



## Situations particulières du traitement loco-régional du cancer lobulaire invasif

**Emmanuel Barranger**

Centre Antoine Lacassagne  
NICE

# Plan de la présentation

- Particularités clinique, radiologique et anatomo-pathologique du CLI
- Particularité de la prise en charge chirurgicale locale
- Particularité de la prise en charge axillaire
- Particularité de la prise en charge chirurgicale des lésions localement avancées  
bénéficiant d'une CNA

## Particularités clinico-radiologiques du CLI

- Représente 5 à 15% des cancers du sein (CS) [*Yerushalmi et al, Ann Oncol 2009; Caldarella et al, J Cancer Res Clin Oncol 2013*]
  - ↗ Proportion par rapport au CCI: 9,5% en 1987 à 15,6% en 1999 [*Li et al, JAMA 2003*]
  - Patientes souvent plus âgées (en comparaison avec le CCI): 61 ans (vs 57 ans [*Kwast et al, Breast Cancer Res Treat 2012*])
  - Se présente moins souvent sous la forme d'une masse palpable
  - Taille tumorale initiale souvent plus importante: T2-3: 51,7% vs 37,3% (CCI) [*Kwast et al, Breast Cancer Res Treat 2012*]
  - Imagerie conventionnelle plus souvent mise en défaut pour l'estimation de la taille tumorale [*Pestalozzi et al, Eur J Cancer 2009*]
  - Multifocalité/multicentricité plus fréquente (34% vs 17%; [*Biblia et al, Eur J Surg Oncol 2013*])
  - Incidence accrue du CS contro-latéral non clairement établie [*Peiro et al, Breast Cancer Res Treat 2000*]
  - Bénéfice modeste de chimiothérapie néoadjuvante (CNA) [*Delpech et al, Br J Cancer 2013*]
- ➡ Influence la prise en charge loco-régionale (chirurgicale)

# Particularités radiologiques: Estimation radiologique de la taille

**Table 2 Comparison of the imaging size and the histological tumour size**

Tumour group	Difference between								
	Sonography and histology			Mammography and histology			MRI and histology		
	M (mm)	LOA (mm)	r	M (mm)	LOA (mm)	r	M (mm)	LOA (mm)	r
DCIS	-15	-87 to 56	0,304	-1	-71 to 68	0,374	5	-46 to 56	0,744
IDC - DCIS	-9*	-47 to 30	0,570	-4	-43 to 35	0,502	2	-46 to 49	0,311
IDC	-4*	-20 to 13	0,853	3	-16 to 22	0,821	3	-19 to 26	0,732
Other tumours	-1	-9 to 6	0,907	3	-8 to 14	0,867	-2	-14 to 10	0,752
TOTAL	-8**	-43 to 28	0,525	-1	-36 to 34	0,550	2	-34 to 39	0,554

Significant differences \*p < 0,05 \*\*p < 0,001.

DCIS Ductal carcinoma in situ, IDC Invasive ductal carcinoma, ILC Invasive lobular carcinoma, M mean, LOA limits of agreement, r - correlation coefficient.

*Gruber et al. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. BMC Cancer 2013*

La taille du CLI est mieux évaluée par IRM et mammographie que par échographie

l'IRM est l'examen le plus pertinent pour l'évaluation de la taille lésionnelle avec une bonne corrélation pour les lésions T1 [Mutallib et al, Eur Radiol 2013]

*IRM recommandée pour certains dans le bilan d'extension local pour préciser la taille lésionnelle initiale et rechercher des lésions associées*

# Particularités anatomo-pathologiques du CLI

Profil biologique souvent moins agressif:

- RH+ (95%)
- Grade plus faible (87%)
- Abs. surexpression Cerb-B2
- Ki-67 faible [Biblia et al, Eur J Surg Oncol 2013]
- Proportion plus élevée de luminaux A [Caldarella et al, J Cancer Res Clin Oncol 2013]

Mais:

- (Plus souvent > 3N+) (15,4% vs 10,9%)
- Multifocalité plus fréquente (22% vs 14%)

**Table 1** Patient and tumor characteristics by invasive lobular and ductal carcinomas

	Ductal		Lobular		P
	N	%	N	%	
Total	22,387		2,949		
<i>Grade</i>					<0.001
I	4,577				
II	8,994				
III	7,632	36.0	271	11.5	
Unknown	1,184		582		
<i>Lymph node status</i>					<0.001
Negative	13,592	61.1	1,702	58.1	
1-3 positive	6,237				
>3 positive	2,415				
Unknown	143		18		
<i>Hormone receptor status</i>					<0.001
ER- and PR-	3,004	20.1	91	4.6	
ER+ and PR-	2,301	15.4	392	19.6	
ER+ and PR+	9,662				
Unknown	7,420		951		
<i>Multifocal</i>					<0.001
No	12,429	85.9	1,498	78.3	
Yes	2,049				
Unknown	8,359		1,123		

*Kwast et al. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences.*

*Breast Cancer Res Treat 2012*

# Moins souvent de chirurgie conservatrice au final

Factor	Histopathology				Total		P*
	Infiltrating Ductal		Infiltrating Lobular		No. of Patients (N = 9,374)	%	
	No. of Patients (n = 8,607)	%	No. of Patients (n = 767)	%			
Local treatment‡							
Mastectomy	3,310				3,714	57.5	< .01
BC	2,579				2,738	42.4	

*Pestalozzi et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol 2008*

	Ductal		Lobular		P
	N	%	N	%	
Total	22,387		2,949		<0.001
<i>Surgery + radiotherapy</i>					
BCS + RT	12,879				
Amputation + RT	2,230				
Amputation – RT	7,278				

*Kwast et al. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. Breast Cancer Res Treat 2012*

# Probablement autant de chirurgie conservatrice initiale et plus de reprises pour berges atteintes nécessitant une mastectomie

	Ductal		Lobular		P
	N	%	N	%	
Total	22,387		2,949		<0.001
Residual tumor					
No	20,911	96.6	2,657	94.0	
Yes	731	3.4	169	6.0	
Unknown	745		123		

*Kwast et al. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. Breast Cancer Res Treat 2012*

## Surgical treatment.

	IDC (n = 1407)	ILC (n = 243)	p-value
<b>Initial surgical treatment</b>			
BCS	1096 (77.9%)	189 (77.8%)	NS
Mastectomy	311 (22.1%)	54 (22.2%)	
Close/positive margins after lumpectomy	200 (14.2%)	71 (31.4%)	<0.001
Mean free margin (mm) after the first surgery	10.7	9.6	0.002
<b>Second surgery</b>			
Subsequent breast-conserving reexcision	117 (8.3%)	47 (19.3%)	<0.001
Subsequent mastectomy	21 (1.5%)	12 (4.9%)	0.001

Total number of mastectomies

IDC: invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma; BCS: breast conserving surgery.

*Biblia et al. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). Eur J Surg Oncol 2013*

En comparaison avec le CCI:

- PEC chirurgicale initiale non différente (chir. Conserv.: 78%)
- Marges plus souvent atteintes
- Seconde chirurgie plus fréquente
- Mastectomie secondaire plus fréquente

# Récidive locale (RL) après chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice (associée à la RTX) reste le Tt standard chirurgical

- Taux de RL faible: 3,5% à 5 ans [Van Der Broek et al, Breast Cancer Res Treat 2007]
- Pas de différence par rapport au CCI [Pestalozzi et al, JCO 2008]
- Pas de facteur indépendant corrélé au risque de RL

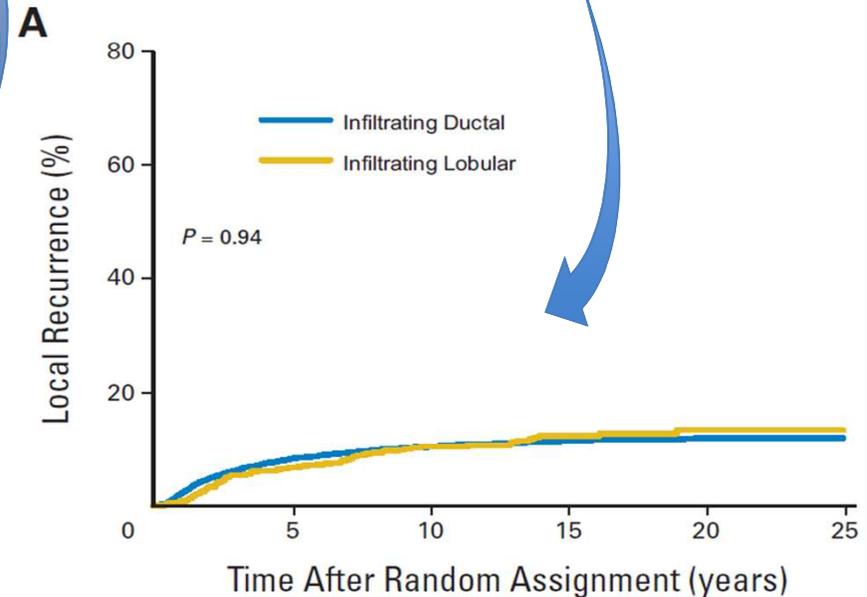
[Van Den Broek, Breast Cancer Res Treat 2007]

**Table 3** Results of the cox proportional hazards analysis on risk factors for local recurrence

Characteristics	HR	95% CI	P
Age at diagnosis (per year increase)	1.00	(0.96–1.05)	0.976
Tumour size			
pT1	1 (Ref)		
pT2–4	1.12	(0.37–3.34)	0.844
Nodal status			
pN0	1 (Ref)		
pN1–2	0.62	(0.10–3.73)	0.603
Final margin status <sup>a</sup>			
Negative	1 (Ref)		
Positive	0.96	(0.27–3.38)	0.949
Adjuvante systemic treatment			
No	1 (Ref)		
Yes	0.91	(0.17–4.84)	0.912

<sup>a</sup> Including results of re-excision. HR: hazard ratio. 95% CI: 95% confidence intervals

**Pestalozzi et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008**



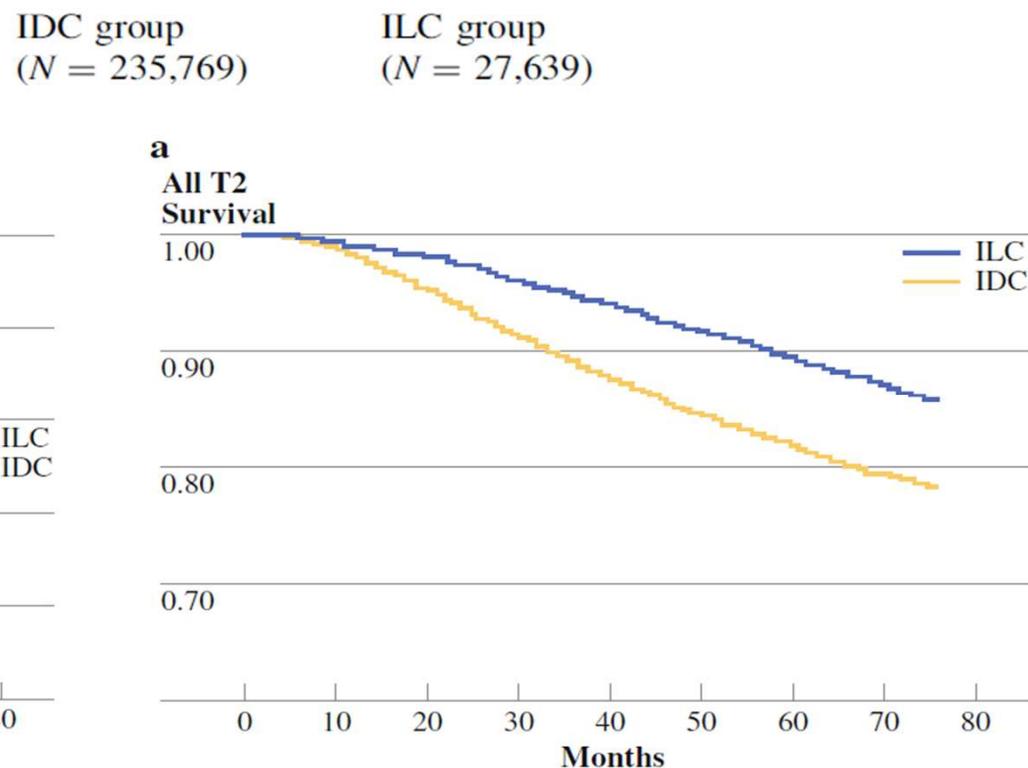
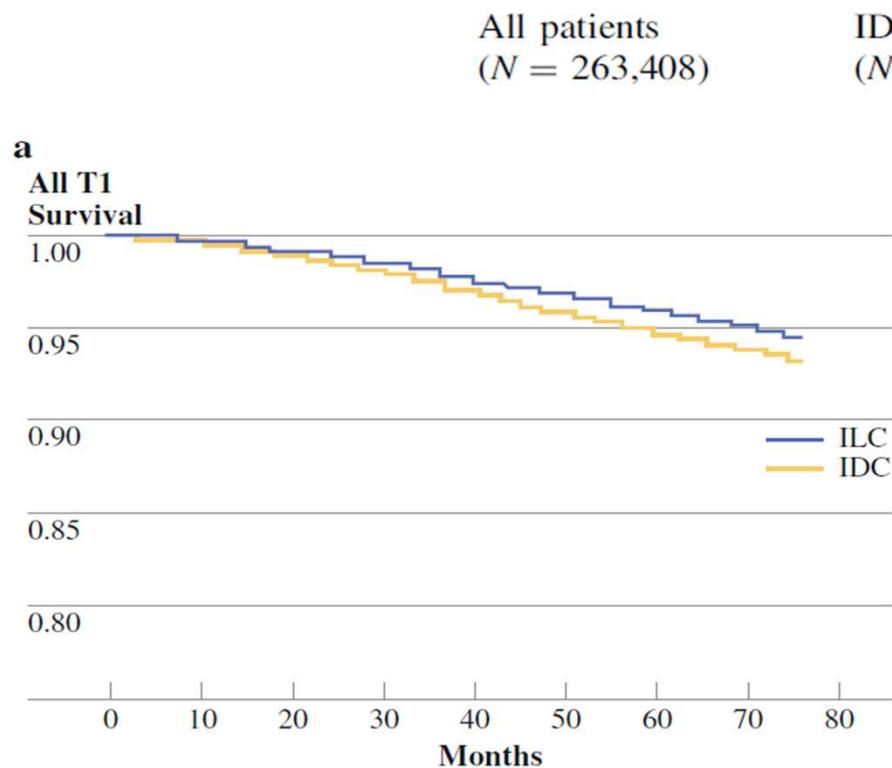
**van den Broek et al. Margin status and the risk of local recurrence after breast-conserving treatment of lobular breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007**

## Traitement conservateur non associé à une survie plus défavorable

**TABLE 3.** Comparison of 5-Year Disease-Free Survival Rates in Patients With Invasive Lobular Carcinoma Treated With Breast Conservation Therapy (BCT) or Mastectomy (M)

Pathologic Tumor Size and Lymph Node Status	Diagnosis Years	Disease-Free Survival (%)		P
		BCT (n = 2148)	Mastectomy (n = 5446)	
T1/node negative	1989–1990	95.3	93.1	0.147
	1994–1995	96.0	95.1	0.235
T1/node positive	1989–1990	82.0	83.1	0.785
	1994–1990	88.2	88.8	0.769
T2/node negative	1989–1990	90.4	88.5	0.675
	1994–1995	94.2	90.7	0.106
T2/node positive	1989–1990	73.5	69.3	0.518
	1994–1995	83.1	77.7	0.110

# Meilleur pronostic en cas de CLI en comparaison avec le CCI (90% vs 88%, $p < 0,001$ )



## Particularités dans la prise en charge axillaire

- Fréquence plus élevée des N+ (38,8% vs 34,4% [*Wasif et al, Ann Surg Oncol 2010*]) et > 3N+ (15,4% vs 10,9% [*Kwast et al, Breast cancer Res Treat 2012*])
- Biopsie du GS: technique standard d'exploration chirurgicale axillaire en cas de lésion unique T1-2N0, sans Tt médical premier, quelque soit le type histologique
- Pas d'influence du type histologique (CLI vs CCI) sur: taux d'identification, taux de faux négatif et récurrence locale [*Krag et al, Lancet Oncol 2007; Lancet Oncol 2010*]

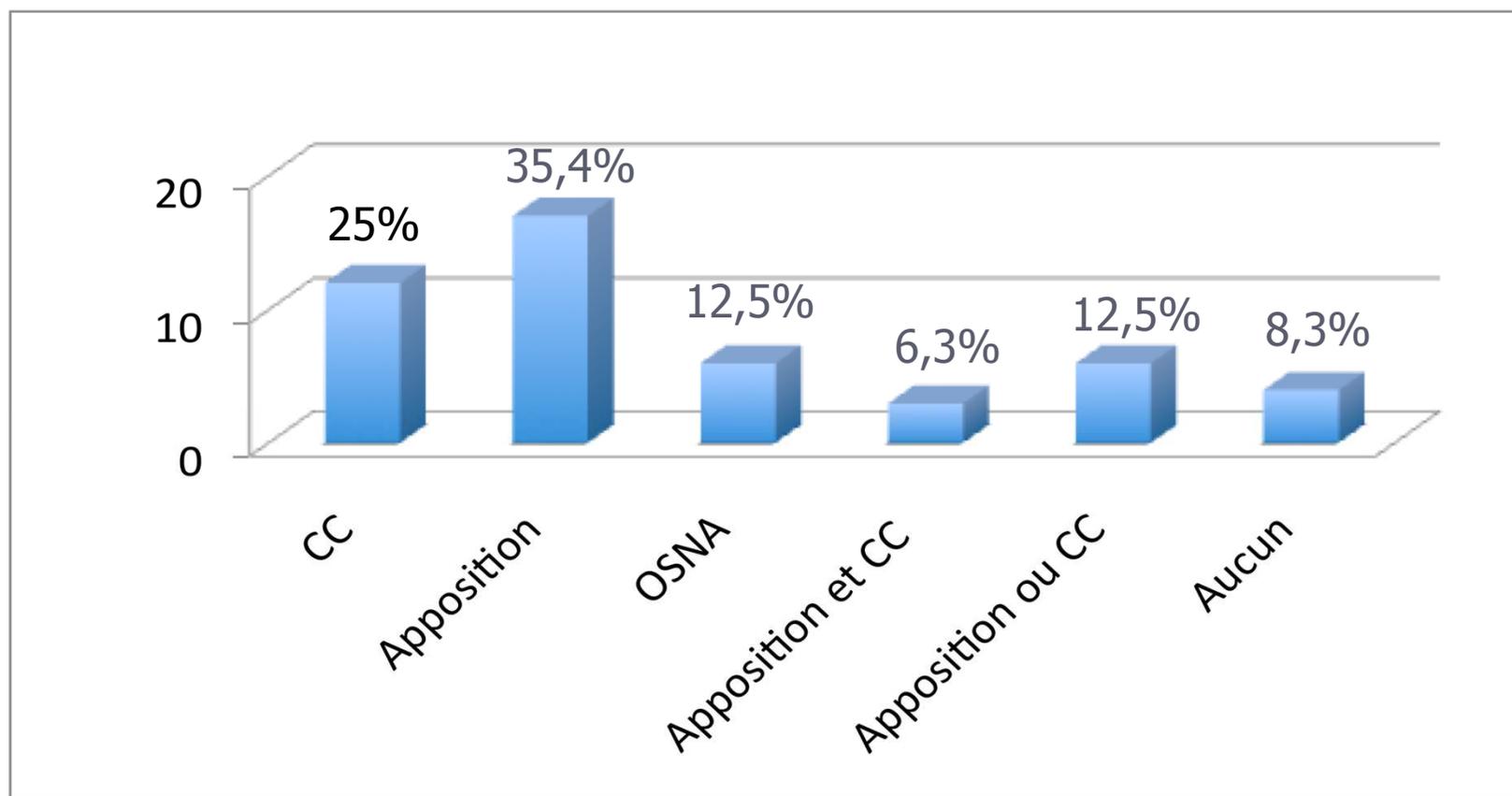
## Particularités dans la prise en charge axillaire

- Exploration chirurgicale axillaire semblant différente en comparaison avec CCI
  - plus souvent d'abst. chir. ax.
  - GS moins souvent réalisé au profit du CA
  - moins de CA compl. (pourtant plus de N+)

Variable	All patients (N = 263,408)	IDC group (N = 235,769)	ILC group (N = 27,639)	P value
Lymph node status				<0.001
Positive (%)	34.6	34.4	36.8	
Nodal staging				<0.001
None (%)	11.1	11	11.9	
SNB (%)	15.7	15.9	14.2	
SNB + ALND (%)	19.3	19.3	18.9	
ALND only (%)	53.9	53.7	55.1	



## Pratique de l'extemporané des GS?



## Performance de l'analyse per-opératoire des GS ?

- Souvent admis que la détection per-opératoire des métastases (M) dans les GS par les coupes congelées ou empreintes était moins performante en cas de CLI [Arlicot et al, *Anticancer Res* 2013]
- Etudes rétrospectives dont les résultats sont souvent divergeant
- Coupes congelées: Détection plus faible des M en cas de CLI

**Table 3** Cox Regression Analysis Stratifying by Likelihood of a False Negative Result (n = 324)

Parameter	Odds Ratio	Standard Error	P	95% CI
Lymphovascular Invasion	6.73	3.87	<.01	2.18–20.77
Number of SLN Harvested	0.65	0.35	.42	0.22–1.87
Tumor Size	0.97	0.03	.23	0.92–1.02

Lu Q et al. Achieving breast cancer surgery in a single setting with intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph node. *Clin Breast Cancer* 2013

- Empreintes: résultats semblent équivalents par rapport au CCI

Results of intraoperative imprint cytology evaluation relative to permanent section evaluation

Type of invasive carcinoma	No. of patients	No. of patients with + SLN on permanent	No of patients with + SLN by IHC	No. false + by IHC	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Lobular	67	17	12	0	92		100
Ductal	940	195	157	4	92%		98%

Howard-McNatt M et al. Is intraoperative imprint cytology evaluation still feasible for the evaluation of sentinel lymph nodes for lobular carcinoma of the breast? *Ann Surg Oncol.* 2012

# Performance de l'analyse per-opératoire des GS ?

- OSNA : méthode d'analyse plus performante pour la détection des M

**Table 3.** Overall Performance of the One Step Nucleic Acid Amplification Breast Cancer System Compared With Reference Pathology

Variable	No. of SLNs	Performance % (95% CI)				
		Sensitivity	Specificity	Agreement	NPV	PPV
<b>OSNA Results</b>						
Across cohort						
Before DCA	1044	77.5 (69.7-84.2)	95.8 (94.3-97.0)	93.4 (91.7-94.8)	96.6 (95.1-97.6)	73.8 (65.8-80.7)
After DCA	1018	82.7	97.7	95.8	NA	
Macrometastasis before DCA	1044	81.1 (71.7-88.4)	98.1 (97.0-98.9)	96.6 (95.3-97.6)	98.1 (97.0-98.9)	81.1 (71.7-88.4)
Pure lobular carcinoma	84	88.2 (63.6-98.5)	98.5 (92.0-100.0)	96.4 (89.9-99.3)	97.1 (89.8-99.6)	93.8 (69.8-99.8)

CI indicates confidence interval; SLNs, sentinel lymph nodes; DCA, discordant case analysis; OSNA, the One Step Nucleic Acid Amplification Breast Cancer System.

## Particularité de la réponse à la CNA en cas de CLI: Taux de pCR

Bénéfice « modeste » de la CT en situation néoadjuvante

CLI est associé à un faible Tx de pCR: 3% (vs 14% en cas de CCI) corrélé à une taille tumorale initiale plus importante, multifocalité plus fréquente, et à un plus faible grade  
Le sous type « CLI » n'était pas associé à une SG et SSR plus défavorable

Table 2. Surgical and pathological outcomes					
	ILC (n = 177)		IDC (n = 1718)		$\chi^2$ P-value
	No. of patients	%	No. of patients	%	
<b>Final surgical outcome</b>					
Conservative	33	19	576	34	<0.001
Mastectomy	139	79	1078	63	
No surgery	5	3	64	4	
<b>Pathological response</b>					
No pCR	165	93	1404	82	<0.001

Abbreviations: IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; pCR = pathological complete response.

# Particularité de la réponse à la CNA en cas de CLI: Taux de pCR

pCR varie de 0 à 38,6% (5,9%) en cas de CLI vs 6% à 46,2% (16,7%) pour le CCI

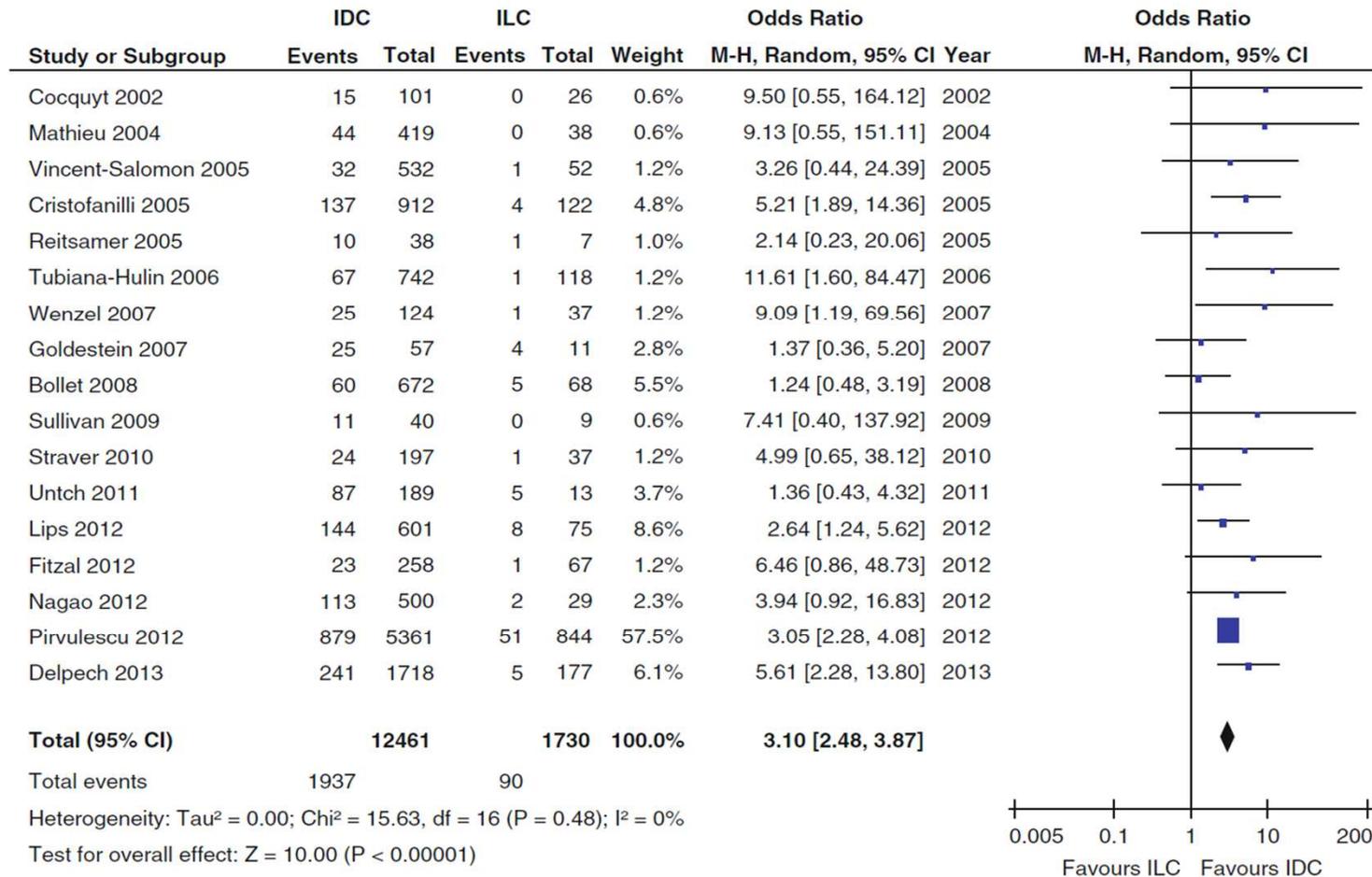


Fig. 2 The forest plots of OR with 95 % CIs for pCR in lobular vs ductal breast cancer patients

**Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013**

## Particularité de la réponse à la CNA en cas de CLI: Taux de conservation mammaire

Tx de chirurgie conservatrice modeste: 19% (vs 34%)

Tx de marges *non in sano* significativement plus élevés par rapport au CCI (19% vs 11%, p=0,001)

Table 2. Surgical and pathological outcomes					
	ILC (n = 177)		IDC (n = 1718)		$\chi^2$ P-value
	No. of patients	%	No. of patients	%	
<b>Final surgical outcome</b>					
Mastectomy	139	79	1078	63	
No surgery	5	3	64	4	
<b>Pathological response</b>					
No pCR	165	93	1404	82	<0.001
pCR	6	3	246	14	

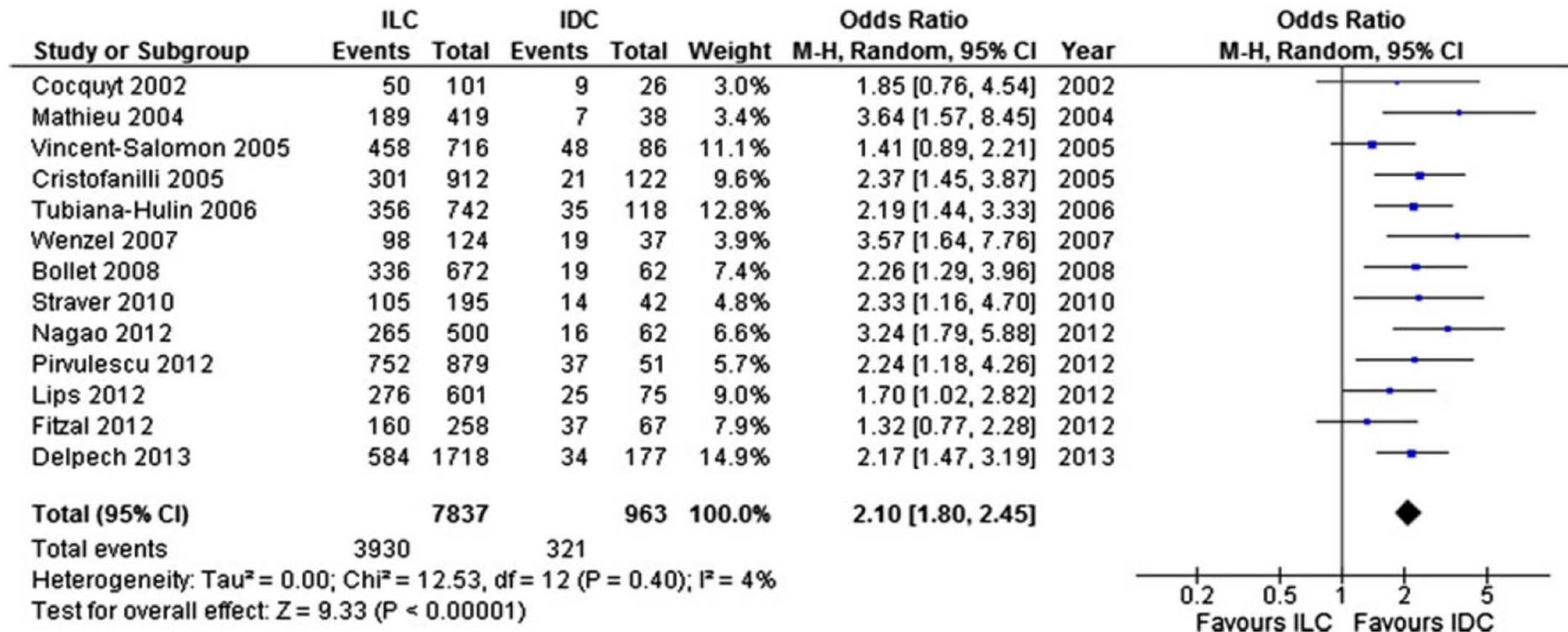
Abbreviations: IDC = invasive ductal carcinoma; ILC = invasive lobular carcinoma; pCR = pathological complete response.

*Delpech et al. Clinical benefit from neoadjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-positive invasive ductal and lobular carcinomas.*

*Br J Cancer 2013*

## Particularité de la réponse à la CNA en cas de CLI: Taux de conservation mammaire

Tx de chirurgie conservatrice:  
17% à 72,5% (35,4%) en cas de CLI  
vs 33% à 82,5% (54,8%) pour le CCI



**Fig. 3** The forest plots of OR with 95 % CIs for breast conservation in lobular vs ductal breast cancer patients

*Petrelli F, Barni S. Response to neoadjuvant chemotherapy in ductal compared to lobular carcinoma of the breast: a meta-analysis of published trials including 1,764 lobular breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013*

## Conclusion

- Profil clinico-biologique plus favorable
- Estimation radiologique de la taille lésionnelle moins précise
- Lésions plus étendues, multiples, N+ plus fréquent
- Meilleur pronostic (par rapport CCI)
- Tt standard: chirurgie conservatrice (associée à la RTX) et biopsie du GS
- Chirurgie radicale finalement plus fréquente liée aux reprises chirurgicales plus importantes pour marges insuffisantes
- Moins bonne réponse à la CNA: taux de conservation mammaire réduit par rapport au CCI
- Nécessité d'information claire aux patientes sur le risque plus élevé de reprise chirurgicale et de mastectomie secondaire

Je vous remercie pour votre attention



Centre Antoine-Lacassagne  
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

35<sup>e</sup> Journées de la Société Française  
de Sénologie et de Pathologie Mammaire



**Traitement  
personnalisé des  
cancers du sein :**  
Impact sur la prise en  
charge loco-régionale

**Du 13 au 15  
Novembre 2013**  
Corum, Montpellier

Organisateurs :  
• Philippe Rouquet  
• Patrick Tournet  
• André Mathieu  
• Henri Roche

Avec le soutien  
institutionnel de



[www.senologie.com](http://www.senologie.com)  
Formations médicales continues  
N° 42 67 04367 67



UNIVERSITÉ PAUL SABATIER DE TOULOUSE  
ET DE SES AFFILIÉS