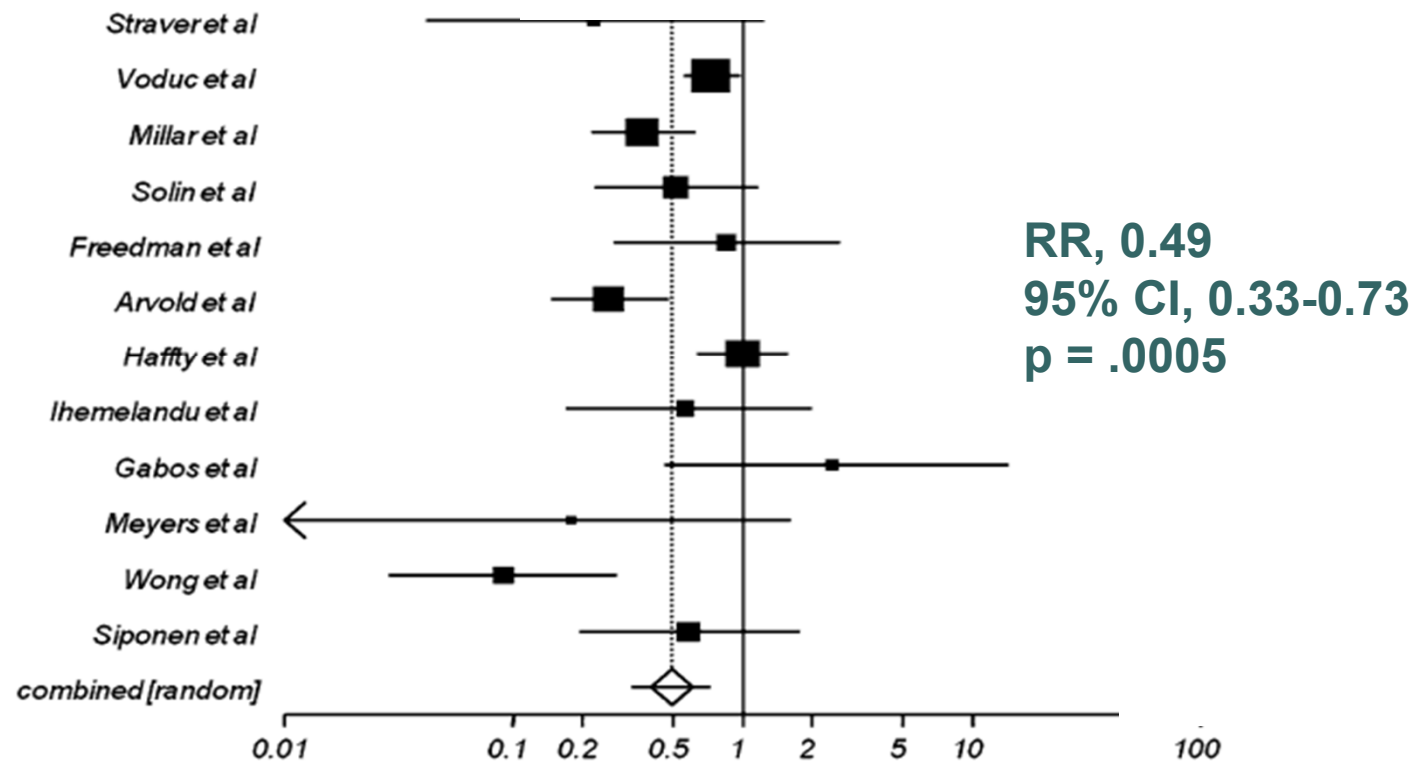
<u>Etude</u>	<u>Suivi</u>	<u>n</u>	% RL			
			Lum A	Lum B	HER2*	Basal
Millar	5yr	498	1.0	4.3	7.7	9.6
Voduc	10yr	1461	8	10	21	14
Arvold	5yr	1434	0.8	2.3	10.9	8.8

*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

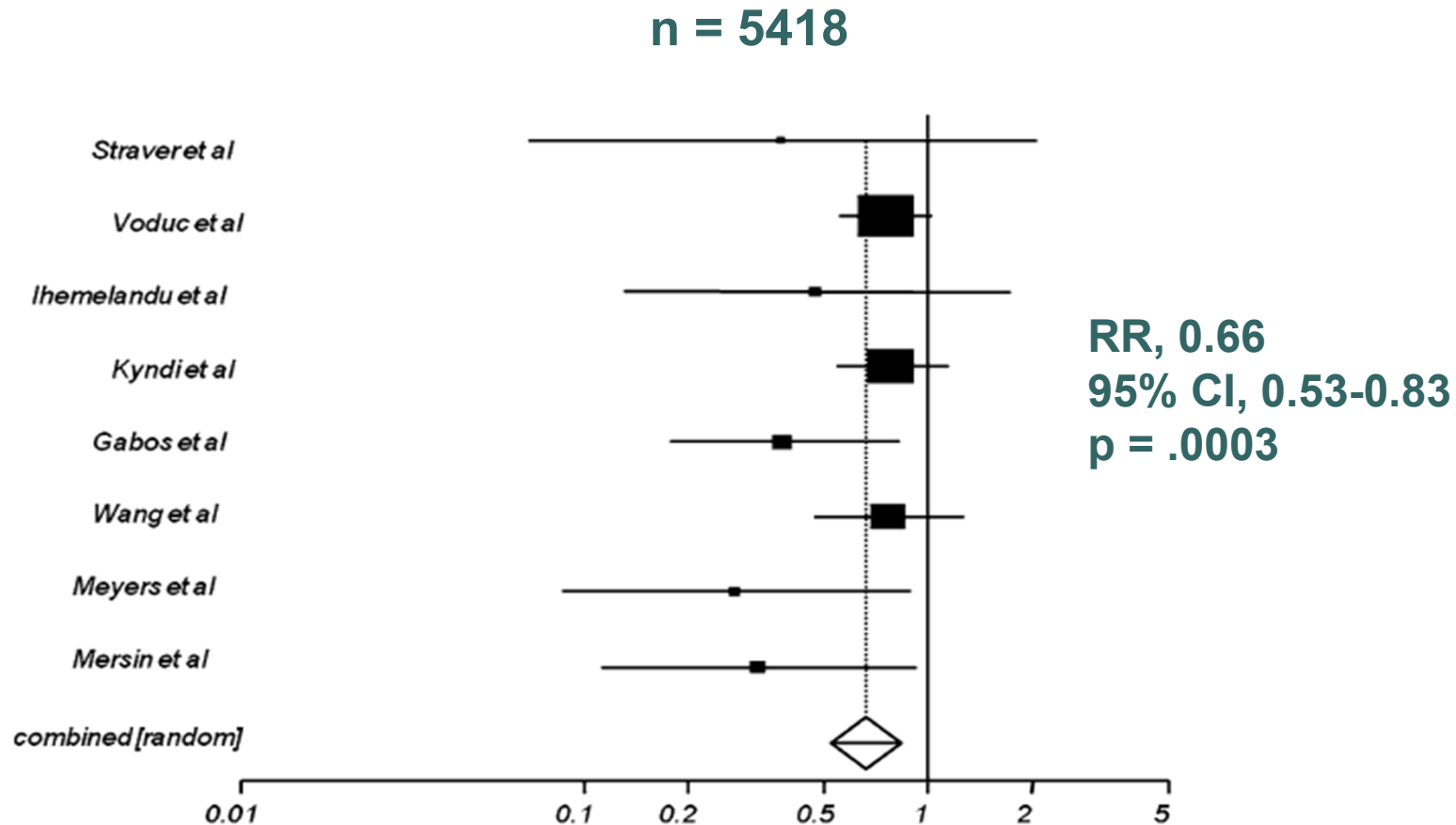
<u>Etude</u>	<u>Suivi</u>	<u>n</u>	% RL			
			ER+ HER2-	ER+ HER2+	Triple Neg	ER- HER2+
Kyndi	5yr	489	2	3	13	21
Voduc	10yr	2985	8	14	17	19

*Pas de trastuzumab en adjuvant

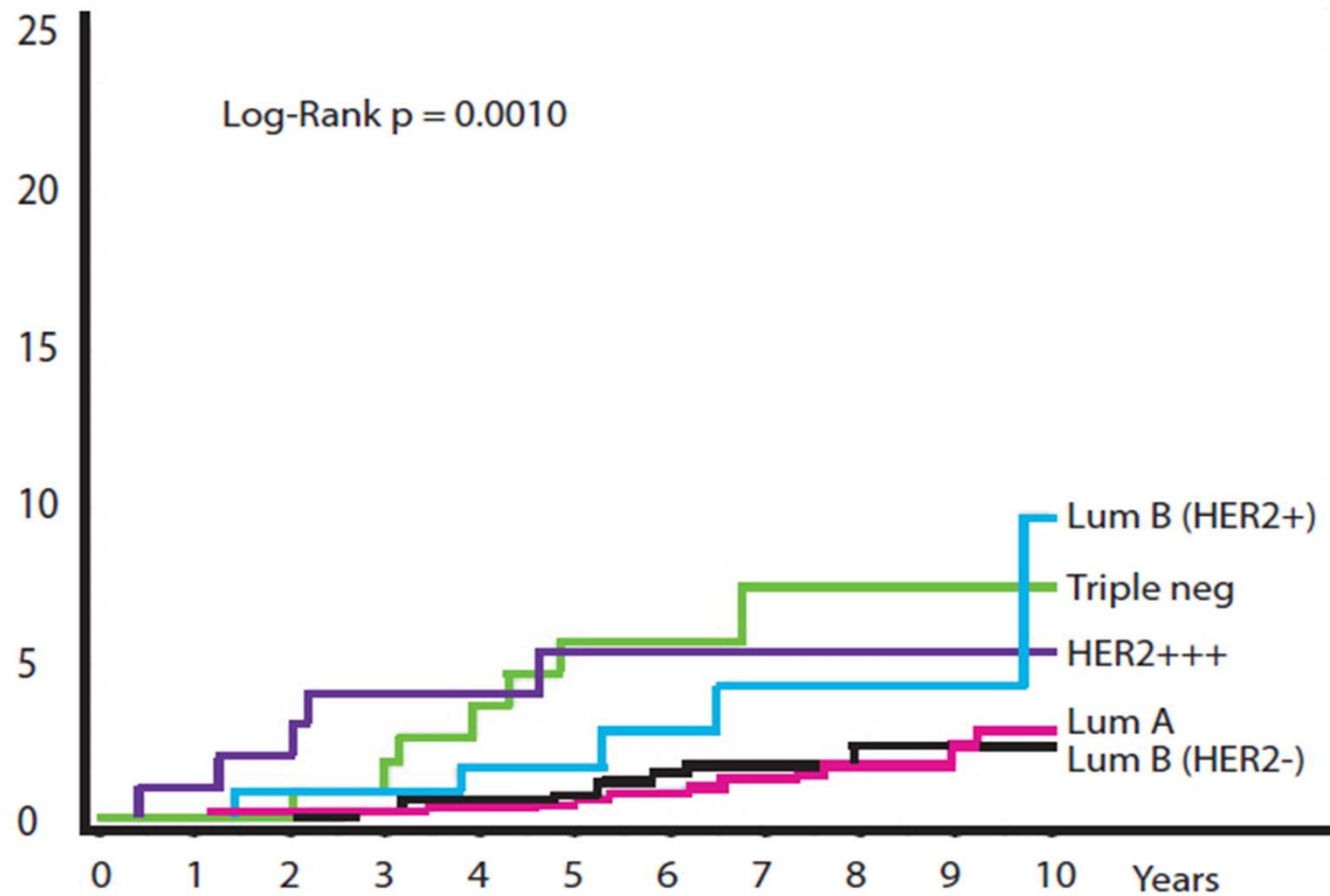
Kyndi M, J Clin Oncol 2008;26:1419

Voduc KD, J Clin Oncol 2010;28:1684

Récidive Locale après Mastectomie Non-TN vs TN

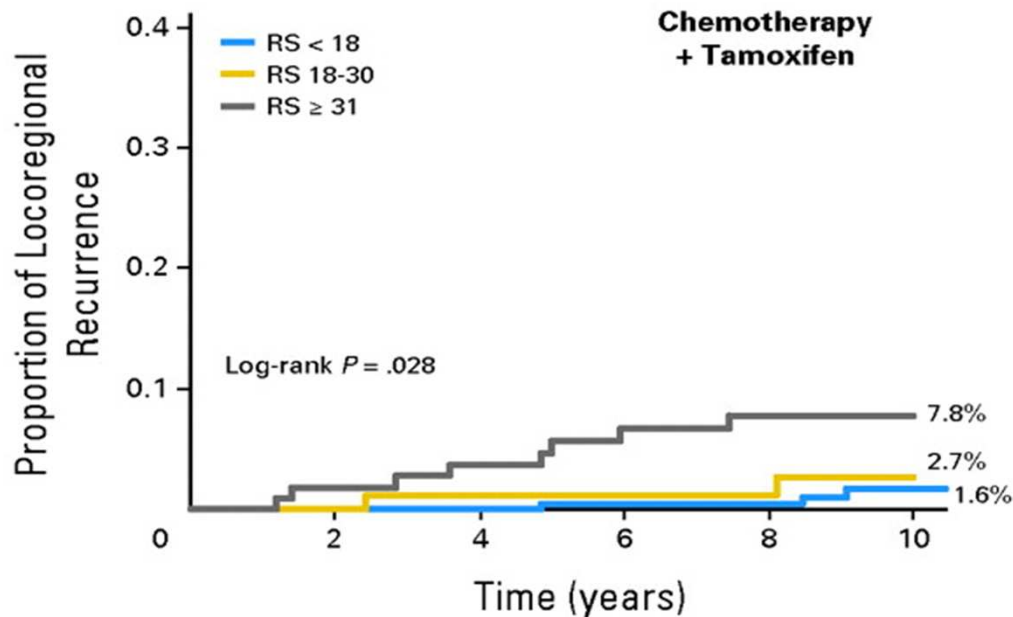


Récidive Loco-Régionale pour tumeur T1mic, T1a, T1b par sous-groupe



Signature génomique et RL

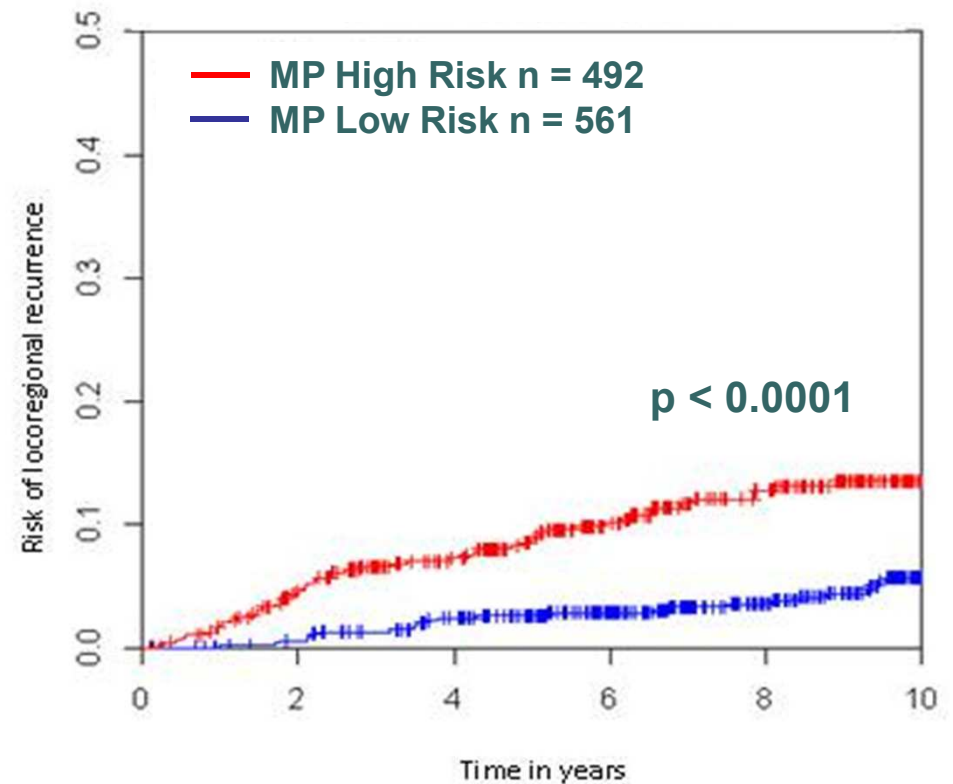
21 Gene Recurrence Score*



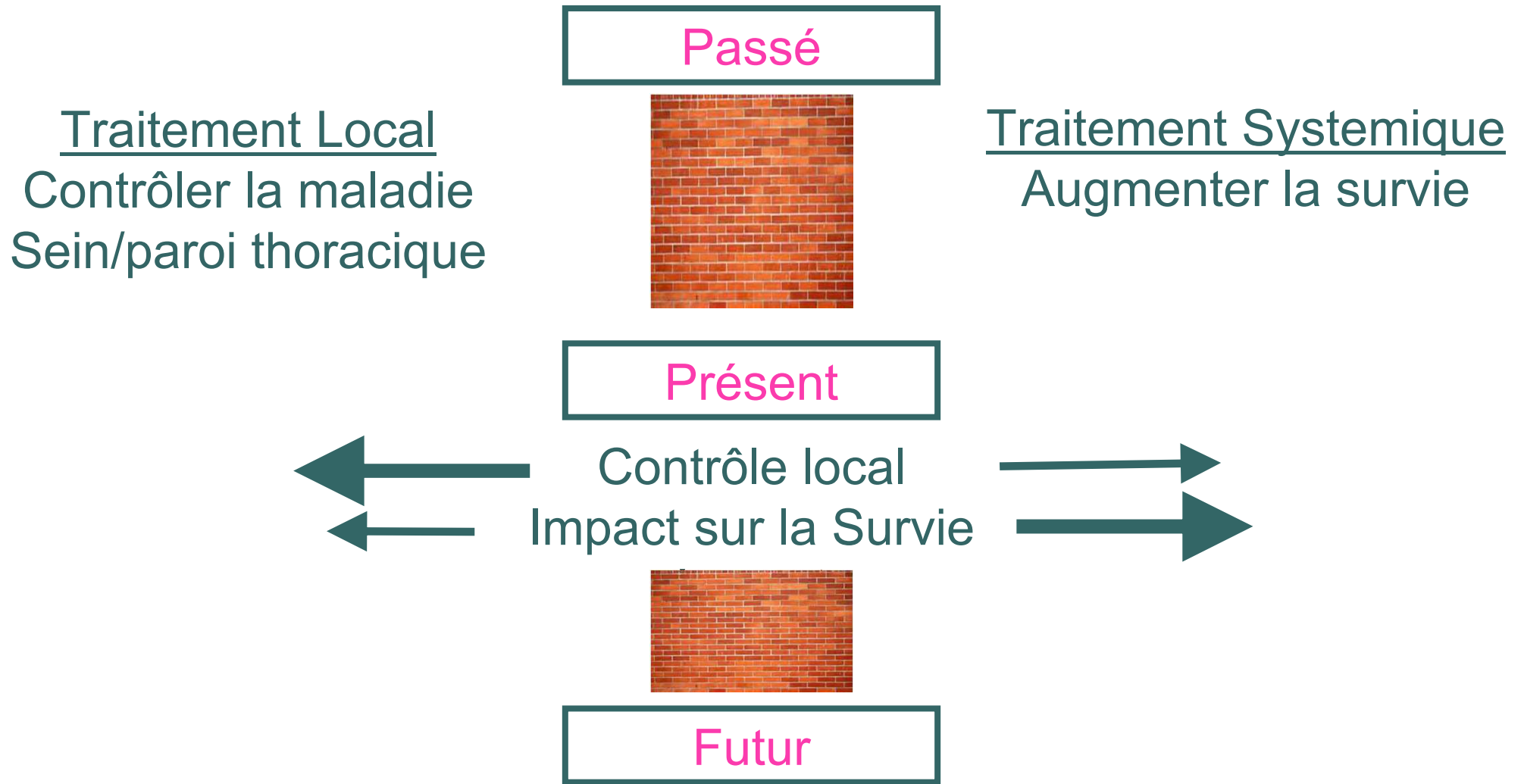
*Score de Rechute sur 21 gènes

**Signature génétique sur 70 gènes

70 Gene Signature**



Evolution des stratégies pour le traitement local



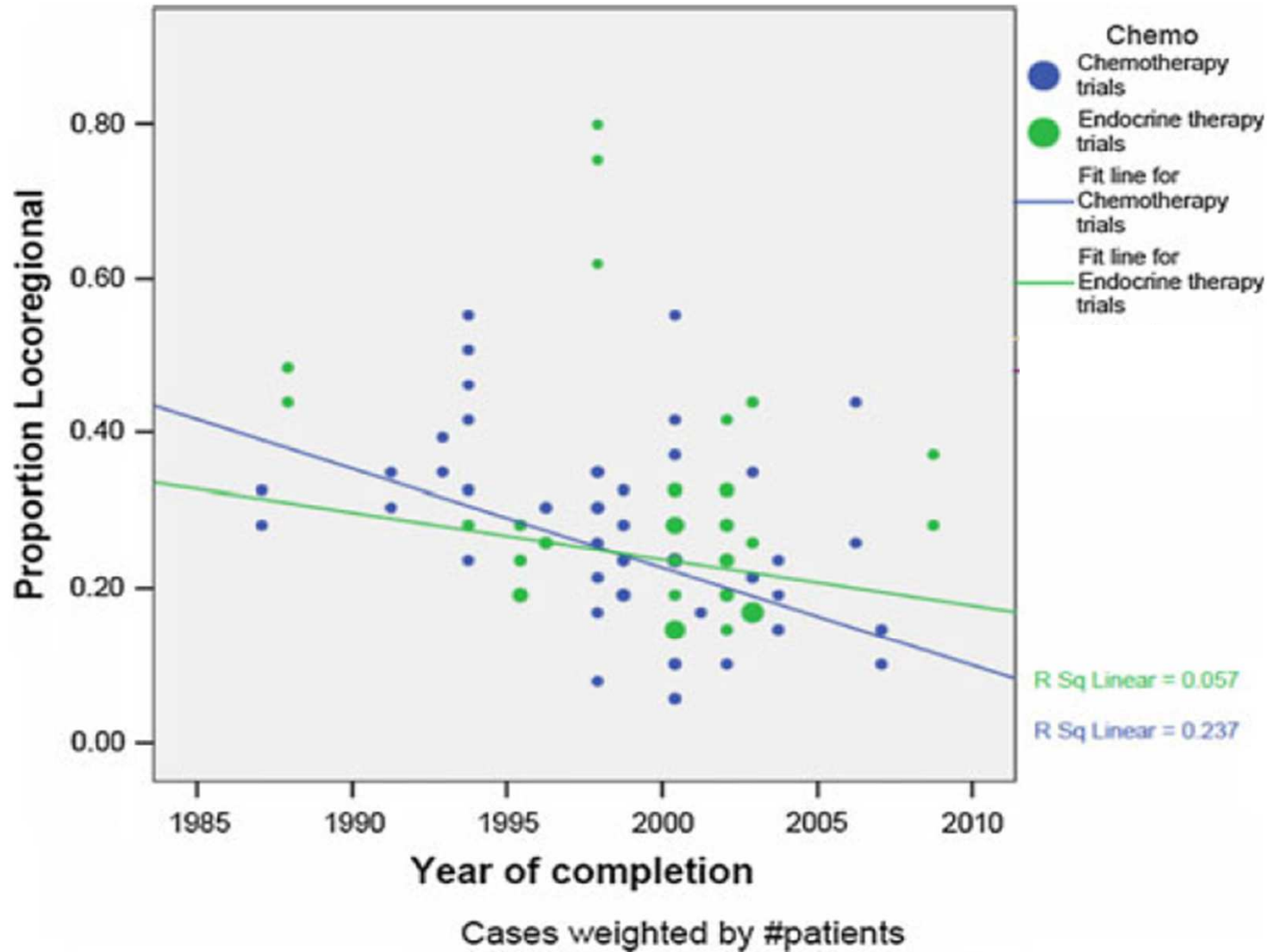
La thérapie locale pour tirer parti d'une thérapie systémique efficace

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

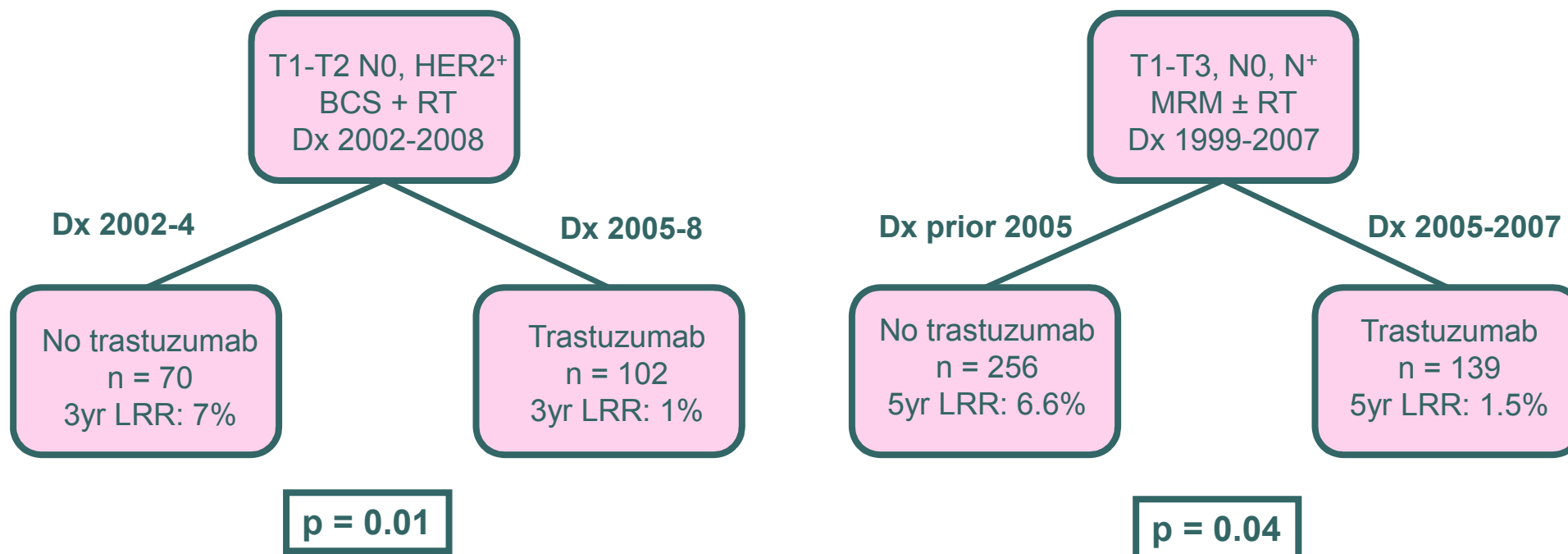
<u>Traitement systémique</u>	<u>RR de RL</u>
Tam x5 yrs vs placebo	0.47
Tam x2 →Anastrozole vs Tam x5	0.50
Anastrozole vs Tam	0.83
Letrozole vs Tam	0.70
Tam x5 →Letrozole x5 vs Tam x5	0.63

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>
Statut des marges			
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

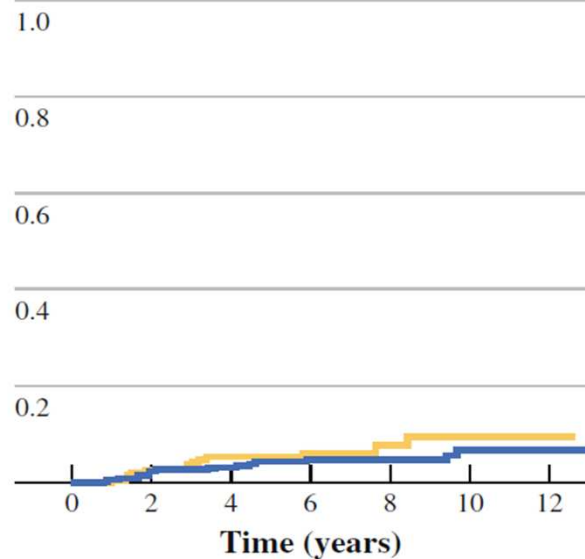
	Marges		<u>p-value</u>
	<u>≤ 2mm (n=71)</u>	<u>> 2mm (n=464)</u>	
Age median	57 ± 12	55 ± 12	0.30
T Median	1.5cm	1.6cm	0.27
Ggl positif	35%	28%	0.26
Chimiotherapie	76%	86%	0.05
LVI	27%	23%	0.55
RL à 60 mois	4.7%	3.7%	0.06

TCS vs Mastectomie pour Tumeurs T1, T2 N0 Triple Negatif

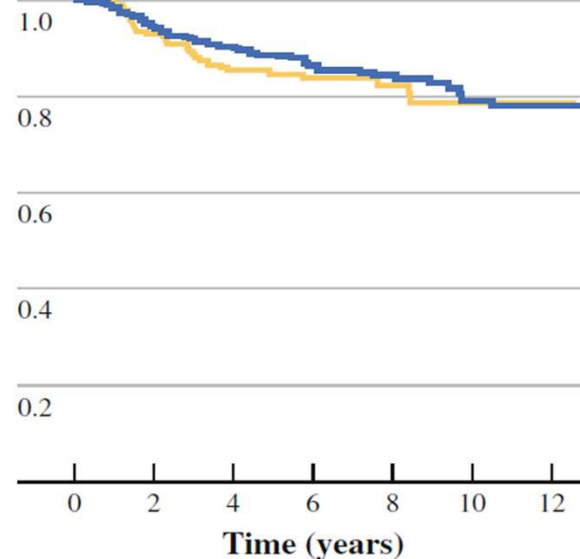
n = 1242



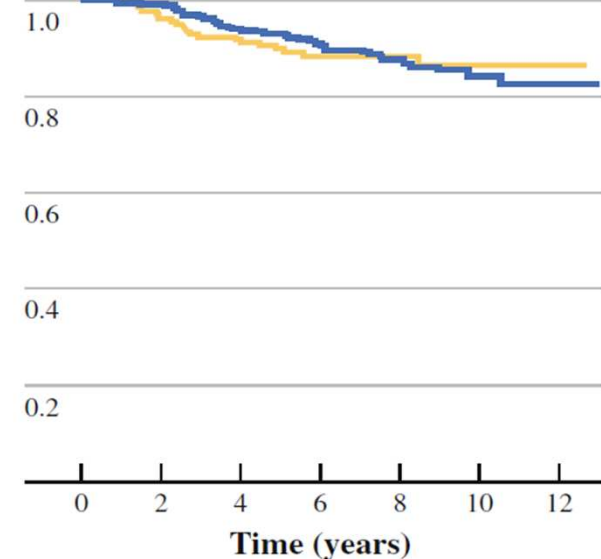
Cumulative incidence of LRR



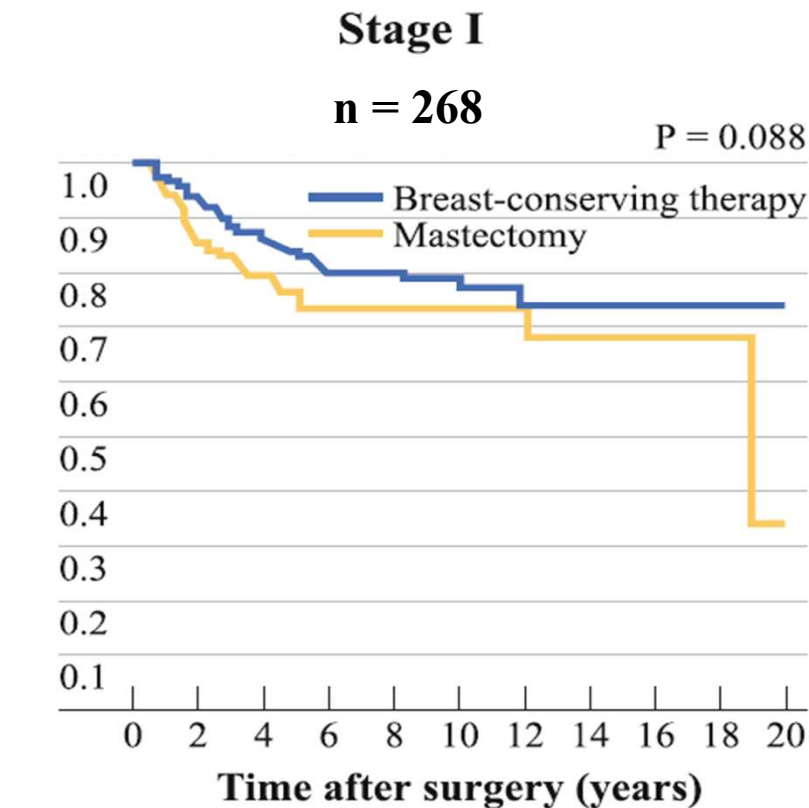
Disease-free survival



Overall survival

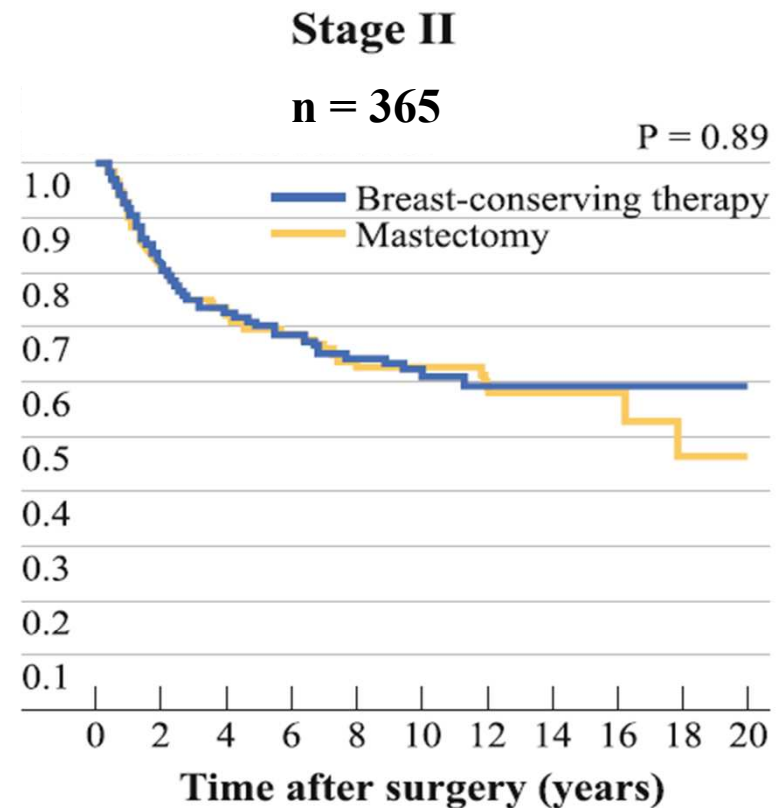


Survie libre de RLR par Type de chirurgie pour les Triple Negatifs



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

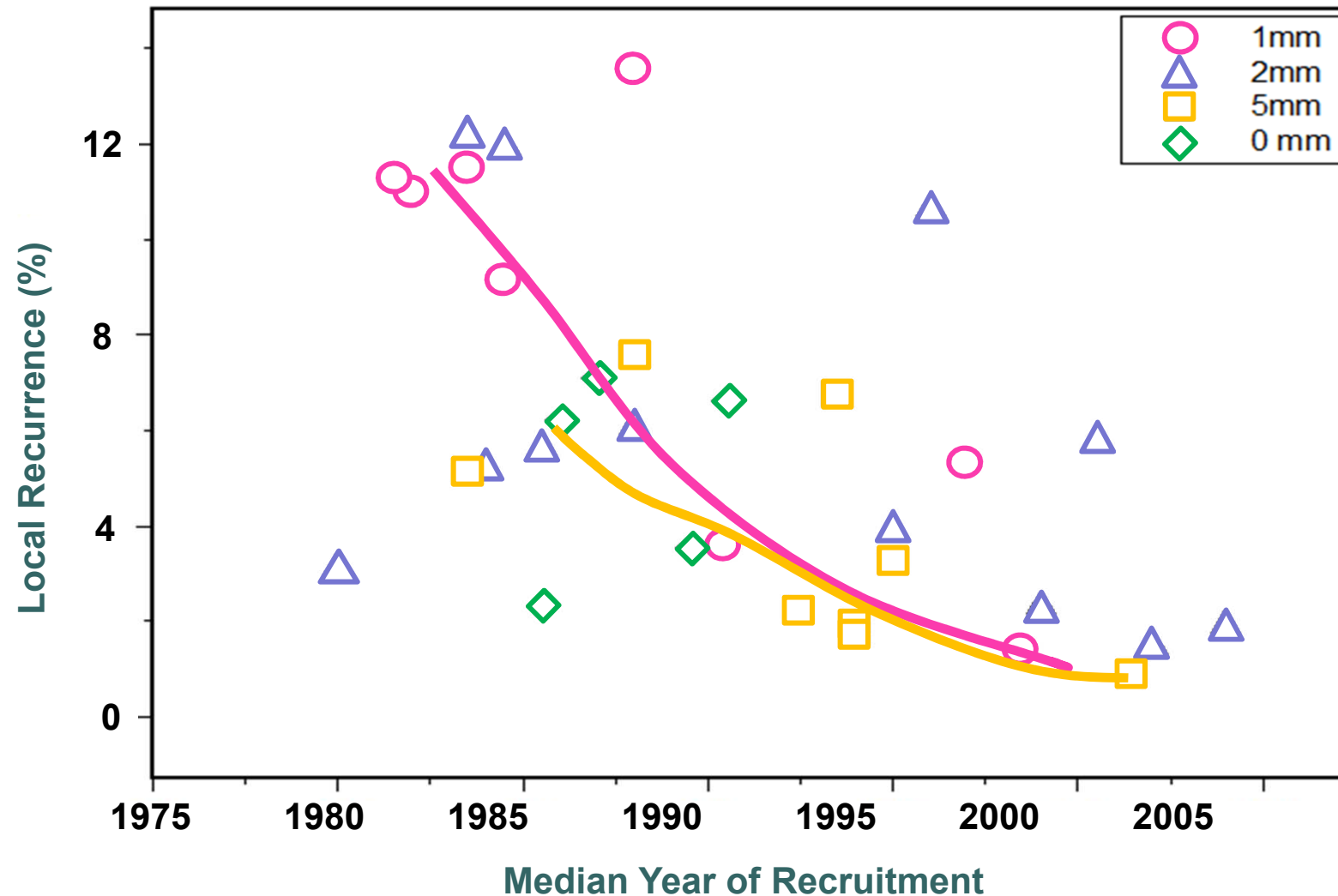
—	365	283	203	129	78	53	27	11	6	5	3
—	428	312	224	153	101	73	39	20	13	8	4

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



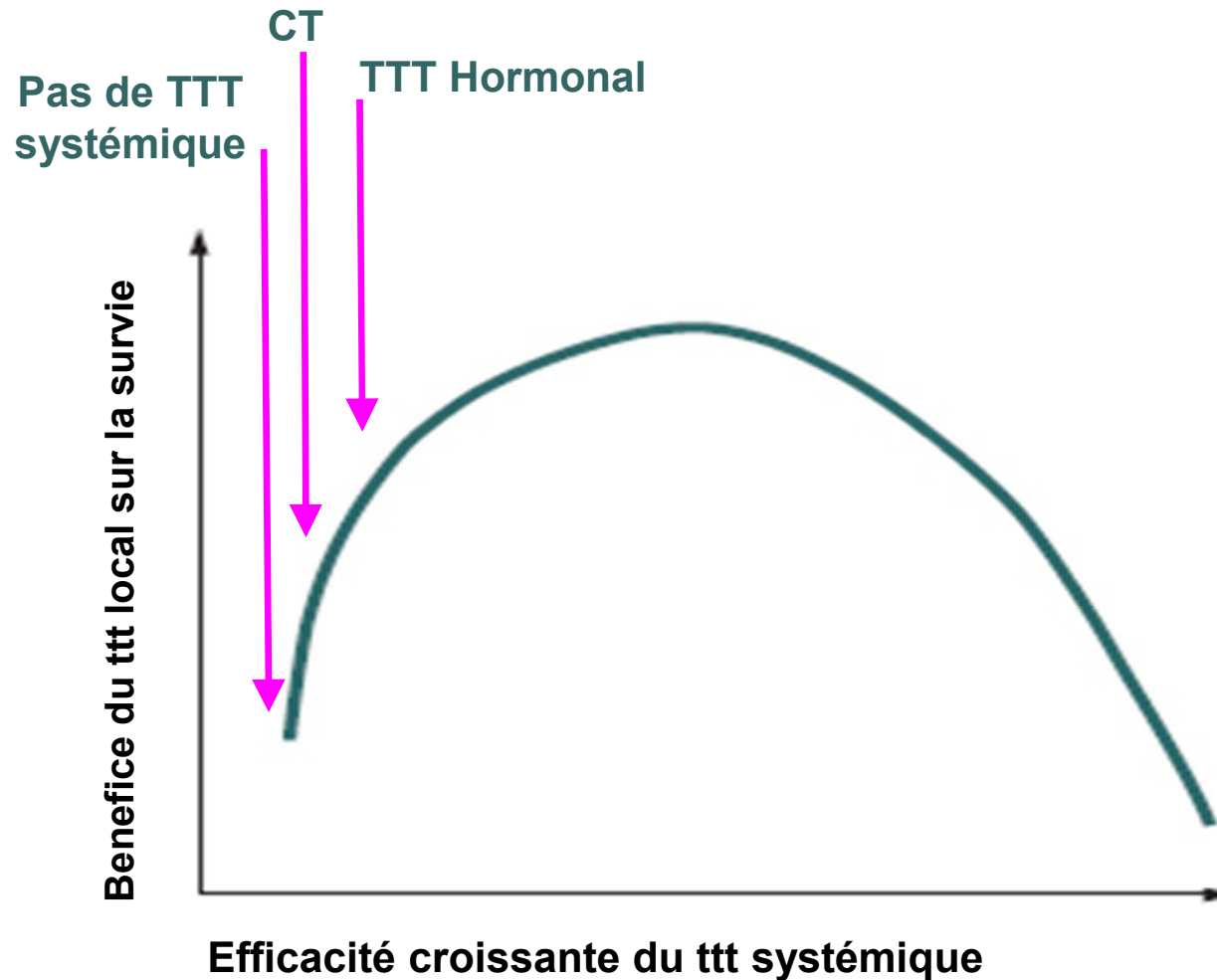
Doit-on prendre en compte les Marges dans le Futur ?

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

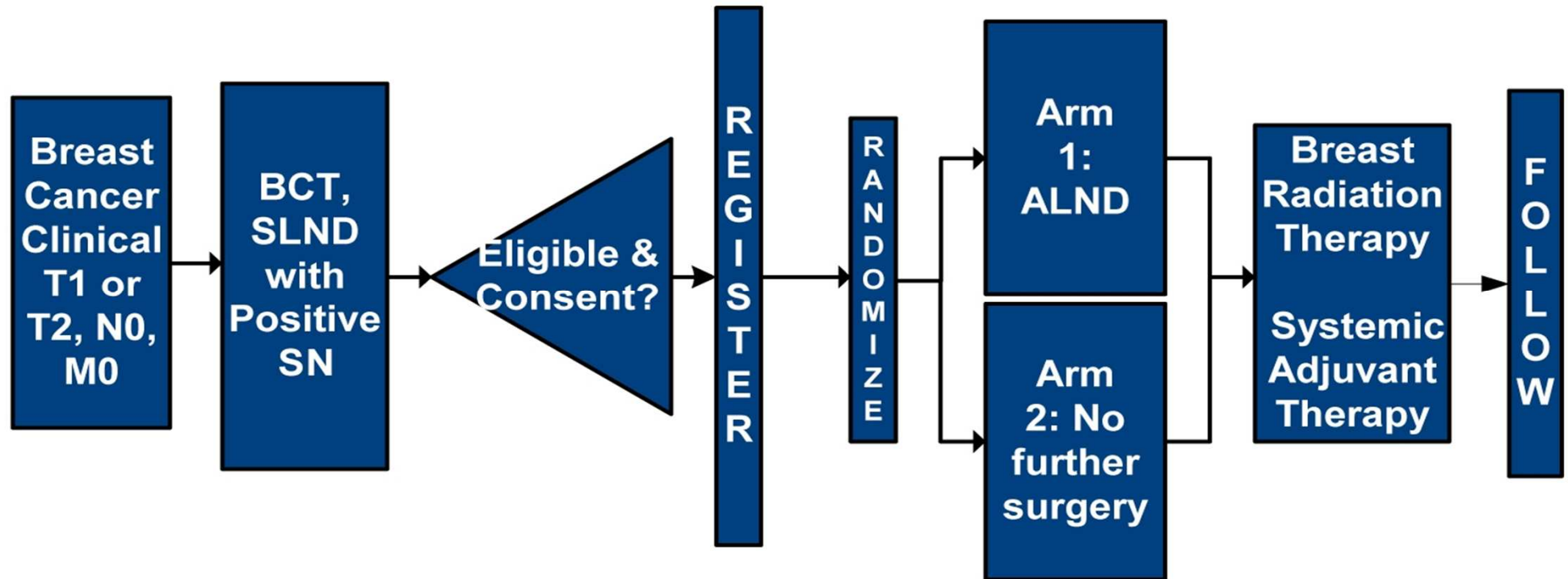
*adjusted for follow-up

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


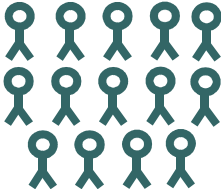
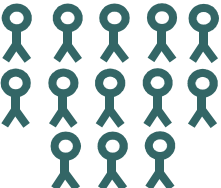
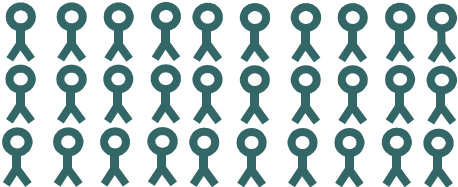
Suivi médian de 6.3 ans

- 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>
NSABP B04 Surgery Alone	 1/2
NSABP B32 82% RT 84% Systemic Rx	 1/14
IBCSG 2013 71% RT 96% Systemic Rx	 1/13
ACOSOG Z0011 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



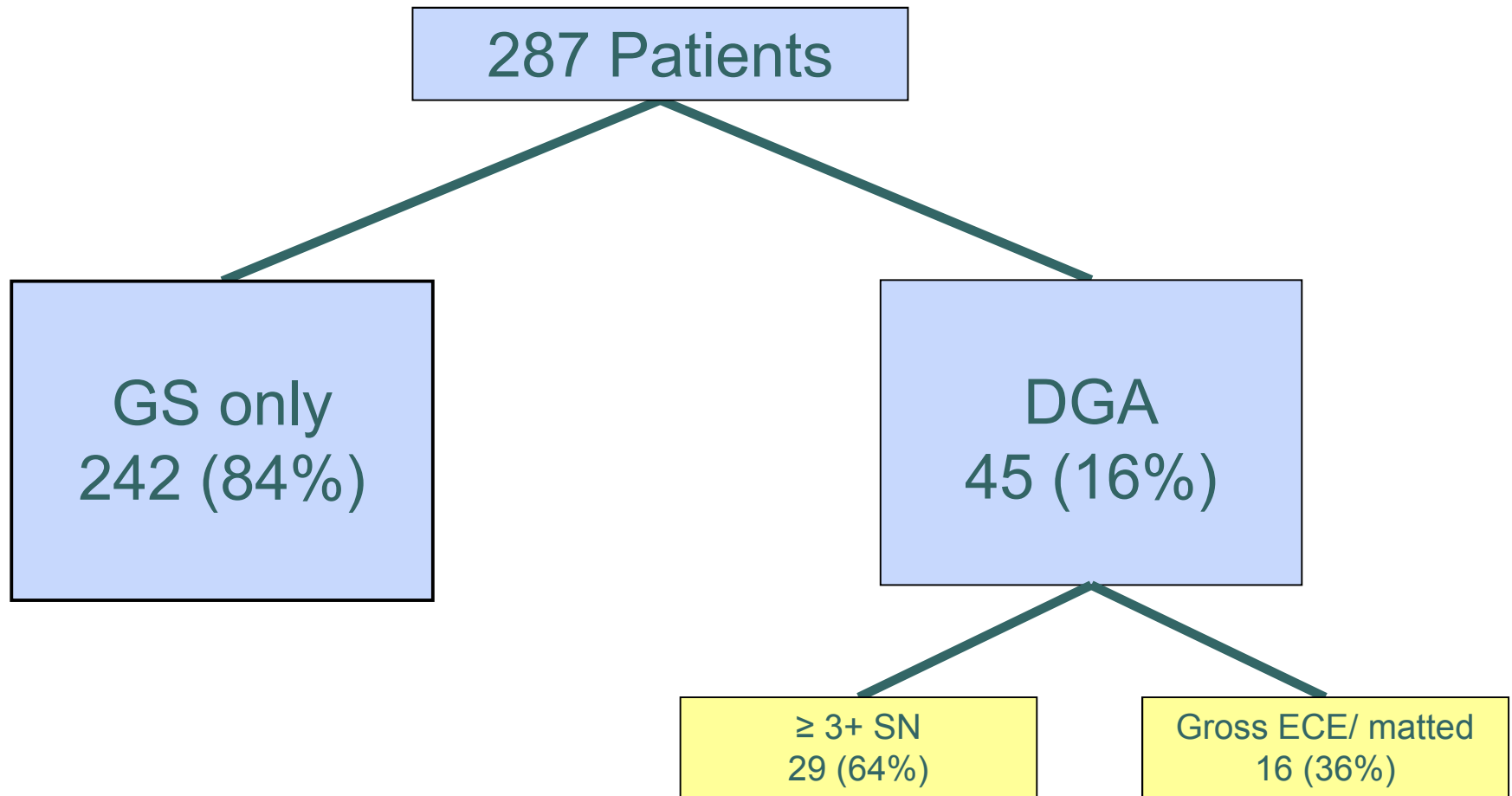
**Patients Eligibles
287**



- 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>	
Age	58	28,92	60	35, 83	0.35
Taille (cm)					
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>	
Sous types					
HR+/HER2-	201	84%	37	82%	0.71
HR+/HER2+	16	7%	2	4%	
HR-	23	10%	6	13%	
Grade Nucléaire					
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
- ≥ 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
Envahissement Ggl					
% 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
Sous groupes				
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)	
Taille Tumorale	2.0 (1.8-2.1)	<.0001	1.8 (1.7-1.9)	<.0001
Age	.098 (0.98-0.99)	<.0001	0.985 (0.98-0.99)	<.0001
Grade nucléaire				
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?

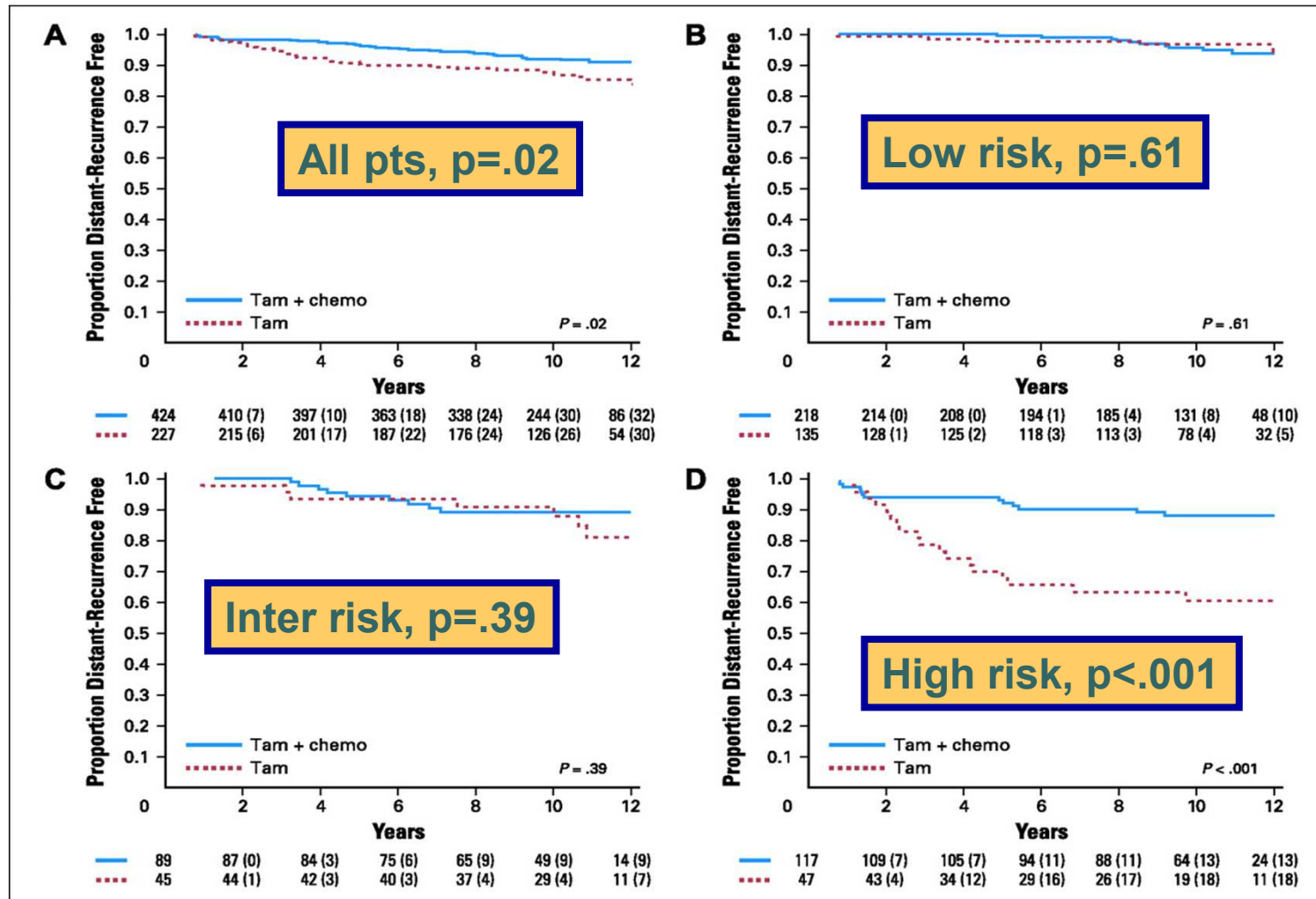
Analyse des RLR

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

NSABP B-20

RFS par score de Recurrence (RS)

651



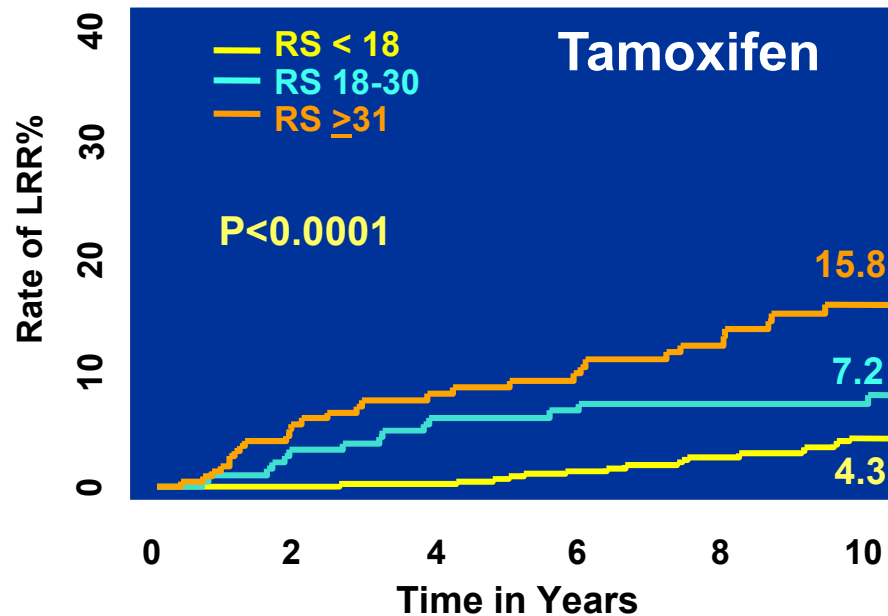
353

134

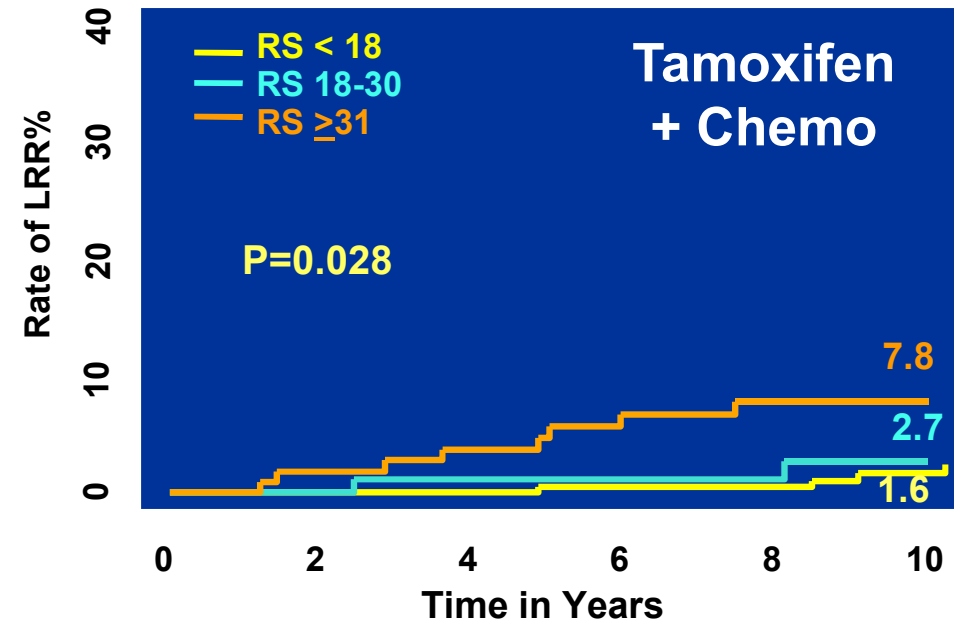
164

Impact du ttt systémique personnalisé sur les RLR

NSABP B14

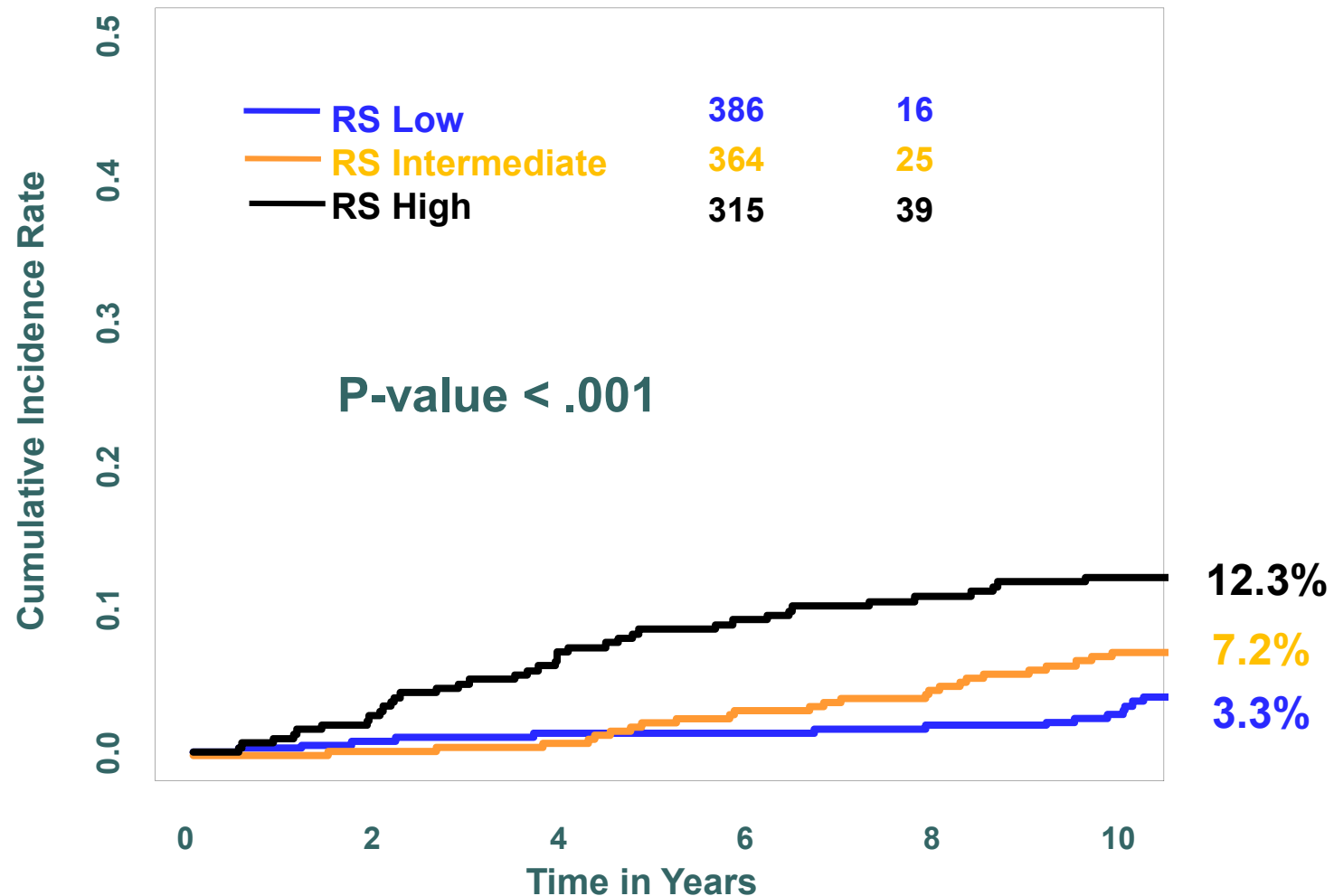


NSABP B20



Incidence cumulée des RLR par groupe de RS des patientes N⁺

NSABP B28 sans RTPM

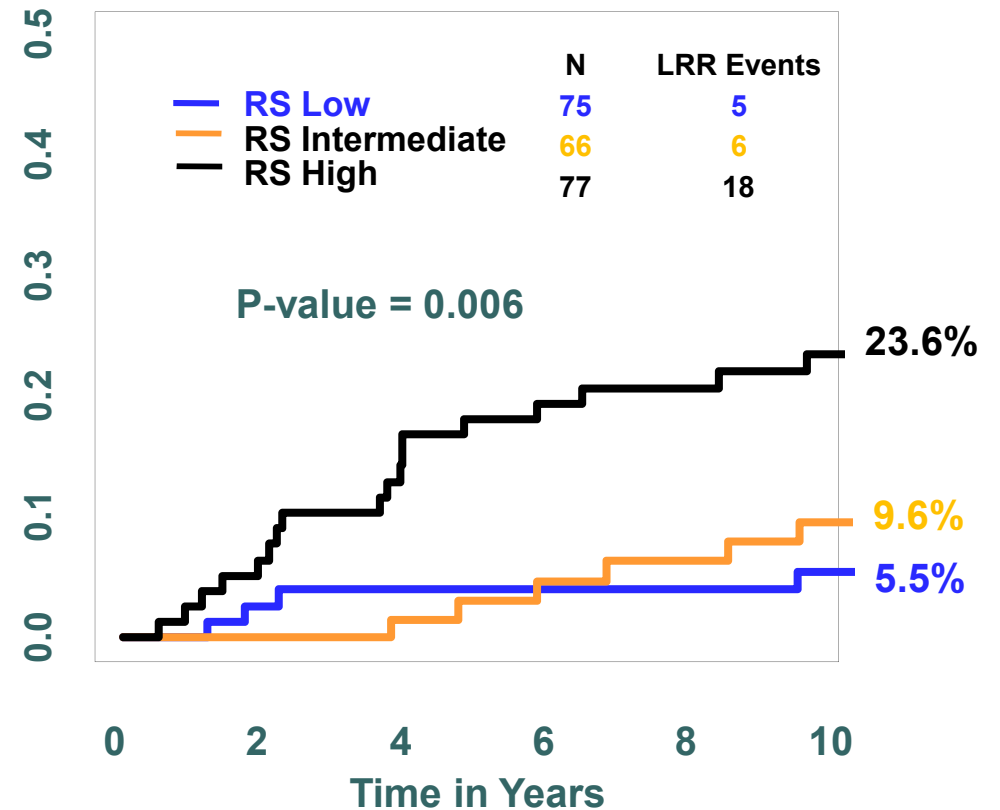
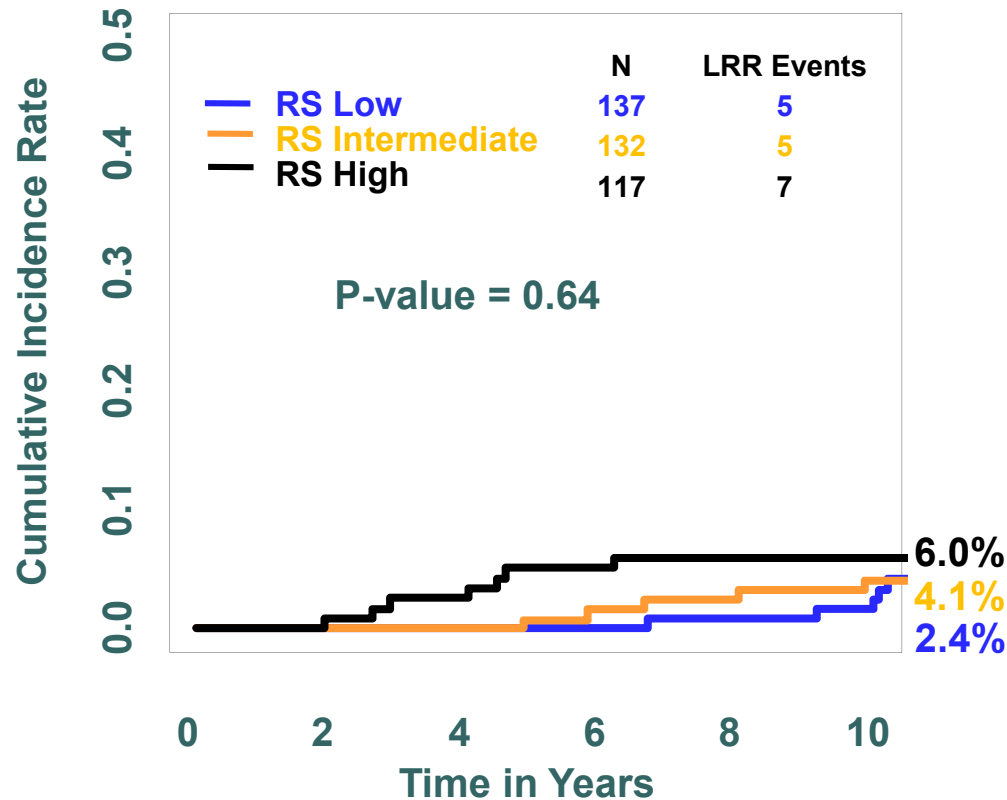


RLR des Patientes Mastectomisées

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