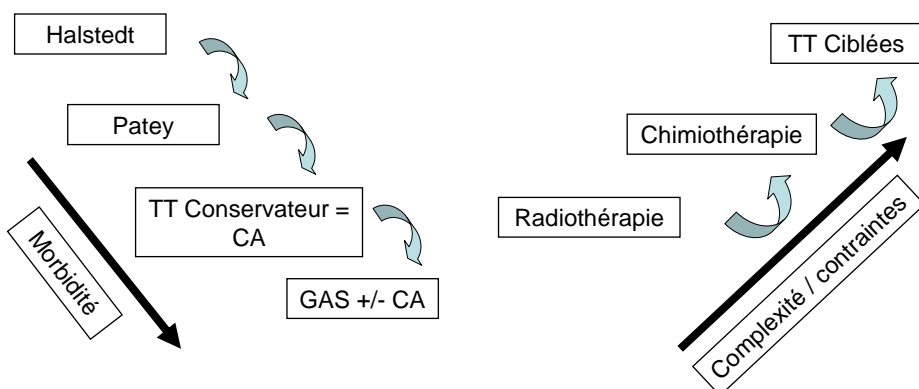


# Peut-on se passer de curage axillaire après GAS métastatique, le chirurgien doit-il résister à l'oncologue

*C Besnard, M Dercourt, P Amouroux, M Muller,  
S Guilbert, PF Dupré*  
CHRU Brest

Onco Bretagne 2012 ST Malo

## Désescalade chirurgicale et cancer du sein



## GAS : technique performante pour identifier les lésions pN+

% pN+		
	ALND	SLNB
NSABP B 32 : 5611 ♀	28.5%	25.6%
ALMANAC : 1031 ♀	23%	26%
Veronesi : 516 ♀	32.3%	35.5%

## Morbidité : GAS vs CA

	FU		N	Lymphoe. +	Lymphoe. +++	Sensibilité
B 32	36	GAS	2008	16.7%	7-9%	7.5%
		CA	1975	27.6%	13-14%	30.5%
ALMANAC	12	GAS	478	4%	1%	11%
		CA	476	11%	2%	31%
Veronesi	24	GAS	100	1%	0	1%
		CA	100	25%	12%	60%
SNAC	12	GAS	544	-	4.2%	-
		CA	544	-	6.9%	-

## Récidive locale après GAS -

		N	RL	SG
B-32 Recul 8 ans	ALND	197 5	8 (0.4%)	91.6%
	SLNB	201 1	14 (0.7%)	90.3%
Verone si Recul 10 ans	ALND	250	0	89.7%
	SLNB	257	2 (0.8%)	93.5%

## Chirurgie axillaire avant SABCS 2011

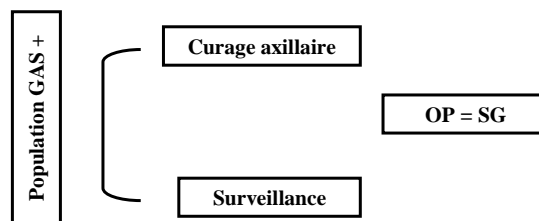
- Statut ganglionnaire axillaire :
  - Impact pronostique.
  - Intérêt Curatif ?
- Le Ganglion Axillaire Sentinelle.
- Le curage axillaire de complément :
  - Systématique si GAS +
  - Nomogrammes

## Pourquoi aussi peu de récurrences locales ?

- Faux négatif GAS  $\approx$  8%
- Définition ?
  - Coupes sériées
  - HE vs IHC
  - OSNA
- Les faisceaux tangentiels couvrent l'aisselle ?
- Les traitements adjuvants sont efficaces sur les adénopathies métastatiques ?

**Le CA doit-il être pratiqué après GAS + ???**

## Synopsis étude prospective



### Étude ACOSOG-Z0011

446 ptes GS + (atteinte "limitée" GS) sans CA complémentaire vs 445 ptes GS + suivi CA

### IBCSG 23-01

931♀ 467 GAS Micro méta+ seul vs 431GAS + CA

	ACOSOG-Z0011	IBCSG 23-01
N	891 (446 GS+/ 445 GS+ avec CA)	934 (464 GS+/ 467 GS+ avec CA)
Recul médian (an)	6,3	4,8
Critères inclusions	≤ 2 GS + (HES), BCT, Tt systémiques, N0	T<3cm et 1 GS+mic (2006) T<5cm ou multic. et > 1 GS+mic, N0
RT	100%	91%
Tt adjuvant	97%	95% (dont 30% CT)
RA	0,5% vs 0,9%	0,9% vs 0,2%
SSR	83,9% vs 82,2%	88,4 vs 87,3% (p=0,48)
SG	92,5% vs 91,8%	98% vs 97,6% (p=0,35)

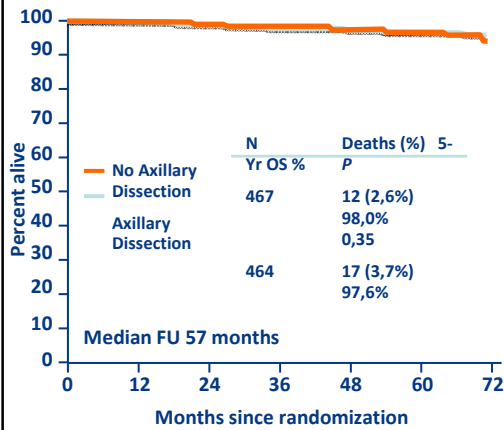
Galimberti *et al.*, SABCS 2011. Abstract S3-01

**Intérêt du CA complémentaire en cas de GS+ :  
Critères de sélection des patientes ne justifiant pas  
de CA complémentaire ACOSOG-Z0011**

- **CA compl. peut être évité dans les situations suivantes :**
  - T1-2 N0
  - Et traitement conservateur
  - Et atteinte « limitée » GS (≤ 2 GS en HES)
  - Et traitement adjuvant (CT ou HT)
- **CA doit être réalisé en cas de :**
  - mastectomie
  - ou RT partielle du sein
  - ou > 2 GS +

Giuliano *et al.*, SABCS 2011. Plénière

### IBCSG 23-01 CA vs abstention T1-2 pN+ (mic)



- Cette étude de non infériorité (IBCSG : 931 ptes à 4,8 ans) confirme les résultats d'ACOSOG-Z011 (813 ptes évaluables avec recul de 6,3 ans)
- L'abstention d'un CA complémentaire peut être raisonnablement proposée en cas de GSpN+(mic)
- Auteurs : « un changement des pratiques doit être envisagé en cas de GS micrométastatiques »

Galimberti et al., SABCS 2011. Abstract S3-01

### Exploration chirurgicale axillaire en 2011

#### GS (T1-2, opérable d'emblée, N0)

- GS -: pas de Tt chirurgical complémentaire
- 1-2 GS +: pas de CA compl. si RT sein et Tt systémique

#### CA pour GS + si:

- > 2 GS +
- Mastectomie
- Pas de Tt systémique

#### Pas d'exploration axillaire:

- CIC avec Tt conservateur
- Femme « âgée » (> 70 ans) T1N0 RH+

#### CA d'emblée sans GS:

- T3
- N1
- Sein inflammatoire
- Après CNA, tumeurs multiples

D'après Smith B, SABCS 2011 Lecture plénière 3

## Alors on saute le pas ??

- Oui mais !
  - Qui commence ?
  - Je ne suis pas radiothérapeute .
  - Je ne suis pas chirurgien .
  - Ces études n'ont pas atteint leurs objectifs de recrutement .
  - Il faudrait refaire l'étude.
  - Les nomogrammes sont une solution.
  - La population de l'ACOSOG est de « bon pronostic »

## Les nomogrammes

- OP : Identifier les patientes GNS métastatiques.
  - GNS + si GS + : 30 à 60%
  - 40 -70% de CA « inutile »
- Scores ;
  - Tenon : seuil = 3,5
  - MSKCC : seuil =10%
- Au delà de ces seuils le CA est réalisé
- Répondent-ils à la question :
  - Parmi les ♀ de l'ACOSOG GNS + sans CA
  - OP l'ACOSOG = SG

## Score de Tenon

- Taille histologique de la tumeur :
    - ≤ 10 mm : 0 point
    - 11-20 : 1,5 point
    - > 20 : 2 points
  - Macrométastase du GS :
    - Non : 0 point
    - Oui : 1 point
  - Ratio : Nb GS + / Nb GS prélevés :
    - <0,5 : 0 point
    - 0,5-1 : 1 point
    - = 1 : 2 points
- Score de 0 à 7
  - Score > 3,5 = CA
  - Score ≤ 3,5
- Barranger, Coutant *Breast Canc Res Treat* 2005  
•Barranger *Ann Surg Oncol* 2008

## Score MSKCC

- [www.mskcc.org/cancer-care/adult/breast/prediction-tools](http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/breast/prediction-tools)
  - pT : 0,1 à 9 cm
  - Type histologique :
    - Canalaire : I, II III
    - Lobulaire
  - Nb de GS métastatiques
  - Méthode de détection (coupes sériées, HES, IHC)
  - Nb de GS indemnes
  - Emboles
  - Multifocalité
  - Statut ER
- Courbe ROC
  - Seuil 10%
- Van Zee KJ *Ann Surg Oncol* 2003



## Impact SSR # Pepels

### •Mirror Study

- 486 ♀ pN (i+)(sn) ou pN1 (mic)(sn)
- Pas de traitement axillaire
- FU = 5 ans
- 4 scores de prédiction
- OP : SSR 5 ans

MIRROR 486 Patientes		
	RS	RR%
Tenon n = 438	< 3,5	2,3
n = 48	> 3,5	10
MSKCC n = 300	< 0,10	2,8
n = 166	> 0,10	3,4
Stanford n = 465	> 10%	3,5
n = 21	< 10%	0
Hollande n = 384	20 <	2,2
n = 102	20	6,3

### •Résultats :

- RL = 3% à 5 ans
- Score le plus performant = Tenon

Models Predicting Non-Sentinel Node Involvement in Breast Cancer Also Predict for Regional Recurrence If the Axilla Is Not Treated

## Populations comparables ? # Olsen et coll. Initiative **NHS**

	Z0011	BCU NHS	P-value
T1	70.6%	43.8%	<b>0.0002</b>
T2	29.4%	51.5%	<b>0.0002</b>
ER+/PR+	61.9%	81.3%	<b>0.002</b>
ER-/PR-	14.7%	4.7%	0.03
LVI+	25.9%	39.1%	0.38
LVI-	47.7%	54.7%	0.38
µméta	44.8%	37.5%	0.41
ALND +	<b>27.3%</b>	<b>25.8%</b>	0.65

- 14% de ♀ concordantes !
  - Discussion au cas par cas :
    - Age
    - TI
    - RE
    - Avis des Radiothérapeutes
- +++

## Conséquences d'ACOSOG-Z0011 en pratique courante

Impact de l'application de l'ACOSOG en tenant compte  
des critères d'éligibilité à l'omission d'un CA

Royaume-Uni : (Charmers *et al.*, P3-07-30) : 94 ptes GS+  
avec CA

- 73% auraient pu ne pas bénéficier d'un CA compl.

Lannin *et al* (P3-07-26) : 282 ptes > 1 GS +

- 31% éligibles à une abstention axillaire compl.

---

Malgré les résultats d'ACOSOG-Z0011, l'abstention du CA  
complémentaire ne s'applique pas à l'ensemble des patientes  
GS+

## Peut-on appliquer ces résultats au CHRU Brest ?

- 196 ♀ consécutives
- 43(21,9%) GS+
- 39 (19,8%) critères ACOSOG
- 2 évaluations :
  - Nomogrammes :
    - Score de Tenon
    - Score du MSKCC
  - Méthode « Olsen »

## Scores / CHRU Brest

<b>Tenon</b>	GNS +	GNS -	Total	<b>MSKC</b>	GNS +	GNS -	Total
S > 3,5	5	12	<b>17</b>	S > 10%	5	12	<b>17</b>
S ≤ 3,5	6	16	<b>22</b>	S ≤ 10%	5	19	<b>24</b>
Total	11	28	39	Total	10	31	41

- Se = 0,45
- Sp = 0,42
- VPP = 0,29
- VPN = 0,72

- Se = 0,5
- Sp = 0,63
- VPP = 0,2
- VPN = 0,71

## Comparaison ACOSOG Z 011 / CHRU

characteristics	Z0011		Our patients		p-value
age median	54 (25-90)		56 (38-82)		
T1	303/436	70,60%	27/39	69,23%	p = 1
T2	126/436	29,40%	012/39	30,76%	p = 0,854
Tumor size median	1,6 (0,0-5,0)		1,6 (0,5-4,3)		
ER+/PR+	270/436	68,90%	29/39	74,35%	p = 0,165
ER+/PR-	54/436	13,80%	006/39	15,38%	p = 0,613
ER-/PR+	004/436	1,00%	0/39	0,00%	p = 1
ER-/PR-	64/436	16,30%	004/39	10,25%	p = 0,633
LVI present	113/436	35,20%	14/39	35,89%	p = 0,188
LVI absent	208/436	64,80%	25/39	64,10%	p = 0,065
SBR I	81/436	25,60%	004/39	10,25%	p = 0,274
SBR II	148/436	46,80%	26/39	66,66%	p = 0,000009
SBR III	87/436	27,50%	009/39	23,07%	p = 0,677
infiltrating ductal (CCI)	356/436	84,00%	34/39	87,17%	p = 0,514
infiltrating lobular (CLI)	36/436	8,50%	002/39	5,12%	p = 0,757

# CC CHRU Brest / Chirurgie axillaire

- **Si statut –quo :**
  - 43 CA de Complément (100%).
  - 10 CA avec GNS + (23,2%)
  - Impact SG ?

- **Si Nomogrammes :**
  - **Tenon**
    - 17 CA de complément (43%)
    - 5 CA avec GNS + (29,4%)
  - **MSKCC**
    - 17 CA de complément (41%)
    - 5 CA avec GNS + (29,4%)
  - Impact SSR ?
  - Impact SG ?

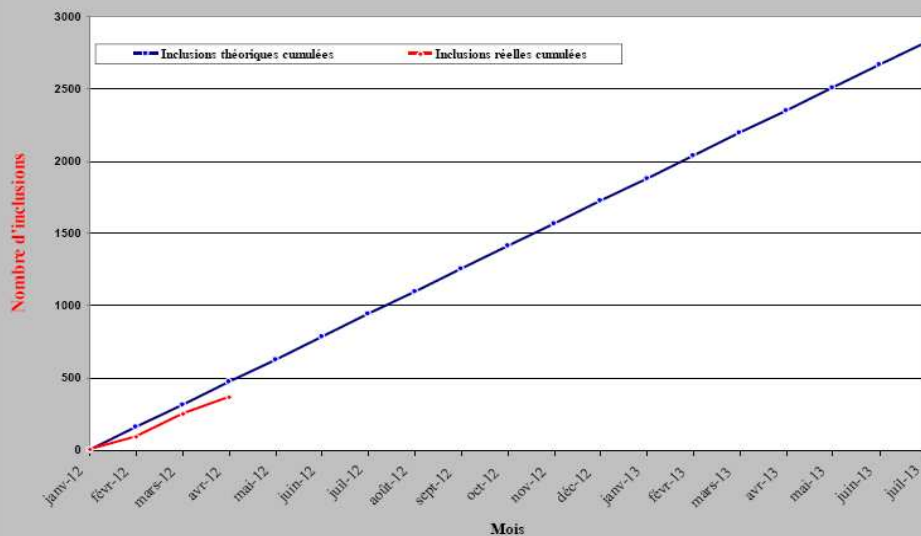
- **Si ACOSOG Z 011 :**
  - 0 CA de complément (0%)
  - GNS + = 11 / 43 (25%)
  - Impact sur SG ?

-26 curages axillaires  
(-6 GNS +)

-43 curages axillaires  
-10 GNS +

**NOTEGS ?**

Suivi des inclusions NOTEGS



1 Newsletter NOTEGS 10 Mai 2012

Nous avons lancé l'étude NOTEGS pour confirmer que les scores et modèles prédictifs pouvaient être utilisés en pratique pour toutes les équipes. Ils n'ont été validés jusque là que par des équipes réalisant des centaines de procédures par an.

Cependant, il existe une grande controverse à l'heure actuelle sur la nécessité de traitements complémentaires, qu'il s'agisse d'un curage, d'une chimiothérapie ou bien d'une radiothérapie des aires ganglionnaires en cas de GS positif (quel que soit le degré d'envahissement). Ne pas faire de curage expose au risque de traitement insuffisant car en l'absence de décision prise sur une combinaison de variables cliniques et biologiques (nomogramme ou score), toute patiente a un risque de métastases dans les ganglions sentinelles supérieur à 10% (le sous-groupe des patientes ayant des cellules isolées dans le ganglion sentinelle en l'absence de sélection additionnelle par une autre variable a un risque de ganglion non sentinelle métastatique de 14%, par exemple). Les résultats de l'ACOSOG Z 010 montrent que la valeur pronostique des micrométastases et des cellules isolées est limitée mais ce n'est pas le cas de l'étude NSABP B32, ni des études Européennes, ni de la méta-analyse publiée par de Boer dans le JNCI. L'étude ACOSOG Z011 dont l'objectif principal était de comparer l'issue des patientes ayant 1 ou 2 ganglion(s) sentinelle(s) métastatique(s) avec et sans curage complémentaire chez les patientes ayant un traitement conservateur rapportait des survies globales et sans récurrences similaires. Le suivi médian était de 6,3 ans. Les taux de récurrence ganglionnaire (axillaire, sus-claviculaire) étaient de 0,5% et 0,9%, respectivement. Devant l'absence de différences significatives, les auteurs ont conclu que le curage axillaire complémentaire ne procure aucun avantage de survie globale ou de survie sans récurrence chez les patientes qui ont 1 ou 2 ganglions sentinelles positifs traités par traitement conservateur. Cependant, cette étude a été close prématurément avec une difficulté d'inclusion manifeste. De plus la majorité des patientes recevaient de la chimiothérapie (*a priori* dès que la taille tumorale est supérieure à 1 cm). Nous administrons moins de chimiothérapie que les Nord-Américains mais plus de radiothérapie et les conclusions de cet essai ne sont pas forcément extrapolable en France. Un deuxième essai, l'étude IBCSG 23-01, retrouve des résultats similaires à l'ACOSOG Z011. Il s'agit d'une étude de non-infériorité ayant inclus 931 patientes ayant des tumeurs  $\leq 5$  cm, avec au moins 1 ganglion envahi par une micrométastase (définie comme  $\leq 2$  mm), et randomisées entre la réalisation d'un curage axillaire et l'abandon de curage. Les 2 groupes étaient comparables en termes de caractéristiques tumorales. Le suivi médian était de 57 mois (98 événements). Le taux de rechute axillaire était similaire (0,2 et 0,9 %). Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans rechute et de survie globale. Cependant, l'étude a été arrêtée prématurément tout comme l'ACOSOG Z011 pour défaut de recrutement. Aucune conclusion définitive ne peut être déduite. Cependant, l'abandon du curage systématique semble inéluctable tel le bénéfice du curage est faible par rapport à sa morbidité. Réaliser un nouvel essai en France semble difficile et peu d'équipes sont motivées pour le faire.

Lors de la diffusion initiale de la technique du ganglion sentinelle, il avait été recommandé par les autorités de santé de créer un registre. Il semble indispensable d'accompagner l'abandon du curage systématique en cas de GS métastatique. Le protocole NOTEGS est un protocole d'enregistrement. Il n'impose pas la réalisation du curage. Si la RCP a décidé qu'il n'était pas nécessaire de réaliser un curage, ce n'est pas l'inclusion dans NOTEGS qui doit imposer la réalisation du curage. L'objectif de NOTEGS est d'évaluer de manière prospective l'utilisation combinée du nomogramme du MSKCC et du score de Tenon pour sélectionner, en cas de GS métastatique, les patientes à faible risque d'envahissement des GNS et chez qui un CA pourrait être évité. Les effectifs ont été calculés pour valider statistiquement l'efficacité des prédicteurs. Les calculs n'ont pas prévu un arrêt des curages quand les patientes rentrent dans le cadre des essais rapportés cette année et pour qui il n'a pas été montré de bénéfice du curage. Cependant, il s'agit d'un essai d'enregistrement et nous pourrions monitorer puis décrire les cas dans lesquels un curage complémentaire n'a pas été réalisé.

L'arrêt du curage nécessite de prendre en compte les traitements adjuvants. En effet, il est très compliqué de prévoir quel va être l'impact de l'arrêt du curage sur les traitements adjuvants. Ne pas faire de curage mais une chimiothérapie ou une radiothérapie axillaire à la place ne peut être conçu comme un succès de prime abord. Cependant, nous assistons actuellement plutôt à une désescalade thérapeutique : moins de chimiothérapies adjuvantes, irradiation partielle du sein, ... On ne peut savoir aujourd'hui quelles vont être les conséquences immédiates (changements thérapeutiques) et à distance (récidives) de l'absence de curage en cas de GS positif. NOTEGS permettra d'enregistrer les conduites chez les patientes ayant un ganglion sentinelle métastatique. Dans le cadre de NOTEGS, nous avons demandé un amendement pour pouvoir enregistrer les thérapeutiques adjuvantes proposées. Le suivi à long terme sera probablement un autre objectif si la cohorte constituée est informative.

Nous avons là, l'occasion unique d'évaluer nos pratiques et nous protéger en cas de problème.

Merci pour votre motivation à tous.

MERCI

de vos suggestions