Het vroegtijdig gediagnosticeerd mammacarcinoom:

behandeling, pathologie, receptoren

PROF. DR VAN DEN BROECKE RUDY

COÖRDINATOR BORSTKLINIEK UZ GENT/ ST ELISABETH ZIEKENHUIS ZOTTEGEM

Behandeling

- De behandeling moet gebeuren in een erkende borstkliniek met een voldoende grote workload
- Alle patiënte moeten besproken worden op een MOC vergadering in aanwezigheid van borstchirurgen, radiologen, anatoompathologen, medisch-oncologen en radiotherapeuten-oncologen
- Het centrum moet beschikken over gespecialiseerde borstverpleegkundigen, onco-psychologen…
- Het centrum moet beschikken over plastische chirurgen met speciale bekwaamheid in de borstreconstructie
- Medische genetica moet beschikbaar zijn

Staging

- Beperkte bloedafname (belang CA 15.3 ?)
- Echografie lever
- Skeletscan
- RX thorax (ev CT letsels > T2, agressieve biologie, klinisch positieve axilla)
- Grondige evaluatie van de axillaire klierstatus: kliniek en beeldvorming met eventueel FNAC
- PET-CT niet aangewezen in de routine staging (minder sensitief in geval van laaggradige tumoren en lobulaire pathologie)
- MRI bij lobulaire tumoren, vermoeden multifocaliteit, genetische predispositie

Heelkundige behandeling: DCIS

- **Behandeling DCIS**
  - Tumorectomie al dan niet gevolgd door radiotherapie
  - Mammectomie al dan niet met onmiddellijke reconstructie

Tumorvrije marge 2 mm (itt invasief ca: no ink on tumor)

Heelkundige behandeling: invasief carcinoma

Esthetisch verantwoorde tumorrectomie (oncoplastische techniek) met schildwachtklier biopsie en/of axillaire uitruiming

cN0M0
↓
Schildwachtprocedure

cN+M0
↓
Axillaire uitruiming

<u>Borstsparende heelkunde is afhankelijk van</u>:

- Grootte/lokalisatie van de tumor
- Omvang van de borst
- Multifocaliteit
- Wens van de patiënte
- Vroegere radiotherapie

Heelkundige behandeling: invasief carcinoma

- In geval borstsparende heelkunde niet mogelijk is
  - Klassieke mammectomie
  - Huidsparende mammectomie
  - Plaatsen van een voorlopige prothese (om de huid te sparen)
  - Autologe reconstructie
  - Tepelsparende subcutane mammectomie

Nooit onmiddellijke reconstructie in geval van mastitis carcinomatosa

Evolutie in de benadering van de axilla: schildwachtklierprocedure

- Regionale lymfeklierstatus is een zeer belangrijke predictor voor prognose.
- Lymfoedeem is een ernstige complicatie van axillaire uitruiming (25%), zeker wanneer gevolgd door radiotherapie (40%).
- Sentinelklierbiopsie veroorzaakt minder morbiditeit, minder oedeem en laat toe de patiënte vroeger uit het ziekenhuis te ontslaan.
- Mits goede opleiding van de chirurg en gebruik van duale techniek (radiocolloïd en kleurstof) kan de sentinel in 97% van de gevallen gevonden worden met lage vals negatieve ratio.

Evolutie in de benadering van de axilla: schildwachtklierprocedure

- **Pathologisch onderzoek van de schildwachtklier:**

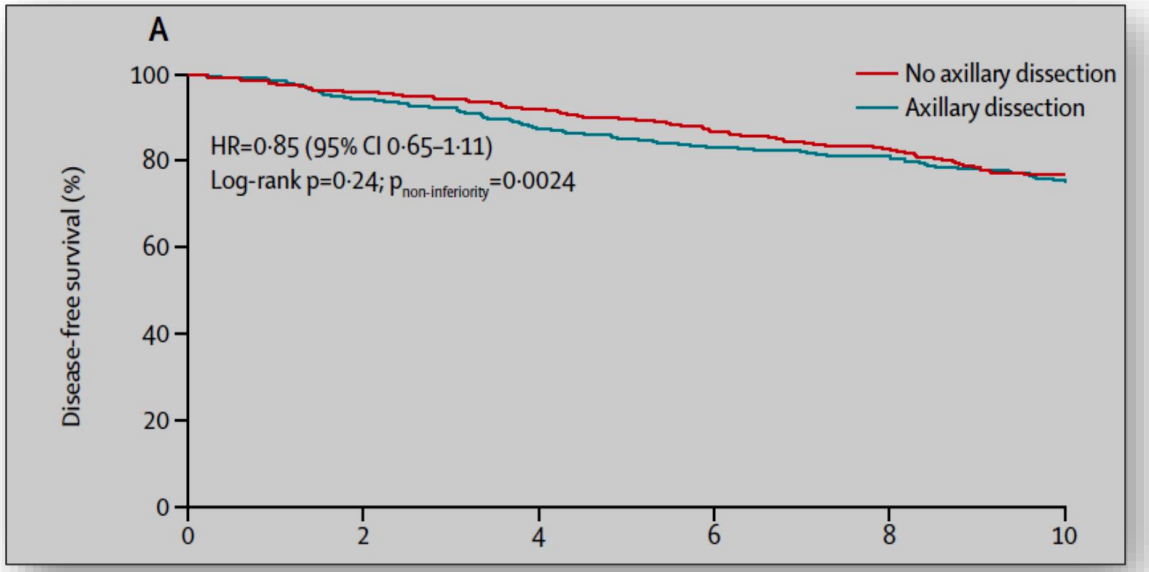
Aanwezigheid van micro-metastasen (< dan 2 mm) en/of geïsoleerde tumorcellen (< 0,2 mm) heeft geen invloed op de prognose van de patiënt; wordt beschouwd als N0

Verantwoordt geen axillaire uitruiming

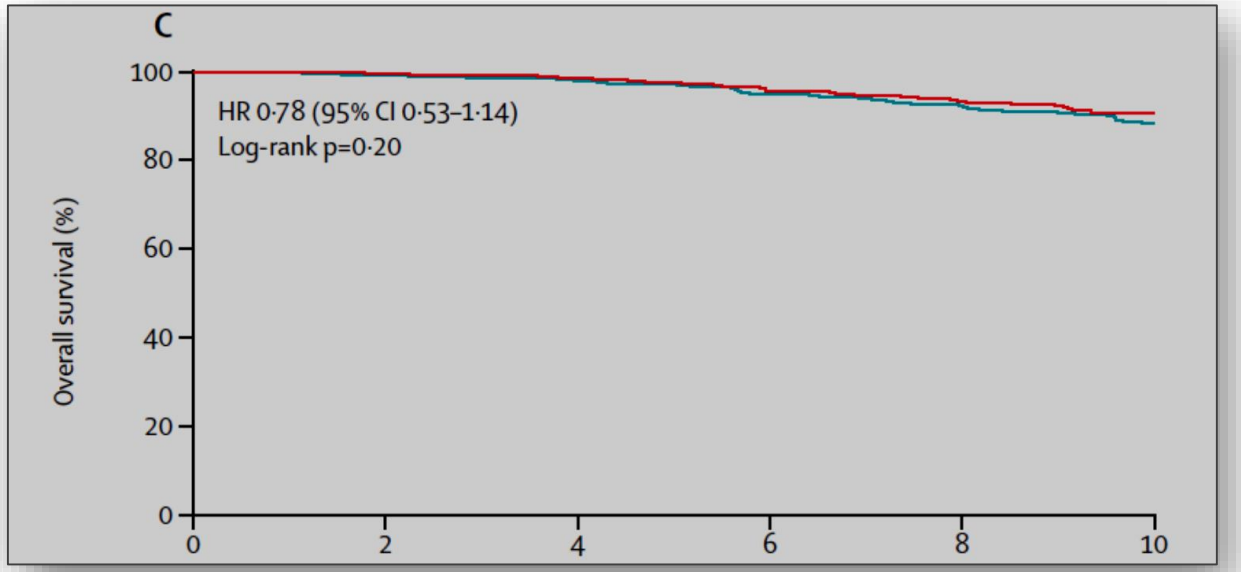
Adjuvant beleid wordt bepaald door tumor en patiënt gerelateerde factoren

Evolutie in de benadering van de axilla: schildwachtklierprocedure; aanwezigheid van micrometa/ geïsoleerde tumorcellen

Dissease Free Survival



Overall Survival

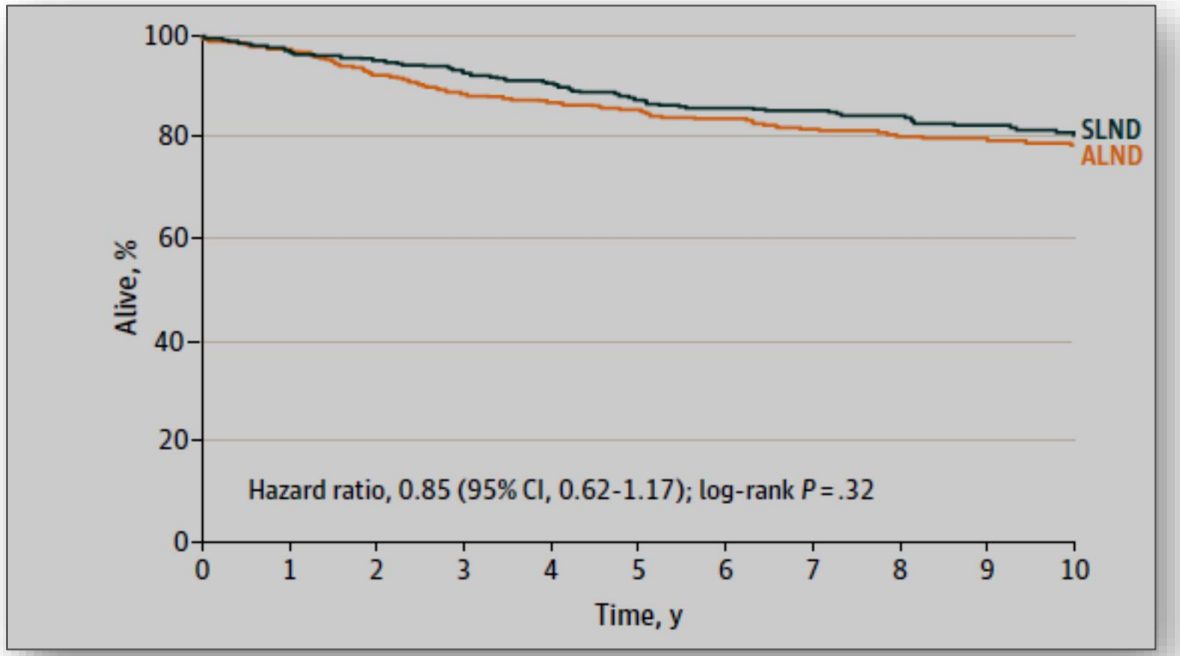


Galimberti V. Lancet Oncology 2018 (IBCSG 23-01): 10-year follow-up

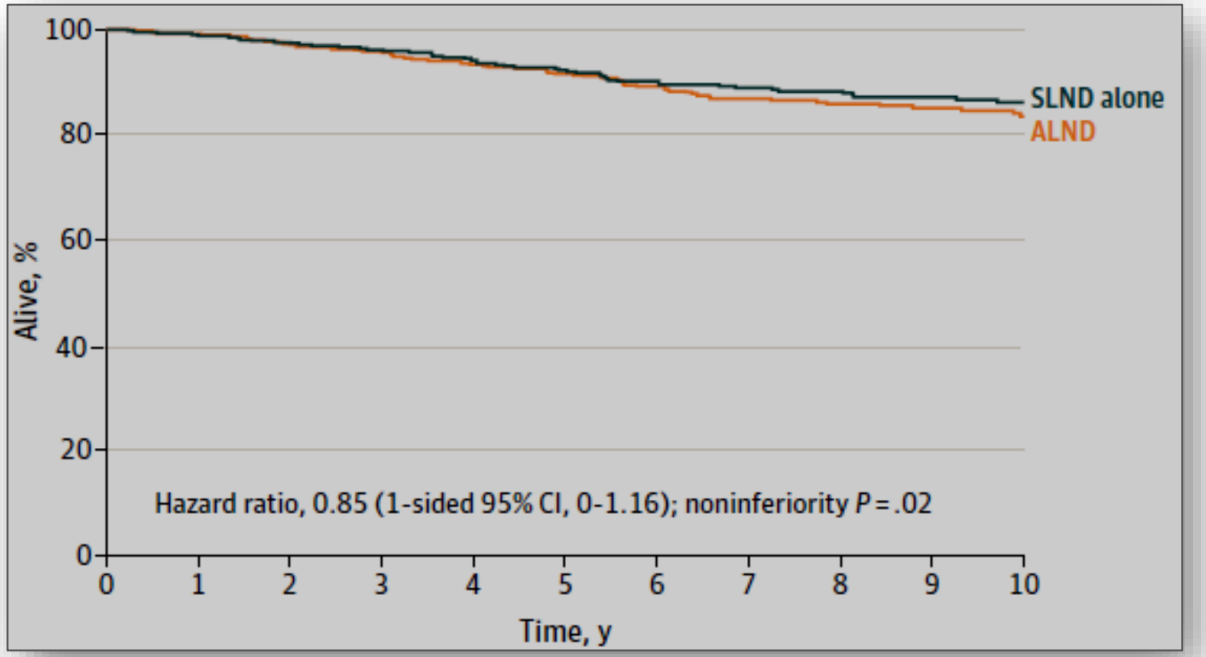
Evolutie in de benadering van de axilla: schildwachtklierprocedure bij klinisch negatieve axilla; schildwachtkier bevat een macrometastase

- ACOSOG- Z0011 trial (10 jaar follow-up) T1-T2 tumoren met klinisch negatieve axilla

Disease Free Survival



Overall survival



A. Giuliano JAMA Sept 2017 - ACOSOG Z0011 -

Evolutie in de benadering van de axilla: schildwachtklierprocedure bij klinisch negatieve axilla: schildwachtkier bevat een macrometastase

- Besluit ACOSOG-Z0011 studie:

" Among women with T1 or T2 invasive primary breast cancer, no palpable axillary adenopathy, and 1-2 sentinel lymph nodes containing metastases, 10 years survival for patiënts treated with sentinel node dissection alone was non-inferior to overal survival for those treated with axillary dissection"

- Axillaire radiotherapie is een goed alternatief voor axillaire uitruiming, ongeacht het type chirurgie
- Adjuvante therapie volgens noodzaak

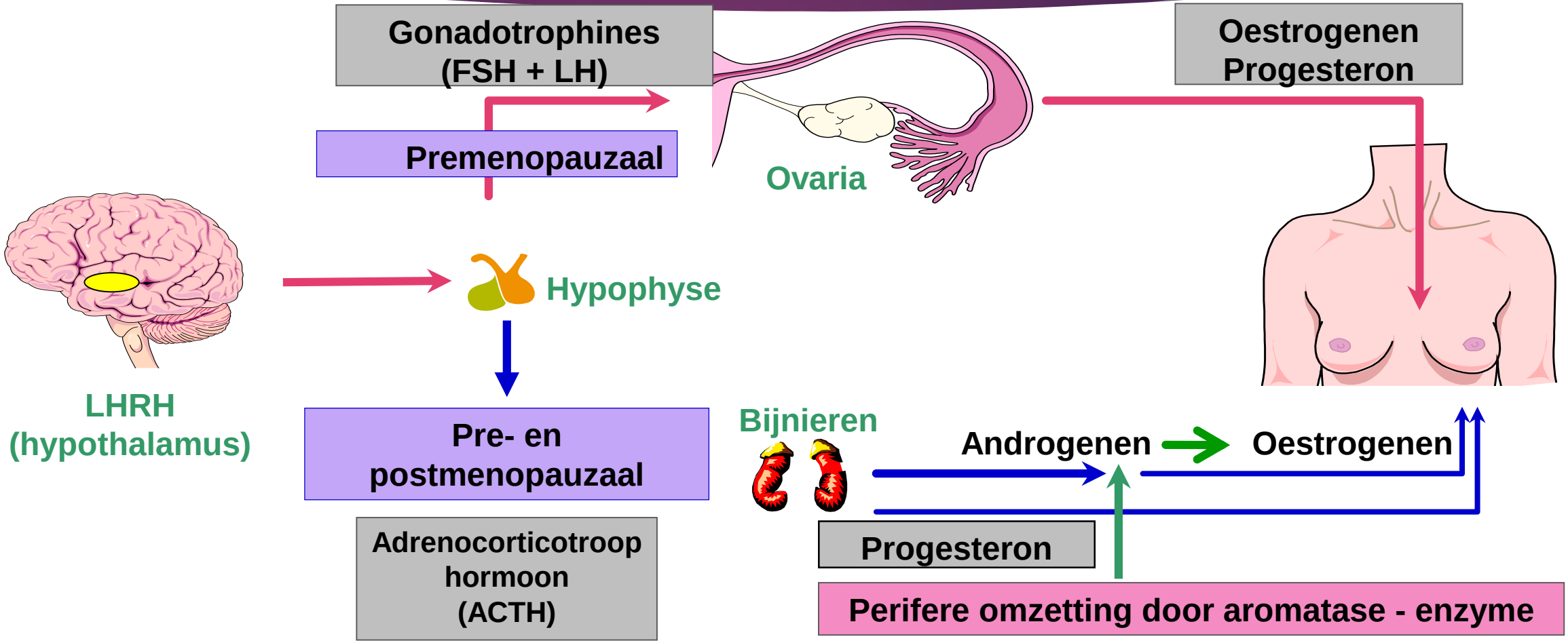
Anatomo-pathologie: noodzakelijke informatie

- Type tumor: ductaal (NOS), lobulair, andere met differentiatiegraad
- Diameter van de tumor: pT
- Gedetailleerd verslag van de verwijderde klieren
- Aan- of afwezigheid van lymfovasculaire invasie
- Aan- of afwezigheid van DCIS
- Beoordeling van de snijranden en de tumorvrije marge
- Receptoren ER en PR
- HER2/neu
- KI 67

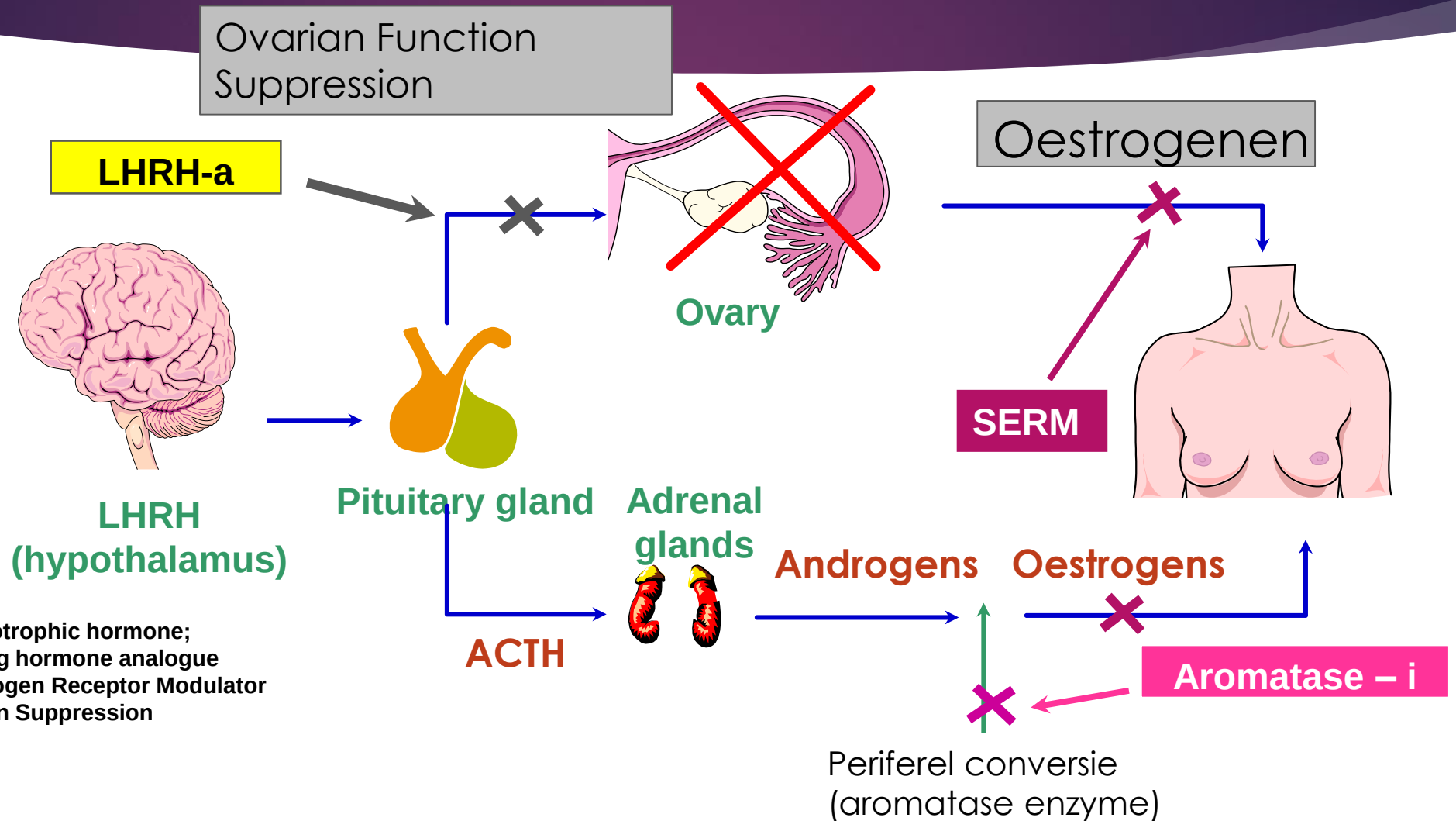
Classificatie van tumoren volgens APD gegevens

- **Luminal A:** sterk receptor positiviteit, HER2 negatief, lage KI 67, T1-T2, geringe klieraantasting, (gunstige moleculaire signatuur)
- **Luminal B:** lage receptor positiviteit, hoge KI 67, graad 3, T3, < 3 positieve klieren; extensieve lymfovasculaire invasie, (ongunstige moleculaire signatuur)
- **HER2+/ luminal B like**: ER en PR positief
- **HER2+ (non luminal)**: ER en PR negatief
- **Basal like (triple negatief):** ER en PR negatief, HER2 negatief

Hormonen met invloed op de borst



Hormonale behandelingen



ACTH = adrenocorticotrophic hormone;
LHRH-a = LH-releasing hormone analogue
SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator
OFS: Ovarian Function Suppression

St Gallen International Consensus Guidelines 2019

Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer

Annals of Oncology Aug 2019

Systemic therapy for ER+ and HER2- breast cancer

Stage		Ovarian Suppression	Type & Duration of Endocrine Therapy	Chemotherapy
Stage 1	T1ab	No OFS	AI or tam (5yrs)	No
	T1c	No OFS*	AI or tam (5yrs)	Individualized decision based on: T size, N status, histological subtype, LVI, grade, proliferation, quantitative hormone receptor expression, , and preferably, genomic signatures; and patient preferences
Stage 2	Node-negative	OFS and AI/tam for high risk (large T; warranting chemo, Age ≤ 35; high grade; adverse gene signature)	AI preferred as initial therapy; extended favored (especially after initial 5 yrs Tam)	
	Node-positive	OFS and AI/tam	Extended	
Stage 3		OFS and AI/ tam	Extended	Yes

Annals of Oncology Aug ahead 2019

Pre-menopauzaal hormoongevoelig

- **Laag risico:** **5 jaar tamoxifen**
- **Intermediate risico:** **5 jaar tamoxifen + OFS** (oophorectomie/LHRH-a)
- **Hoog risico:** **5 jaar Ai/ 5 jaar tamoxifen + 5 jaar OFS**

- **<u>Hoog risico:</u> CT+**
  - ≤ 40 jaar
  - Graad 3
  - ≥ 4 positieve klieren
  - T3 – T4
  - Gen expressie ongunstig

Ovarian suppression in adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer: SOFT – TEXT trial

update 8 years follow-up

Clinical Outcome	No. of Events	HR (95% CI)	Absolute Difference (%)
Disease-free survival			
T	208	—	
E-OS	143	0.65 (0.53 to 0.81)	7
T-OS	167	0.76 (0.62 to 0.93)	4.3
Distant recurrence			
T	115	—	
E-OS	87	0.73 (0.55 to 0.96)	2.8
T-OS	104	0.86 (0.66 to 1.13)	1.0
Overall survival			
T	88	—	
E-OS	76	0.85 (0.62 to 1.15)	0.6
T-OS	61	0.67 (0.48 to 0.92)	1.8

15 deaths

Pan K. Journal Clinical Oncology Feb 2019

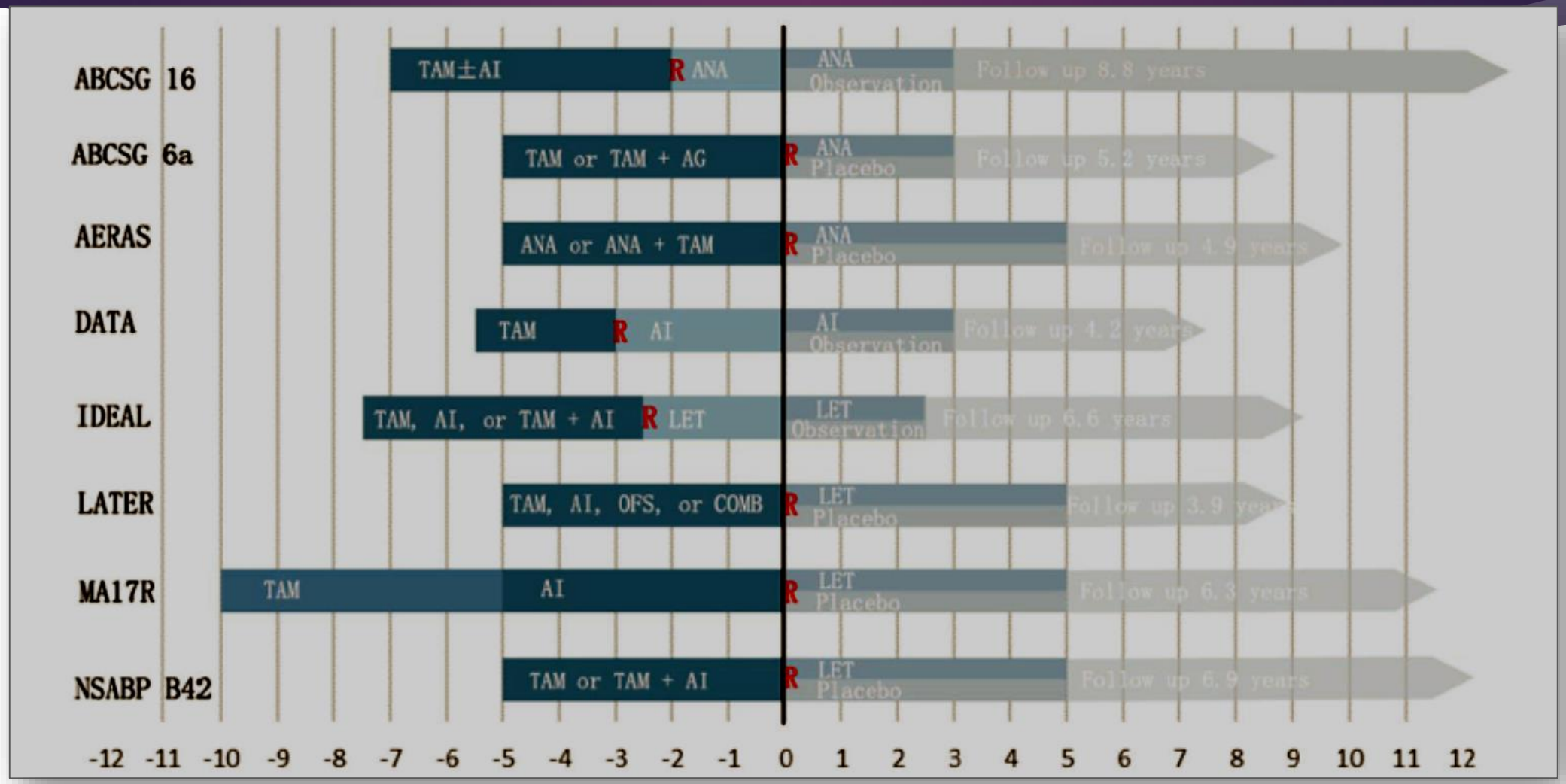
Post-menopauzaal hormoongevoelig

- **Laag risico:** **5 jaar tamoxifen**
- **Intermediate risico:** **5 tot 10 jaar tamoxifen/ 5 jaar Ai**
- **Hoog risico:** **5 tot 10 jaar Ai**

- **<u>Hoog risico:</u> CT+**
  - Graad 3
  - ≥ 4 positieve klieren
  - T3 – T4
  - Gene expressief ongunstig

Extended trials with aromatase-i

Qian X. Breast Cancer Research and Treatment Oct 2019



Extended Aromatase-i: Efficacy and toxicity literature-based meta-analysis

Qian X. Breast Cancer Research and Treatment Oct 2019

5 jaar versus 10 jaar aromatase-i

- **Non-breast cancer related deaths** **RR 1.16** (NS)
- **Local recurrence** **RR 0.82** (NS)
- **Distance recurrence** **RR 0.75** (SS)
- **Contralateral breast cancer** **RR 0.53** (SS)*

** Secundary prevention rather than the actual adjuvant therapy*

Extended Aromatase-i: Efficacy and toxicity literature-based meta-analysis

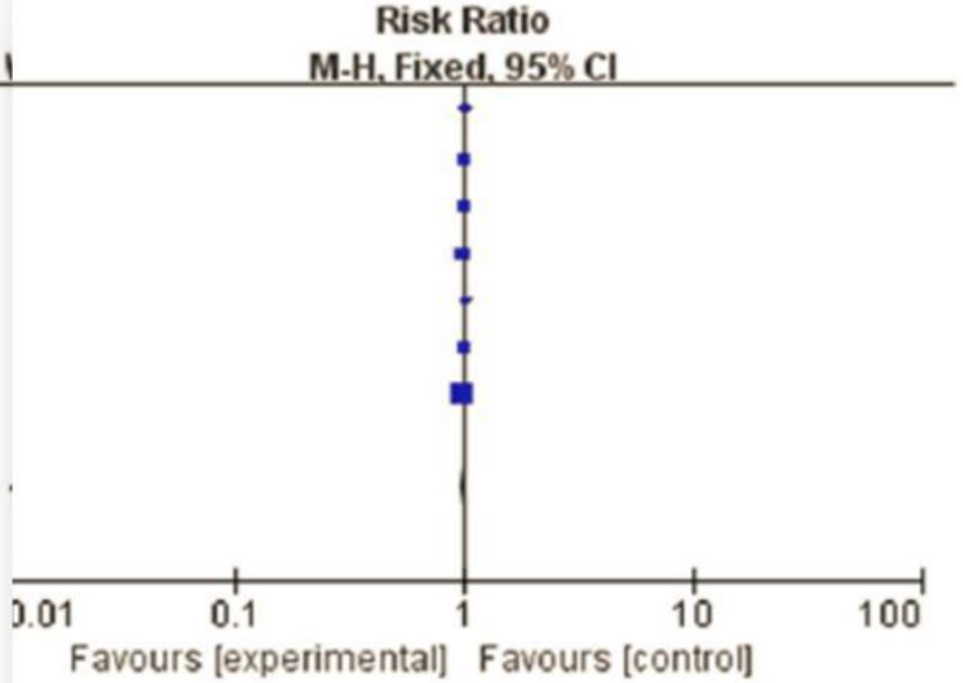
Qian X. Breast Cancer Research and Treatment Oct 2019

Overall Survival

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total
ABCSG6a	346	386	411	466
AERAS	827	831	825	828
DATA	764	827	764	833
IDEAL	809	913	812	908
LATER	177	181	171	179
MA17R	859	959	854	954
NSABP42	1889	1950	1905	1953
Total (95% CI)		**6047**		**6121**
Total events	5671		5742	

Heterogeneity: Chi² = 3.83, df = 6 (P = 0.70); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)



Adverse events

- Bone pain + 26%
- Arthralgia + 13%
- Myalgia + 26%
- Osteoporosis + 53%
- Fracture + 59%
- Cardiovascular + 0.7%
- Hypertension + 0.99%
- Discontinuation + 51%

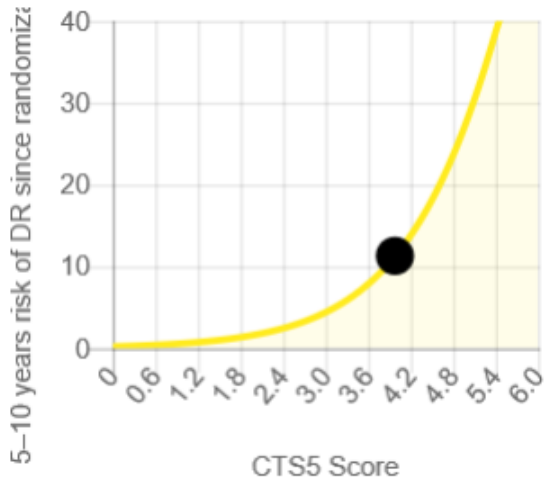
Qian X. Breast Cancer Research and Treatment Oct 2019

Risk calculator CTS(5) extended therapy with Ai (https://www.cts5-calculator.com/)

CTS 5 CALCULATOR

Tumour size (mm)	25
Tumour Grade	Grade 2 ▼
Patient age (years)	67
Number of nodes involved	1

UPDATE RESULT ⇨



CTS5 SCORE	5–10 YEAR RISK	CTS5 RISK GROUP
3.98	11.3%	High

Opvolging

- Vitamine D-cure 1amp per maand
- Botdensiteit meting om de 2 jaar
- Supplement calcium
- Beweging
- Gewichtscontrole
- Therapietrouw