

# Les conférences de consensus: comparaison, synthèse

Saint-Gallen  
Nice-Saint-Paul  
NCCN

Nice-Saint-Paul; 4<sup>ème</sup> édition →



Saint-Gallen; 12<sup>ème</sup> conférence

NCCN →



# Saint –Gallen 2009

## Questions:

- Rationnel utilisation hormonothérapie
- Rationnel utilisation trait. anti-her2
- Rationnel utilisation chimiothérapie

Les recommandations n'étaient plus fondées sur la notion de risque mais sur la sensibilité aux traitements.

**Risque  $\neq$  cible**

# St Gallen 2009

**Table 2.**

Thresholds<sup>a</sup> for treatment modalities

Treatment modality	Indication	Comments
<b>Endocrine therapy</b>	Any ER staining <sup>b</sup>	ER negative and PgR positive are probably artefactual [73]
<b>Anti-HER2 therapy</b>	ASCO/CAP HER2 positive [ $>30\%$ intense and complete staining (IHC) or FISH $>2.2+$ ] <sup>b</sup>	May use clinical trial definitions
<b>Chemotherapy</b>		
In HER2-positive disease (with anti-HER2 therapy)	Trial evidence for trastuzumab is limited to use with or following chemotherapy <sup>b</sup>	Combined endocrine therapy + anti-HER2 therapy without chemotherapy in strongly ER-positive, HER2-positive is logical but unproven
In triple-negative disease	Most patients <sup>b, c</sup>	No proven alternative; most at elevated risk
In ER-positive, HER2-negative disease (with endocrine therapy)	Variable according to risk <sup>b</sup>	See <a href="#">Table 3</a>

<sup>a</sup>Most factors are continuous but a binary decision needs to be made at some level.

<sup>b</sup>Patients with tumours of  $<1$  cm in size without axillary nodal involvement and without other features indicating increased metastatic potential (e.g. vascular invasion) might not need adjuvant systemic therapy. If the tumour is, however, endocrine responsive, endocrine therapy should be considered.

<sup>c</sup>Medullary carcinoma, apocrine carcinoma, and adenoid cystic carcinoma do not require chemotherapy due to low risk despite being triple negative (provided that, as is usually the case, they have no axillary node involvement and no other signs of increased metastatic risk).

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; IHC, immunohistochemistry.

# Saint-Gallen 2011

Nouvelle approche:

basée sur les **sous-types tumoraux**

= classification moléculaire

ou

approximation par immuno-histochimie

# Saint-Gallen 2011

- Objectif du consensus:  
donner des recommandations pour chaque sous-type.
- Rationnel: sous-types définis par une partie des facteurs pronostiques et prédictifs.

# Sous-types moléculaires et clinico-pathologiques

**Table 2.** Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer (4, 7)

Intrinsic Subtype (1)	Clinico-pathologic definition	Notes
Luminal A	<p><b>'Luminal A'</b>  ER and/or PgR positive(76)  HER2 negative (77)  Ki-67 low (&lt;14%)*</p>	This cut-point for Ki-67 labelling index was established by comparison with PAM50 intrinsic subtyping (7). Local quality control of Ki-67 staining is important.
Luminal B**	<p><b>'Luminal B (HER2 negative)'</b>  ER and/or PgR positive  HER2 negative  Ki-67 high</p> <p><b>'Luminal B (HER2 positive)'</b>  ER and/or PgR positive  Any Ki-67  HER2 over-expressed or amplified</p>	<p>Genes indicative of higher proliferation are markers of poor prognosis in multiple genetic assays (78). If reliable Ki-67 measurement is not available, some alternative assessment of tumor proliferation such as grade may be used to distinguish between 'Luminal A' and 'Luminal B (HER2 negative)'.</p> <p>Both endocrine and anti-HER2 therapy may be indicated.</p>
Erb-B2 overexpression	<p><b>'HER2 positive (non luminal)'</b>  HER2 over-expressed or amplified  ER and PgR absent</p>	
'Basal-like'	<p><b>'Triple negative (ductal)'</b>  ER and PgR absent  HER2 negative</p>	<p>Approximately 80% overlap between 'triple negative' and intrinsic 'basal-like' subtype but 'triple negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence. Staining for basal keratins (79) although shown to aid selection of true basal-like tumors, is considered insufficiently reproducible for general use.</p>

# Sous-types clinico-pathologiques

- Luminal A = RE+ et/ou RP+  
Her2-  
Ki67 < 14%
- Luminal B (Her2-) = RE et/ou RP+  
Her2-  
Ki67 élevé
- Luminal B (Her2+) = RE et/ou RP+  
Her2+  
quel que soit Ki67



# Sous-types clinico-pathologiques

- Her2+ (non luminal) = Her2 +  
RE- et RP-
- Triple négatif (canalaire): = RE- et RP-  
Her2-

# + Critères décisionnels chimio

- Grade histologique élevé
- Prolifération élevée
- Taux RH faible
- Her2+
- Statut triple négatif (pour canalaire invasif classique)
- $\pm$  Scores génomiques (21 gènes) pour tumeurs hormono-sensibles si doute quant à l'indication de chimiothérapie.

# Recommendations Saint-Gallen 2011

**Table 3.** Systemic treatment recommendations for subtypes

Subtype*	Type of therapy	Notes on therapy
'Luminal A'	Endocrine therapy alone	→ Few require cytotoxics (e.g. high nodal status or other indicator of risk: see text).
'Luminal B (HER2 negative)'	Endocrine ± cytotoxic therapy	→ Inclusion and type of cytotoxics may depend on level of endocrine receptor expression, perceived risk and patient preference.
'Luminal B (HER2 positive)'	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	No data are available to support the omission of cytotoxics in this group.
'HER2 positive (non luminal)'	Cytotoxics + anti-HER2	Patients at very low risk (e.g. pT1a and node negative) may be observed without systemic adjuvant treatment.
'Triple negative (ductal)'	Cytotoxics	
'Special histological types'		
A. Endocrine responsive	Endocrine therapy	
B. Endocrine nonresponsive	Cytotoxics	Medullary and adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

\*Special histological types: Endocrine responsive (cribriform, tubular, and mucinous); Endocrine nonresponsive (apocrine, medullary, adenoid cystic and metaplastic).

# Recommandations Saint-Gallen 2011

- Pas de recommandation quant au « seuil » de l'indication de chimiothérapie pour les luminaux B Her2- (voire luminaux A).
- Her2+:  
chimiothérapie + trastuzumab pour  $\geq$  T1b.

# Nice-Saint-Paul

2005: chimio si risque métastatique à 10 ans  
> 10%.

2007: Chimio indiquée si elle permet une  
amélioration de la survie sans rechute à 10  
ans d'au moins 5%.

Hormonoth. indiquée pour un bénéfice  $\geq$   
2% à 10 ans.

= indications en fonction du risque et de  
l'efficacité escomptée du traitement.

# Nice-Saint-Paul 2011

- AdjuvantOnline non adapté pour poser les indications de traitement adjuvant.
- Indications posées en fonction du phénotype.

# Nice-Saint-Paul:

Niveaux de preuve et grades des recommandations d'après ANAES 2000

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>Grade A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	<b>Grade B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Etudes cas-témoins Essais comparatifs avec série historique	<b>Grade C</b> Faible niveau de preuve scientifique
<b>Niveau 4</b> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

# Recommandations Nice-Saint-Paul 2011

## Tumeurs Triple-Négatives:

chimiothérapie si:

- T > 5 mm (accord d'experts)
- N+ (niveau 1)

## Tumeurs Her2+:

chimiothérapie + trastuzumab si

- T > 5 mm (accord d'experts)
- N+ (niveau 1)

+ hormono si > 5 mm et RH+



# Recommandations Nice-Saint-Paul 2011

## Tumeurs RH+ et Her2-:

Chimiothérapie si:

- N+ (niveau 1)
- > 20 mm (niveau 1)
- >10 mm et grade 3 (avis d'experts).

Pas de chimiothérapie si:

- T < 10 mm et grade 1 et N- et pas d'embol (niveau 1)

+ hormonothérapie si > 5 mm

# Recommandations Nice-Saint-Paul 2011

« autres » =

- N- et 11 à 20 mm et grade 2 ou 3
- N- et  $\leq 10$  mm grade 2 ou 3 ou embols

Outil décisionnel supplémentaire nécessaire:

- uPA/PA1 (niveau 1 INCA)
- Ki 67 ou index mitotique (avis d'experts)

# NCCN

Indications traitement adjuvant en fonction:

- du phénotype tumoral: RH  
*(RH+ = RE+ et/ou RP+)*  
Her2
- des facteurs de risque



organigrammes

# Méthodologie NCCI

Category of Evidence and Consensus	Quality of Evidence	Level of Consensus
1	High	Uniform
2A	Lower	Uniform
2B	Lower	Non-uniform
3	Any	Major disagreement

- Category 1: The recommendation is based on high-level evidence (i.e., high-powered randomized clinical trials or meta-analyses), and the NCCN Guideline Panel has reached uniform consensus that the recommendation is indicated. In this context, uniform means near unanimous positive support with some possible neutral positions.

# NCCN

## Facteurs pronostiques de récurrence et décès:

- âge
- embols
- taille tumorale
- grade
- nombre N+
- ± statut Her2

# NCCN 2011



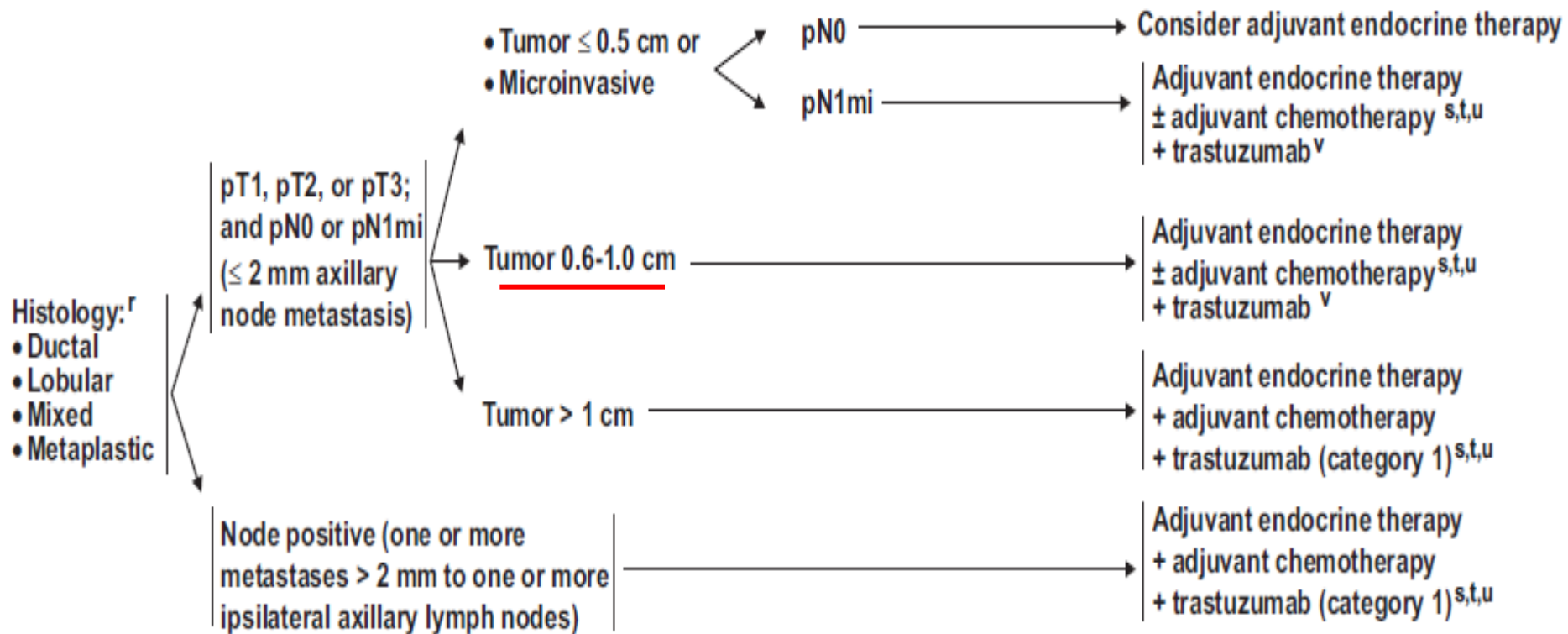
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network<sup>®</sup>

NCCN Guidelines<sup>™</sup> Version 2.2011

## Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Invasive Breast Cancer Table of Contents](#)  
[Staging, Discussion](#)

### SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 POSITIVE DISEASE<sup>b</sup>



[See Follow-Up \(BINV-\)](#)

# NCCN 2011



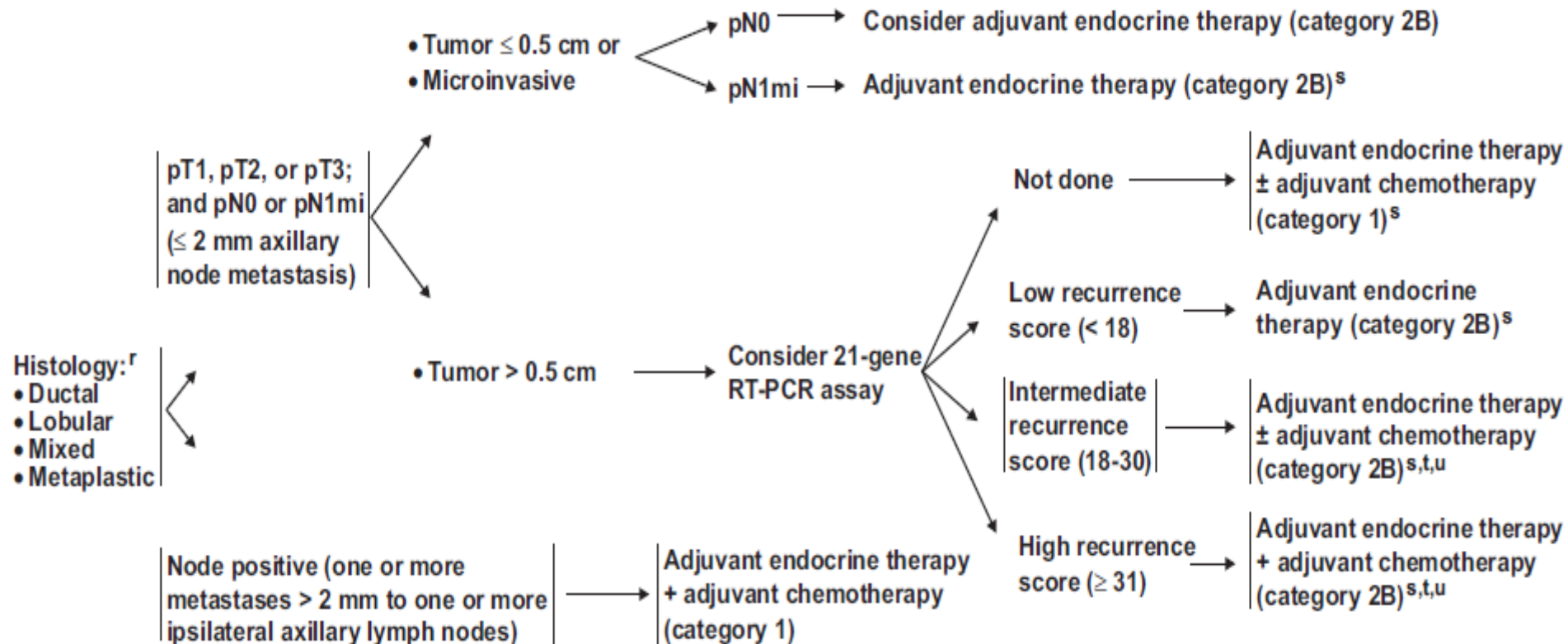
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

NCCN Guidelines™ Version 2.2011

## Invasive Breast Cancer

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

### SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE<sup>b</sup>



# NCCN 2011

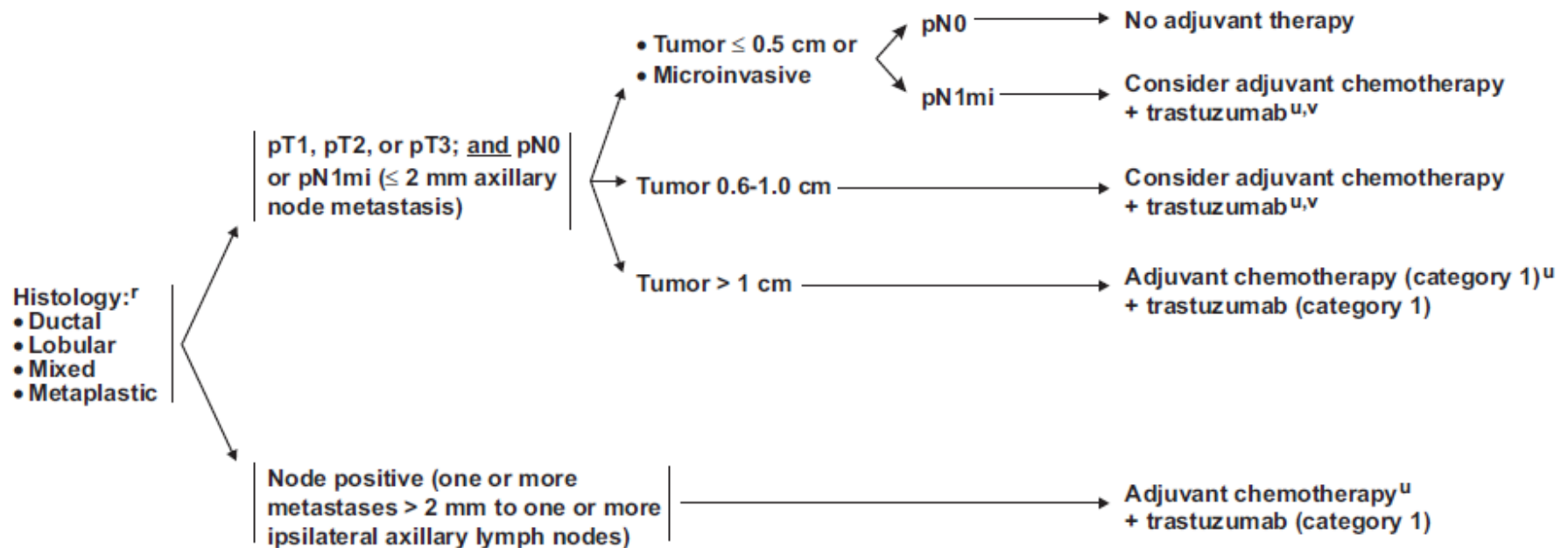


National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Invasive Breast Cancer

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

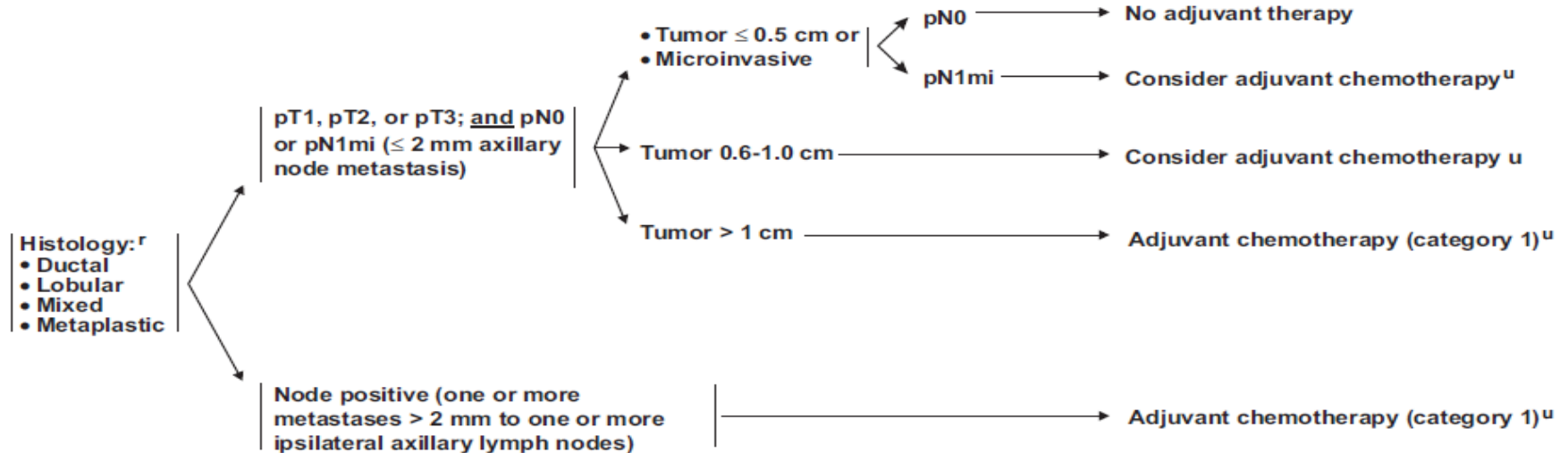
### SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR NEGATIVE - HER2 POSITIVE DISEASE<sup>b</sup>





# NCCN 2011

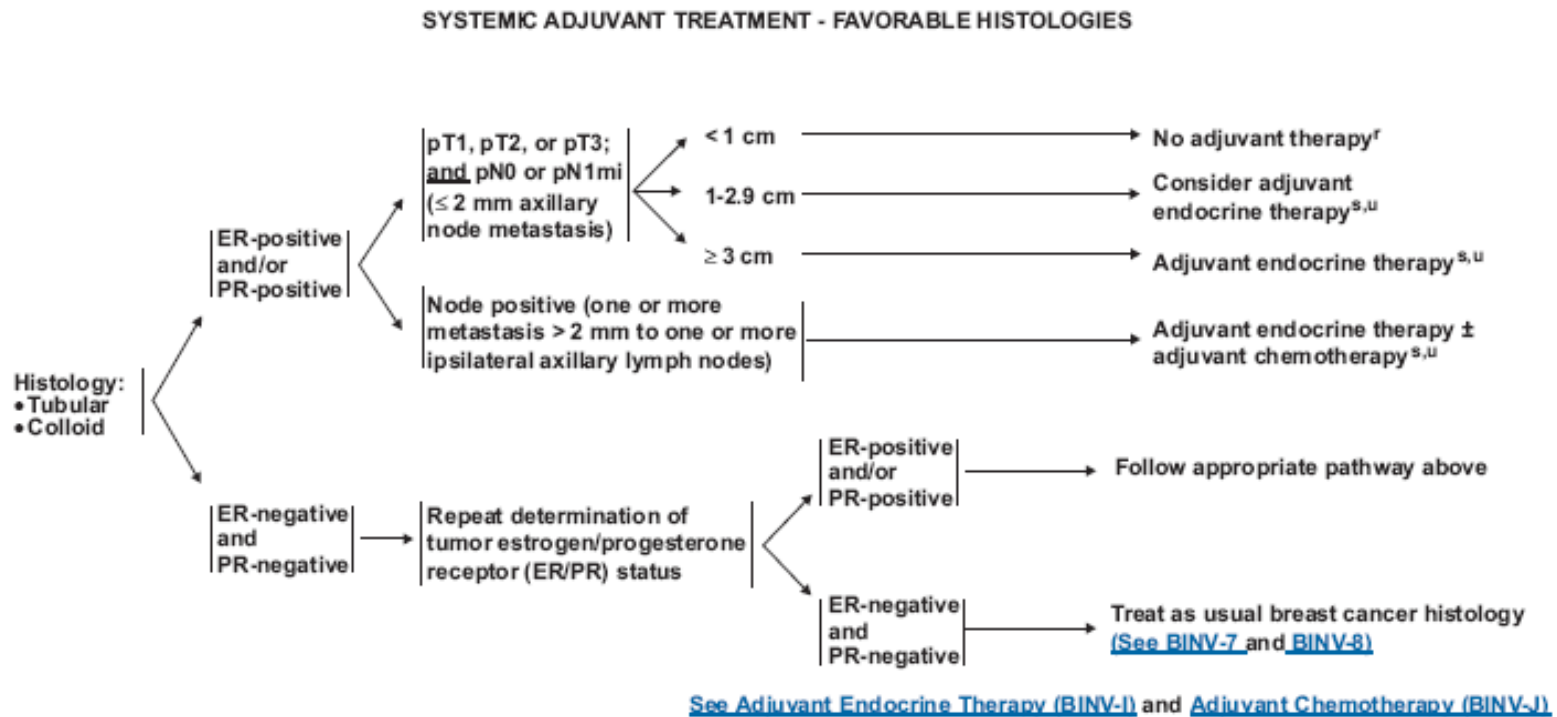
**SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR NEGATIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE<sup>b</sup>**



[See Follow-Up \(BINV-16\)](#)  
[See Adjuvant Chemotherapy \(BINV-J\)](#)

# NCCN 2011 (= 2009)

## 5. histologies « favorables »



# Molécules hormonothérapie

- Saint-Gallen
- Nice-Saint-Paul
- NCCN

# Hormonothérapie

## 1. Saint-Gallen

### a. Pré- ménopause:

Tamoxifène (+++)

Tamoxifène + suppression ovarienne (+)

➤ si Tam contre-indiqué:

suppression ovarienne possible

suppression ovarienne + anti-aromatase

# Hormonothérapie. Saint-Gallen

b. Après la ménopause:

standard = anti-aromatases  
en particulier si N+.

Tamoxifène possible pour certaines  
patientes N- ou en switch si intolérance

Chez l'homme: tamoxifène. AA seulement  
si Tam contre-indiqué

# Hormonothérapie. Saint-Gallen

durée du traitement:

= 5 ans. (= point)

« les données de tolérance au-delà de 5 ans ne sont pas disponibles ».

pas d'extension même pour N+.

Séquence : la majorité des membres du panel sont pour les AA d'emblée.

# Hormonothérapie.

## 2. Nice-Saint-Paul

### a. avant la ménopause

Tamoxifène 5 ans (niveau 1, grade A)

Analogue LH-RH si TAM contre-indiqué  
(niveau 1, grade A)

Pas d'anti-aromatase

# Hormonothérapie. Nice

## b. Après la ménopause:

anti-aromatase 5 ans (niveau 1, grade A)

anti-aromatase puis Tam séquentiel 5 ans  
(niveau 1, grade A)

Tam = option pour patientes avec bon pronostic.



# Hormonothérapie.

## 3. NCCN

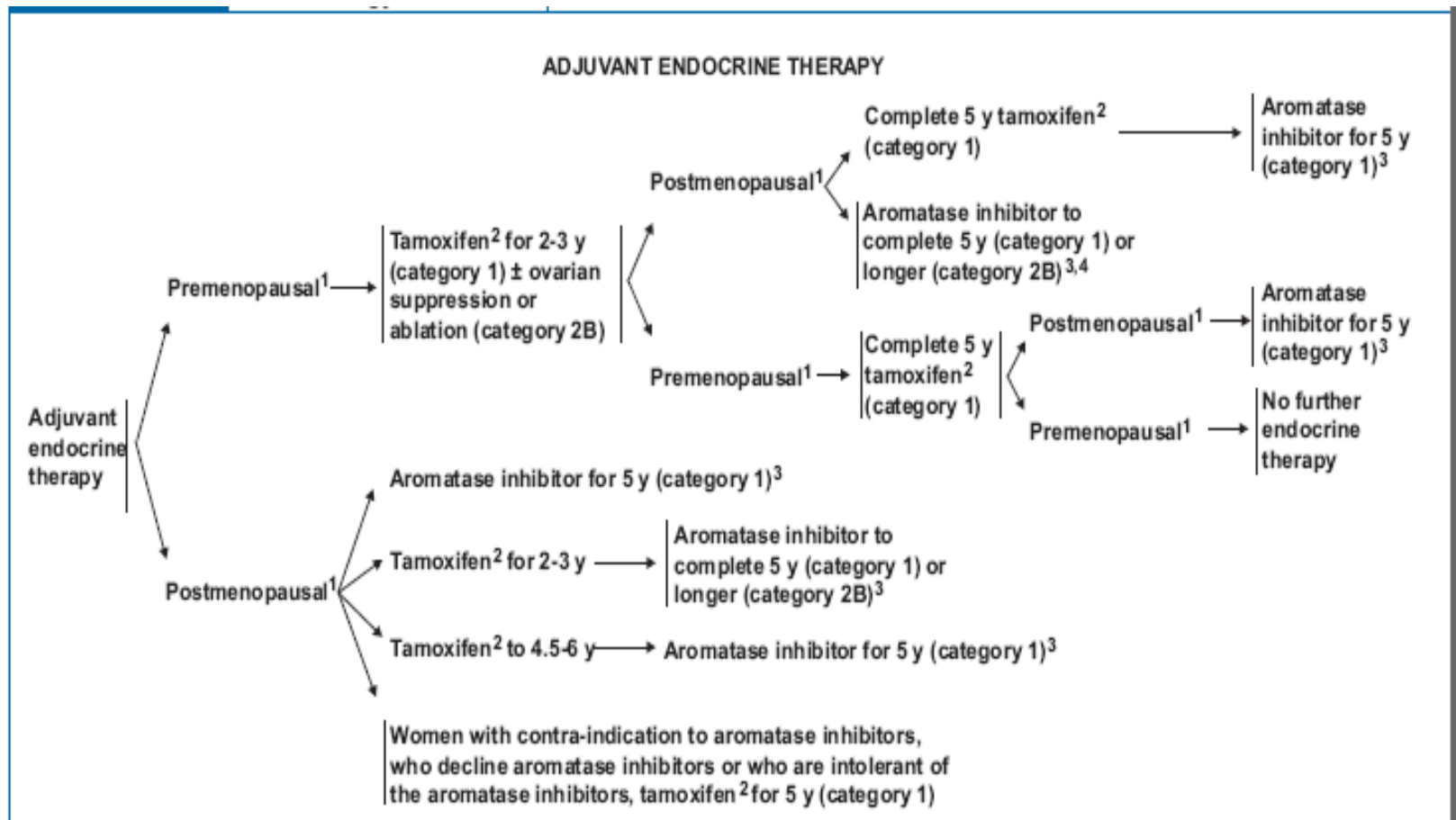
- **Patiente non ménopausée au diagnostic:**  
Tamoxifène en 1<sup>ère</sup> intention
- **Patiente ménopausée au diagnostic:**  
anti-aromatases (d'emblée ou non)

A.A: même toxicité, même efficacité  
durée optimale AA non encore connue

\* hormono: après chimio

# NCCN 2011 (=2009)

## Choix de la molécule d'hormonothérapie



# ASSOCIATIONS CHIMIOTHÉRAPIE

- Saint-Gallen
- Nice-Saint-Paul
- NCCN

# Chimiothérapie

## 1. Saint-Gallen

### Luminaux A:

peu chimio sensibles.

pas d'association à recommander

### Luminaux B:

association avec anthracycline et  
taxane

# Chimiothérapie

## Saint-Gallen

### Triple négatifs:

association incluant anthracycline,  
taxane et alkylant (CPM).

Cis ou carboplatine: non recommandés.

Bévacizumab : non (formel).

Chimio dose-dense: pourrait être  
envisagée selon quelques experts.

# Chimiothérapie

## Saint-Gallen

### Her2+:

Trastuzumab 1 an.

- Majorité des experts en faveur traitement des T1bN- mais pas des T1a N-.
- Début trastuzumab de préférence concomitamment à la chimio.
- Pas de trastuzumab sans chimio sauf contre-indication chimio.

# Chimiothérapie

## 2. Nice -Saint –Paul

Her2-: *quel que soit le statut  
ganglionnaire*

anthracycline et taxane: 6 à 8 cures

3 FEC100 + 3 docétaxel

4 AC + 12 paclitaxel

4 AC + 4 Docétaxel

6 TAC

(niveau 1, grade A)

# Chimiothérapie

## Nice-Saint-Paul: Her2-

associations optionnelles si risque intermédiaire (?):

- 6 FEC100 (niveau2, grade B)
- 4 TC (niveau2, grade B)



# Chimiothérapie /Trastuzumab

## Nice-Saint-Paul

### Her2+:

anthracycline et taxane en séquentiel  
(niveau 1, grade A)

chimio sans anthracycline = option  
6 carbo-docétaxel  
(niveau 3, grade C)

# Chimiothérapie /Trastuzumab.

## NICE

### Trastuzumab:

- concomitamment au taxane (1,A)
- 12 mois (1,A)
- Peut être poursuivi pendant la radiothérapie (3,C).

# Chimiothérapie

## 3. NCCN

### Sans trastuzumab: protocoles de référence

- TAC
- AC dose dense puis paclitaxel / 14 jours
- AC puis paclitaxel hebdo
- TC
- AC

# Chimiothérapie. NCCN

autres associations possibles:

- FAC/FEC
- CMF
- AC puis docétaxel
- EC
- A puis paclitaxel puis cyclophosphamide/14 j + G
- FEC puis docétaxel
- FEC puis paclitaxel hebdo

# Chimiothérapie. NCCN

- Avec trastuzumab: protocoles de référence
  - AC puis paclitaxel –trastuzumab conco
  - TCH
- autres:
- Docétaxel-trastuzumab suivi par FEC
  - AC puis TH
  - Chimio puis trastuzumab

# St Gallen/ St Paul / NCCN

Des approches différentes des indications?

## Saint-Gallen:

= 1.phénotype RH, Her2, Ki67 +++++  
± facteurs de risque de récurrence et décès +

## Nice-Saint-Paul:

= 1.phénotype RH, Her2 +++  
2.facteurs de risque de récurrence et décès ++

## NCCN:

= 1.sensibilité à l'hormone et au trastuzumab ++  
2.facteurs de risque de récurrence et décès ++

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

## Indications hormonothérapie:

- Saint-Gallen:  
tous les luminaux A et B
- Nice-Saint-Paul:  
systématique si  $T > 5$  mm
- NCCN:  
systématique si  $T > 5$  mm  
à considérer si  $T \leq 5$  mm

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

## Indications chimiothérapie (1):

Saint-Gallen, Nice, NCCN:

- chimio pour TN si  $> T1b$  ou  $N+$
- chimio + trastuzumab pour Her2+  
si  $> T1b$  ou  $N+$



# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

## Indications chimiothérapie (2)

**NCCN:** chimio pour tous les N+.

± chimio dès que T>1 cm y compris RH+ N-.

**Saint-Gallen:** chimio systématique si > 3 N+.

Luminaux A: chimio seulement si grade élevé

**Nice-Saint-Paul:** chimio pour tous les N+

Chimio si > 20 mm ou > 10 mm et grade 3.

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

## Protocole chimiothérapie:

Association anthracycline +taxane systématiquement préconisée pour Saint-Gallen et Nice (y compris N- faible risque même si association sans taxane « possible » pour Nice et pas de schéma recommandable pour Luminaux A pour saint-Gall).

Pas de distinction N- et N+ pour NCCN

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

Molécule hormonothérapie:

après la ménopause:

NCCN: Tam seul seulement si contre-indication ou intolérance AA

Saint-Gall et Nice: Tam seul possible pour bon pronostic.

Pas de switch à Saint-Gall

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

- Molécule hormonothérapie:

avant la ménopause

Saint-Gallen et NCCN: association Tam et suppression ovarienne possible. (si Tam contre-indiqué à Saint-Gall).

Nice: pas d'association.

# St Gallen/ St Paul / NCCN 2011

- = Des approches similaires sur les grands principes.  
Mais « exploitation » des facteurs de risque  $\pm$  conséquente.
- = Phénotype/sous type, essentiel à Saint-Gallen.  
Facteurs de risque (taille tumorale..) restent déterminants pour le NCCN.

Association anthracyclines-taxanes ++ (y compris N-).

# St Gallen/ St Paul / NCCN

- Des discutants différents  $\pm$  cosmopolites
- Des topics différents (+ restreints à St Gall)
- Des ciblages de problématique différents

Mais: des conclusions convergentes,  
des recommandations concordantes

