

Pronostic et traitement de la récurrence loco-régionale du cancer du sein

Marc Bollet

**Département d'Oncologie Radiothérapique
Institut Curie**

**32 journées de la SFSPM
Strasbourg 3 au 5 novembre 2010**

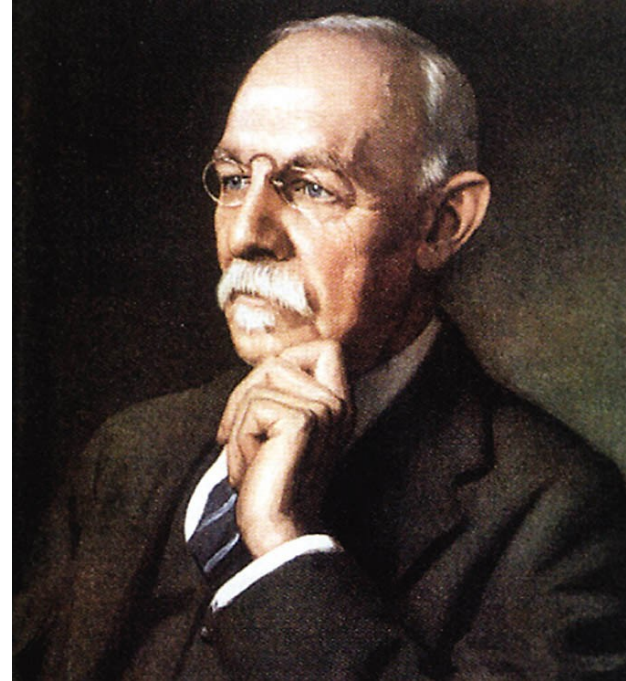
Quel est l'impact de la récidive locorégionale sur la survie ?



Fisher B. Cancer Res 1980

Le cancer du sein a, ou n'a pas,
le potentiel métastatique

Importance du contrôle LR +/-



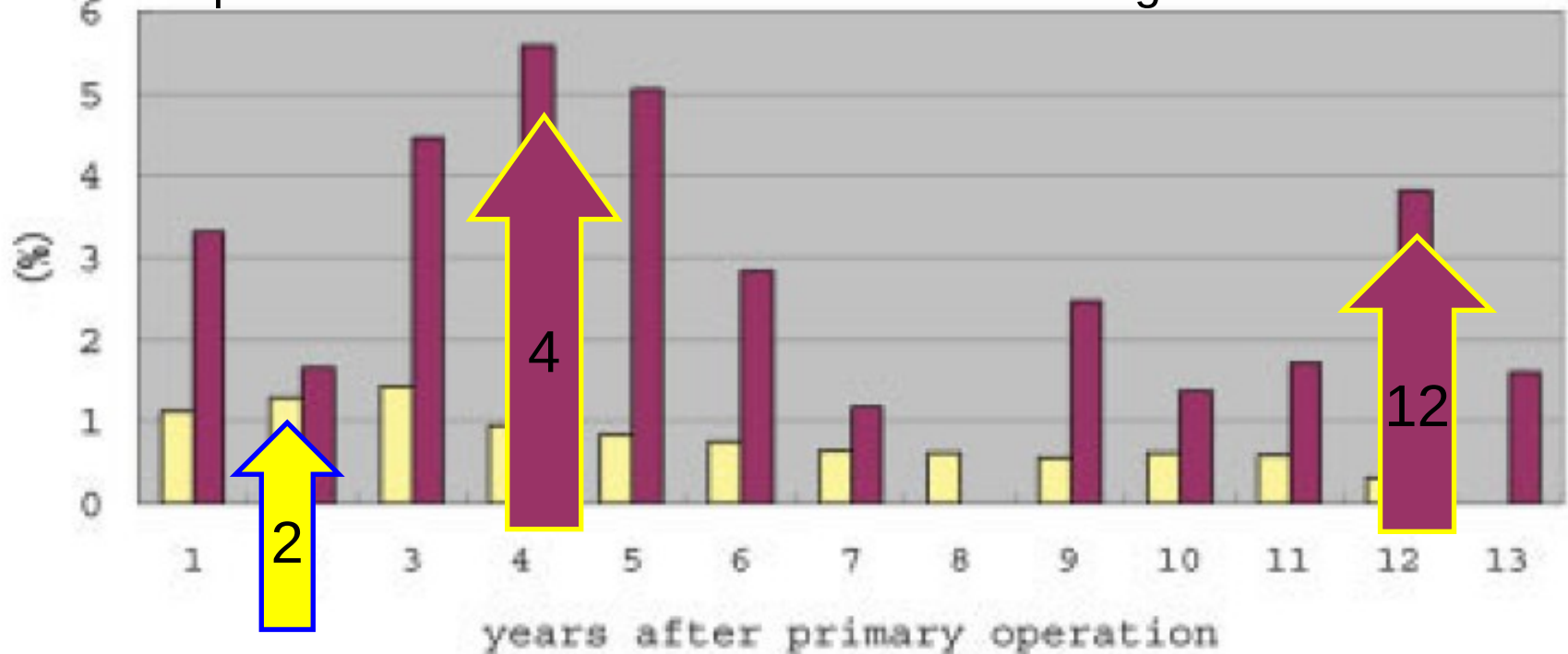
Halsted WS. Ann Surg 1907

Progression continue du cancer du sein
Local, régional puis métastatique

Importance du contrôle LR +++

Risque annuel de métastase après le traitement du cancer primitif

Près de 2000 patientes TCA+RT traitées dans 18 des + grands centres du Japon



■ Patients avec contrôle local

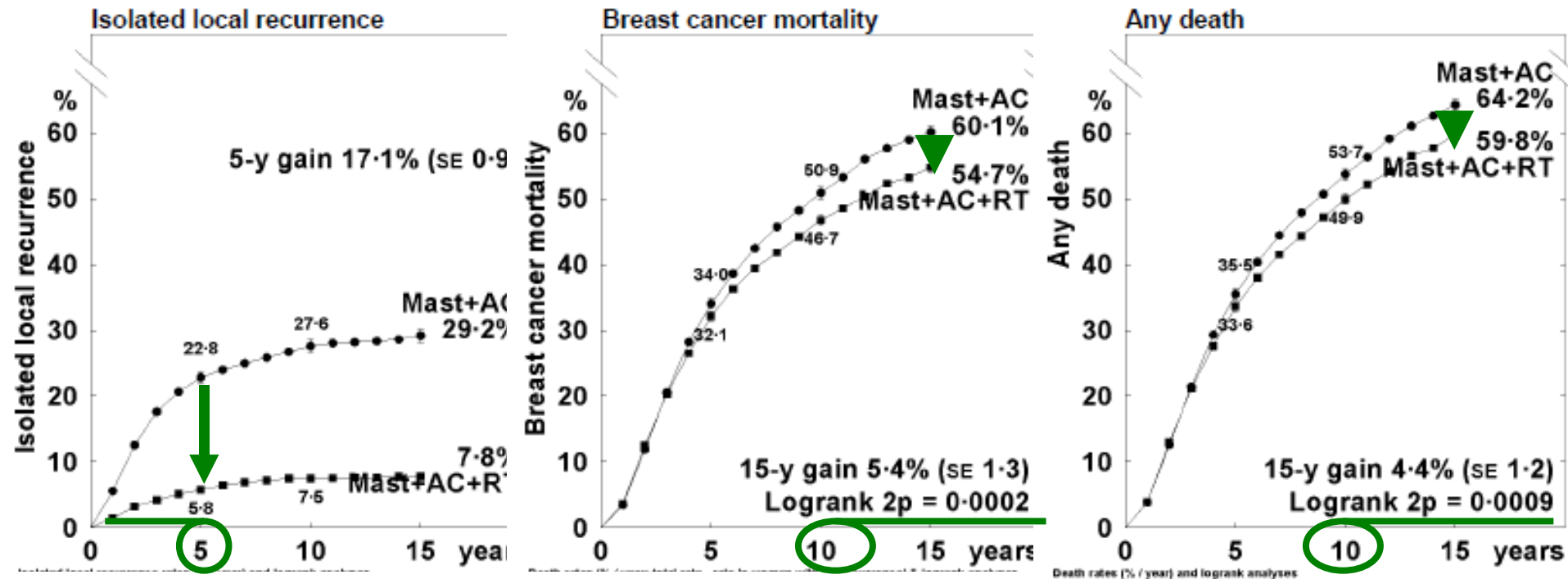
■ Patients avec récidive locoreg

Le risque annuel de métastases est bi-modal chez les ptes qui développent une récidive locorégionale suggérant un lien de causalité entre RLR et métastase

Les récidives locales ont un impact sur la survie

8505 ptes avec mastectomie, pN1-3

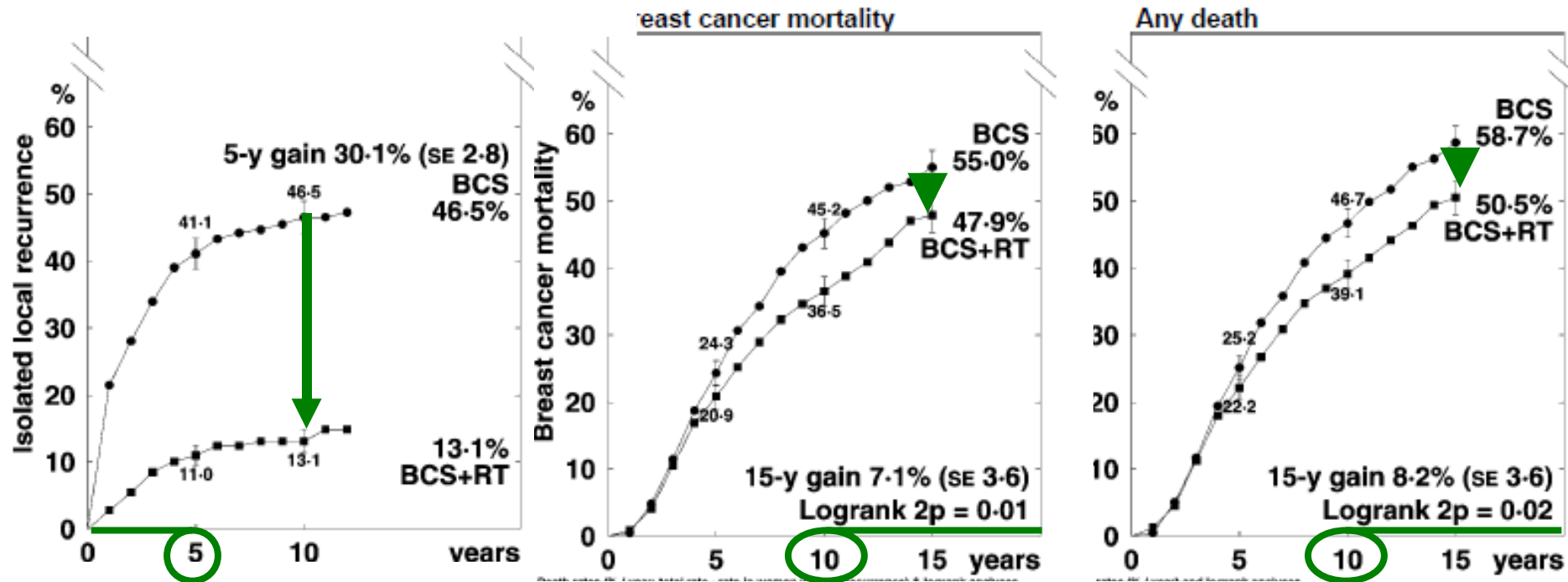
Vrai
Après mastectomie



Les récidives locales ont un impact sur la survie

1214 ptes avec ttt conservateur, pN1-3

Vrai également
Après ttt conservateur

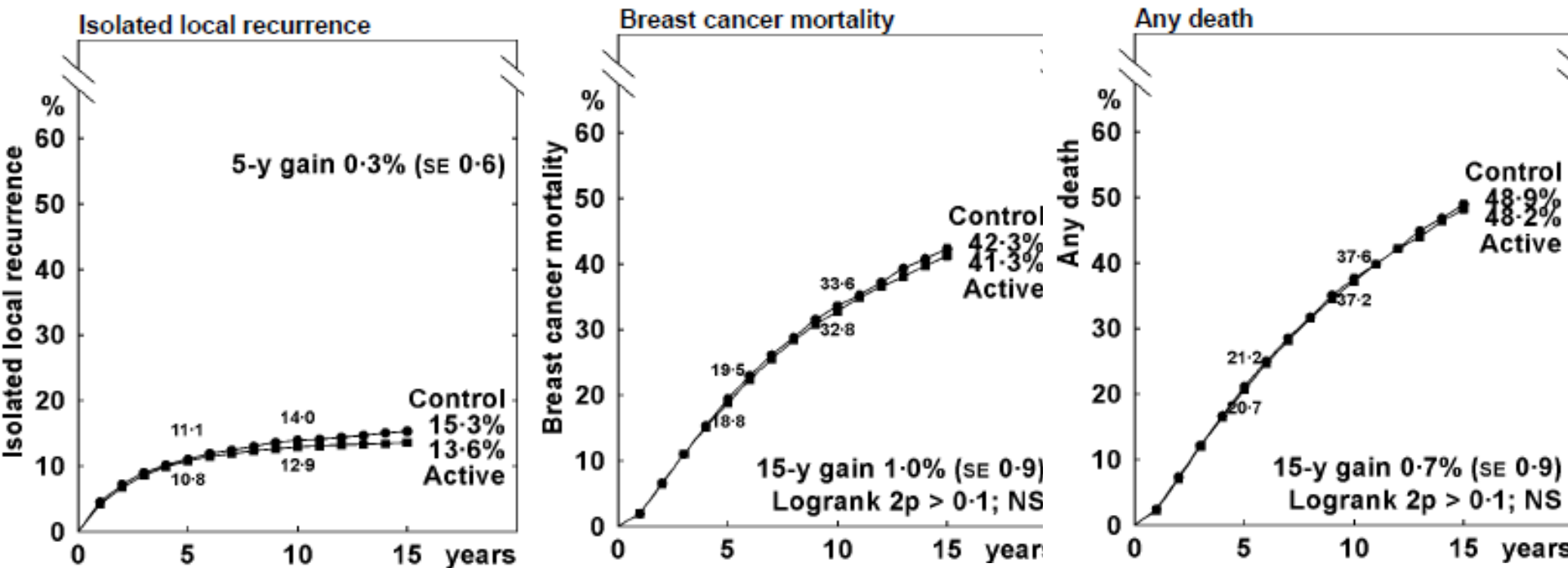


Pronostic de la récurrence loco-régionale du cancer du sein

4 récurrences évitées = 1 vie sauvée

16804 ptes avec un ttt apportant un bénéfice <10% en contrôle LR

Qu'en est-il des situations où le risque de récurrence locale est moindre ?



Les facteurs pronostiques liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

**Les facteurs pronostiques liés à la
récidive locorégionale **isolée, non
métastatique**, d'un cancer du sein**

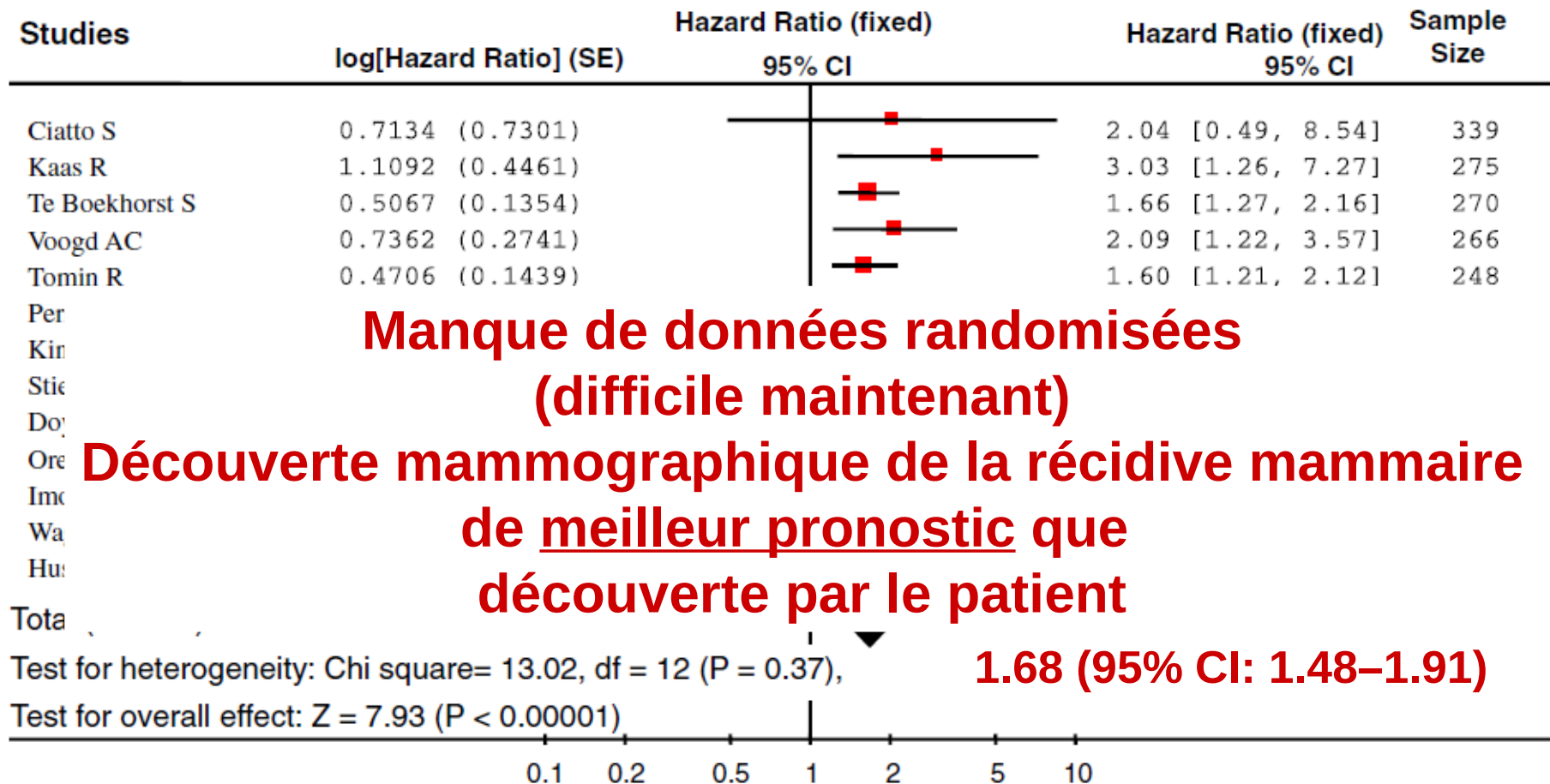
Importance du bilan d'extension !!!

Les facteurs pronostiques de survie liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

Taille de la récurrence (ou son mode de découverte)

Après traitement conservateur

13 studies, 2,263 patients **survival**



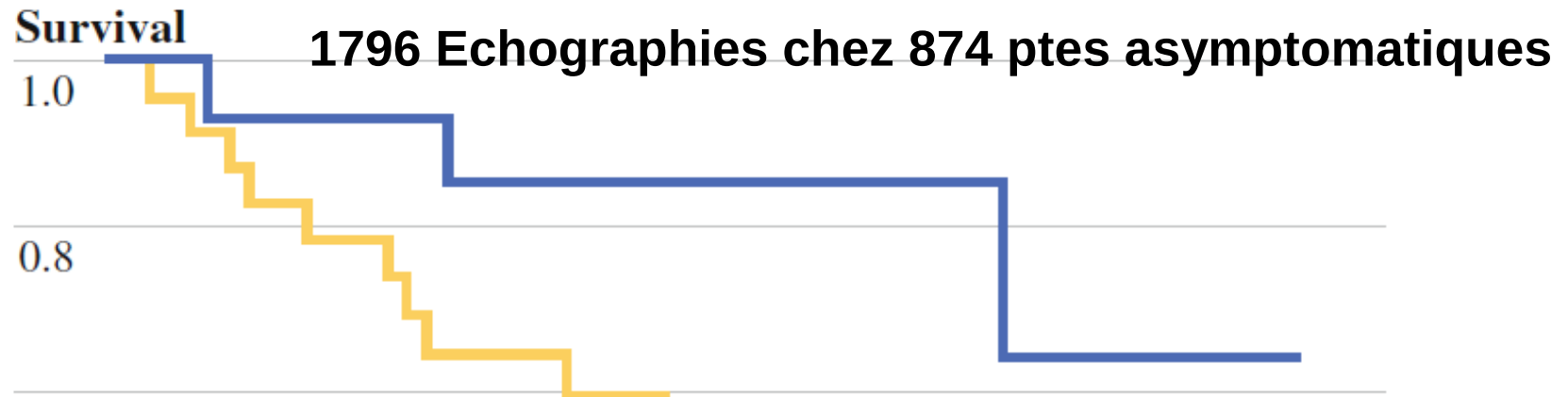
**Manque de données randomisées
(difficile maintenant)**

**Découverte mammographique de la récurrence mammaire
de meilleur pronostic que
découverte par le patient**

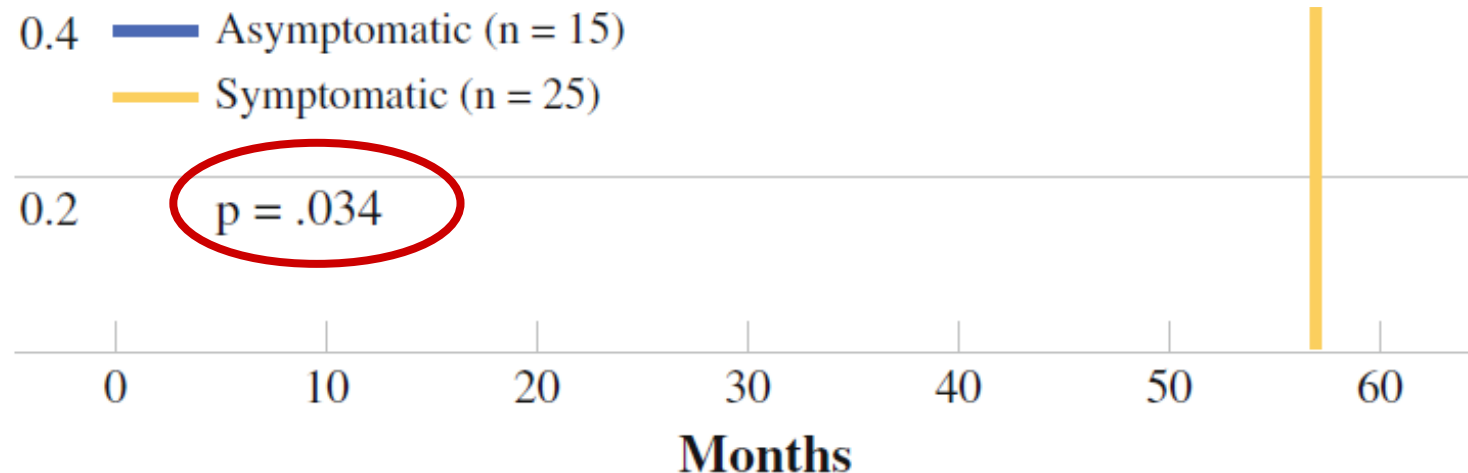
Detected by the patient

Detected by mammography

Après mastectomie



Intérêt du diagnostic précoce de la récurrence locorégionale après mastectomie ?



Les facteurs pronostiques de survie liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

Taille de la récurrence (ou son mode de découverte)

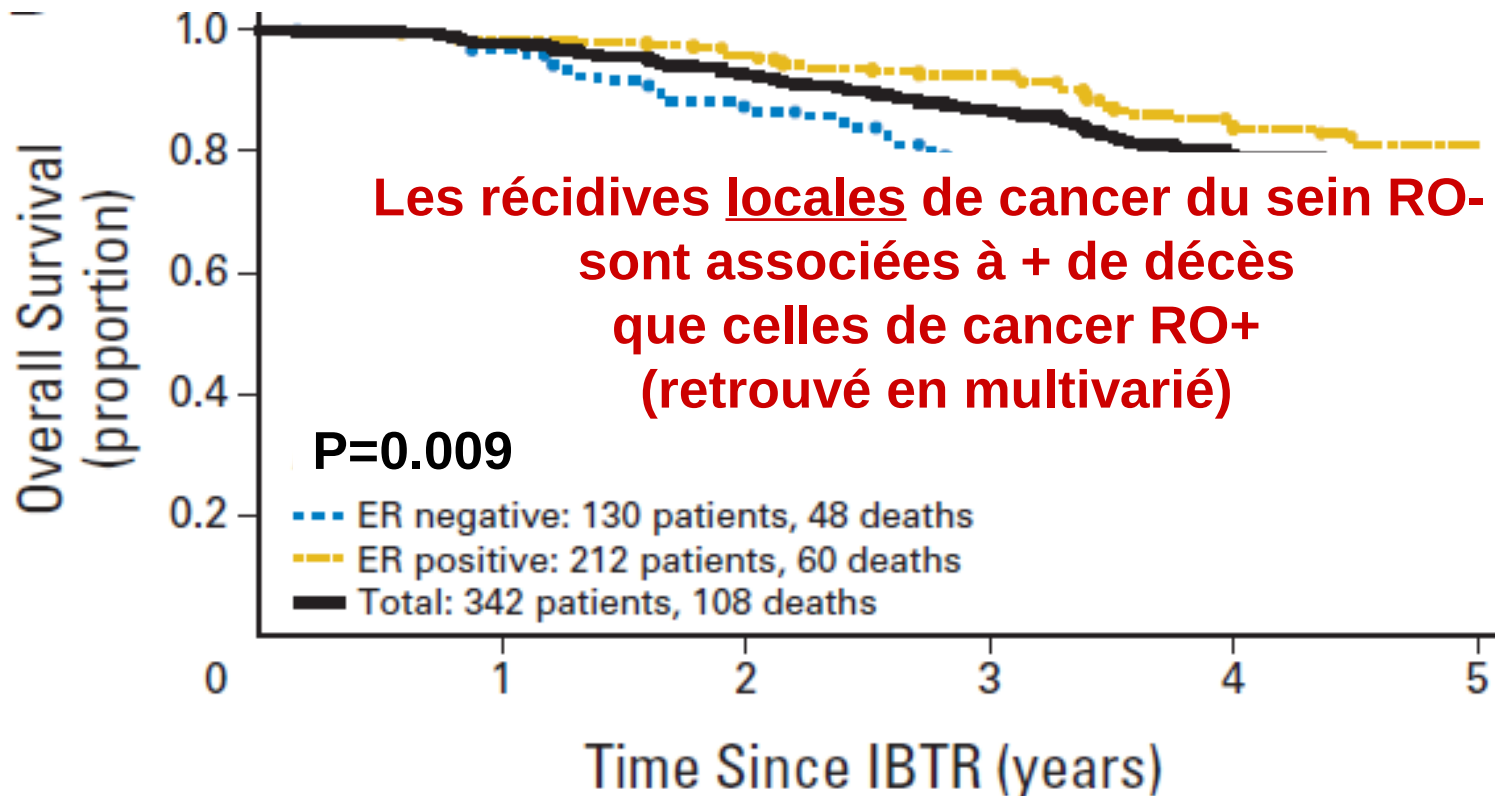
Récepteurs hormonaux

RH

3.799 patientes avec cancer du sein pN0

De 5 essais du NSABP ttt conservateur (chir+RT) +/- adj ttt

342 ptes avec récidive locale

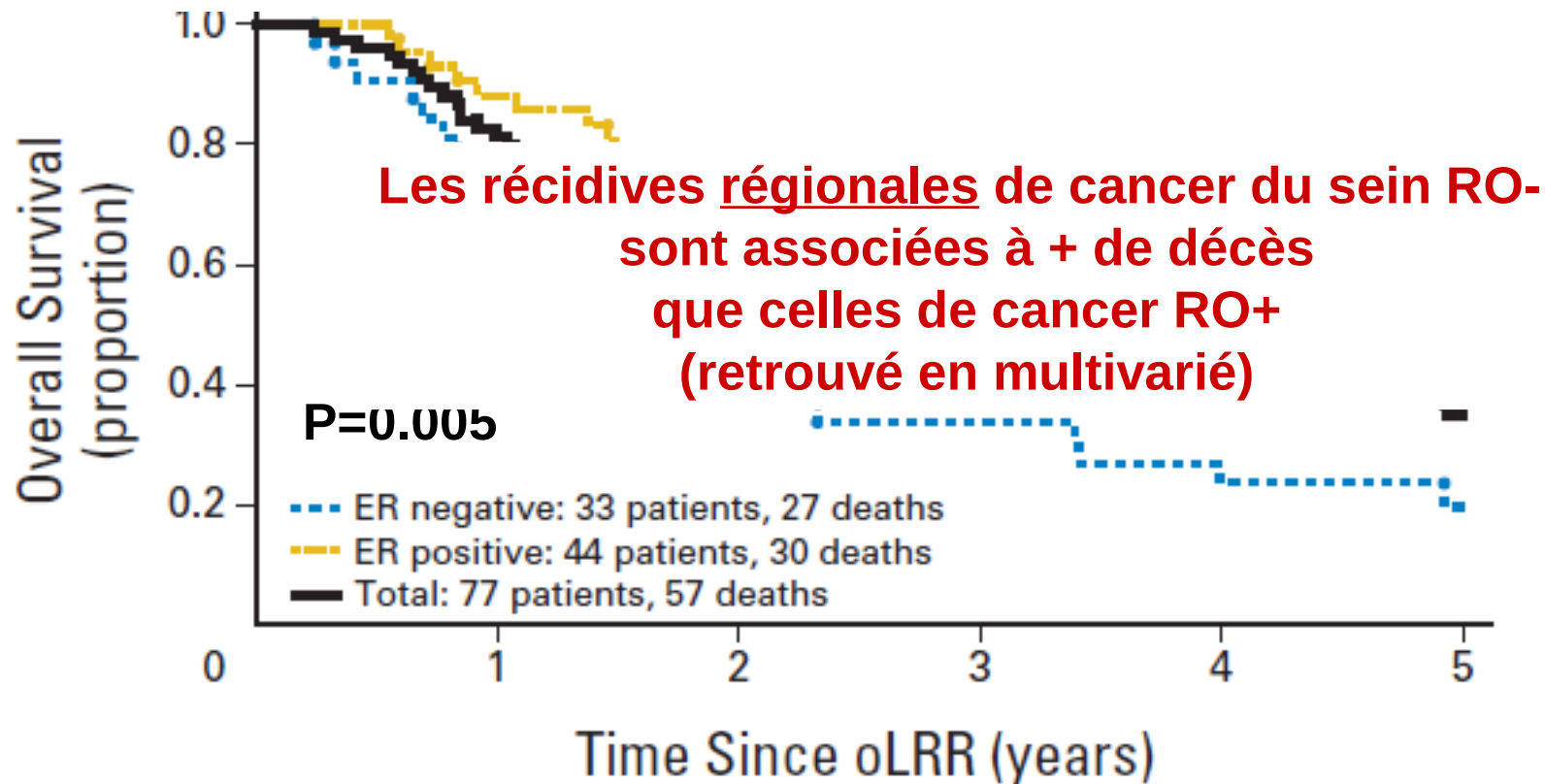


RH

3.799 patientes avec cancer du sein pN0

De 5 essais du NSABP ttt conservateur (chir+RT) +/- adj ttt

77 ptes avec récidive régionale



Les facteurs pronostiques de survie liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

Taille de la récidive (ou son mode de découverte)

Récepteurs hormonaux

Précocité de la récidive

Importance du **délai** de la récurrence locorégionale après **traitement conservateur**

3.799 patientes avec cancer du sein pN0

De 5 essais du NSABP ttt conservateur (chir+RT) +/- adj ttt
419 ptes avec récurrence locorégionale

	Time of event (years)	Nb of pts	5-year OS (%)	
IBTR	Les récurrences <u>précoces</u> de cancer du sein sont associées à + de décès que les tardives (seuil à 2 ans)		40	
			72	
Regional Recurrence	≤2	36	12	
	>2	41	41	

Importance du **délai** de la récurrence locorégionale après **mastectomie**

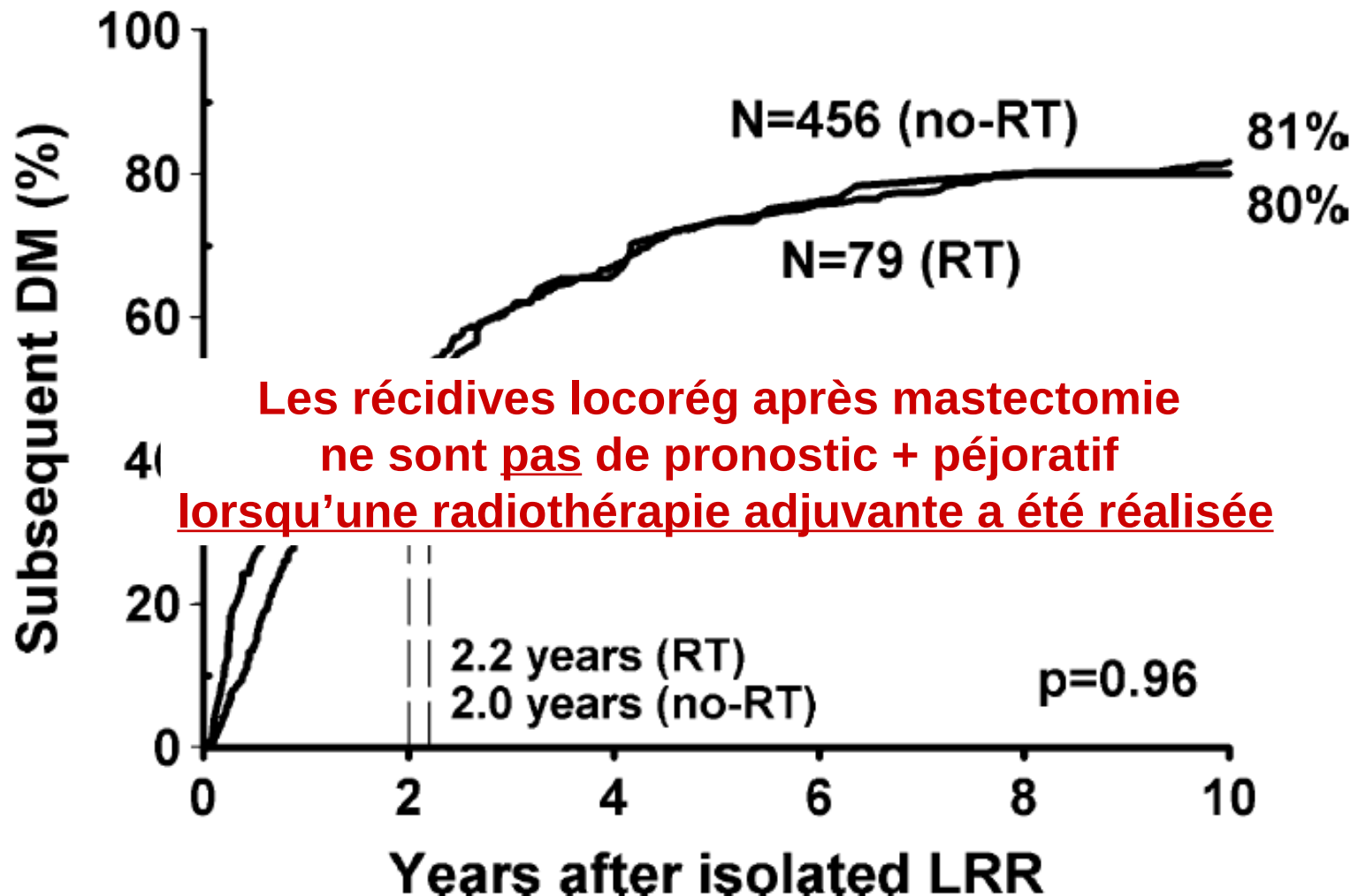
DBCG 82 b&c : 3083 ptes

535 patientes avec RLR comme 1^{ère} récurrence

Précocité de RLR facteur en multivarié (< 2 ans, RR#2)

**Les récurrences précoces de cancer du sein
sont associées à + de décès
que les tardives (seuil à 2 ans)**

La situation post-mastectomie



Les facteurs pronostiques de survie liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

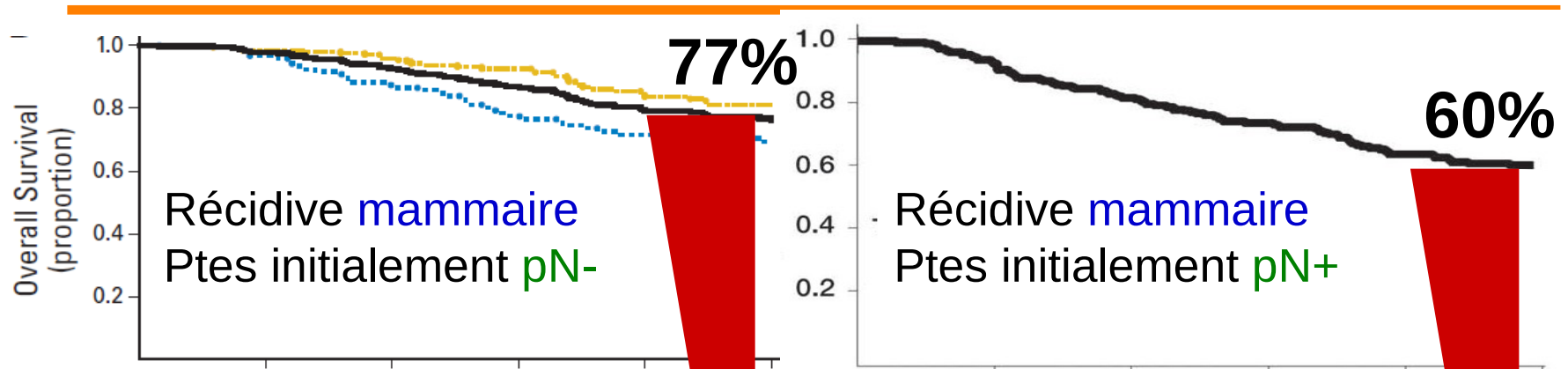
Taille de la récidive (ou son mode de découverte)

Récepteurs hormonaux

Précocité de la récidive

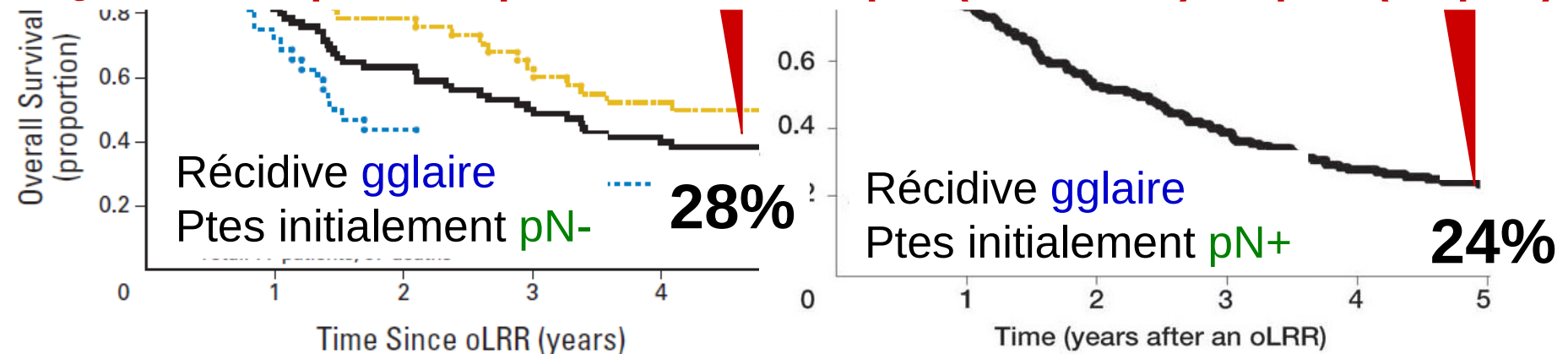
Récidive régionale

Importance de l'atteinte **régionale** et non locale après **traitement conservateur**



Les récidives régionales sont de pronostic + péjoratif que les récidives locales

Que ce soit pour les ptes initialement pN- (Anderson) ou pN+ (Wapnir)



Anderson et al., JCO 2009

Wapnir et al., JCO 2006

Importance de l'atteinte **régionale** et non locale après **mastectomie**

DBCG 82 b&c : 3083 ptes

535 patientes avec RLR comme 1^{ère} récidive

Atteinte sus/sousclav en multivarié (RR#1,5)

**Les récidives régionales sont de pronostic + péjoratif
que les récidives locales**

Les facteurs pronostiques de survie liés à la récidive locorégionale d'un cancer du sein

Taille de la récidive (ou son mode de découverte)

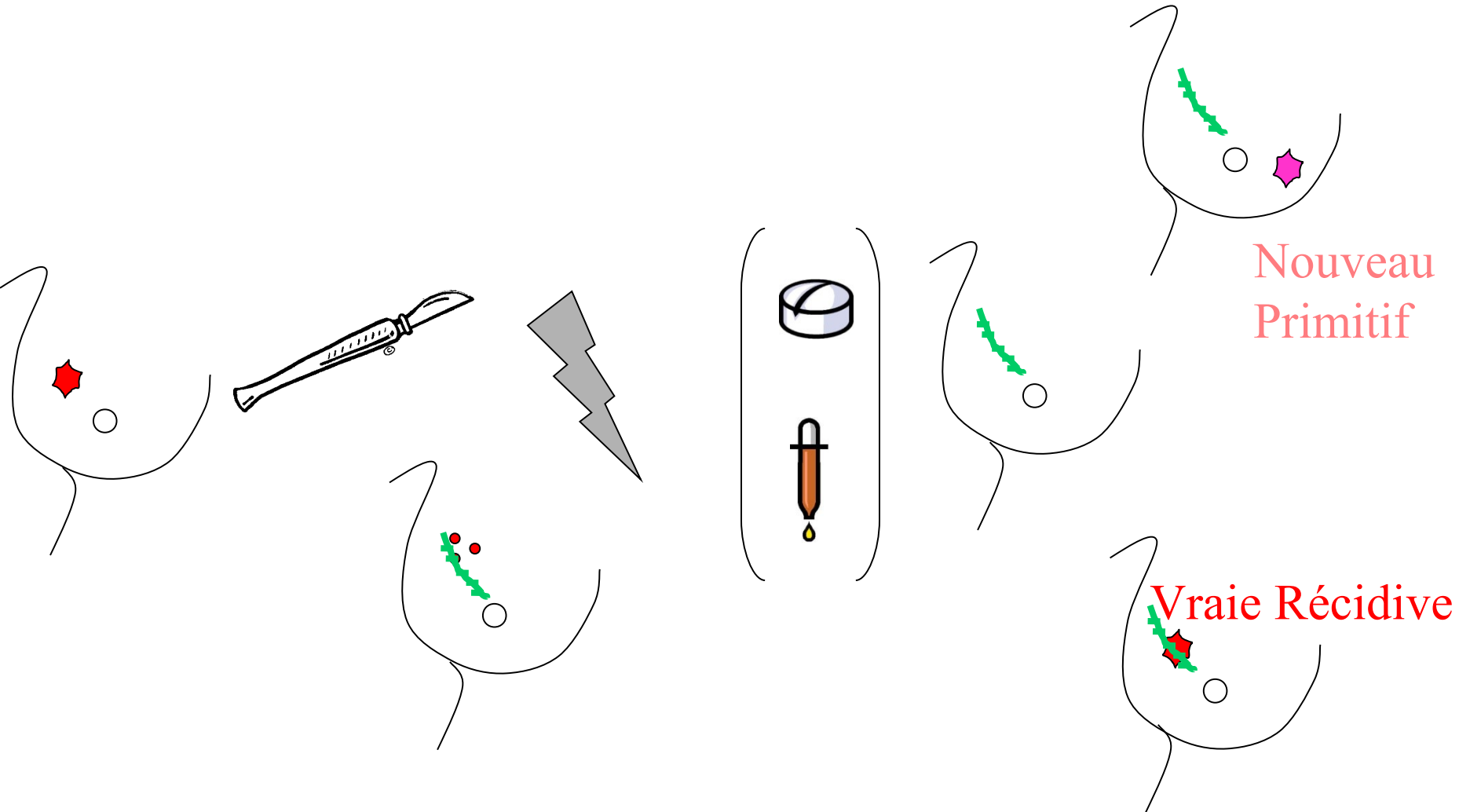
Récepteurs hormonaux

Précocité de la récidive

Récidive régionale

Nature de la récidive locale après ttt conservateur

Qu'est-ce qu'est vraiment une récurrence mammaire?



La nature de la récurrence mammaire **peut maintenant** être déterminée sur...

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| – Karyotypes | Teixeira et al., Cancer Res, 1996 |
| – Chromosome X inactivation | Shibata et al., Clin Cancer Res, 1996 |
| – DNA copy numbers CGH | Waldman et al., JNCI, 2000 |
| – Mutation of P53 | Janschek et al., BCRT, 2001 |
| – Protein expression | Hao et al., Cancer, 2004 |
| – Loss of Heterozygosity | Schlechter et al., JCO, 2004 |
| – Gene-expression profiles | Kreike et al., Clin Cancer Res, 2006 |
| – DNA copy number breakpoints | Bollet et al., JNCI, 2008 |

Implications cliniques possibles de la détermination de la nature de la récurrence mammaire

Vraie Récurrence

- **Faible sensibilité**
De la tumeur primitive aux traitements adjuvants
- «partie émergée de l'iceberg »?

Recherche de Métastase +++

**Traitements systémiques
agressifs**

Nouveau Primitif

- **Prédisposition génétique du patient**
à développer des cancers du sein
- **Cancer du sein controlatéral ?**

Dépistage (IRM)

Traitement préventif ? (HT)

Traitement de la récurrence locorégionale **isolée** d'un cancer du sein

Le traitement **LR** de la récurrence locorégionale **isolée** d'un cancer du sein

Récurrence mammaire et/ou axillaire

Standard = Mastectomie et/ou curage axillaire

+/- RT aires ganglionnaires

selon caractéristiques de la tumeur

si non préalablement irradiées

La deuxième conservation mammaire, option possible pour cas sélectionnés ?

author	year	N	ttt	median F-U (mois)	5OS	5FFLRR2	LRR2 (%)
Kurtz	1991	50	excision alone	51	MD	62	32
Abner	1993	123	mastectomy	39	79	48*	38
Salvadori	1999	134	mastectomy	73			4
Salvadori	1999	57	excision	73			19
Deuxième traitement conservateur possible si patientes <u>très</u> sélectionnées (délai, RH+, locale isolée, possibilités techniques) Chir +/- RT							21
Deutsch							
Resch							24
Hannoun-Levi	2004	69	excision+IB		92	78	
Alpert	2005	116	mastectomy	163			7
Alpert	2005	30	excision	163			7
Trombetta	2008	21	excision+BT	40			5
Guix	2010	36	excision+IB		97	100	

Le traitement **LR** de la récurrence locorégionale **isolée** d'un cancer du sein

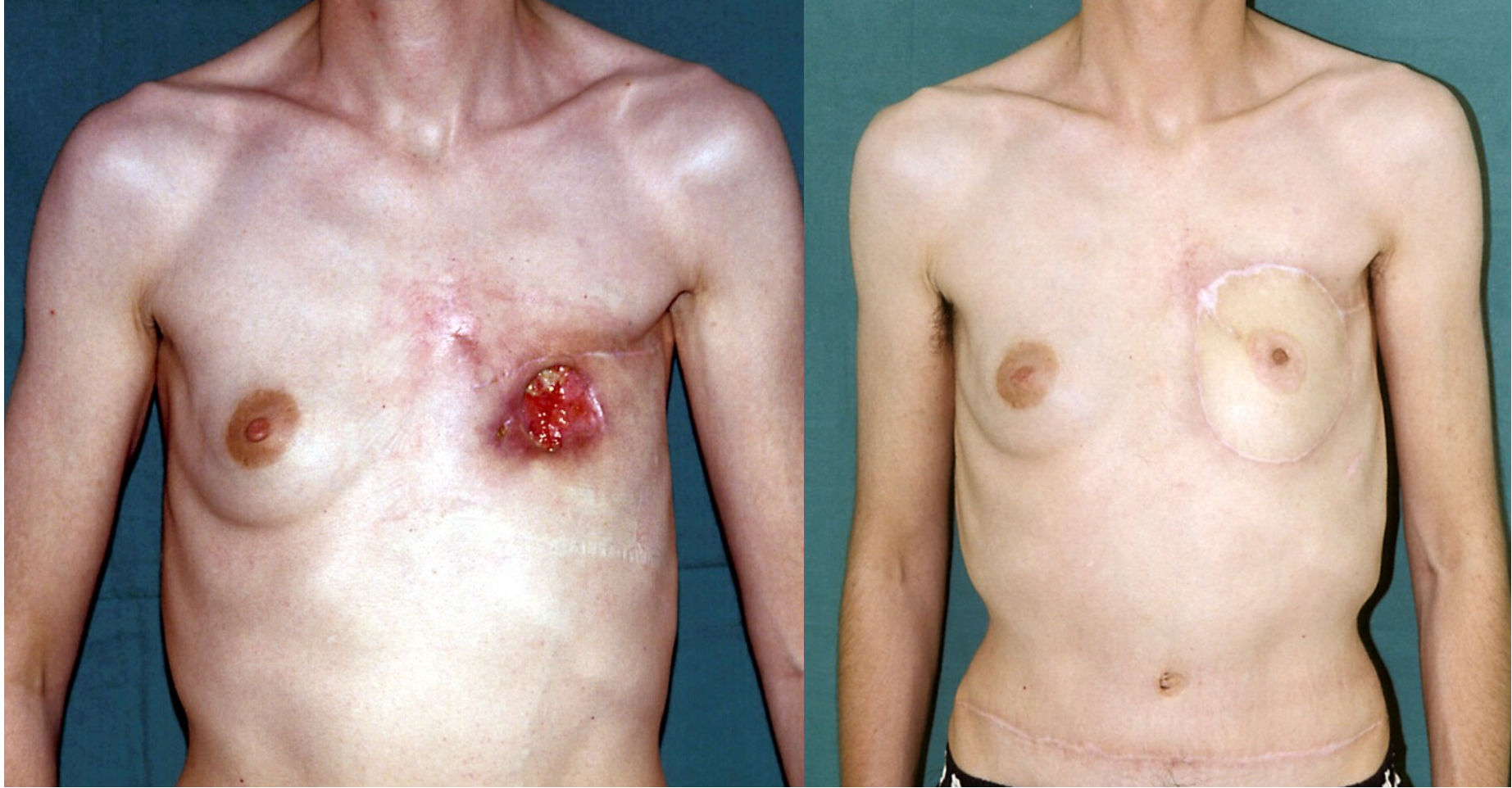
**Récurrence pariétale, sous/susclav ou mammaire
interne**

Pas de standard

Chirurgie + RT si possible, adaptées (RCP)

La situation est grave, mais peut ne pas être désespérée !

Chirurgie de récurrence pariétale



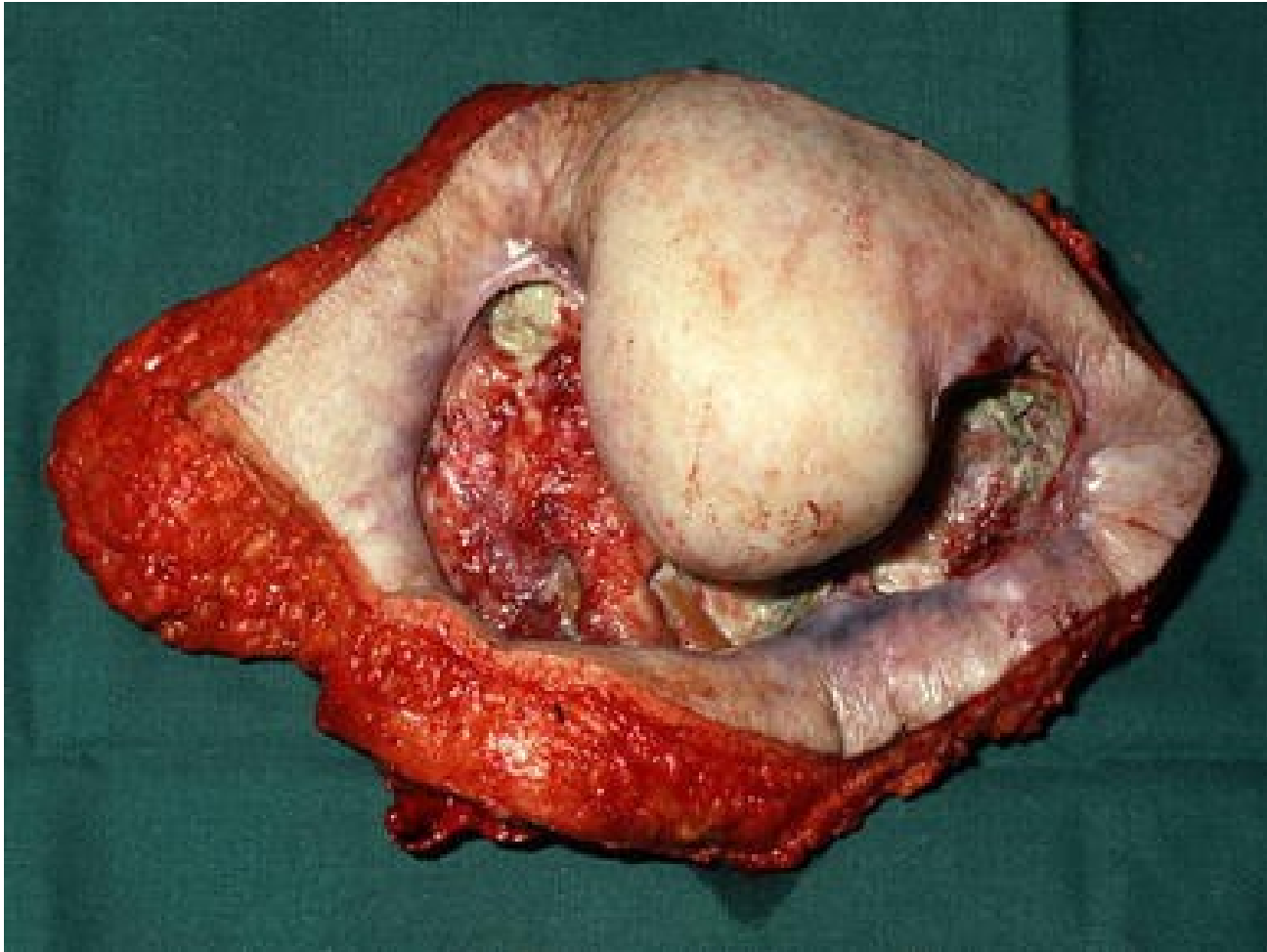
Merci au Dr Krishna Clough

Chirurgie de récurrence pariétale



Merci au Dr Krishna Clough

Résection pariétale



Van der Pol et al., Annals Surg Oncol 2006

Résection pariétale

Study	n	5-y survival (%)	Local control (follow-up)	Prognostic factors ^a
Kluijber ⁴²	12	27 m med*		
Soysal ¹⁴	10	33		
Faneyte ²⁹	30	45		Age 35 y, interval 2 y
— ³³	—	—		—

**Le facteur pronostique principal : le délai
>10 ans**

Résection pariétale possible dans cas très sélectionnés

— ³²	23	40	50% (3 y)	
Pfannschmidt ³¹	33	41 m med*	85% (3 y)	Interval 2 y, no adjuvant chemotherapy
Downey ¹²	38	18		Initial node status
Warzelhan ³⁴	22	58		
Pameijer ³⁰	22	71		
Van Geel (this series)	77	25	82% (5 y)	Interval, ^c chemotherapy before CWR, size

Ré-irradiation

439 ptes traitées par RT+hyperthermia

Pour récurrence locorégionale en territoire irradié

1988-2001 AMC, Amsterdam

78 ptes après résection (75) ou réponse (3) macroscopique complète

100% RT initiale : Dose moyenne préalable 65 Gy

44% ttt préalable d'une récurrence locorégionale (chir, RT, ttt syst.)

8% de métastase synchrone

Tps médian depuis ttt initial 60 mois

RT 32 Gy en 8 fractions (2 fractions par semaine)

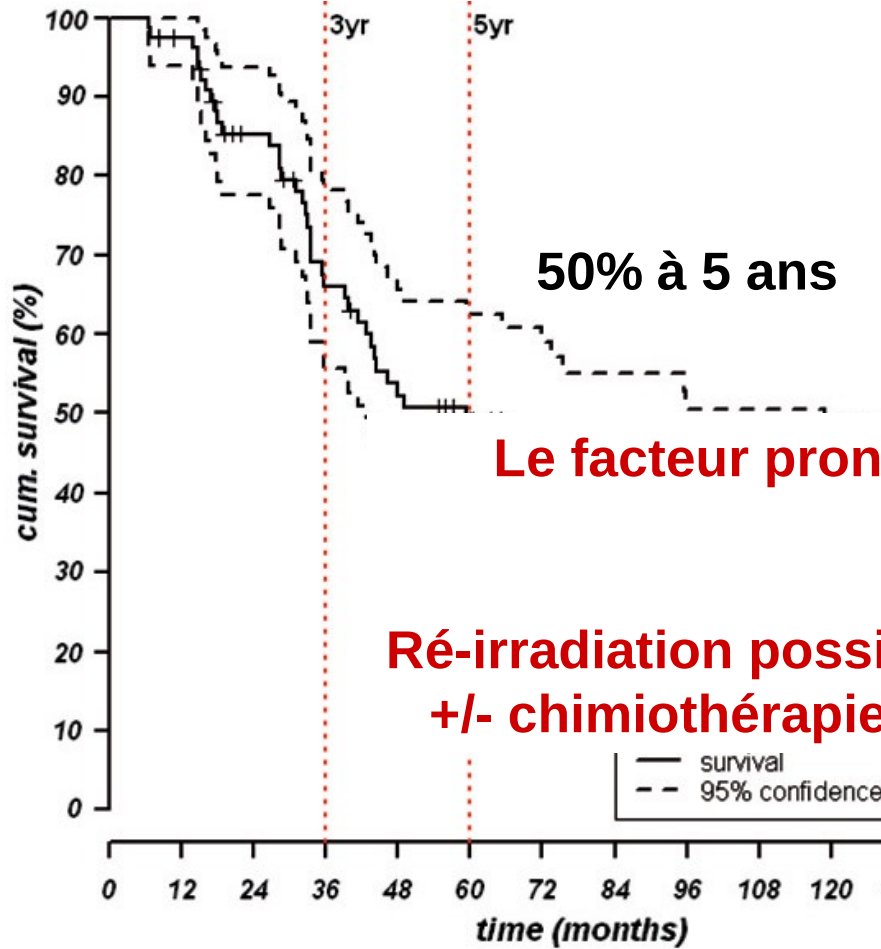
Hyperthermie : 41-43°C /sem dans l'heure qui suit la RT

1/3 radiépidermite grade 3

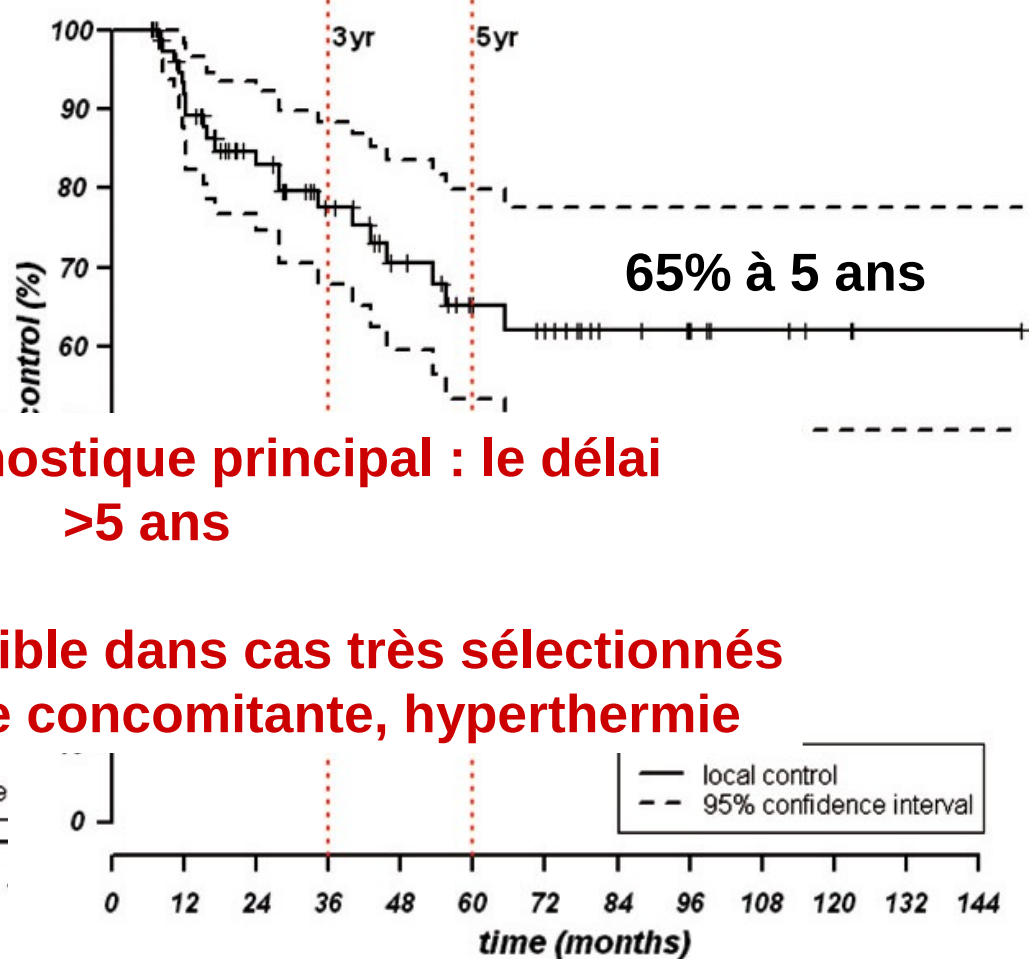
>1/3 de toxicité grade 3-4 à 3 ans

Ré-irradiation

Suivi médian > 5 ans



Survie globale



Control local

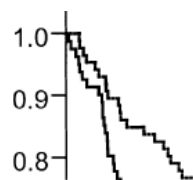
Le traitement **systemique** de la récidive locorégionale **isolée** d'un cancer du sein

L'hormonothérapie

1 étude randomisée

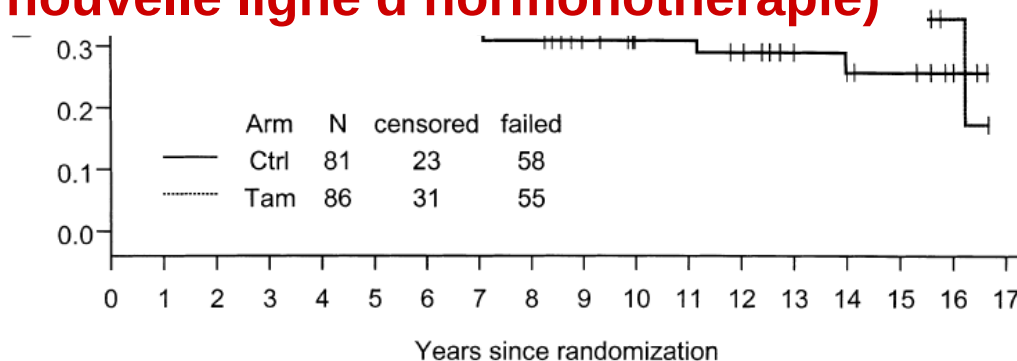
1982-1987 **Intérêt de documenter la présence de RH sur la récidive !!!**

167 pte



DFS

**Toutes les patientes avec tumeur RH+
hormonothérapie (ou nouvelle ligne d'hormonothérapie)**

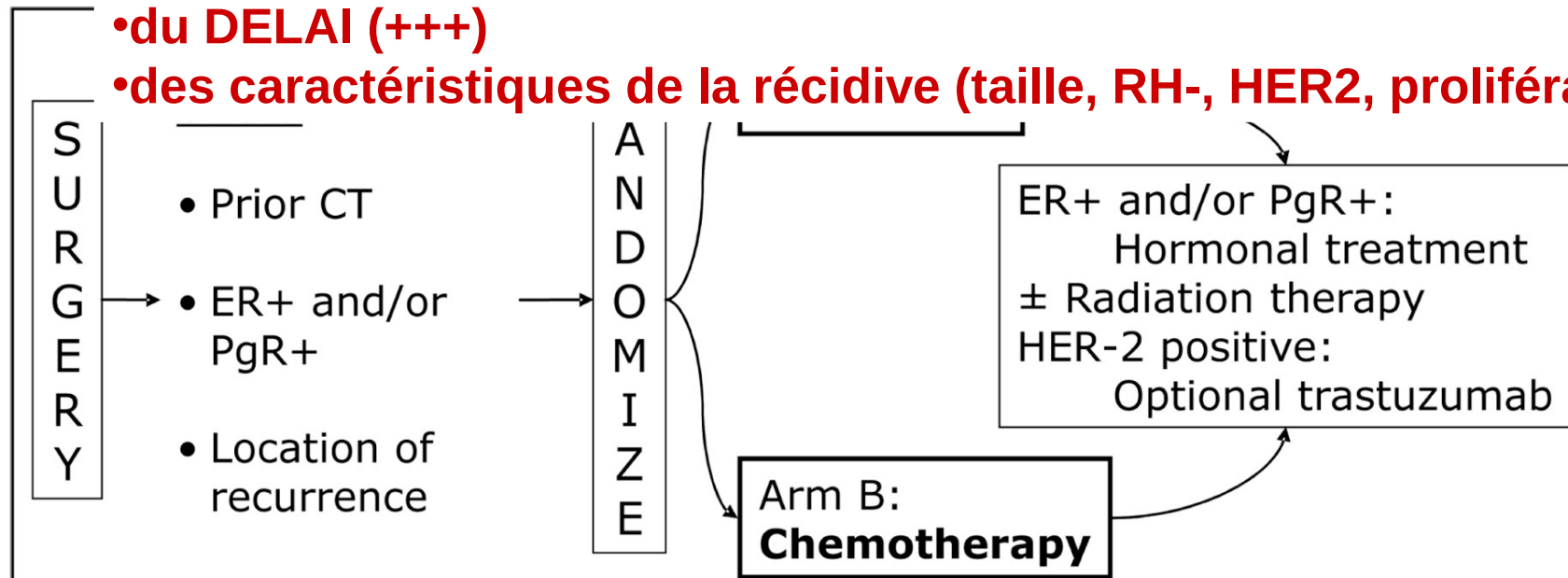


Le traitement **systemique** de la récurrence locorégionale **isolée** d'un cancer du sein

La chimiothérapie (+/- Herceptin)

Tentatives d'essais randomisés

- 1 Essai suisse (Cochrane002195, 2007): fermé / manque d'inclusion
Hors essai, fonction
- 2 **de la patiente (âge, comorbidités),**
de la tumeur initiale (pN+)
des ttt déjà donnés
du DELAI (+++)
des caractéristiques de la récurrence (taille, RH-, HER2, prolifération)



Conclusion - Bilan -

Bilan d'extension	RLR isolée ou non ?
Bilan régional	Lymphoscintigraphie ++
Bilan local	IRM
Bilan histologique	type, prolif, RH comparer à la tumeur initiale
Bilan biologique/moléculaire ?	

Conclusion - Traitement -

Peu de données

Très peu d'essais

Très polymorphe -> décision au cas par cas

Traitement multimodal

RCP +++

Place pour études randomisées ?

Quid de la récurrence locorégionale avec métastases ?

Importance du traitement systémique

Place du traitement locorégional ?

- **cancer du sein avec métastases synchrones**
 - données registres et rétrospectives
 - [Ali et Le-Scodan, Annals of Oncology, 2010]
 - 2 phases III en cours (NCT00193778/NCT00557986)
- **importance de la sélection**
 - délai, métastases contrôlées (os), RH+



institut**Curie**

Merci pour votre attention

Pronostic et traitement de la récurrence loco-régionale du cancer du sein

Marc Bollet

Département d'Oncologie Radiothérapique

Institut Curie

32 journées de la SFSPM

Strasbourg 3 au 5 novembre 2010