



Table ronde « Désescalade chirurgicale en endométriose et cancérologie »

Cancer du sein : le curage est-il encore nécessaire en cas de GS positif ?



Pr Charles COUTANT

*Département de Chirurgie Oncologique
Centre Georges-François Leclerc, Dijon*

16 Novembre 2017

Les récidives axillaires après GS neg sont rares malgré un taux de FN $\approx 10\%$

❖ **après CA : 1 - 3%** (Fisher 1984, Dewar 1987, Recht 1991, Louis Sylvestre 2004)

– Taux de FN du CA : 1,5 et 3% (Rosen 1983, Veronesi 1987)

❖ **après GS négatif : 0,3% - 1,2%** (Romham N, 2017)

– Méta analyse Cochrane 2017 : 7 essais randomisés : GS vs CA

| | |
|---|--|
| – NSABP B32 (Krag et al. Lancet oncol 2010) | – SNAC (Wetzig et al. Ann Surg Oncol 2014) |
| – Milan (Veronesi et al. NEJM 2003) | – Addenbrookes 2 (Purushotham et al. JCI 2005) |
| – Genoa (Canavese Ann Oncol 2009) | – ALMANAC (Mansel et al. JCO 2004) |
| – GIVOM Sentinella (Zavagno et al. Ann Surg 2008) | |

| – Récidives axillaires : | | Taux de FN |
|--------------------------|------------------------|------------|
| – NSABP B32 (10 ans) | GS : 0,7% vs CA : 0,4% | 9,7% |
| – Milan (10 ans) | GS : 1,2% vs CA : 0 | 8,8% |
| – Genoa (5,5 ans) | GS : 0 vs CA : 0,8% | 8,9% |
| – GIVOM (5 ans) | GS : 0,3% vs CA : 0 | 16,7% |

Le CA a un intérêt thérapeutique controversé

- en théorie, permet un contrôle loco-régional du cancer (diminution du risque de récurrence axillaire)
- rôle du CA sur la survie globale non démontré

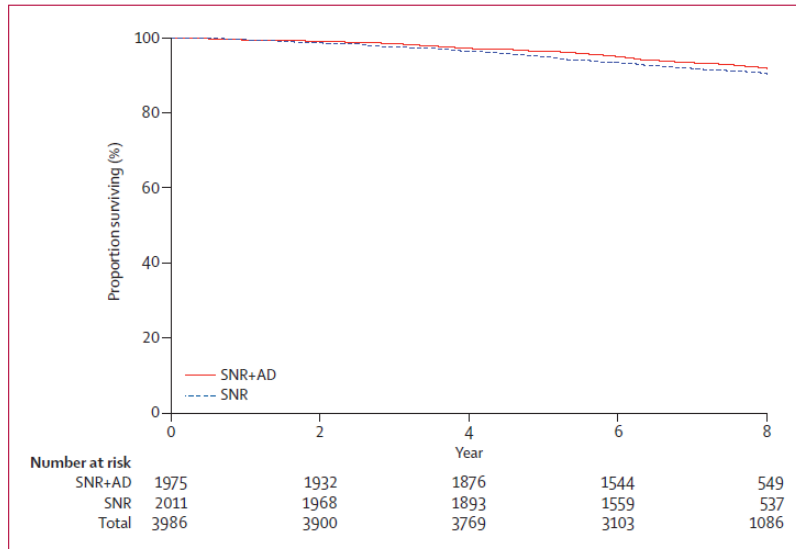


Figure 2: Overall survival for sentinel-node (SLN)-negative patients
Data as of Dec 31, 2009. For sentinel node resection (SNR) plus axillary dissection (AD), N=1975, 140 deaths. For SNR, N=2011, 169 deaths. Hazard ratio 1.20, 95% CI 0.96-1.50; p=0.12.

Krag et al, Lancet oncol 2010

— Méta analyse Cochrane 2017

- n=6352, Genoa, Milan, NSABP B32
- HR = 1,05 (IC95% : 0,89-1,25)

Romham et al, Cochrane 2017

→ le contrôle régional (axillaire) dépend surtout des traitements adjuvants : radiothérapie et traitements systémiques

Le taux de GNS envahis est élevé après GS

- pN0(i-) → 5-10% de GNS envahis
- pN0(i+) → 10-15% de GNS envahis
- pN1mic → 13-20% de GNS envahis
- pN1 → 40-50% de GNS envahis

Houvenaeghel et al. 2012

- Revue de la littérature : taux d'envahissement des GNS en fonction de la taille de la métastase dans le GS : *23 études, n = 3017*

| Taille de la métastase dans le GS | Cellules isolées | | Micrométastases | | Macrométastases | |
|-----------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|------------------|--------------------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Total % (extrêmes) | 65/426 | 15,3% (0-27%) | 104/602 | 17,4% (7-26%) | 1089/1989 | 54,8% (38-85%) |

Coutant et al. 2007

Les récidives axillaires après GS pos sont rares malgré un taux de GNS+ résiduel élevé

❖ après GS positif sans CA :

– GS macrométastatiques

→ ACOSOG Z0011 :

– **27,3% de GNS +**

– Récidives axillaire : **0,9%** (GS) vs 0,5% (CA) à 6,3 ans

1,5% (GS) vs 0,5% (CA) à 9,2 ans

– GS micrométastatiques

→ IBCSG 23-01 :

– **13% de GNS +**

– Récidives axillaire : **1%** (GS) vs 0,2% (CA) à 5 ans

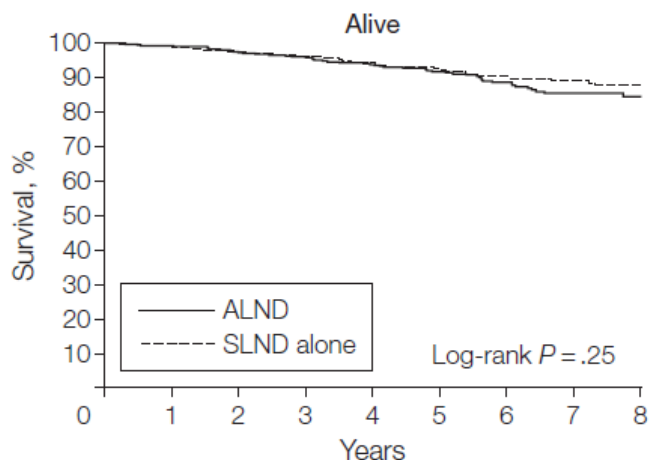
Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos

ACOSOG Z0011 – IBCSG 23-01

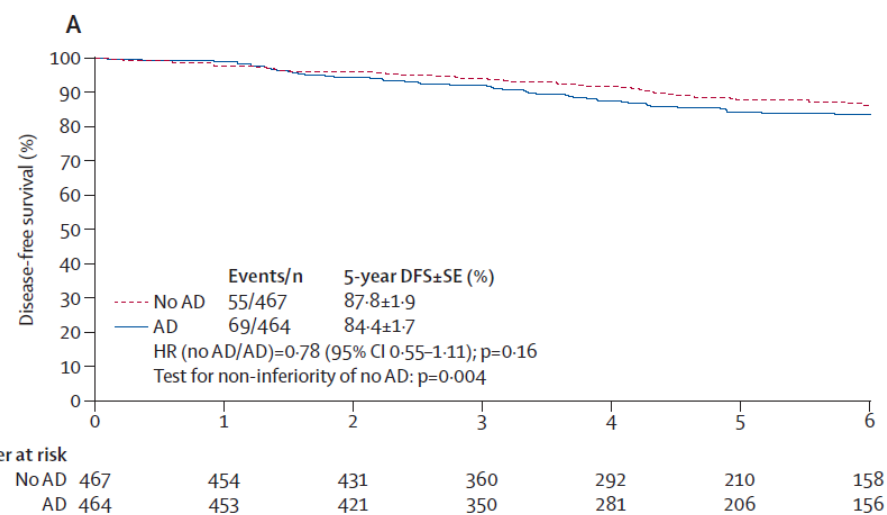
| | ACOSOG Z0011 | IBCSG 23-01 |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| | phase 3 randomisée 1999-2004 | phase 3 randomisée 2001-2010 |
| critère jugement (non infériorité) | survie globale | survie sans récidence |
| Inclusions | T1-2 N0 ≤ 2GS + en HES ttt conservateur + Rxttt | T1-2 N0 pN1 mic |
| Nb de patientes | 856 | 931 |
| CA / pas de CA | 420-436 | 464-467 |
| radiothérapie | toutes | 98% (CA) - 97% (pas CA) |
| chimiothérapie | 96% (CA) - 97% (pas CA) | 95% (CA) - 97% (pas CA) |
| hormonothérapie | | |
| suivi médian | 6,3 ans | 5 ans |
| Evènements | SG : 94 52 (CA) - 42 (pas de CA) | SSR : 124 69 (CA) - 55 (pas de CA) |

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos ACOSOG Z0011 – IBCSG 23-01

| | ACOSOG Z0011 | | | IBCSG 23-01 | | |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| | CA | pas de CA | p | CA | pas de CA | p |
| Récidives axillaires | 0,5% | 0,9% | NS | 0,2% | 1% | NS |
| Survie globale | 91,8% | 92,5% | 0,25 | 97,6% | 97,5% | 0,73 |
| Survie sans récidives | 82,2% | 83,9% | 0,14 | 84,4% | 87,8% | 0,16 |



| No. at risk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| ALND | 420 | 408 | 398 | 391 | 378 | 313 | 223 | 141 | 74 |
| SLND alone | 436 | 421 | 411 | 403 | 387 | 326 | 226 | 142 | 74 |



| Number at risk | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| No AD | 467 | 454 | 431 | 360 | 292 | 210 | 158 |
| AD | 464 | 453 | 421 | 350 | 281 | 206 | 156 |

- **SG** (suivi médian de 6,3 ans)
 - CA : 91,8% (95%IC : 89,1-94,5)
 - GS : 92,5% (95%IC : 90,0-95,1)

- **SSR** (suivi médian de 5 ans)
 - CA : 84,4% (95%IC : 80,7-88,1)
 - GS : 87,8% (95%IC : 84,4-91,2)

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos ACOSOG Z0011 – résultats à 10 ans (1)

❖ **taux de récidives axillaires & LR équivalents** entre CA vs GS seul

Comparison of 10-Year Regional Recurrence to Initial 5-Year Report

| | Nodal recurrence | |
|------|------------------|-----------|
| | By 5 yrs | By 10 yrs |
| ALND | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| SLND | 4 (0.9%) | 5 (1.5%) |

*% Kaplan-Meier estimate

Only one additional regional recurrence was seen after 5 years

Most LRR were seen in the first 5 years

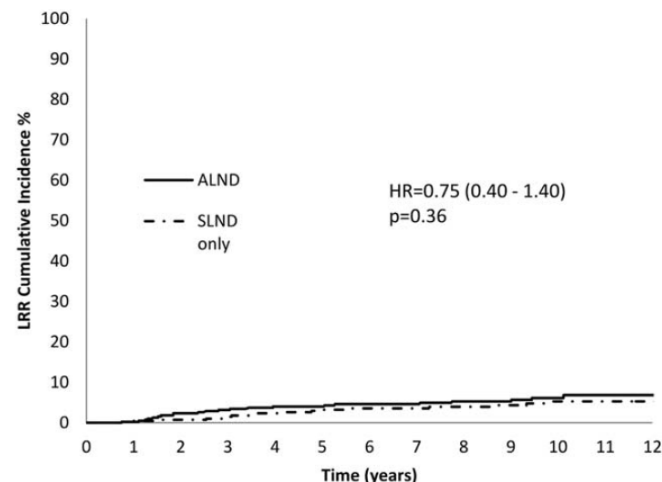


FIGURE 2. Cumulative incidence of locoregional recurrence by treatment arm.

- Récidives axillaires 0,5% (CA) vs 1,5% (GS)
- Récidives loco-régionales 6,2% (CA) vs 5,3% (GS)

- Facteurs prédictifs de récidives locorégionales (analyse multivariée) :
 - grade SBR élevé, RH neg, taille tumorale
 - mais pas macro vs micrométastase, ni CA vs GS seul

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos ACOSOG Z0011 – résultats à 10 ans (1)

❖ **OS et DFS (à 10 ans) équivalents** entre CA vs GS seul

| | | |
|----------------|--------------------------|--------|
| – 10-years DFS | 78,2% (CA) vs 80,2% (GS) | p=0,44 |
| – 10-years OS | 83,6% (CA) vs 86,3% (GS) | p=0,72 |

- Facteurs prédictifs de décès (analyse multivariée) :
 - Age, RH neg, taille tumorale, absence de ttt systémique adjuvant
 - mais pas CA vs GS seul

ACOSOG Z0011 - discussion méthodologique

❖ Nb d'évènements (n=94) << cible initiale (n=500)

→ Affaiblissement des données de survie globale

- Planification : 500 évènements – 1900 patientes

- 4 analyses intermédiaires

- Survie globale à 5 ans = 80%

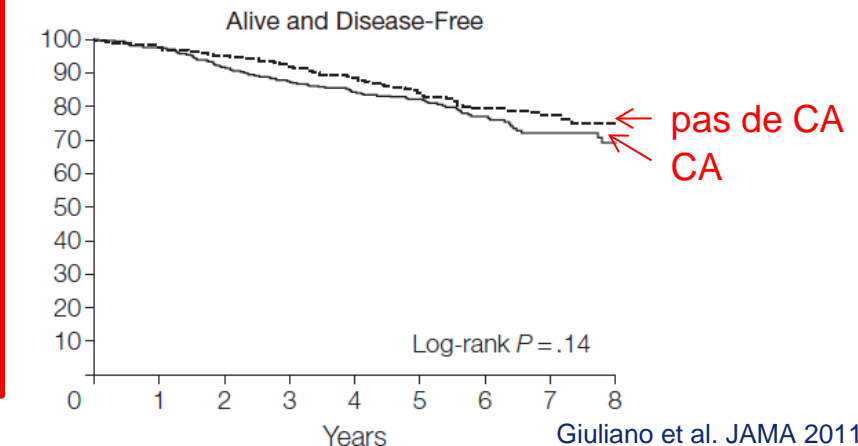
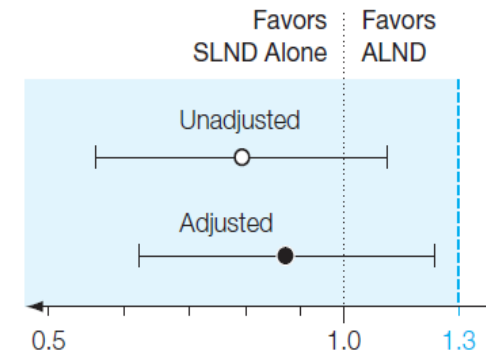
- Non infériorité ($\alpha=5\%$) : survie globale (GS) $\geq 75\%$ → HR $\leq 1,3$

- Publications : 94 évènements – 856 patientes

- analyse intermédiaire → analyse finale (≠ seuil)

❖ Cependant

- les données de récidives locales et régionales sont robustes
- concordant avec la littérature
- concordant avec IBCSG 2301
- résultats à 10 ans



ACOSOG Z0011 - discussion et critique

- ❖ **Radiothérapie ganglionnaire 3^{ème} champs « interdite »**
 - mais faite dans 19% des cas
 - aurait pu avantager le bras GS seul
 - mais pas de différence des champs « interdits » dans les 2 bras

Radiation Protocol Deviations

- **605 radiation case reports reviewed**
 - 11% no irradiation
- **228 detailed records**
 - Third field: 18.9%
 - Third field use equal between ALND and SLND

Increased local recurrence if no irradiation (P=0.004)

Decreased OS if no irradiation (p=0.03)

XRT not associated with nodal recurrence (P=0.80)

Third field not associated with OS (p=0.35)

ACOSOG Z0011 - discussion et critique

❖ Plus de micrométastases dans le groupe GS seul

- Oui (45% dans groupe GS seul vs 37% dans le groupe CA, $p=0,05$)
- Mais
 - le taux de micrométastases dans le groupe GS seul est sur évalué par une simple méconnaissance des macrométastases dans ce même groupe par absence de CA
 - dans le groupe CA : 10% de GNS macro en cas de GS micro

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos

Recommandations de l'ASCO 2016

❖ **Recommandations ASCO 2017** (Lyman et al. JCO 2017)

– **Traitement conservateur**

Recommendation 2.1. Clinicians should not recommend ALND for women with early-stage breast cancer who have one or two sentinel lymph node metastases and will receive breast-conserving surgery with conventionally fractionated whole-breast radiotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms. Evidence quality: high. Strength of recommendation: strong).

– **Mastectomie**

Recommendation 2.2. Clinicians may offer ALND for women with early-stage breast cancer with nodal metastases found in SNB specimens who will receive mastectomy (Type: evidence based; benefits outweigh harms. Evidence quality: low. Strength of recommendation: weak).

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos

Consensus de St Gallen 2011 et 2015

- ❖ **GS micrométastatiques et ITC : St Gallen 2011** (Gnant et al. 2011)
 - « The panel clearly rejected ALND for ITCs and SN metastasis between 0.2 and 2 mm in size (19% yes, 77% no) »
- ❖ **GS macrométastatique : St Gallen 2015** (Jackisch et al. 2015)
 - « **ALND is not required** if 1-2 macrometastatically infiltrated SN are detected at primary surgery, provided that ACOSOG Z0011 criteria are fulfilled : pT1-2, no extracapsular involvement, BCS, adequate systemic therapy, adjuvant postoperative tangential field radiation »
 - En cas de mastectomie :
 - « ALND should be performed in the case of macrometastatically involved SN.
 - **If patient receive postoperative adjuvant radiotherapy to the chest wall**, the alternative to ALND is radiotherapy in the axillary field »

Intérêt du CA complémentaire en cas de GS pos

Recommandations du NCCN 2016

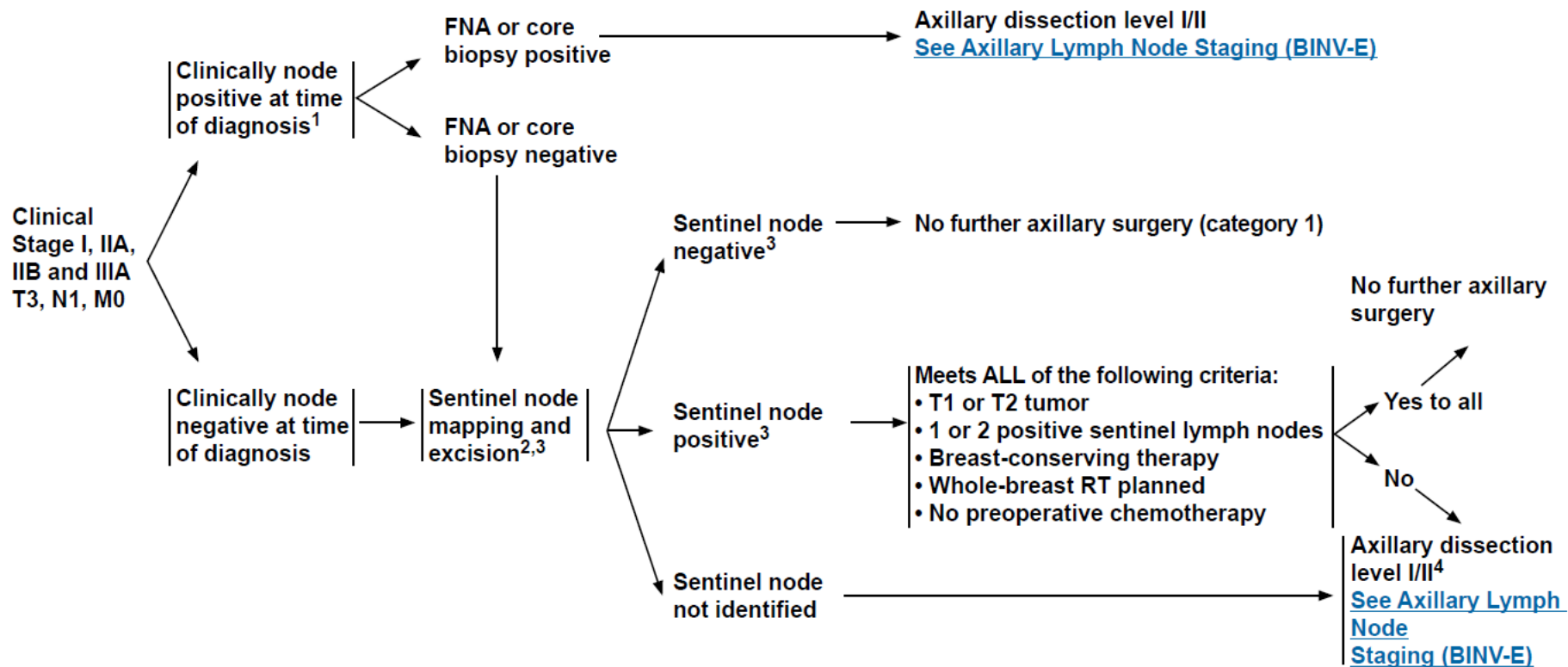


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Breast Cancer Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, IIB and IIIA T3, N1, M0



Conclusion : abstention du curage axillaire = désescalade irréversible

➤ **Respecter la population de l'ACOSOG Z0011**

- ≤ 2 GS macrométastatique, pas de rupture capsulaire
- traitement conservateur
- radiothérapie adjuvante
- traitement systémique adjuvant (hormono et/ou chimiothérapie)

➤ **Problématique des mastectomies**

- SERC
- St Gallen 2015 : « *If patient receive postoperative adjuvant radiotherapy to the chest wall, the alternative to ALND is radiotherapy in the axillary field* »

➤ **remise en cause de l'intérêt de l'examen extemporané du GS**

➤ **la problématique concerne plus les micrométastases que les macrométastases** (indication de radiothérapie sus claviculaire)

GS en situation néoadjuvante

patientes N+ → ycN0 : GS après CNA

| Etudes | Années d'inclusion | Stade TNM à l'inclusion | Nombres de patientes | Taux d'identification du GS | Taux de faux négatifs | | | | | |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------|
| | | | | | En fonction du nombre de GS prélevés | | | | p value | |
| | | | | | 1 seul GS | Au moins 2 GS | Au moins 3 GS | | | |
| ACOSOZ Z1071 | Boughey et al. | 2009-2011 | T0-4 N1-2 | 756 | 92,7% (90,5-94,6%) | 12,6%* (9,85-16,05%)** | 31,5% | 12,6% | 9,1% | 0,007 |
| SENTINA | Kuehn et al. | 2009-2012 | T0-4 N1-2 | bras C : 592 | 80,1% (76,6-83,2%) | 14,2% (9,9-19,4%) | 24,3 | 9,6% | 4,9% | 0,008 |
| FNAC | Boileau et al. | 2009-2012 | T0-3 N1-2 | 153 | 87,6% (82,2-93%) | 8,4% (2,4-14,4%) | 18,2% | 4,9% | - | 0,076 |
| Total | | | | | 87% (1240 sur 1426) | | 26% (38 sur 146) | 10,8% (57 sur 527) | 7,8% (25 sur 322) | |
| Métaanalyse (15 études) | Fu et al. | 1993-2013 | T0-3 N1-2 | 2471 | 89% (85-93%) | 14% (10-17%) | | | | |

* Taux de FN pour au moins 2 GS prélevés, **90% Bayesian credibility interval

- La réflexion doit dépendre du profil moléculaire de la tumeur
- Améliorer les performances diagnostiques axillaires post NA
 - évaluation axillaire post NA (imagerie +/- biopsie)
 - intérêt de l'imagerie métabolique ?