



# Peut-on ne pas reprendre des marges «insuffisantes » en cas de Carcinome canalaire infiltrant



Institut Cancérologie de l'Ouest CHIRURGIE

Dr. Isabelle Jaffré





36 ans 90B sans CI radiothérapie du sein T1N0 QSE

Mammo, Echo: Masse unique unilatérale 17MM

Tumo GS sein droit QSE

-CCI + CIS 10%, taille CCI15mm grade 3 RH- HER2-N0

-Marge la plus proche 2MM en inférieur

Réexcision?





# 80 ans 90 C sans CI de radiothérapie TONO

Mammo: écho: lésion unique de 20mm sein droit QSE

Tumo GS sein droit QSE repérage

-CCI + CIS 10%, taille CCI20mm grade 2 RE+ RP+ HER2- N0

-Marges non saines: berge atteinte en inférieur focalement CCI





60 ans 90 C sans CI de radiothérapie TONO

Mammo: écho: QSE: Masse 10 MM + Microcal 25MM; taille totale : 30MM

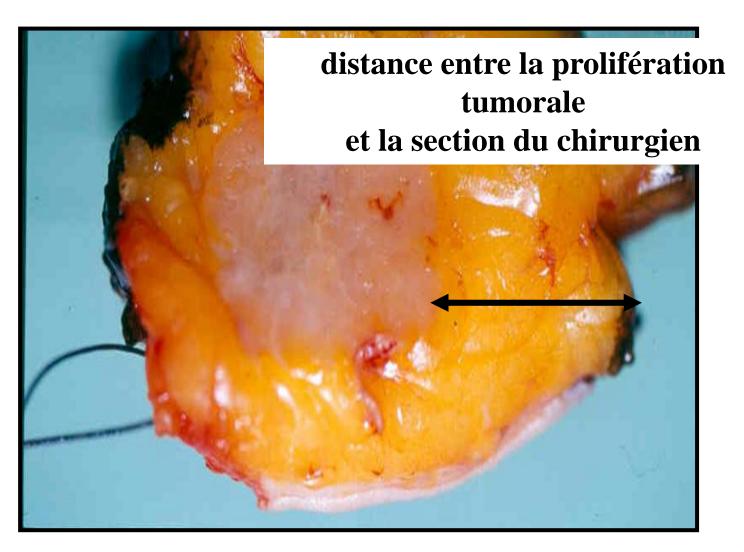
Tumo GS sein droit QSE repérage

-CCI + CIS 70%, taille CCI10mm, taille totale 30mm grade 1 RE+ RP+ HER2- N0

-Marge la plus proche en supérieur à 2mm, autres marges > 10mm



# **MARGE**





# **BERGE**





**Positive Margins** = invasive carcinoma or DCIS touching an inked tissue.

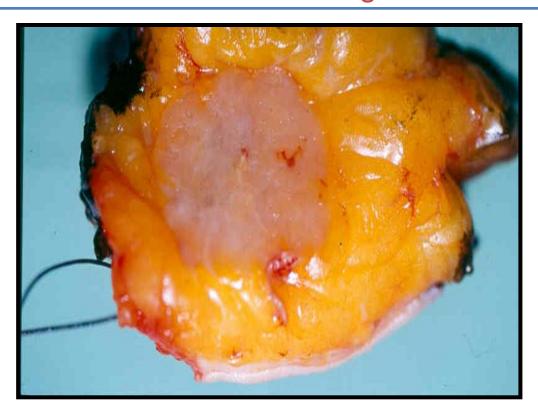


Berge ATTEINTE

> Berge POSITIVE



# **Negative Margins** = **NO** invasive carcinoma or DCIS touching an inked tissue.



Berge NON ATTEINTE

Berge NEGATIVE





## Quelles sont les recommandations?



#### 14th St.Gallen Breast Cancer Conference 2015

Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus

18-21 March 2015, Vienna/Austria (exceptional venue)

The Panel strongly endorsed recent findings that the minimal acceptable surgical margin was 'no ink on invasive tumour or DCIS'.

This conclusion applies regardless of tumour characteristics such as lobular histology, extensive intraductal component, young age, multifocality or multicentricity and unfavourable biological subtype





#### Quelles sont les recommandations?





#### **CONSENSUS GUIDELINES 2014**

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





# Quelles sont les recommandations?



#### **RPC ST PAUL DE VENCE 2013**

Une marge saine est une berge non atteinte





#### Réexcision

TTT conservateur avec marges d'exérèse non saines

- -20 à 30% des TTs conservateurs
- -Variabilité des indications
- -30 à 50% Indemnes de cancer

#### Conclusion

De nombreuses réexcisions sont indemnes de cancer /coût + stress + esthétique









### Le principe actuel de la Réexcision

Plus le volume ôté de sein augmente plus le risque de récidive diminue

ce raisonnement re démontre que la mastectomie diminue le risque de récidive locale

La vraie question est l'indication sélective de réexcision

#### Pose la question

de l'impact de la maladie résiduelle dans l'ensemble des facteurs de risque de récidive locale



#### Abandon définition millimétrique



#### -Méta analyse , Houssami et al-

- Méthode
  - -1979-2001
  - 33 études, 31 rétrospectives, 2 prospectives
  - 28162 patientes
  - 1506 Récidives locales homolatérales
  - Mediane Follow up 79,2 mois
  - Median Prevalence RL 5,3%
  - Impact de la DISTANCE d'une marge sur la Récidive Locale(RL)
  - Impact associé des TTS adjuvants sur le taux de RL





#### Abandon définition millimétrique

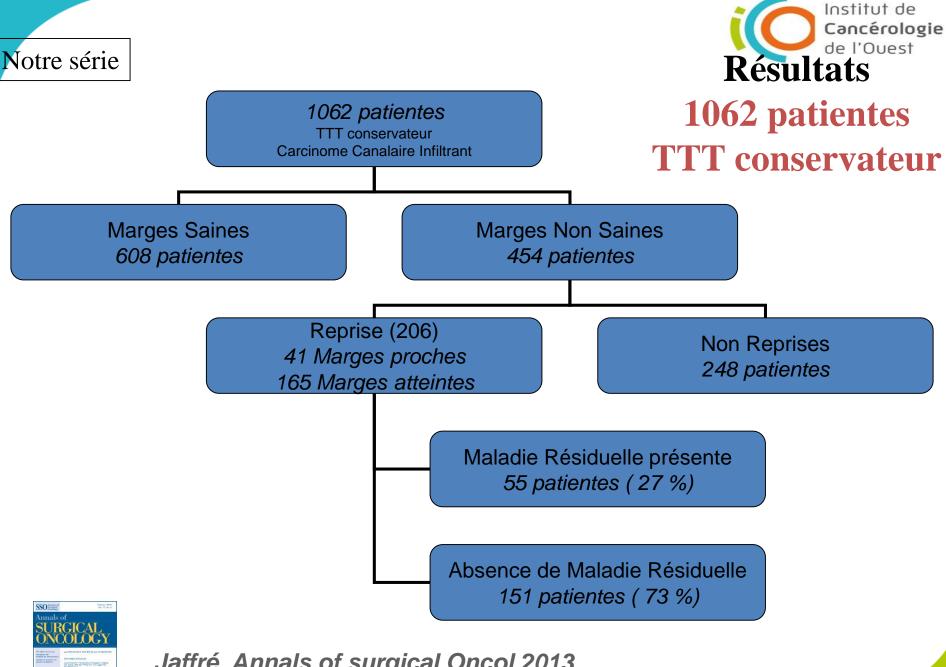


#### -Méta analyse , Houssami et al-

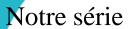
- Si marges atteintes: Odds ratio 2,42 (p<0,001) RL</li>
- Si marges proches:
  - Lorsque la distance de la marge augmente, Le taux de RL diminue
  - MAIS après ajustement des autres facteurs de RL, cet impact disparaît.

Adoption of wider margins for declaring negative margins is unlikely to have substantial additional benefit.





Jaffré, Annals of surgical Oncol 2013





#### Maladie Résiduelle chez les patientes reprises avec marges atteintes

		Marge Atteinte		Total	P
		Infiltrant	In Situ		
Maladie résiduelle	Non	78	39	117	
	Oui	21 (21%)	27 (41%)	48	
Total		99	66	165	0,006

Lorsque la berge est atteinte par du carcinome In Situ, on retrouve significativement plus souvent de la maladie résiduelle

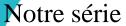




#### Maladie Résiduelle en fonction du nombre de marges atteintes

	Maladie résidue	elle	Total	P=
Nombre de marges atteintes	Oui	Non		
0	5	29	34	
1	21	63	84 (25%)	
2	7	21	28	
>2	19	31	50 ( <b>61%</b> )	
Inconnu	3	7	10	
Total	151	55	206	0,021

Plus il y a de berges atteintes, plus le taux de maladie résiduelle augmente





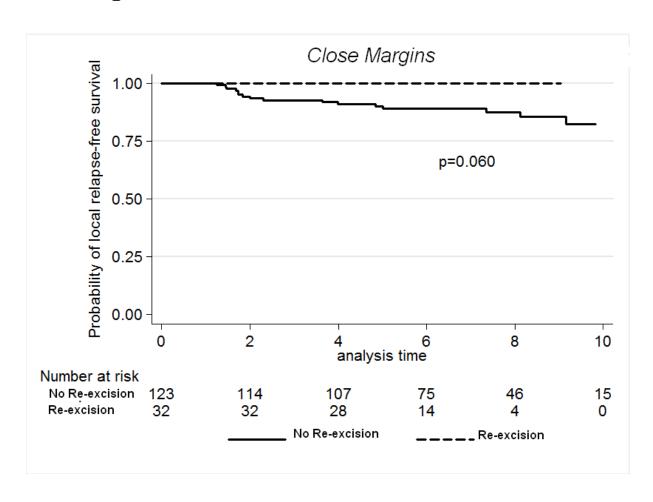
### Maladie Résiduelle en fonction de la composante in situ de la tumeur

	Maladie rés	siduelle	Total	P=
Composante In Situ	Oui	Non		
0%	2	23	25	
<30%	8	30	38 (21%)	
30-70%	24	72	96	
>70%	19	22	41 (86%)	
Inconnu	2	4	6	0,008
Total	55	151		206

Plus la composante In Situ de la tumeur est importante, plus le taux de maladie résiduelle augmente

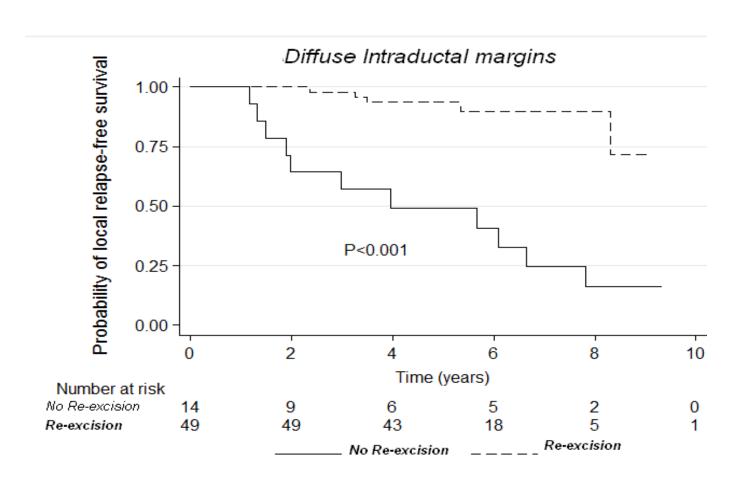


# Impact de la ré-excision sur le taux de RLH





# Impact de la ré-excision sur le taux de RLH





### Impact de la ré-excision sur le taux de RLH

Facteurs pronostiques indépendants de SSR en analyse multivariée:

- Age jeune p = 0.001
- Hormonothérapie p = 0.04
- Ré-excision d'une marge atteinte diffuse par du CIS p < 0.001

La ré-excision d'une marge **proche** ou **atteinte focalement** : pas d'impact sur la SSR: p=0.878



#### Abandon définition millimétrique

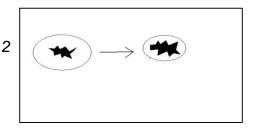


# - Quelle reproductiblité définition histologique marge -

#### LIMITES DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

Impossibilité d'examiner le tissu dans son entier 1

Rétraction des tissus Phénomène du « pancake » 2



#### **MULTIFOCALITE DES TUMEURS MAMMAIRES** 3

Etudes sur pièces de mastectomie pour lésion unifocale:

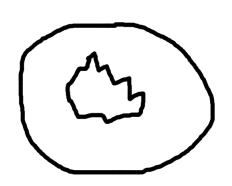
60% des cas lésions résiduelles, 40% des cas > 2cm de la lésion initiale

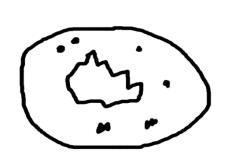


# Le statut des marges non représentatif du sein restant MULTIFOCALITE DES TUMEURS MAMMAIRES 1

Etudes sur pièces de mastectomie pour lésion unifocale:

60% des cas lésions résiduelles, 40% des cas > 2cm de la lésion initiale





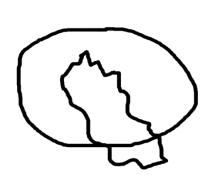


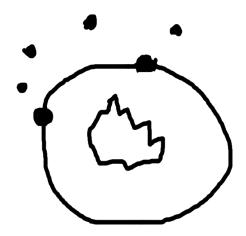
Marge non atteinte: proche ou saine MAIS 3 situations très différentes

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Holland,R et al, Cancer 1985; Zavagno et al, Cancer, 2008



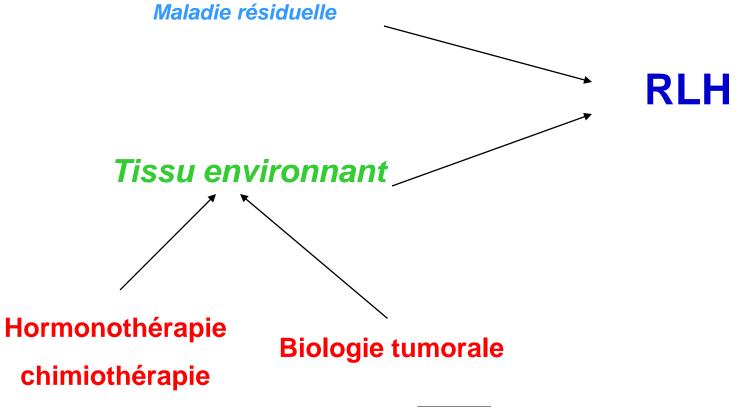
# Le statut des marges non représentatif du sein restant





Marge atteinte: diffuse ou focale MAIS 2 situations très différentes









# Hormonothérapie chimiothérapie





Taux de RL a chuté: NSABP B 06: 14,3% à 20 ans / NSABP 3, 5%-6,5% à 10 ans

#### NSABP B 14:

- -N0 RE+, randomisation tamoxifene/ placebo
- RL à 10 ansPlacebo 14,7%
- RL à 10 ans Tamoxifene 4,3%

#### NSABP B 13:

- -N0 RH- randomisation MTX + FU / 0
- RL 10 ans Groupe 0 12,3%
- RL 10 ans MTX+FU 2,6%



Morrow, NEJM 2012



#### **Biologie tumorale**





#### **NSABP B14 B20:**

- -RE+ N0
- -895 patientes score oncotypeDX : risque récidive distance
- -355 placebo
- -424 chimio + TAM
- => Score oncotype DX facteur indépendant de RL en analyse multivariée





#### **Biologie tumorale**





Méta analyse<sup>1</sup>
7174 patientes
TTT conservateur

RR Récidive Locale Non triple negative/ triple negative: 0,49

(95% CI 0,33 0,73; P= 0,0005)

Doit on exiger des marges + grandes pour Triple negative? NON

Etude rétrospective 1999-2009 535 patientes Triple negative Impact d'une marge > 2mm / <

Impact d'une marge > 2mm / < 2mm sur Récidive Locale

Pas de différence significative (4,7% vs 3,7%)

<sup>1</sup>Lowery et al, breast Cancer Research TT,2012 2 Pilewskieet al, Ann of Surg Oncol,2013









Table 1. Summary of Clinical Practice Guideline Recommendations

Clinical Question	Recommendation	Level of Evidence
What is the absolute increase in risk of IBTR with a positive margin? Can the use of radiation boost, systemic therapy, or favorable tumor biology mitigate this increased risk?	Positive margins, defined as ink on invasive cancer or DCIS, are associated with ≥ two-fold increase in IBTR; this increased risk in IBTR is not nullified by: delivery of a boost, delivery of systemic therapy (endocrine therapy, chemotherapy, biologic therapy), or favorable biology	Meta-analysis and secondary data from prospective trials and retrospective studies
Do margin widths wider than no ink on tumor cells reduce the risk of IBTR?	Negative margins (no ink on tumor) optimize IBTR; wider margin widths do not significantly lower this risk; the routine practice to obtain wider negative margin widths than ink on tumor is not indicated	Meta-analysis and retrospective studies
What are the effects of endocrine or biologically targeted therapy or systemic chemotherapy on IBTR? Should a patient who is not receiving any systemic treatment have wider margin widths?	Rates of IBTR are reduced with the use of systemic therapy; in the uncommon circumstance of a patient not receiving adjuvant systemic therapy, there is no evidence suggesting that margins wider than no ink on tumor are needed	Multiple randomized trials and meta- analysis
Should unfavorable biologic subtypes (such as triple-negative breast cancers) require wider margins (than no ink on tumor)?	Margins wider than no ink on tumor are not indicated based on biologic subtype	Multiple retrospective studies



Moran, JCO, 2014, SSO ASTRO GUIDELINES









Is the presence of LCIS at the margin an indication for re-excision? Do invasive lobular carcinomas require a wider margin (than no ink on tumor)? What is the significance of pleomorphic LCIS at the margin?

Wider negative margins than no ink on tumor are not indicated for invasive lobular cancer; classic LCIS at the margin is not an indication for re-excision; the significance of pleomorphic LCIS at the margin is uncertain Retrospective studies

Should increased margin widths (wider than no ink on turner) be considered for young patients (age < 40 years)?

Young age (≤ 40 years) is associated with both increased IBTR after BCT as well as increased local relapse on the chest wall after mastectomy and is also more frequently associated with adverse biologic and pathologic features; there is no evidence that increased margin width nullifies the increased risk of IBTR in young patients Secondary data from prospective randomized trials and retrospective studies

What is the significance of an EIC in the tumor specimen, and how does this pertain to margin width? EIC identifies patients who may have a large residual DCIS burden after lumpectomy; there is no evidence of an association between increased risk of IBTR when margins are negative Retrospective studies



Moran, JCO, 2014, SSO ASTRO GUIDELINES





36 ans 90B sans CI radiothérapie du sein T1N0 QSE

Mammo, Echo: Masse unique unilatérale 17MM

Tumo GS sein droit QSE

-CCI + CIS 10%, taille CCI15mm grade 3 RH- HER2-N0

-Marge la plus proche 2MM en inférieur

PAS de REEXCISION





# 80 ans 90 C sans CI de radiothérapie TONO

Mammo: écho: lésion unique de 20mm sein droit QSE

Tumo GS sein droit QSE repérage

-CCI + CIS 10%, taille CCI20mm grade 2 RE+ RP+ HER2- N0

-Marges non saines: berge atteinte en inférieur focalement CCI





60 ans 90 C sans CI de radiothérapie TONO

Mammo: écho: QSE: Masse 10 MM + Microcal 25MM; taille totale : 30MM

Tumo GS sein droit QSE repérage

-CCI + CIS 50%, taille CCI10mm, taille totale 40mm grade 1 RE+ RP+ HER2- N0

-Marge la plus proche en supérieur à 2mm, autres marges > 10mm

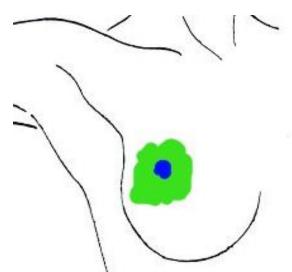


# Le statut des marges n'est pas représentatif du tissu environnant

### Microenvironnement tumoral et biologie tumorale

« Cancerization field » : concept de Slaughter

Altérations moléculaires dans un tissu histologiquement normal

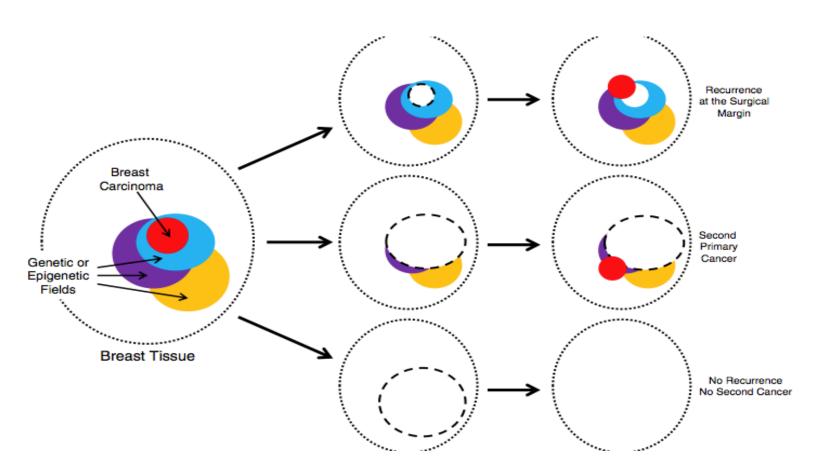


Heaphy et al, Breast Cancer Research Treatment, 2009

Discussion

# Le statut des marges n'est pas représentatif du tissu environnant

# Microenvironnement tumoral et biologie tumorale



Rivenbark, experimental and molecular pathology, 2012

Institut de Cancérologie de l'Ouest

# Diagnostic moléculaire sur marges restantes

Risque cancer

Post-opératoire

Maladie résiduelle

+++ RL

Reexcision

Champ cancérisation

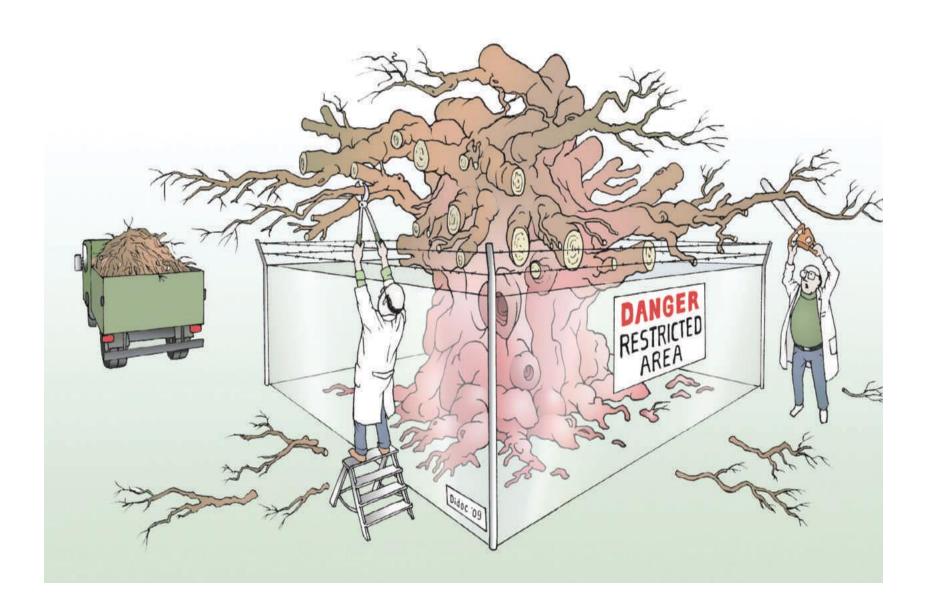
++ SFT

Surveillance accrue, biopsies

Pas d'altérations génomiques

+ SPT

Surveillance standard





# **Conclusion**

- -Impact pondéré de la maladie résiduelle sur la récidive locale versus TT adjuvant et biologie tumorale
- -Abandon du choix d'une distance arbitraire en mm pour valider une chirurgie conservatrice
- -Berge atteinte ou non atteinte : « Ink on Tumor »
- -Standardisation description marges d'exérèse: focale, diffuse, nombre
- -Indication Réexcision à pondérer avec les autres FDR de RL

=>BIGGER IS NOT BETTER!