

Marges limites et envahies: qui et comment réopérer ?

*Atelier de chirurgie
38ièmes journées de la SFSPM*

18/11/2016

Pr P.E Colombo

ICM, Montpellier

TTT conservateur des CS

= Chirurgie conservatrice + RTT → gold-standard de TTT des CS localisés

Auteur, référence	Essai	n	Patientes	Inclusion	Suivi (ans)	Groupes	RL ou RLR (%)		SG (%)		SSR (%)	
Fisher et al., 2002 ^[13]	NSABP B-06	1851	Stades I, II T < 4 cm N0-N1	1976-1984	20	MCA TCA TCA+RT	NC 14,3 39,2	NC	47 ^a 46 ^a 46 ^a	NS	36 35 35 ^a	NS
Veronesi et al., 2002 ^[18]	Milan	701	Stade I, T < 2 cm, N0-N1	1973-1980	20	MCA QCA+RT	2,3 8,8	<i>p</i> < 0,001	58,8 58,3	NS	NC	NC
Jacobson et al., 1995 ^[19]	NCI	247	Stades I, II	1979-1987	10	MCA TCA+RT	10 5 ^c	NS	75 77 ^b	NS	69 72	NS
van Dongen et al., 2000 ^[20]	EORTC 10801	868	Stades I, II, N0-N1 80% T > 2 cm	1980-1986	13,4	MCA TCA+RT	12 20 ^b	<i>p</i> = 0,01	66 65 ^b	NS	66 61 ^b	NS
Sarrazin et al., 1989 ^[21]	IGR	179	Stade I, T < 2 cm, N0-N1	1972-1980	10	MCA TCA+RT	18 13	NS	65 73 ^b	NS	56 45 ^b	NS
Blichert-Toft et al., 1992 ^[22]	Danish Breast Cancer Group	905	Stades I, II	1983-1989	6	MCA TCA+RT	6 5	NS	66 70	NS	82 79	NS

Résultats oncologiques BCS vs M

Tx de RL contrôlé Survie identique

Double objectif → :



- Le contrôle local (résection en marges saines)

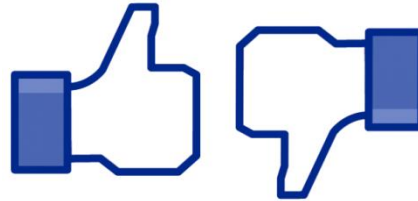
- Un résultat cosmétique satisfaisant

Marges limites ou positives

20 à 25 % des chirurgies conservatrices ont un « problème » de marges

Pour la reprise...

- Élargir la résection
- Obtenir des marges saines



... contre la reprise

- Pas de résidu dans 60 à 70%
- Coût
- Anxiété ++
- Complications et détérioration du résultat cosmétique*

*Heil J et al, ASO, 2012

- Marges + après recoupe
- Augmentation du taux de mastectomie

*Hennigs et al, ASO, 2016

- Retard aux TTT adjuvant**

***Gagliato D de M, JCO, 2014

Diminuer le risque de RL

Améliorer la survie

Marge + : RR x 4 de décès*

« Prévenir 4 RL → éviter un décès** »

* Meric et al Cancer 2003

**Clarke et al Lancet 2005 (EBCTCG)

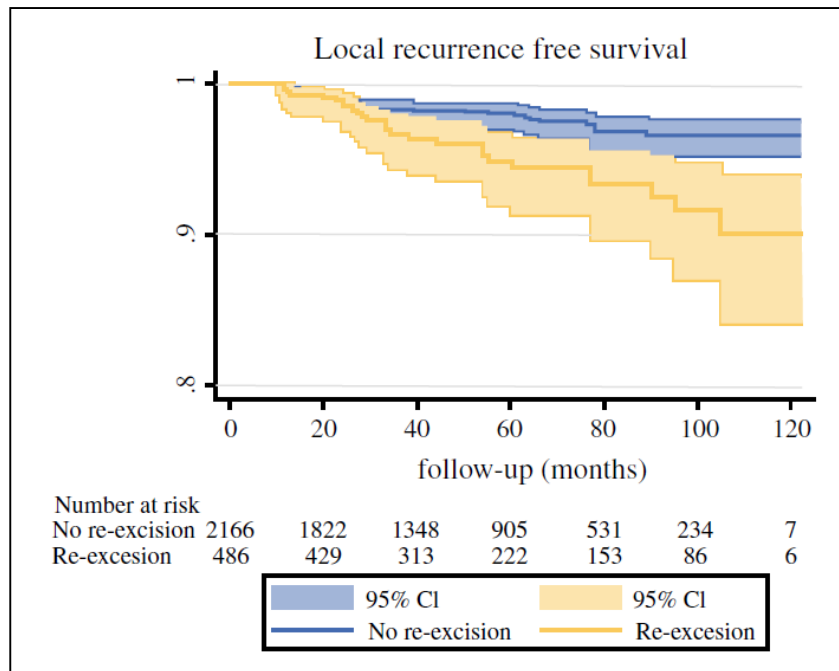
Marges limites ou positives

Do Patients After Reexcision Due to Involved or Close Margins Have the Same Risk of Local Recurrence as Those After One-Step Breast-Conserving Surgery?

André Hennigs, MD¹, Valerie Fuchs¹, Hans-Peter Sinn, MD², Fabian Riedel, MD¹, Geraldine Rauch, PhD¹



Ann Surg Oncol (2016) 23:1831–1837



2657 ptes - suivi médian: 52 mois

Reprises = 465ptes (18,3%)

2,5% de RL

RR x 2 de RL en analyse multivariée

Même en l'absence de MR à la reprise

Intérêt d'obtenir une résection en marge saine dès la première résection +++

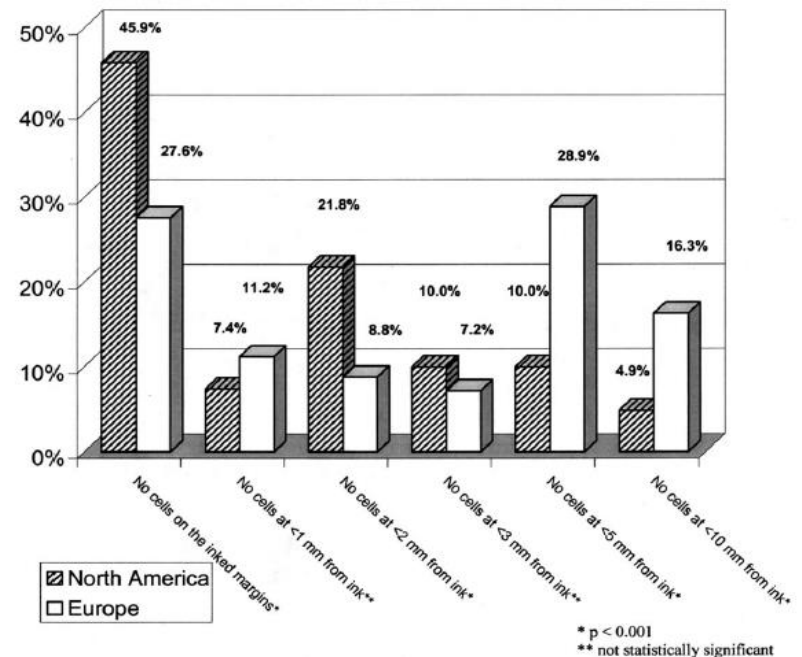
Marges recommandées et indications de reprise

Pas d'essai randomisé disponible... Pas de consensus international...

Margin Preferences

Scenarios	Margin Width			
	Not touching ink (%) ¹	> 1–2 mm (%)	> 5 mm (%)	> 1 cm (%)
A 60 yr old, 0.8 cm Invasive ER/PR/HER2-, RT planned	11.2	42.0	27.9	18.9
B 60 yr old, 1.4 cm DCIS ER+, RT planned	10.2	42.2	32.6	15.0
C 60 yr old, 1.4 cm DCIS ER+, No RT planned	2.6	11.6	24.8	61.0

The definition of negative margins



Ann Surg Oncol. 2010 February ; 17(2): 558–563.

Annals of Surgery • Volume 241, Number 4, April 2005

Variabilité importante à l'échelle internationale, inter institutionnelle , inter-opérateurs....

Facteurs de risque autour des marges:

- Facteurs de risque de marges positives
- Facteurs prédictifs de reprise opératoire
- Facteurs prédictifs de maladie résiduelle
- Facteurs de risque de récurrence locale



Facteurs de risque de marges positives:

Predictors of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery: A Large Population-Based Cohort Study

Carolien H. M. van Deurzen, MD, PhD



Ann Surg Oncol

DOI 10.1245/s10434-016-5532-5

- Age < 60 ans
- **Taille > 2 cm**
- **Micro-ca et CCIS extensif**
- **Multifocalité**
- **Carcinome lobulaire infiltrant**
- **Grade III**
- **RE +**
- **HER2+**

25 315 traitement conservateurs

10,2% marges focalement +

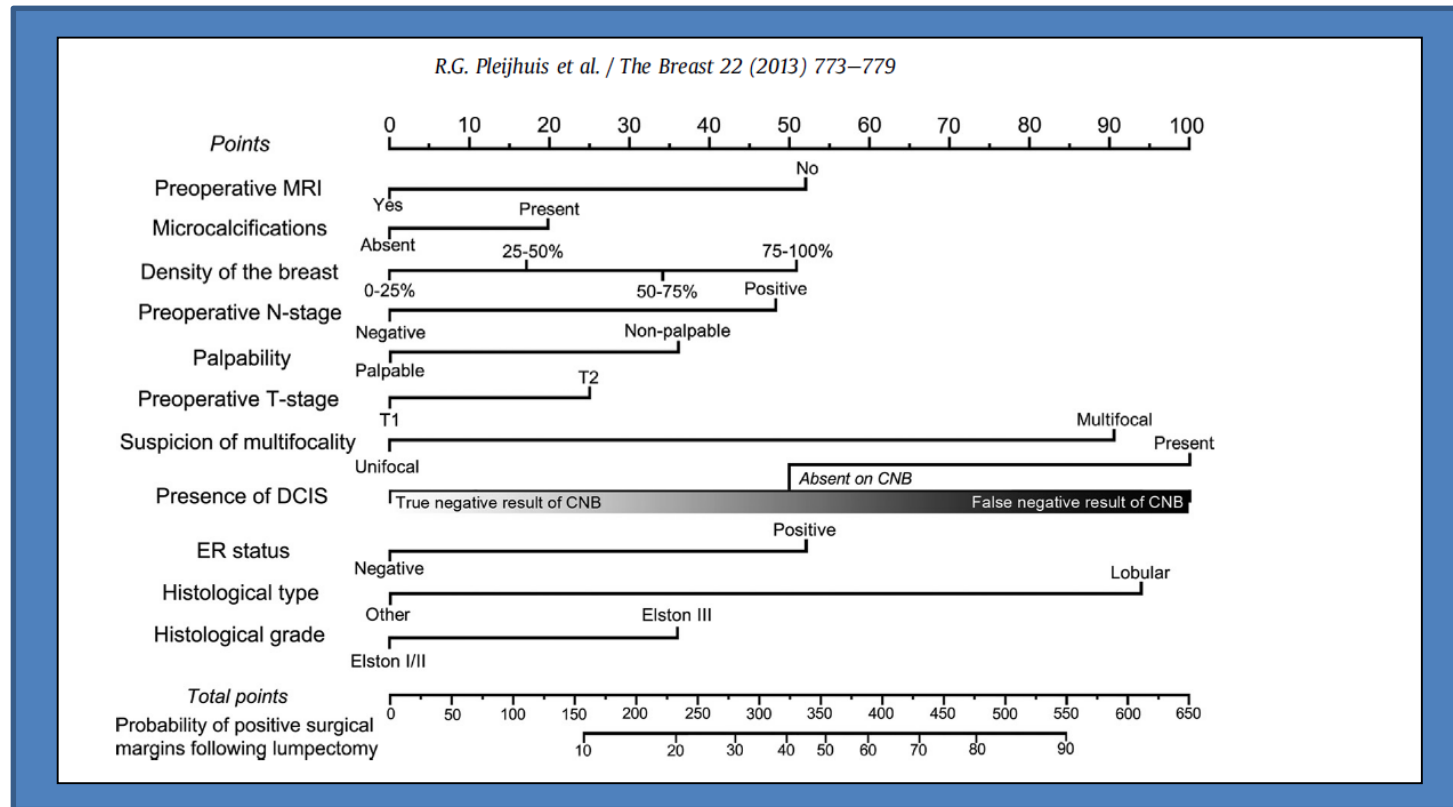
6% de marges >> focalement +

**La majorité de ces facteurs sont connus
en préopératoire ++**

Autres: N+, Emboles, HER2**

Chapgar et al Am J Surg 2004, Moore Ann Surg 2000, Aziz Breast J 2006

Facteurs de risque de marges positives:

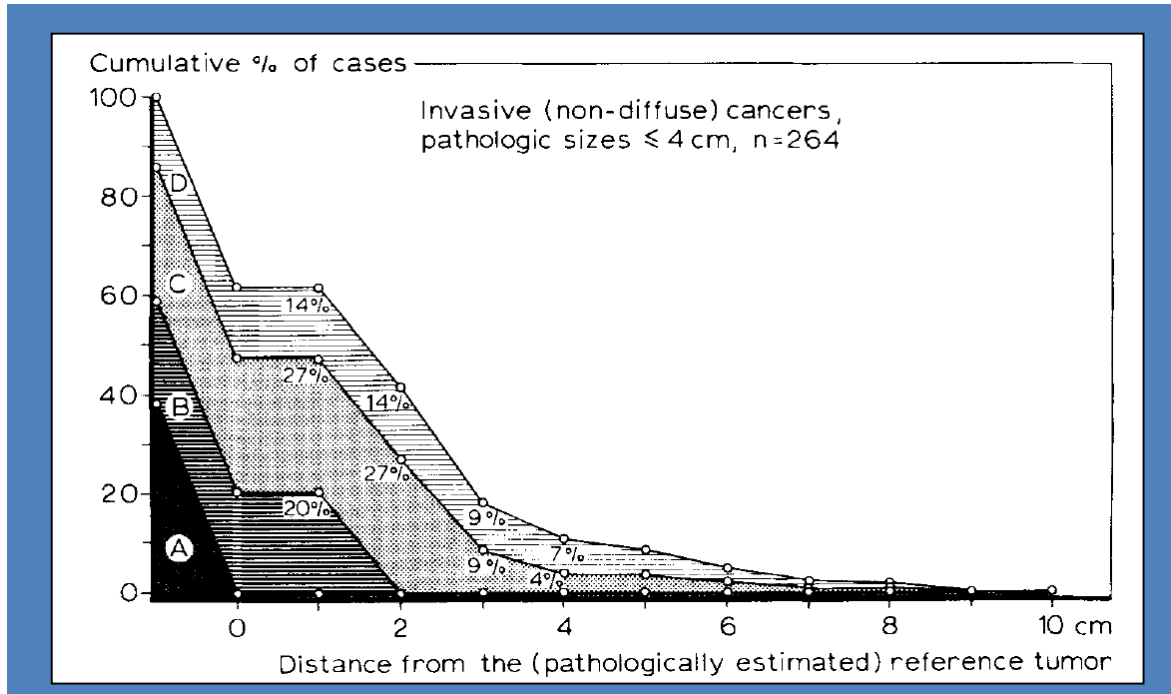


Nomogramme validé prédictif du risque de marge + sur des données préopératoires

→ Permet d'identifier les patients à haut risque

- Indication IRM préopératoire
- Résection élargie/oncoplastie

Maladie résiduelle intra-mammaire après CCS



Holland R - Cancer - 1985

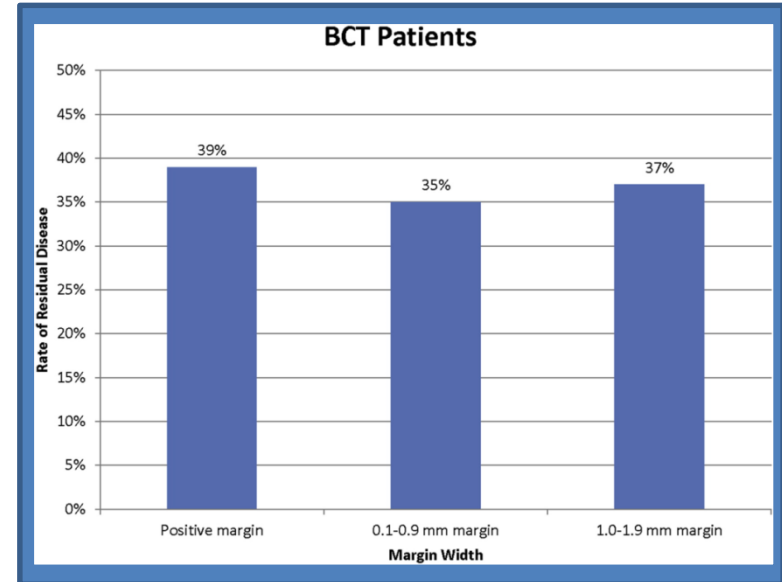
→ Analyse systématique des pièces de mastectomie selon la technique d'Egan :
> 40 % des CS ont une maladie résiduelle infra-clinique au-delà de 2 cm autour de la lésion principale

Reprendre les patients présentant une MR prévisible suffisante pour augmenter le risque de RL

Maladie résiduelle intra-mammaire après CCS

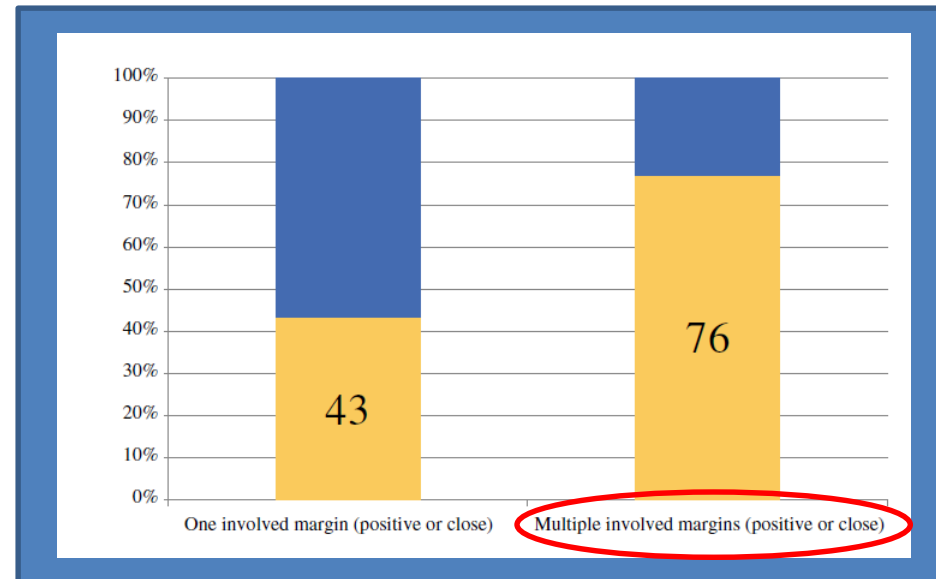
Risque de MR intra mammaire en fonction des marges (0, 0-1 mm, 1-2mm)

Garvay et al - The breast 2015



Risque de MR intra mammaire en fonction du nombre de marges + ou proche vs. 1 marge +

Fitzgerald et al - ASO 2016



Maladie résiduelle intra-mammaire après CCS

La MR résiduelle potentielle concerne dans plus de 75% la composante intra-canalaire de la tumeur ++

- Risque de MR en fonction de la longueur linéaire de la marge +

Table 3 Amount of residual tumor in relation to initial margin status

Margin status	Amount of residual tumor							
	None		Small ^a		Large ^b		Total	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)
Close > 1 mm margin width	5	(56)	1	(11)	3	(33)	9	(100)
Close ≤ 1 mm margin width	12	(55)	6	(27)	4	(18)	22	(100)
Positive < 1 mm focal involvement	3	(33)	5	(56)	1	(11)	9	(100)
Positive ≥ 1 < 15 mm minimal involvement	9	(30)	9	(30)	12	(40)	30 ^c	(100)
Positive ≥ 15 mm extensive involvement	1	(6)	6	(33)	11	(61)	18	(100)

^a(< 10 mammary ductal/lobular spaces involved with tumor.

^b(≥ 10 mammary ductal/lobular spaces involved with tumor.

^cMissing data.

Sigal-Zafrani et al 2004 Modern Path

- Risque de RL en fonction des marges et du volume de CCIS (nombre de galactophores + à la marge la plus proche). Rudlof et al 2011 Ann Surg

→ guider le choix de la reprise chirurgicale (surveillance/ 2^{ème} CS/ MRI)

Facteurs de risque autour des marges :

FDR de marges positives

- Taille > 2 cm
- Micro-ca et CCIS extensif
- Multifocalité
- Carcinome lobulaire

FDR de maladie résiduelle

- Longueur linéaire de la marge + ou limite
- Nombre de berges avec marge limite ou positive

FDR de récurrence locale

- Age jeune
- Grade III
- RH- et tumeurs TN
- Marges positives

Marges positives est associée à une risque X 2 à 3 de RL à distance...
Mais d'autres facteurs jouent un rôle majeur dans le risque de RL ...

Facteurs de risque de RL

Table 4 Molecular subtype: 10-year results

	No. of patients	OS (%)	CSS (%)	FFS (%)	LRC (%)
Luminal A	295	83	95	96	99
Luminal B	75	96	98	49	100
Her2 positive	17	70	75	93	100
Basal	56	71	74	69	76
HR positive, Her2 x	342	82	94	88	95
HR negative, Her2 x	116	80	93	86	92
Unknown	157	79	92	84	90

Abbreviations: OS = overall survival; CSS = cause-specific survival; FFS = failure-free survival; LRC = locoregional control; HR = hormone receptor; Her2 x = Her2 unknown.

1058 TTT CS
1985 – 2005
RL à 10 ans

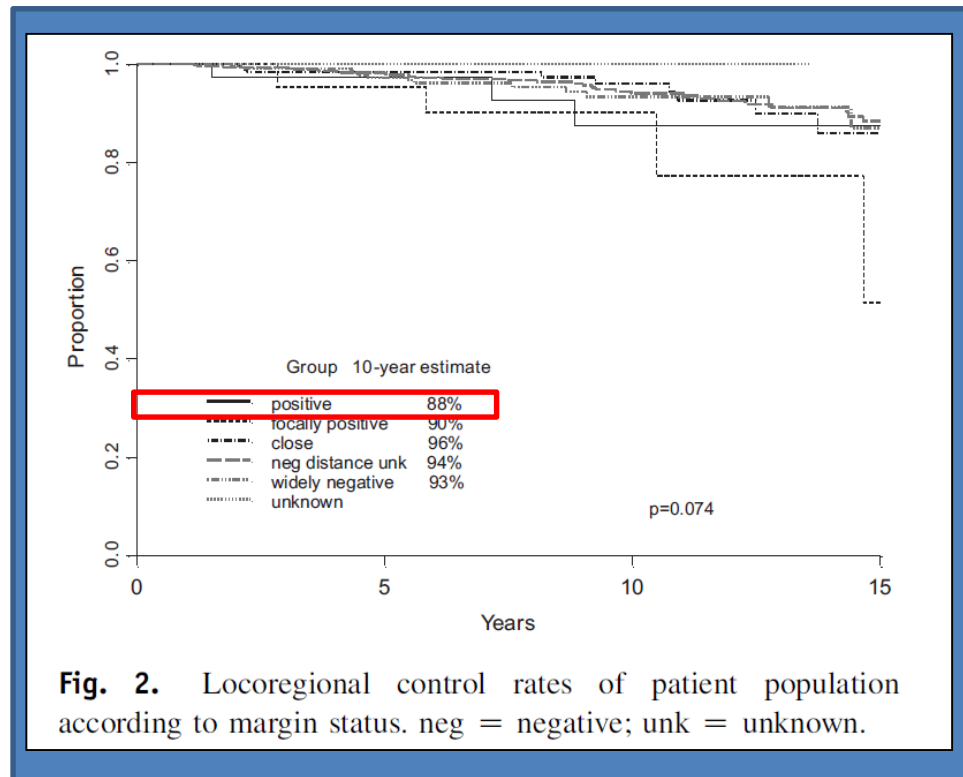


Fig. 2. Locoregional control rates of patient population according to margin status. neg = negative; unk = unknown.

Facteurs de risque de RL

Impact of Pathological Characteristics on Local Relapse After Breast-Conserving Therapy: A Subgroup Analysis of the EORTC Boost Versus No Boost Trial

Heather A. Jones, Ninja Antonini, Augustinus A.M. Hart, Johannes L. Peterse,† Jean-Claude Horiot,



VOLUME 27 · NUMBER 30 · OCTOBER 20 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Table 5. Multivariable Analysis of Time to Local Relapse for All Patients

Parameter	P	Hazard for Local Failure	
		Estimate	95% CI
Randomized treatment 50 Gy WBI, 0 Gy v 16 Gy	.0006	0.47	0.31 to 0.73
Age, > 50 v ≤ 50 years	< .0001	0.42	0.28 to 0.65
Systemic treatment, yes v no	.088	0.66	0.41 to 1.06
Differentiation grade of the invasive tumor, high v low/intermediate	.026	1.67	1.06 to 2.62
Differentiation grade of DCIS			
High v low/intermediate	.96	1.02	0.54 to 1.93
No DCIS v high	.39	0.80	0.48 to 1.33
Margin of invasive tumor, not involved v involved	.33	0.78	0.49 to 1.27

Abbreviations: WBI, whole breast irradiation; DCIS, ductal carcinoma in situ.

1616 patientes
Boost no boost Trial (16Gy)
Relecture centralisée
RL à 10 ans

NS

Impact des TTT adjuvants sur le risque de RL

Relative risk (RR) for ipsilateral local relapse (LR) reported in randomised trials testing systemic therapies in women with early breast cancer

Systemic therapy	RR for local relapse
Tamoxifen for 5 years vs no tamoxifen (EBCTCG overview) [38]	0.47
Anastrozole switch after 2 years of tamoxifen vs 5 years of tamoxifen (ABCSG 8, ARNO 95, ITA) [39]	0.50 ^a
Exemestane switch after 2–3 years of tamoxifen vs 5 years of tamoxifen (IES) [40]	0.72 ^b
Anastrozole vs tamoxifen (ATAC trial) [41]	0.83 ^c
Letrozole vs Tamoxifen (BIG I-98) [41]	0.70 ^d
Extended HT after 5 years of tamoxifen with	
Anastrozole for 3 years (ABCSG 6a) [44]	0.81 ^e
Letrozole (5 years) vs placebo (MA-17) [45]	0.54 ^f
CMF-based or anthracycline-based polychemotherapy vs no chemotherapy (EBCTCG overview) [38]	0.63 ^g
	0.70 ^h
Docetaxel-containing chemotherapy [46]	
DAC 6 vs FAC 6 (BCIRG 001)	0.75 ⁱ
FEC 3-D 3 vs FEC 6 (PACS 01)	0.66 ^j
Paclitaxel-containing chemotherapy [46]	
AC 4-P4 vs AC 4(NSABP B28)	0.82 ^k
Trastuzumab vs no trastuzumab	
NASBP B-31 + NCCTG N9831 trials [47]	0.47
HERA trial [48]	0.75

^aMedian follow-up of 30 months; ^bMedian follow-up of 55.7 months; ^cMedian follow-up of 47 months; ^dMedian follow-up of 26 months; ^eMedian follow-up of 60 months; ^fMedian follow-up of 30 months; ^gWomen aged <50; ^hWomen aged 50–69; ⁱMedian follow-up of 55 months; ^jMedian follow-up of 59.7 months; ^kMedian follow-up of 64.4 months.

The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis



Nehmat Houssami, MD, PhD¹, Petra Macaskill, PhD¹, M. Luke Marinovich, MPH¹, and Monica Morrow, MD²

Analyse systématique de l'association entre le statut des marges chirurgicales et le risque de RL.

28 162 pts dans 33 études (> rétrospective) – suivi médian 79 mois – 1506 RL

Covariate (covariate definition and categories described in “Methods” section)	No. of studies	P for association of covariate with LR		Margin status (adjusted OR)			Threshold distance for negative margins (adjusted OR)			P for association [P for trend] for margin distance Adjusted for covariate
		Unadjusted	Adjusted for margins and follow-up time	Negative	Close	Positive	1 mm	2 mm	5 mm	
Effect of margins (adjusted for follow-up time)	19	–	–	1.0	1.74**	2.44**	1.0	0.91	0.77	0.53 [0.58]
Age	18	0.089	0.11	1.0	1.68**	2.35**	1.0	1.12	0.94	0.86 [0.58]
Median-year of study recruitment	19	0.0013	0.0055	1.0	1.76**	2.45**	1.0	0.83	0.57	0.32 [0.14]
Proportion had endocrine therapy	16	0.0003	0.012	1.0	1.77**	2.53**	1.0	0.98	0.90	0.95 [0.75]
Proportion had radiation boost	18	0.015	0.34	1.0	1.75**	2.45**	1.0	0.82	0.92	0.86 [0.75]
Proportion ER-positive	15	0.036	0.078	1.0	1.92**	2.66**	1.0	1.08	0.63	0.67 [0.34]
Proportion had re-excision ^a	11	0.0017	0.0029	1.0	1.97**	2.84**	1.0	0.85	0.69	0.64 [0.34]
LR type (first vs. any)	19	0.46	0.19	1.0	1.74**	2.44**	1.0	0.85	0.65	0.67 [0.34]

Marges positives (= tumeur sur la berge encrée) ou proches OR x 1,96

Pas d'association significative entre la distance des marges considérées comme négatives et du risque de RL

Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer

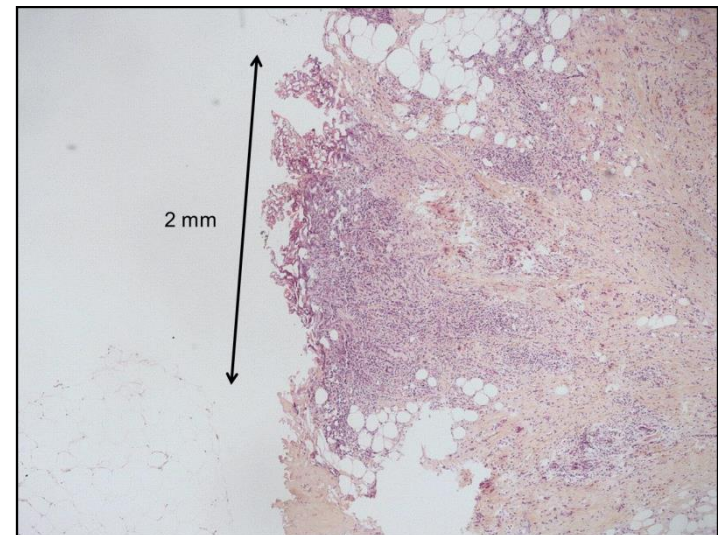
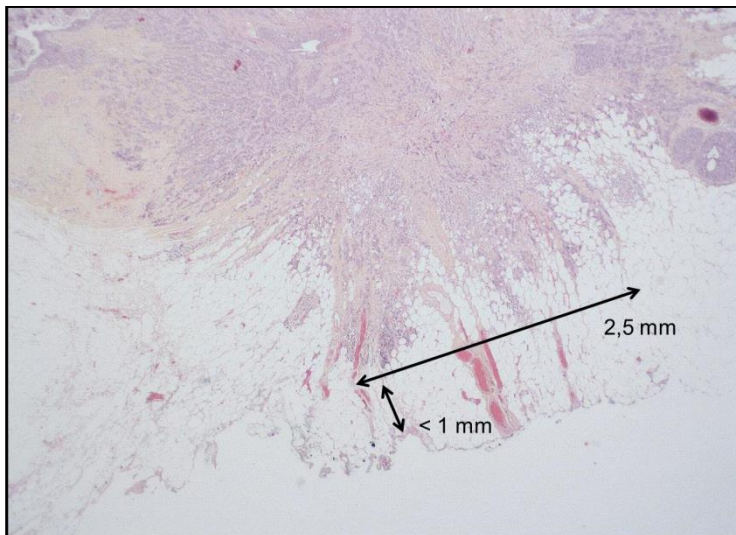
Meena S. Moran, Stuart J. Schnitt, Armando E. Giuliano, Jay R. Harris, Seema A. Khan, Janet Horton, Suzanne Klimberg, Mariana Chavez-MacGregor, Gary Freedman, Nehmat Houssami, Peggy L. Johnson, and Monica Morrow



VOLUME 32 · NUMBER 14 · MAY 10 2014

Recommendations SSO, ASTRO, et ASCO

The use of **no ink on tumor** as the standard for an adequate margin in invasive cancer in the era of multidisciplinary therapy is associated with low rates of IBTR and has the potential to decrease re-excision rates, improve cosmetic outcomes, and decrease health care costs.

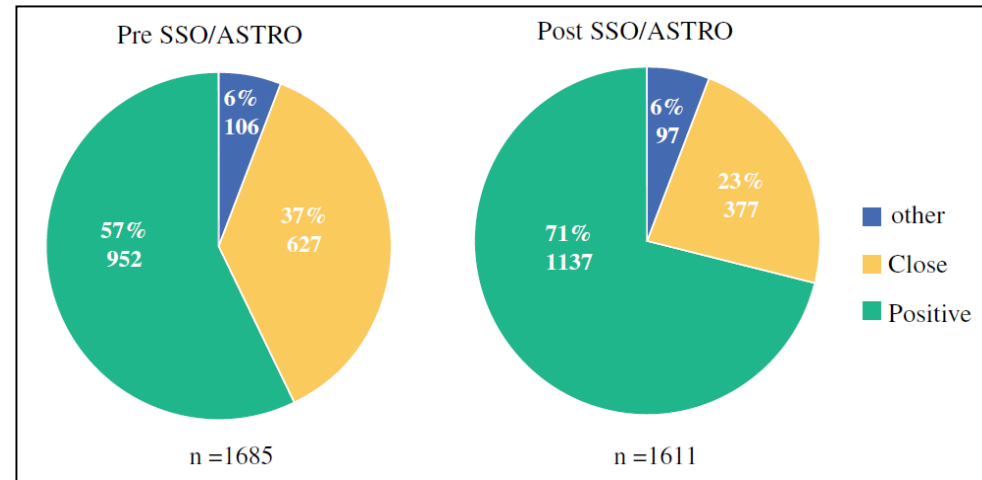
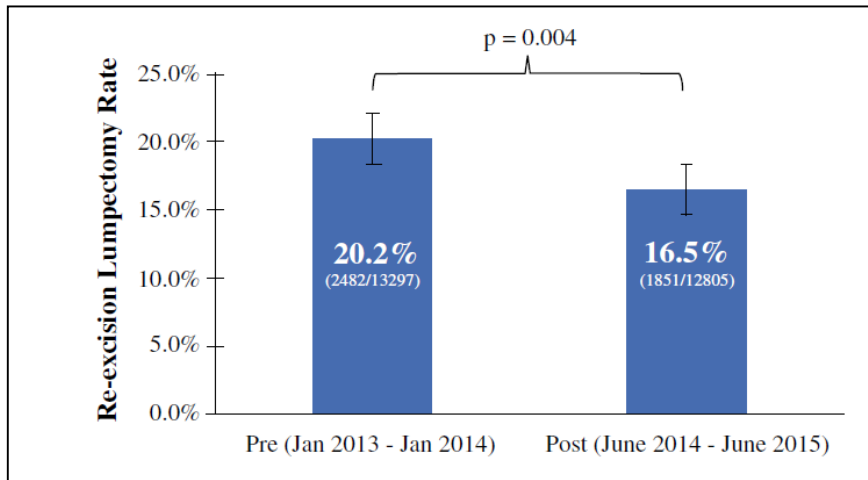


Reexcision Surgery for Breast Cancer: An Analysis of the American Society of Breast Surgeons (ASBrS) MasterySM Database Following the SSO-ASTRO “No Ink on Tumor” Guidelines

Amanda M. Schulman, BS¹, Jennifer A. Mirrielees, MS¹, Glen Levenson, PhD¹, Jeffrey Landercasper, MD²,



Effet des recommandations ASTRO SSO sur la pratique



- Diminution significative du taux de reprise
- Notamment pour les marges proches
- Diminution de la variabilité inter-opérateurs

...pour le CCIS



The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis

M. Luke Marinovich, MPH, PhD¹, Lamiae Azizi, PhD¹, Petra Macaskill, PhD¹, Les Irwig, MBBCh, PhD¹, Monica Morrow, MD², Lawrence J. Solin, MD, FACR, FASTRO³, and Nehmat Houssami, MBBS, FAFPHM, PhD¹

Ann Surg Oncol (2016) 23:3811–3821

20 études
7883 patientes
865 RL

Threshold distance for negative margins relative to positive:
(no. of patients and mean OR (95 % CrI) adjusted for follow-up)

	>0 or 1 mm	2 mm	3 mm	10 mm
Main model	2230 0.45 (0.32–0.61)	2412 0.32 (0.21–0.48)	289 0.30 (0.12–0.76)	1963 0.32 (0.19–0.49)

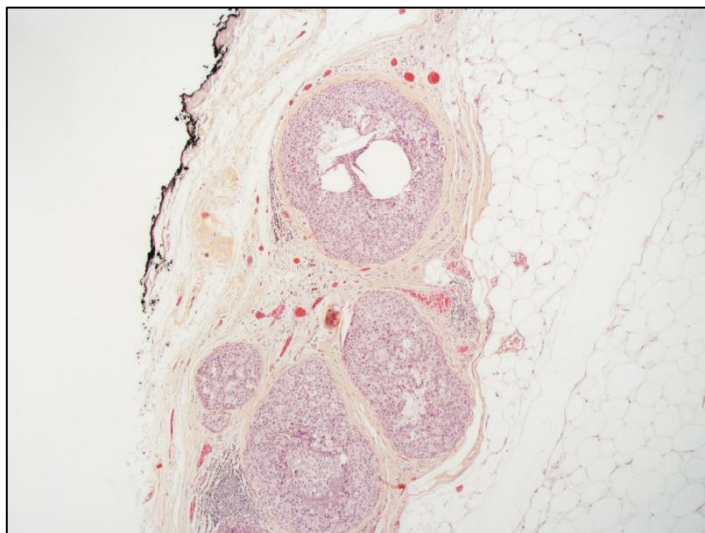
Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ

Monica Morrow, Kimberly J. Van Zee, Lawrence J. Solin, Nehmat Houssami, Mariana Chavez-MacGregor,

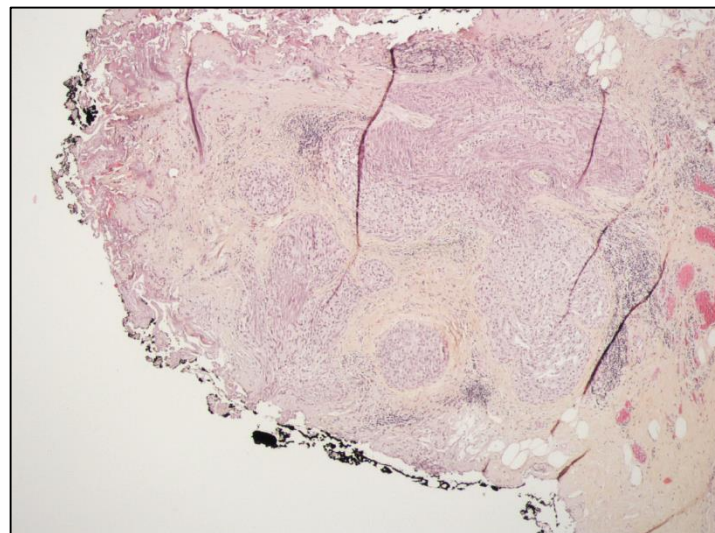
JCO Aout 2016



The use of a **2 mm margin** as the standard for an adequate margin in DCIS treated with WBRT is associated with low rates of IBTR and has the potential to decrease re-excision rates, improve cosmetic outcome, and decrease health care costs. Clinical judgment should be used in determining the need for further surgery in patients with negative margins < 2 mm.



CCIS < 1 mm



CCIS au contact

Les paramètres à prendre en compte

La tumeur

Type histologiques
CICE?
Phénotype (RE, RP, HER2, Ki67...)
Marqueurs d'agressivité

La patiente

Age,
ATCD et comorbidité,
Souhaits...

NEGATIVE
« no ink on lesion »

MARGE

POSITIVE
« ink on lesion »

- Préciser la distance de la composante invasive et in situ la plus proche.
- Si marge proche, préciser la longueur linéaire et le nombre de marges proches

- Quelle marge ?
Dans quelle direction (bordure...)
- Foyer invasif ou in situ unique ou multiple ?
- Extension linéaire de la marge?

Si marge positive : comment reprendre ?

Première chirurgie = traitement conservateur classique

- Analyse de la première chirurgie
 - Résultat cosmétique
 - Poids de la résection 1 /volume du sein
 - Délai, clips?
 - Cicatrices...
- Évaluer l'importance de la MR et de la résection à réaliser/ volume du sein restant
- Eventuellement différer la reprise après la CT adjuvante si mvs pic à distance.

Si marge positive : comment reprendre ?

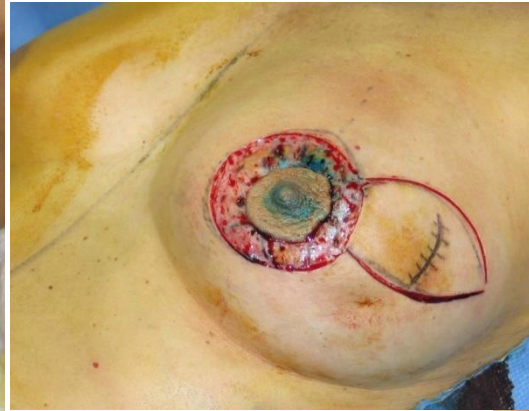
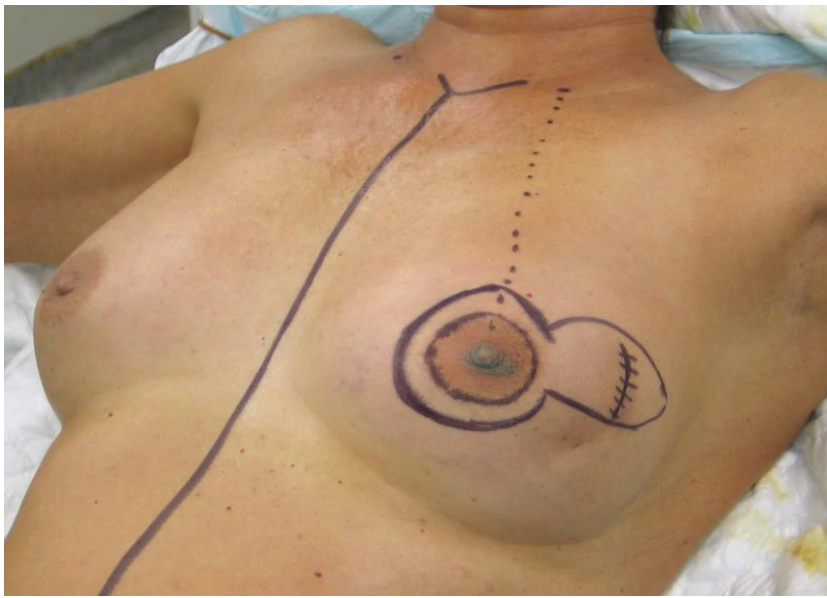
Première chirurgie = traitement conservateur classique

- Privilégier une reprise opératoire conservatrice : recoupe/OP
 - Pas de MR dans le sein dans 60 à 70% des cas
 - Même en cas de marge + à la reprise une 3^{ième} conservation avec marge saine est possible dans 70% des cas*
 - Limite : Multifocalité**

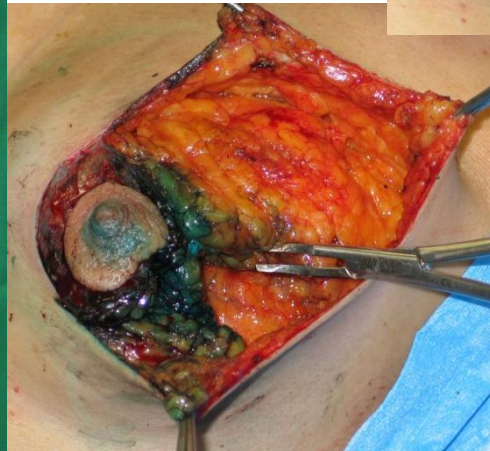
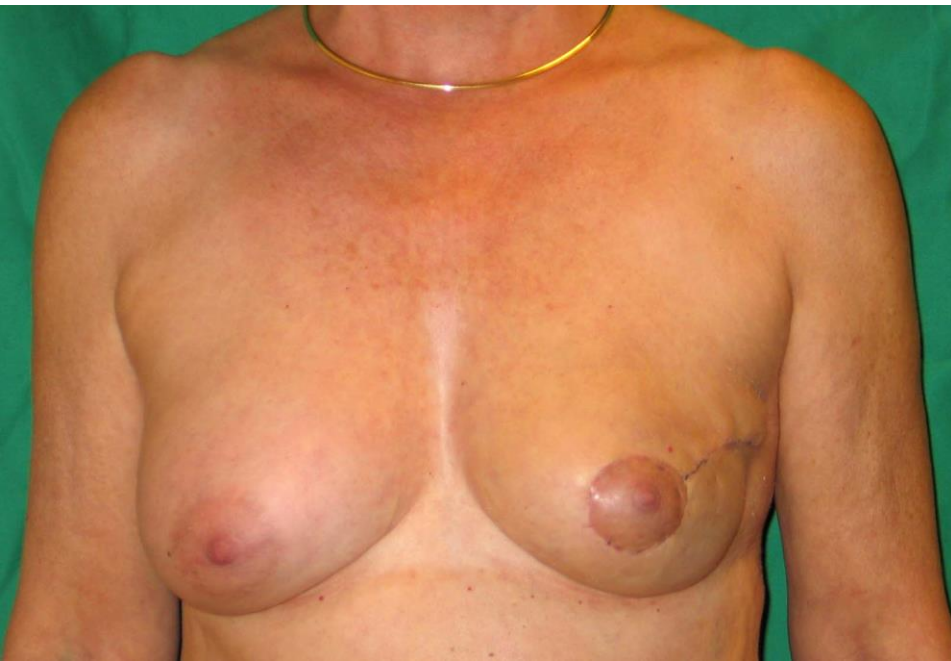
Coopey et al Ann Sur Oncol 2011

- Si risque élevé de marges + à la chirurgie: mastectomie/ MRI++

64 ans, microca QSE , CCIS HG R-
1^{ère} CC:3 berges+ adressée pour MRI



OP DM **141g**



Anapath: DCIS HG
résiduel
marges 5 mm GS-

Si marge positive : comment reprendre ?

Première chirurgie = oncoplastie

- si Marge + après résection élargie → taux élevé de reprise par mastectomie
 - Difficulté de repérer le lit opératoire après remodelage
 - Difficulté techniques (section de pédicules vasculaires, résultats cosmétiques...)
- Peut compromettre également la réalisation d'une MRI ou imposer la réalisation d'un lambeau musculo-cutané

Si marge positive : comment reprendre ?

Première chirurgie = oncoplastie

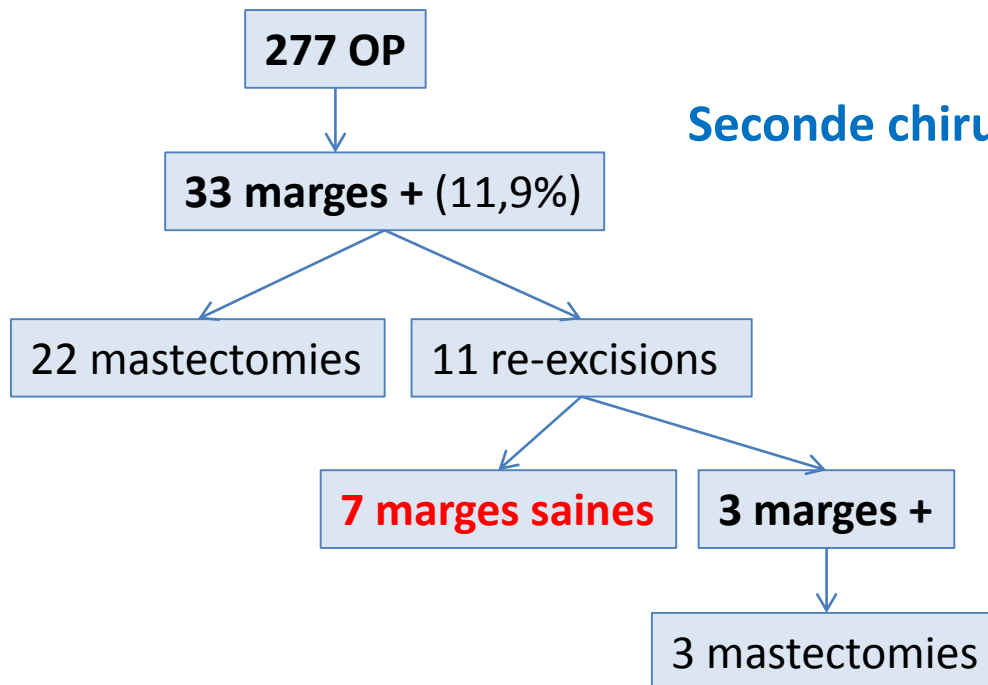
Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer

Krishna B. Clough, MD, Pedro F. Gouveia, MD, Djazia Benyahi, MD, Eleanore J. D. Massey, MD, Elisabeth Russ MD, Isabelle Sarfati, MD, and Claude Nos, MD



Ann Surg Oncol (2015) 22:4247–4253
DOI 10.1245/s10434-015-4514-3

Seconde chirurgie conservatrice parfois possible...



Si marge positive : comment reprendre ?

Première chirurgie = traitement CS ou oncoplastie

Si une mastectomie est retenue


- La plupart des informations sur l'indication d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie adjuvante ont été données par la première chirurgie (tumeur et exploration ganglionnaire)
- La maladie résiduelle potentielle concerne **le plus souvent la composante in situ**
- Evaluer les possibilités de MRI ++

Si marge positive : comment reprendre ?

- Si une mastectomie **et** indication de radiothérapie

MRI de clôture après un schéma inversé : chimiothérapie et RTT néo-adjuvante

A Prospective Study on Skin-Sparing Mastectomy for Immediate Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap After Neoadjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Invasive Breast Carcinoma

Cécile Zinzindohoué, MD¹ , Pierre Bertrand, MD¹, Aude Michel, PhD^{1,2}, Emilie Monrigal, MD¹,

Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study

E. Monrigal^a, J. Dauplat^a, P. Gimbergues^a, G. Le Bouedec^a, M. Peyronie^a, J.L. Achnard^b, P. Chollet^c, M.A. Mouret-Reynier^c, J.M. Nabholz^c, C. Pomel^{a,d,*}



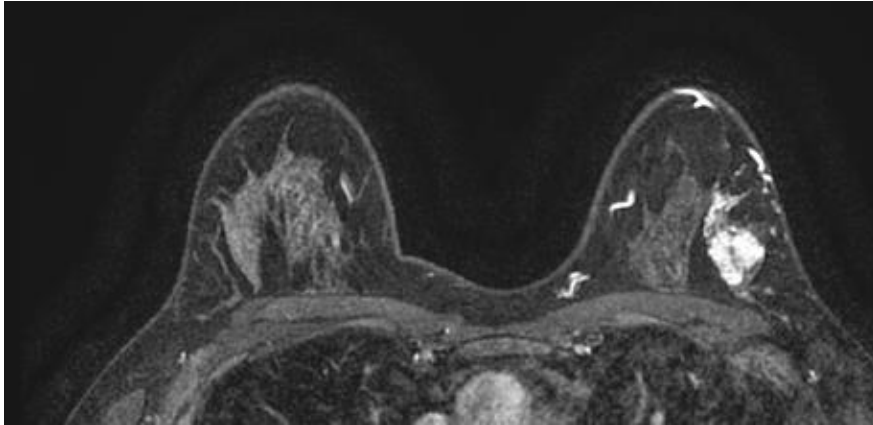
Ann Surg Oncol (2016) 23:2350–2356
DOI 10.1245/s10434-016-5146-y



EJSO 37 (2011) 864–870

36 ans
CCI T2N+ du QSE du sein gauche ELV+
RE 95% RP 80% HER2- (score 1 +)

Radiothérapie néoadjuvante



Après OP1

Chimiothérapie néoadjuvante



Chirurgie 1 avec OP (round block)

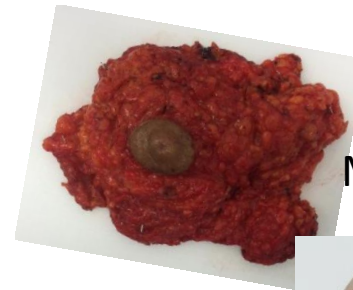
Anapath : pièce de **96g**

Absence de carcinome invasif résiduel

ELV +

CCIS résiduel sur 7 cm de grand axe

Berge < 1 mm sur la berge inférieure



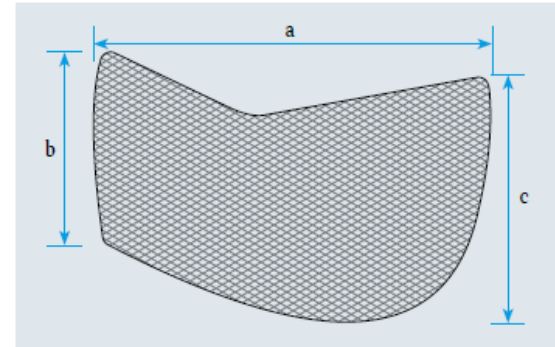
MRI LGD autologue de clôture



Si marge positive : comment reprendre ?

- Si une mastectomie **et** indication de radiothérapie

Avenir ? Prothèse ou bio prothèse compatible avec une irradiation postopératoire



Marges limites ou positives : conclusion

- ✓ Problème fréquent ++, taux de reprise = critère de qualité
- ✓ Prévention +++
- ✓ Reprendre les patientes à risque de MR suffisamment importante pour entraîner un sur-risque de RL
 - Marges envahies selon les recommandations ASTRO/SSO
 - Autres cas: décision au cas par cas après analyse multifactorielle
- ✓ La MR potentielle concerne le plus souvent la composante IC de la tumeur
- ✓ Ne pas retarder le TTT systémique → possible de différer la reprise après la CT adjuvante
- ✓ Privilégier un second traitement conservateur → place de l'OP à étudier...
- ✓ Si mastectomie retenue : évaluer les possibilités de RI