Désescalade concertée
Chirurgie

SFSPM 2015

Gilles Houvenaeghel

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur
INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix*Marseille université

Introduction

- Les évolutions vers une désescalade se sont faites progressivement au niveau de la chirurgie
  - du sein
  - du creux axillaire

- Cancer infiltrant

INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université

Au niveau du sein

- augmentation % chirurgies conservatrices
- La nécessité de berges saines par rapport à des marges >2mm a permis de réduire le taux de reprise chirurgicale
- Les techniques d'oncoplastie ont permis des exérèses larges en berges saines avec un résultat cosmétique adéquat

Tumeurs multiples

- Le taux de récidive locale en cas de traitement conservateur pour des tumeurs multi-focales ou multi-centriques: faible et similaire aux taux des tumeurs unifocales
- un traitement conservateur est une option raisonnable dans des cas sélectionnés.
- Une concertation pluri disciplinaire, en particulier pour des localisations distantes, devrait être réalisée,
  - impliquant particulièrement
  - chirurgiens, radiologues, radiothérapeutes

% de RL faibles (excepté 3 + anciennes études)

Similaire aux % RL des T unifocales

Comme pour les T unifocales % de RL fonction de critères:

Berges saines
Age > 35 ou 40 ans
Phénotype tumoral

Author	Year	Patients	MF or MC	Median follow-up (months)	Local recurrences, %
Leopold [32]	1989	10	MF/MC	64	40
Kurtz [31]	1990	61	MF/MC	71	25
Wilson [33]	1993	13	MF	72	25
Hartsell [68]	1994	27	MC	53	3,7
Nos [69]	1999	56	MF	60	11
Cho [70]	2002	15	MF/MC	76	0
Kaplan [71]	2003	36	MF/MC	45	3
Okumura [72]	2004	34	MF/MC	58	0
Oh[93]	2006	97	MF/MC	66	6
Gentilini [73]	2008	476	MF/MC	73	5
Lim[94]	2009	147	MF	59	2
Bauman[95]	2010	22	MF/MC	42	4,5
Chung [66]	2012	164	MF	112	6,1
Yerushalmi [5]	2012	300	MF/MC	95	5,5*
Lynch [63]	2013	256	MF	52	1,95
Kadioglu [96]	2014	237	MF	46	5,2
Kadioglu		36	MC	46	2

INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université

- Wolters et al., (après ajustement sur age, taille T., grade and statut pN) pas de différence RFS or OS pour tumeurs MC ou MF / T. unifocales :
  - 1) T. MC, pas de différence RFS [HR : 0,88] et OS [HR : 1,08]
  - 2) T. MF, pas de différence RFS [HR :1,05] et OS [HR : 0,92]

- méta-analyse de Vera-Badillo et al., impact sur survie de T. MF/MC comparé aux T. unifocales (22 études - 67,557 patientes (6565 MF/MC et 62326 unifocales)
  - Multivariée:
    - MC/MF diminution OS [HR 1.65; p= 0.02]
    - différence non significative RFS [HR 1.96; p= 0.07]
  - Conclusion des auteurs:
    - MC/MF semblent associées à un pronostic plus défavorable
    - Cependant, l'hétérogénéité entre les études ne permet pas de déterminer avec une fiabilité adéquate le risque réel (1 seule étude, diffère des autres, et détermine une OS plus courte).

Après chimiothérapie néo-adjuvante

- du fait de l'augmentation des taux de réponse complète
- augmentation du taux de conservation

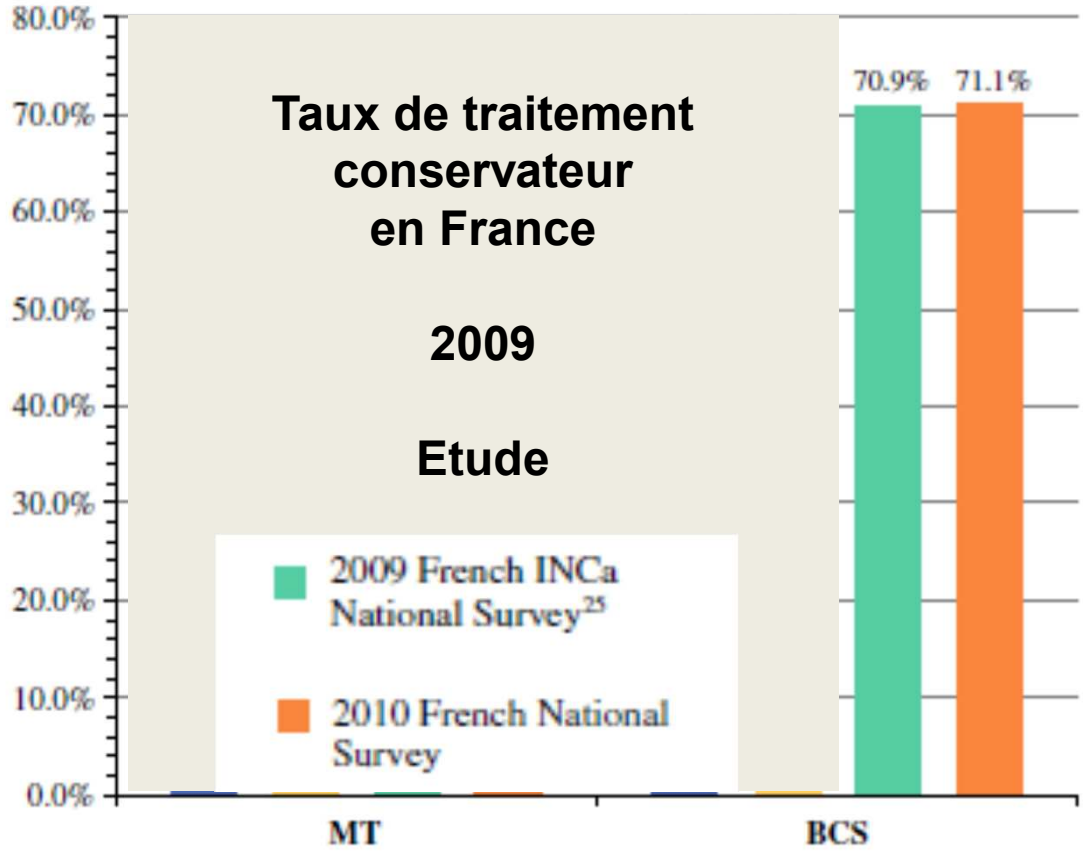
- là également avec le développement des techniques d'oncoplastie

Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery: A French National Survey

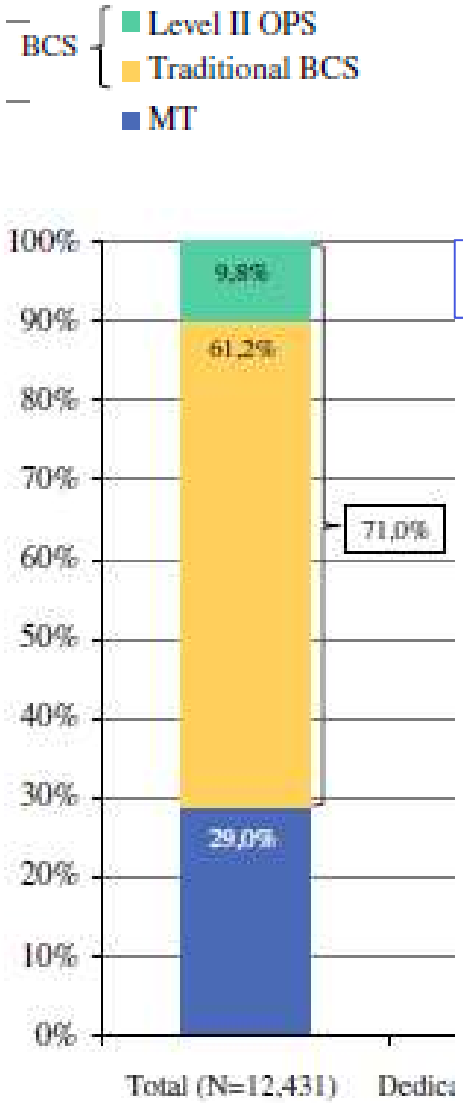
Krishna B. Clough, MD[1], Victor Acosta-Marín, MD, MSc[1,2], Claude Nos, MD[1], Séverine Alran, MD[3], Philippe Rouanet, MD, PhD[4], Jean-Rémi Garbay, MD[5], Sylvia Giard, MD, PhD[6], Jean-Luc Verhaeghe, MD[7], Gilles Houvenaeghel, MD[8], Bernard Flipo, MD[9], Jacques Dauplat, MD, PhD[10], Pierre Hervé Dorangeon, MD[11], Jean-Marc Classe, MD, PhD[12], Roman Rouzier, MD, PhD[13], and Pascal Bonnier, MD, PhD[14]

Ann Surg Oncol 2015

12.431 patientes



INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université



9,8% Oncoplastie type 2

13,9% des Trt Conservateurs

71% de Trt conservateur en France

Dont **16,3%** Chimio Néo adjuvante

13,9% Oncoplastie de type 2 | 30%

Le taux de mastectomie en France

= Europe

< autres pays développés (~ 50-55%)

du fait CNA et Oncoplastie pour des patientes sélectionnées

INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

RPO

Au niveau du creux axillaire

- La technique du ganglion sentinelle (GS) a été validée sans curage axillaire complémentaire
  - en cas de GS indemne d'envahissement
  - pour les tumeurs ≤ 20mm, N0 clinique, unifocales, sans traitement préalable.

Validation GS sans CAc

- en cas de chirurgie préalable (données littérature et essai GATA: TFN 6,25%)
- pour les T ≥30mm jusqu'à 50mm sur les données d'une méta analyse et cohorte Française (12.415 ptes) où le TFN est similaire aux T <30mm
- pour les T multi-focales – multi-centriques: TFN équivalent aux T unifocales.

Validation GS sans CAc pour les T multi-focales – multi-centriques: TFN équivalent aux T unifocales

- Recommandations ASCO 2014: validaient la technique du GS pour les tumeurs MF/MC, compte tenu de l'analyse de la littérature réalisée où les bénéfices de l'absence de CA semblent supérieurs aux risques éventuels.
- Nice - Saint Paul 2015

- **En conclusion,**
  - technique acceptable dans les tumeurs MF ou MC, compte tenu des TFN rapportés dans la littérature.
  - détection isotopique ou combinée: recommandée, quelque soit le site d'injections.
  - Cependant, une analyse pathologique avec des coupes sériées et IHC devrait être réalisée afin de minimiser le TFN

Auteur	année	étude	Nb	MC/MF	TI	TFN	% pN+
Schrenk	2001	Prospective	19	MC	100	0	52
Kim	2002	Retrospective	5	MC	100	0	
Gentilini	2006	Prospective	21	MC	100		50
Knauer	2006	Essai	125	MC	91,6	4,1	61
Cipolla	2008	Retrospective	34	MC	100	0	53
van La Parra	2013	Essai	30	MC	100	0	
Ozmen	2002	Prospective	21	MF	85,7	33,3	48
Goyal	2004	Essai	75	MF	94,7	8,8	41
Bergkvist	2005	Prospective	56	MF		21	54
Leidenius	2005	Retrospective	107	MF		0	59
Donker	2013	Essai	338	MF	96		51
Kumar	2003	Retrospective	48	MF/MC	93,5	0	39
Tousimis	2003	Retrospective	70	MF/MC	96	8	54
Layeeque	2003	Prospective	40	MF/MC	100	0	63
Kumar	2004	Retrospective	8	MF/MC	100	0	70
Ferrari	2006	Prospective	31	MF/MC	100	7,1	42
D'Eredita	2006	Retrospective	30	MF/MC	100	6,2	53
Kim	2007	Retrospective	127	MF/MC	97,8	7,7	27
Holwitt	2008	Retrospective	93	MF/MC	100	7	68
Behm	2008		38	MF/MC		4,3	60
Fearmonti	2009	Prospective	23	MF/MC	100	15	48
Lo	2009	Retrospective	23	MF/MC	100	0	44
Giard	2010	Essai	211	MF/MC	93,4	13,6	54

En cas de chimiothérapie néo adjuvante

- lorsque le **GS** est prélevé en **pré** thérapeutique : essai SENTINA - EVA
- après CNA, la technique du GS seul sans CAc reste controversée compte tenu du TFN élevé, particulièrement en cas de ganglion initialement envahi (essais GANEA).

La recherche de micro métastases et de cellules isolées par coupes sériées et IHC est-elle contributive ?

Les conclusions de Weaver et al:

« l'IHC n'est pas nécessaire

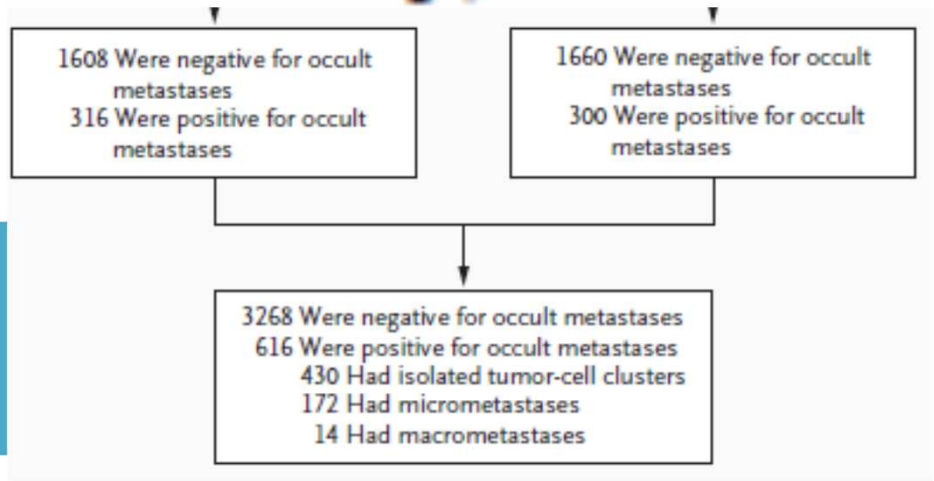
avec un bénéfice marginal »

et pourtant avec une différence significative de SSR et de SG à déjà 5 ans

Effect of Occult Metastases on Survival in Node-Negative Breast Cancer

Donald L. Weaver, M.D., Takamaru Ashikaga, Ph.D., David N. Krag, M.D.,

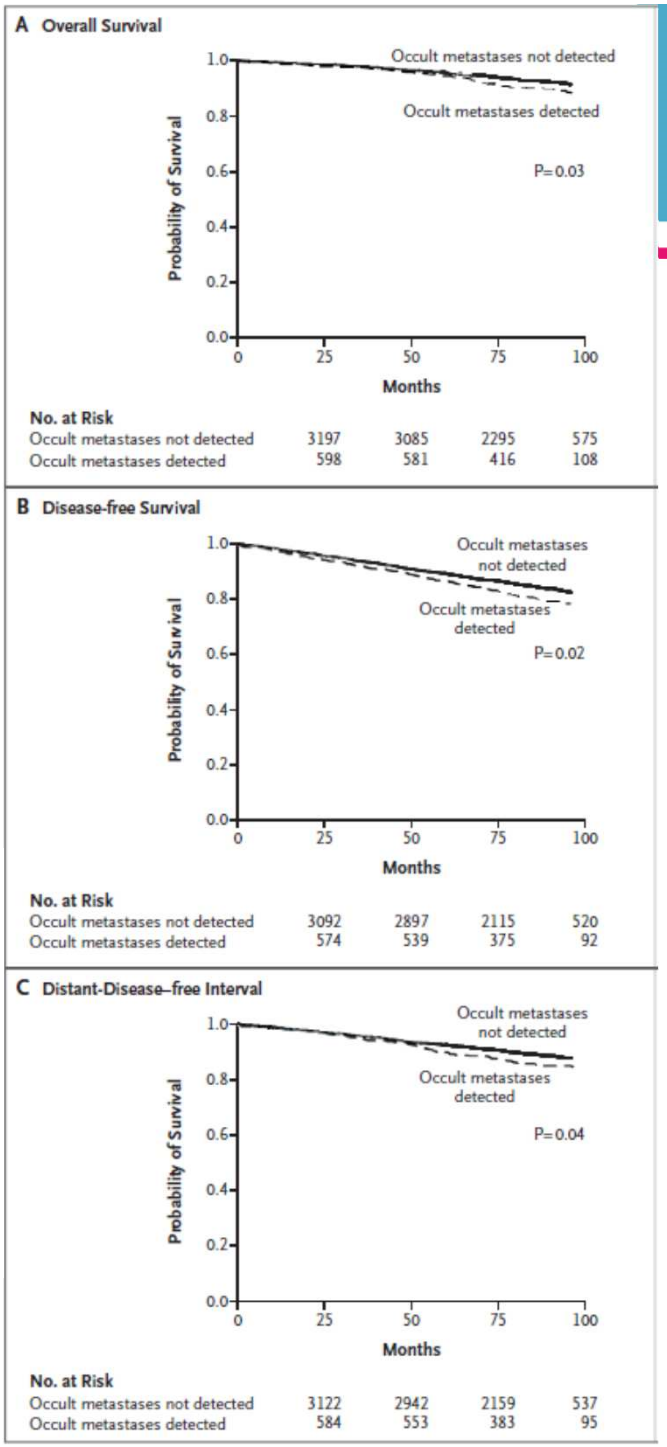
N Engl J Med 2011.



Métastases Occultes: variable pronostique indépendante en cas GS <0 initial

Mais **difference** à **5 ans** peu importante: **1.2** %

« These data do not indicate a clinical benefit of additional evaluation, including IHC analysis, of initially negative sentinel nodes »

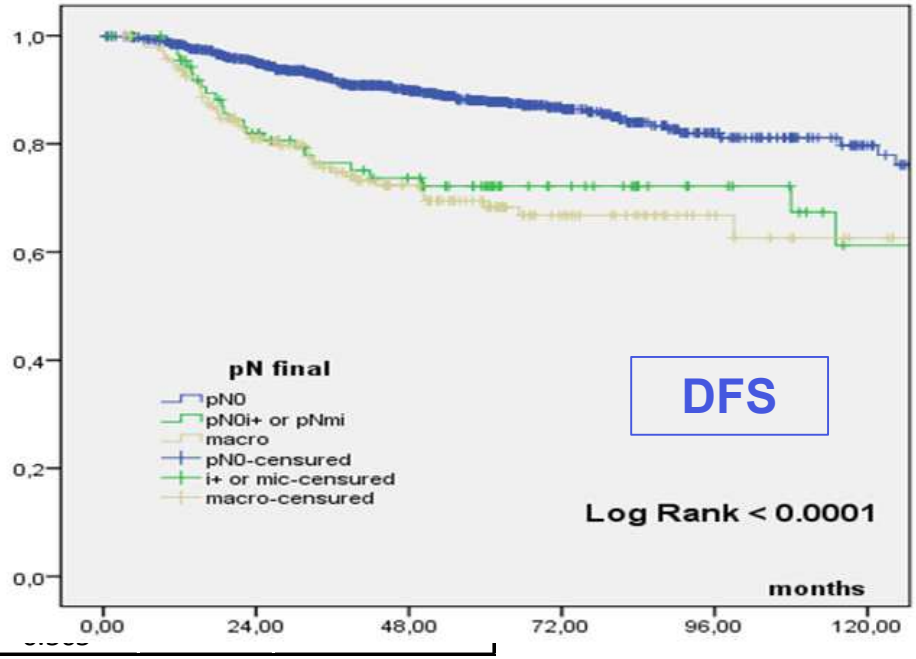


INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

La recherche de micro métastases et de cellules isolées par coupes sériées et IHC est-elle contributive ?

En cas de tumeur **Triple Négative**, les cellules isolées ou micro-métastases représentent un facteur pronostique indépendant (cohorte de 1237 patientes)

		Disease free survival		
		Log Rank	Cox*	
		p	*p*	HR (95CI)
age	≤ 40	0.073		
	41-75			
	> 75			
pT	0-10 mm	<0.0001		1
	> 20 mm		**<0.0001**	1.96 (1.44-2.66)
LVI	Yes vs No	<0.0001	**0.001**	1.68 (1.22-2.32)
pN	pN0	<0.0001		1
	i+, mic		**0.019**	1.72 (1.1-2.71)
	macro		**<0.0001**	1.97 (1.38-2.81)
Grade	3 vs 1 or 2	0.047	0.169	
Chemotherapy	No *vs* Yes	0.622		
Pathological subtype		0.433		



Atteinte des GS et CAc

- Les essais Z0011 et IBCSG 23-01 sont en faveur de l'abstention de CAc.
- Les limites de ces essais doivent faire modérer ces conclusions (largement argumentées dans la littérature) :
  - insuffisances d'inclusion par rapport aux calculs initiaux
  - biais entre les bras (en particulier RTH et répartition mic pour Z0011)

GS + fréquence

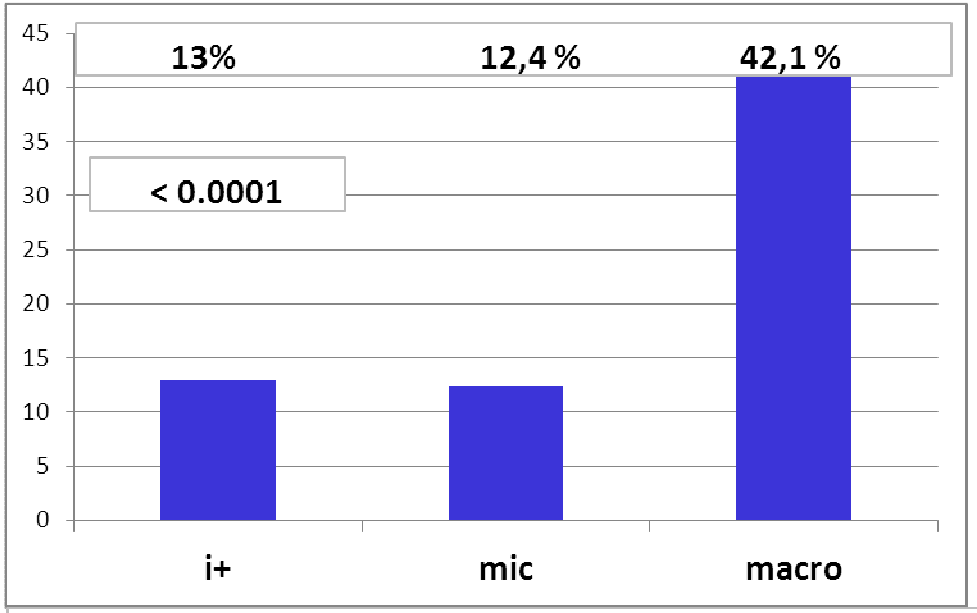
30% des cancers du sein T1 -T2 N0 présentent un GS envahi

50 à 60% = macro métastase (>2mm)

Krag Lancet Oncol 2007, Veronesi NEJM 2003, Houvenaeghel JCO 2006, Breast 2014

INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille Aix+Marseille université

Taux de Ganglion Non Sentinelles envahis (GNS+) au CAc



nombre	292	1141	1383	2816
GNS+	38	142	582	762

GNS+ = maladie résiduelle en l'absence de CA

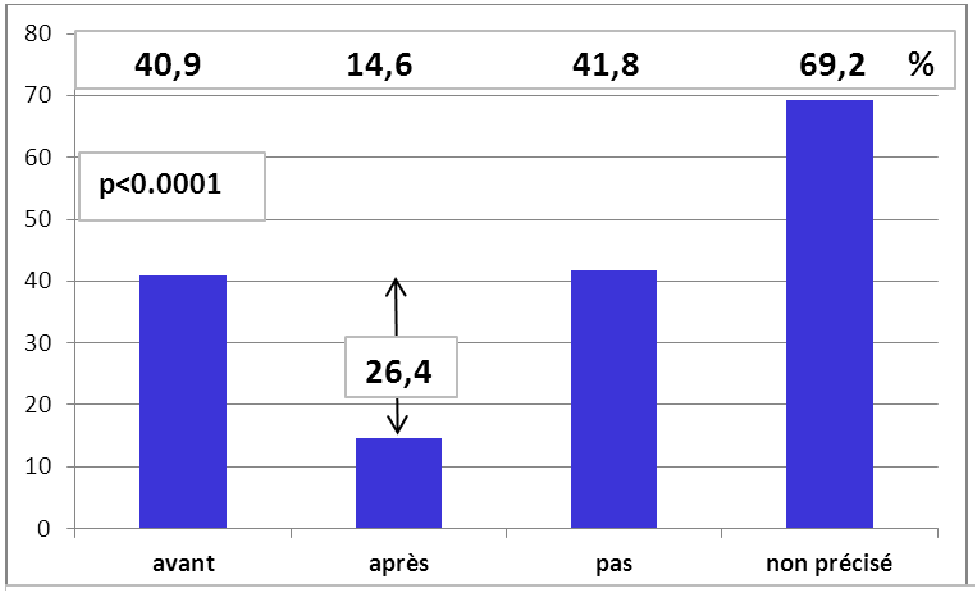
- GS < 0 — 8 – 10 % (TFN)
- i+ — 13 %
- Micro — 15-18 %
- Macro — 40 – 50 %

180/1433: 12,5% → 13% IBCSG sur 464 ptes

724/2524: 28,7% → 27% Z0011 sur 388 ptes

INSTITUT PAOLI-CALMETTES · UNICANCER · CRCM · Aix+Marseille université

Curage axillaire et chimiothérapie adjuvante: macro métastase des GS



Nb	1074	41	177	91	1383
GNS+	439	6	74	63	582

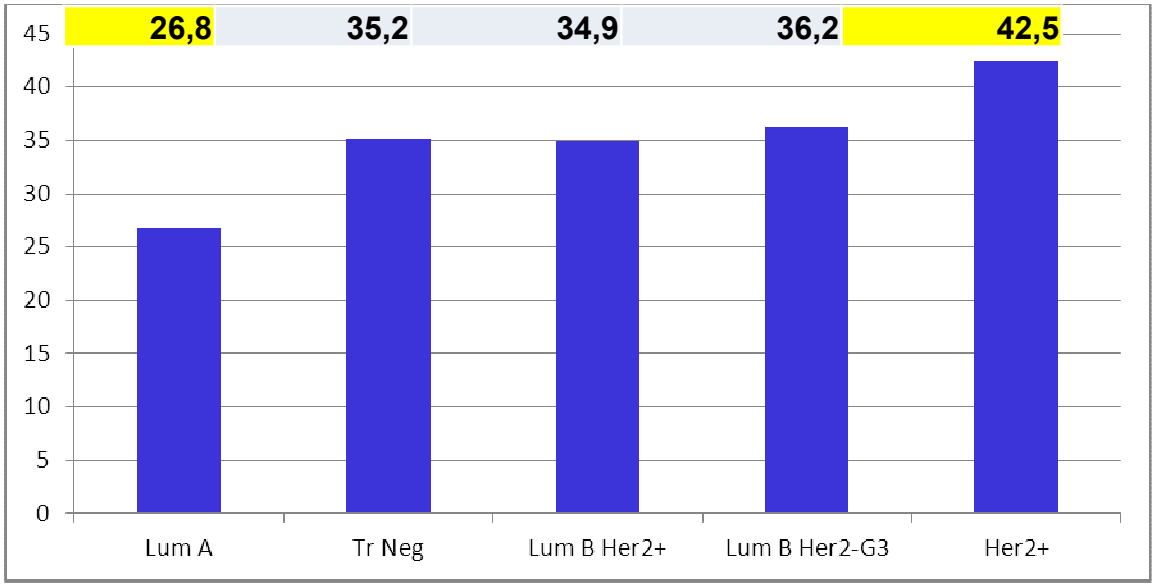
Diminution de 64,5%

Multivariée: **CA après Chimio Adjuvante**
p = 0.009 **OR: 0.287** IC95%: 0.11-0.73

Z1071: Ganglions N+ en cyto pré op « downstagés » en ypN0: **39,6%**

INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

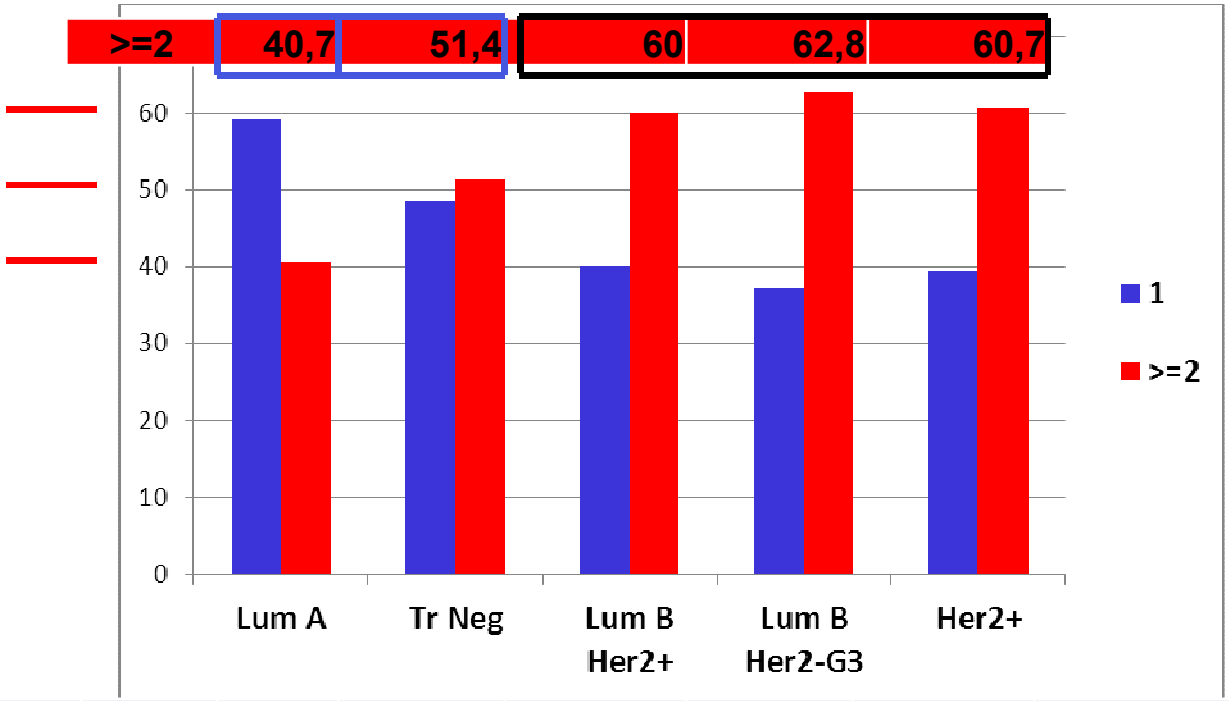
% GNS+ / sous types



Nb	273	37	30	51	28	419
effectif	1019	105	86	141	66	1417

INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université

Nb GNS+: 1 / ≥ 2



effectif	1	162	18	12	19	11	222
	>=2	111	19	18	32	17	197
	total	273	37	30	51	28	419

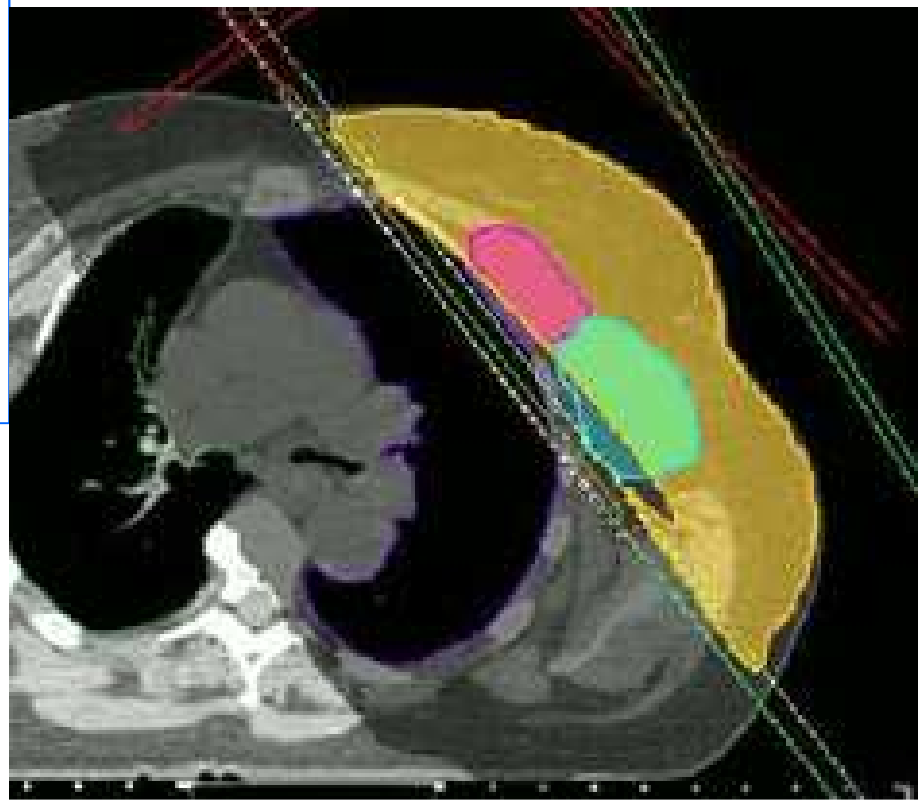
INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université

Récidive axillaire: % très faible
Effet chimiothérapie
radiothérapie du sein

les **faisceaux tangentiels** incluent la majorité des niveaux I et II

Mais selon Belkacemi et al : les champs tangentiels standards de la radiothérapie du sein incluent de manière limitée le creux axillaire et l'aire du prélèvement ganglionnaire sentinelle

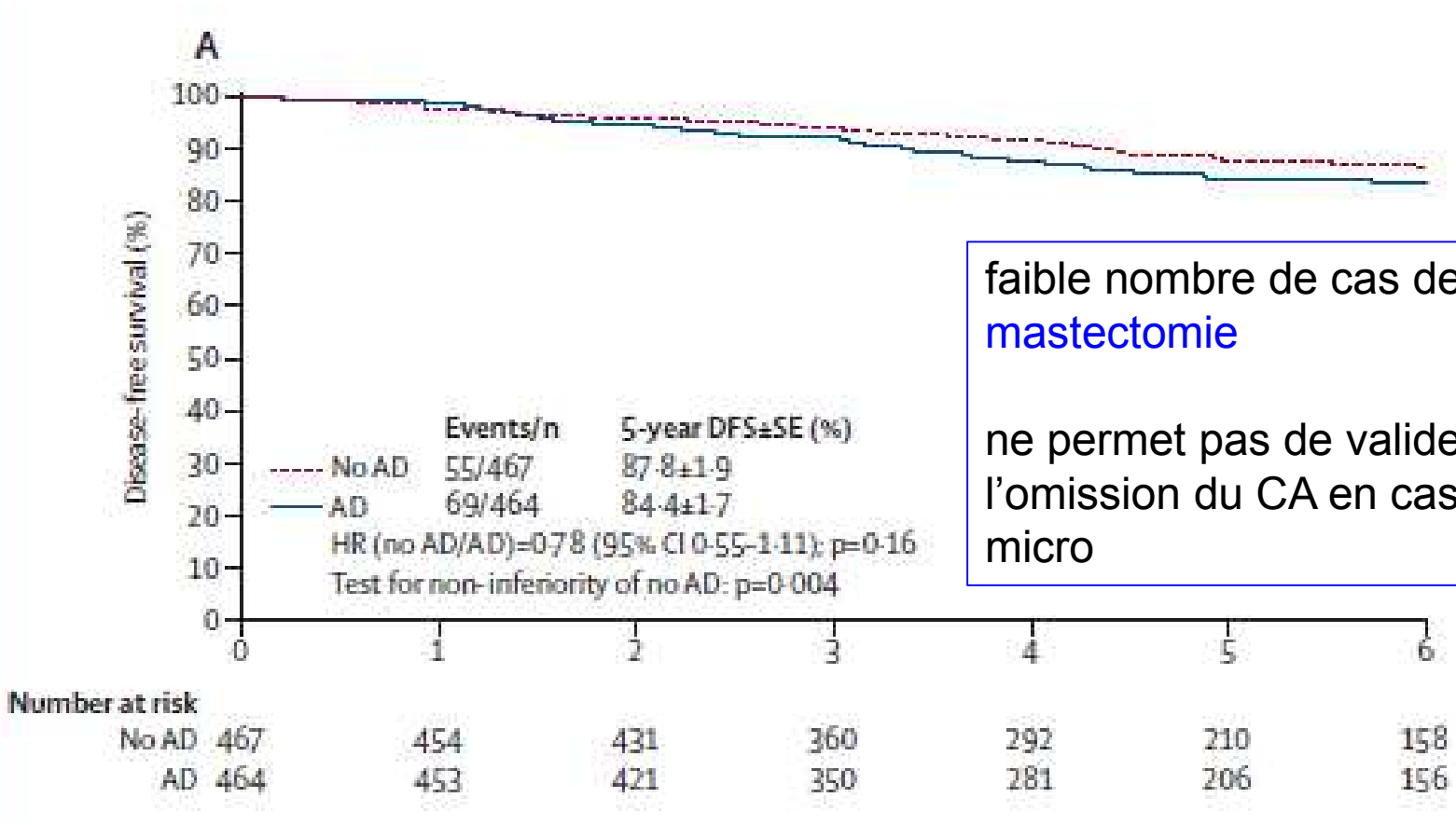
Belkacemi Ann Oncol 2013



INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

essai IBCSG 23-01, les SSR n'étaient pas différentes entre les 2 groupes :

SSR à 5 ans	**87,8 %**	(95% CI 84,4−91,2)	sans CA
	84,4 %	(80,7− 88,1)	avec CA



faible nombre de cas de mastectomie

ne permet pas de valider l'omission du CA en cas de GS micro

RTH champs adaptés – Nb patientes <<

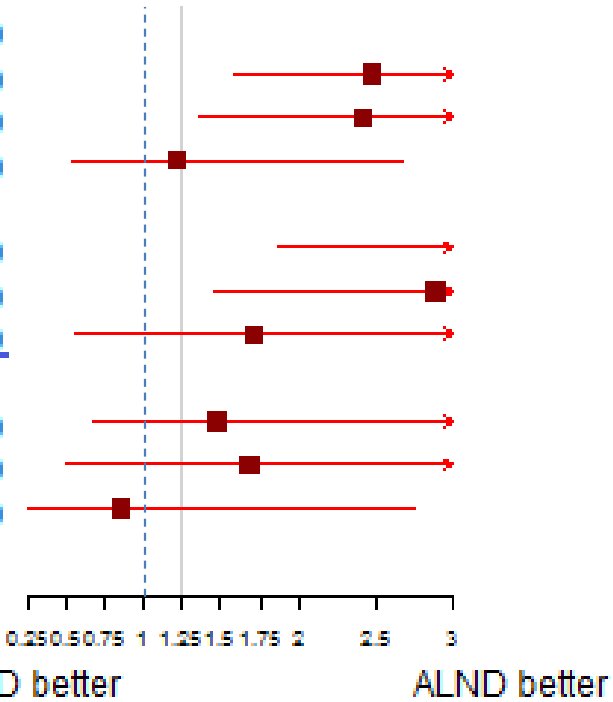
INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

Impact du curage axillaire complémentaire en cas de cellules isolées ou de micro métastase(s) des GS de cancer du sein.

2009 patientes

Overall Survival

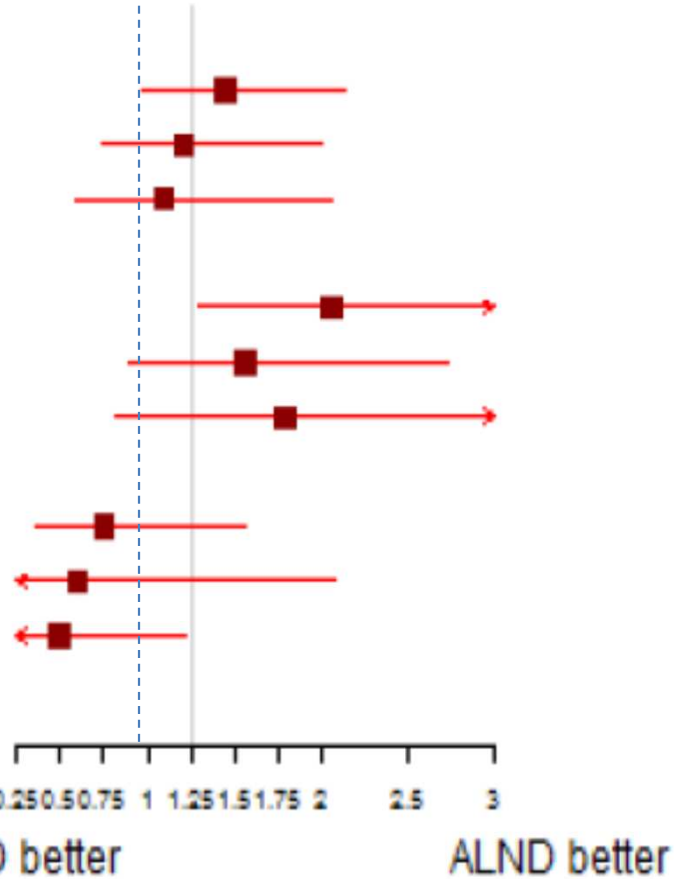
Category	Method	HR (CI90)
All patients	Naive	2.47 (1.58,3.86)
	Cox PH regression	2.41 (1.36,4.27)
	Paired sampling	1.22 (0.55,2.68)
Mic	Naive	3.2 (1.87,5.49)
	Cox PH regression	2.88 (1.46,5.69)
	Paired sampling	1.71 (0.56,5.24)
i+	Naive	1.47 (0.67,3.24)
	Cox PH regression	1.68 (0.5,5.64)
	Paired sampling	0.85 (0.26,2.74)



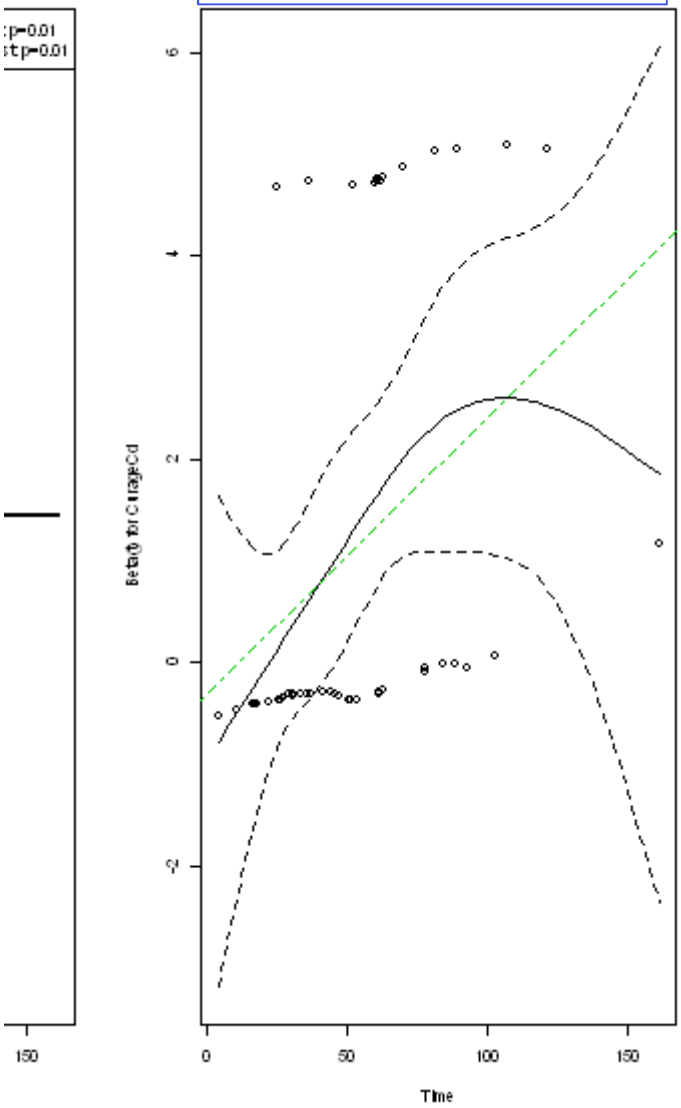
INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université

Recurrence free survival

Category	Method	HR (CI90)
All patients	Naive	1.45 (0.98,2.14)
	Cox PH regression	1.21 (0.74,2)
	Paired sampling	1.1 (0.59,2.05)
Mic	Naive	2.06 (1.29,3.26)
	Cox PH regression	1.56 (0.9,2.73)
	Paired sampling	1.79 (0.82,3.9)
i+	Naive	0.75 (0.36,1.57)
	Cox PH regression	0.6 (0.17,2.07)
	Paired sampling	0.49 (0.2,1.21)

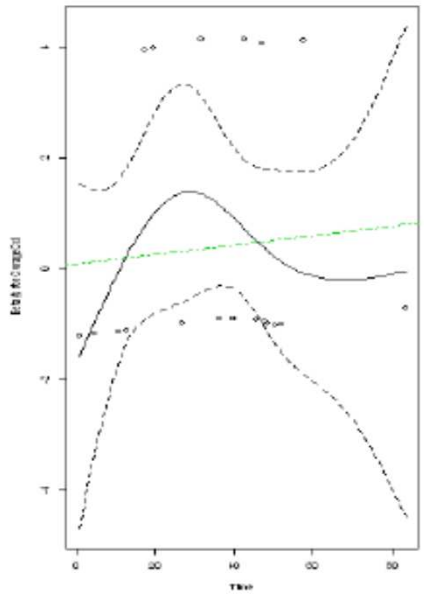


micrométastases



- Chez les patientes présentant des **micro-métastases** des GS,
- l'analyse des différents résidus dérivés du modèle de régression classique met en évidence
- une non proportionnalité des risques au cours du temps pour le facteur curage sur la RFS et l'OS (p<0.001) avec une évolution vers un **risque accru en défaveur de l'absence de curage au cours du temps**

Isolated tumor cells



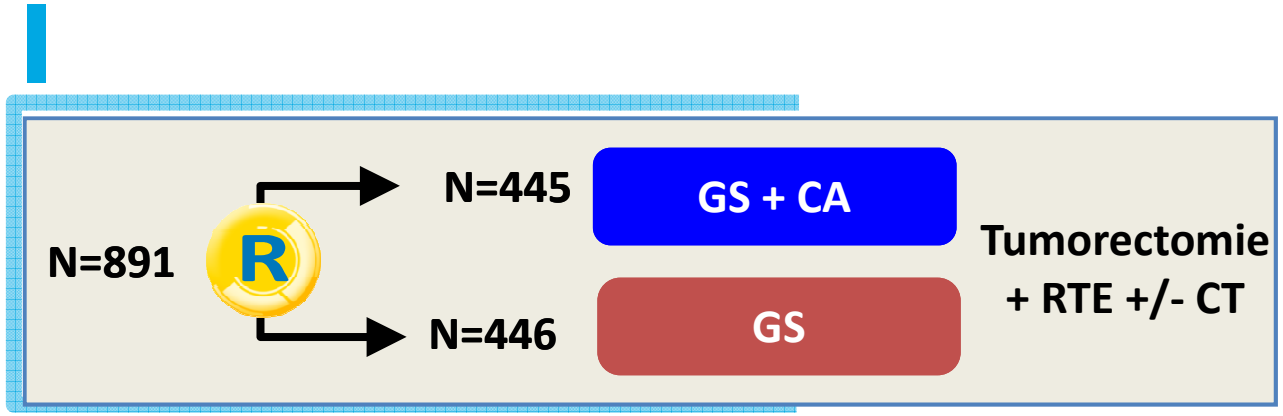
INSTITUT PAOLI-CALMETTES UNICANCER CRCM Aix+Marseille université

Conclusion de cette étude

- S'il n'est pas possible d'affirmer une supériorité du CA en cas de **micro-métastase** des GS
- il convient de considérer que **la non-infériorité** de l'abstention de CA **n'est pas évidente**,
- la borne supérieure des HR en faveur du CA étant de manière constante > 1.25.
- En cas d'ITC, nos résultats corroborent ceux de la littérature entre la réalisation ou non d'un CA complémentaire.

GS + sans CA : étude randomisée

- Essai ACOSOG Z0011 *prématurément fermé*
- **856** patientes: Trt conservateur et RTH

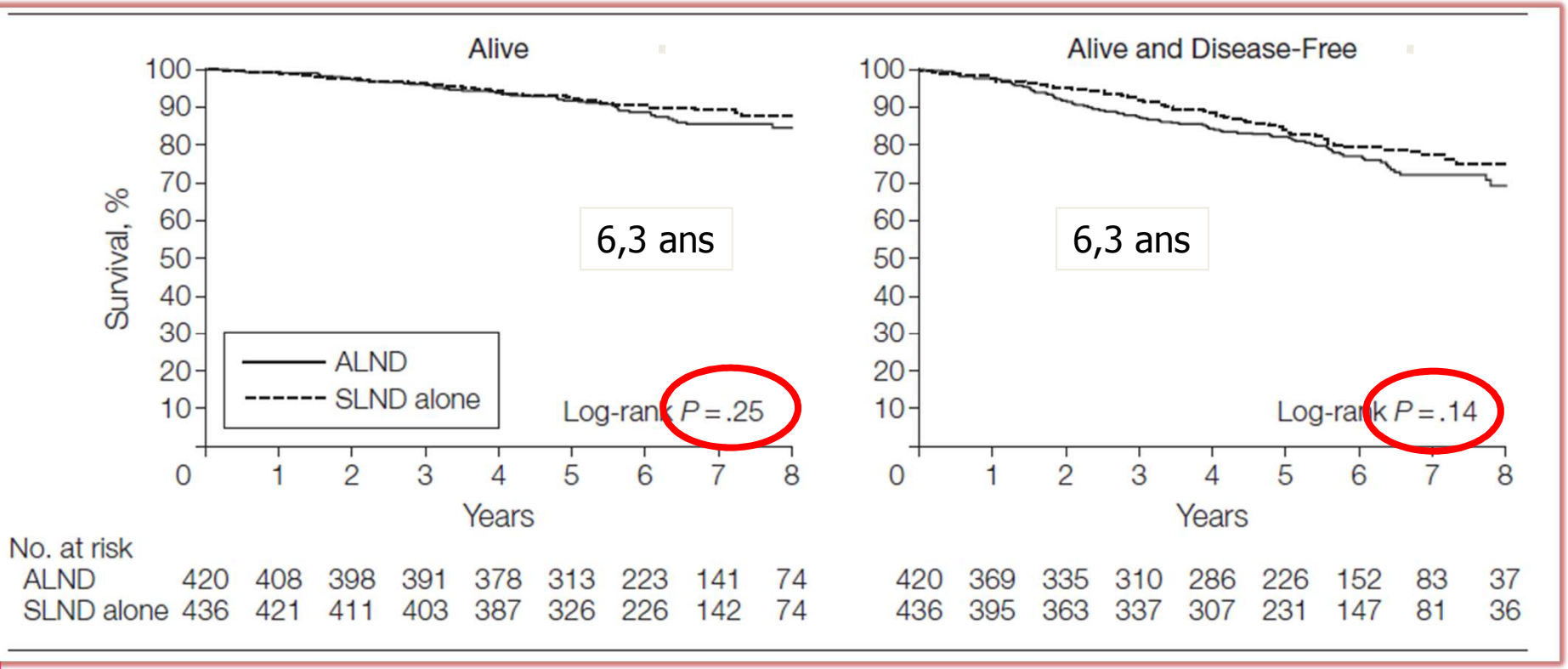


Aucune différence significative ***récidive axillaire***

suivi médian 6,3 ans	GS+Curage	GS seul
Récidive Axillaire	**(2)**	**(4)**

INSTITUT PAOLI-CALMETTES
CRCM
Aix+Marseille université

ACOSOG-Z0011: SG et SSR



Giuliano *et al.*, JAMA 2011

Absence d'exploration axillaire: N0 clinique et échographique

- Certaines données plaident pour cette attitude mais
- l'essai **Axill 95** pour des petites tumeurs N0 clinique chez des femmes âgées était en défaveur de l'abstention du CA.
- Essai SOUND en cours (Milan).
- Un modèle prédictif du risque de ganglion envahi (basé sur : âge, taille de T, type histologique, phénotype) pourrait permettre une sélection appropriée des patientes à qui proposer l'abstention du GS.

Conclusion

- Augmentation des traitements conservateurs
- Augmentation des GS sans CA: GS<0
- GS+: données à confirmer pour abstention du CA
  - Inclusion essai SERC
  - attitude **concertée**

		ACOSOG Z0011	IBCSG	SERC
type GS+	macro méta	X		X
	micro méta	X	X	X
	i+		X	X
Nb GS+	1 ou 2	X	X	X
	> 2			X
type chirurgie	conservateur	X	X	X
	mastectomie		X	X
T	T unifocale	X	X	X
	T bifocale			X
Chimio Néo Adjuvante	GS avant CNA			X
Cyto + Echo	GS puis Rando			X
critère principal	Survie globale	X		
	Survie Sans Récidive		X	X

GS +

Essai SERC

T0 T1 T2 N0
Unifocal - Bifocal

T Conservateur
Mastectomie

Echo
Cyto +

GS
et
BE

GS < 0
Ou
Pas de BE

≤ T2 N0
Avant Chimio Néo Adj

Anatomopathologie
Définitive

GS +

R

Avec
CA

Sans
CA

Stratification : micro / macro
≥ 1 GS envahi

RTH sein – Région claviculaire +/- CMI

INSTITUT PAOLI-CALMETTES
UNICANCER
CRCM Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
Aix+Marseille université