

Quelle prise en charge locorégionale des cancers de la femme jeune ? Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée

STRASBOURG
Palais des Congrès

3^{du}
au 5
novembre

32^{èmes}
journées de
la Société Française
de
sénologie
et de Pathologie
Mammaire

2010

la femme jeune
face au
cancer du sein

coordonnées
par les équipes médicales
de la SFSPM de

Nancy
Reims
Strasbourg

www.senologie.com

La place des traitements néo adjuvants chez la femme jeune

Florence DALENC et
Hélène CHARITANSKY



Les traitements néoadjuvants

Exclusion de cet exposé

- Les cancers du sein inflammatoire (T4d)
- L'hormonothérapie néoadjuvante



Objectifs d'un traitement néoadjuvant

La conservation de la glande mammaire

Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer

J. S. D. Mieog, J. A. van der Hage and C. J. H. van de Velde

Department of Surgery, Leiden University Medical Centre, Albinusdreef 2, 2300 RC Leiden, The Netherlands

Correspondence to: Professor C. J. H. van de Velde (e-mail: C.J.H.van_de_Velde@lumc.nl)

Background: Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer can avoid mastectomy by shrinkage of tumour volume. This review assesses the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy on clinical outcome.

Methods: All randomized trials comparing neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for early breast cancer were reviewed systematically and meta-analyses were performed.

Results: Fourteen studies randomizing 5500 women were eligible for analysis. Overall survival was equivalent in both groups. In the neoadjuvant group, the mastectomy rate was lower (relative risk 0.71 (95 per cent confidence interval (c.i.) 0.67 to 0.75)) without hampering local control (hazard ratio 1.12 (95 per cent c.i. 0.92 to 1.37)). Neoadjuvant chemotherapy was associated fewer adverse effects.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy is an established treatment option for early breast cancer.

Paper accepted 20 July 2007

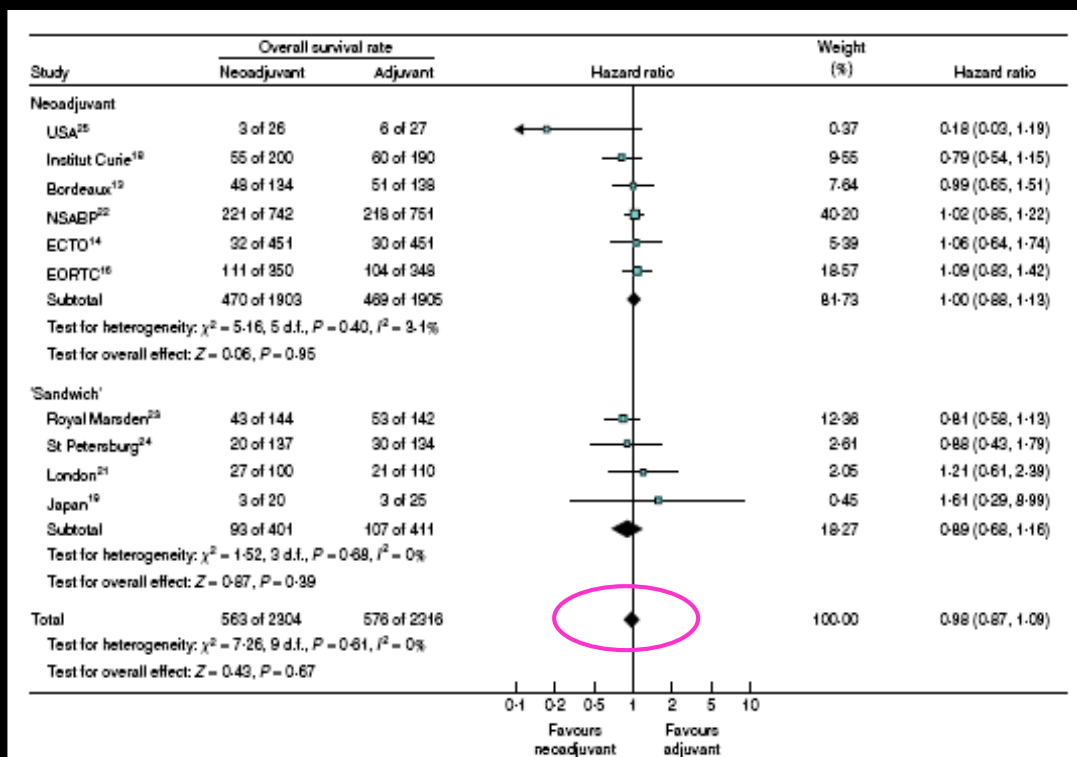
Published online 13 August 2007 in Wiley InterScience (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.5894

→ *Le seul intérêt démontré et validé à ce jour*

Meiog et al., British J of Surgery 2007 (méta-analyse)

Objectifs d'un traitement néoadjuvant

En théorie: améliorer la survie (SSR et SG)



→ Pas d'amélioration de la survie en traitant plus tôt les micrométastases (exclues les thérapies ciblées)

Meiog et al., British J of Surgery 2007 (méta-analyse)

Objectifs d'un traitement néoadjuvant

Identifier les très bonnes répondeuses :
 pCR = surrogate marker de survie

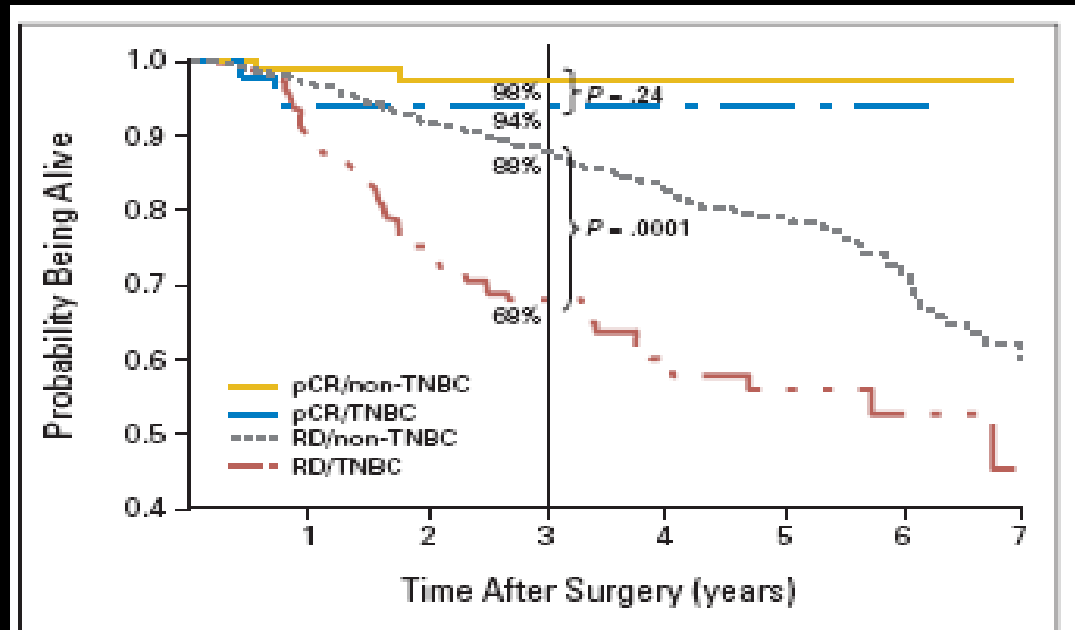
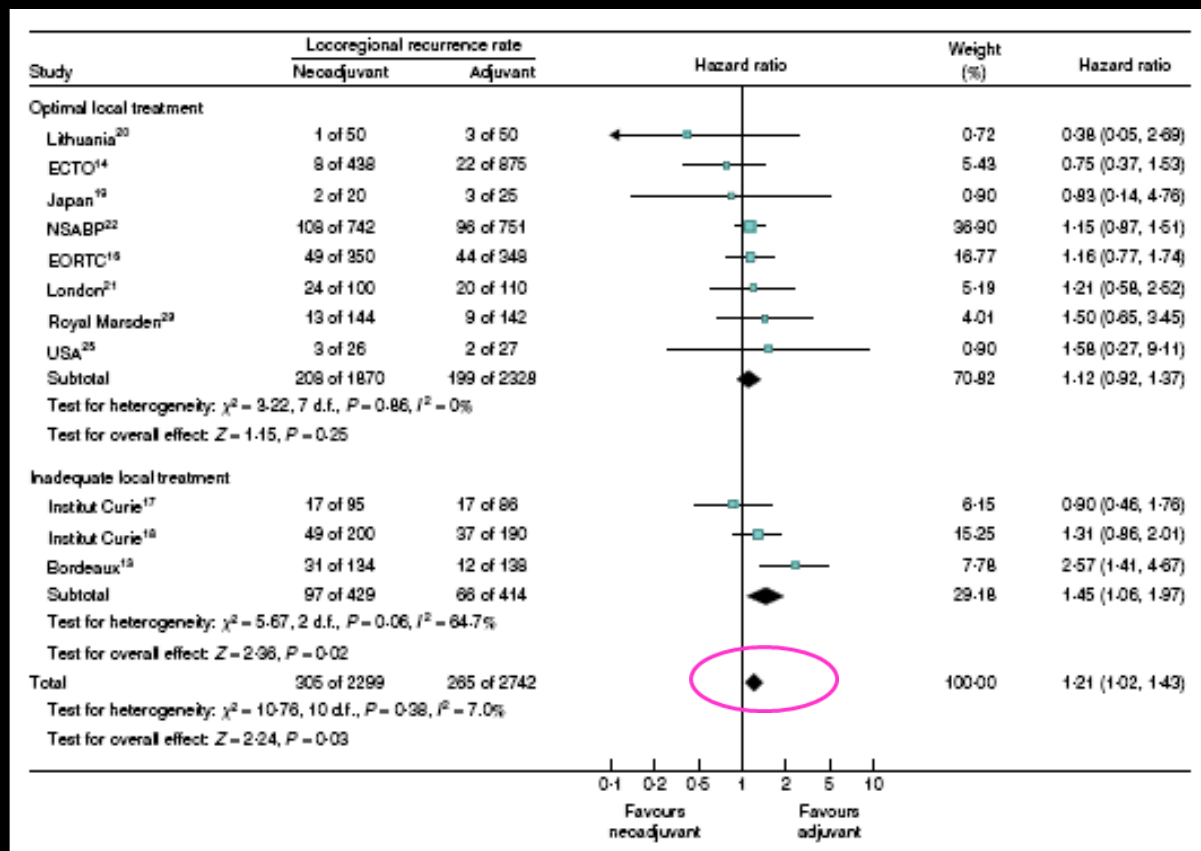


Fig 2. Overall survival as a function of response to chemotherapy (pathologic complete response [pCR] v residual disease [RD]) and triple-negative status (triple-negative breast cancer [TNBC] v non-TNBC).

Risques d'un traitement néoadjuvant

Le risque loco-régional



→ Risque non majoré si traitement loco-régional complet

Meiog et al., British J of Surgery 2007 (méta-analyse)



Indications d'un traitement néoadjuvant



✓ $T2/T3$ (rapport entre taille tumorale et taille du sein)



✓ Tumeur *unifocale*, sans foyer de microcalcification étendu (CCIS étendu associé)

✓ Tumeur *potentiellement chimiosensible* :

→ HER2+ et les triples négatives

→ HER2 neg, RH+, de grade 3 (luminales B)

→ CCI par opposition aux CLI



✓ $N2/N3$ pour faciliter la chirurgie ultérieure

Nécessité d'une pluridisciplinarité et d'une décision partagée avec la patiente

Pathologue

Chirurgien

Oncologue

*Radio
sénologue*



Le cancer du sein de la femme jeune: des particularités

définition admise: âge < 35 ou 40 ans

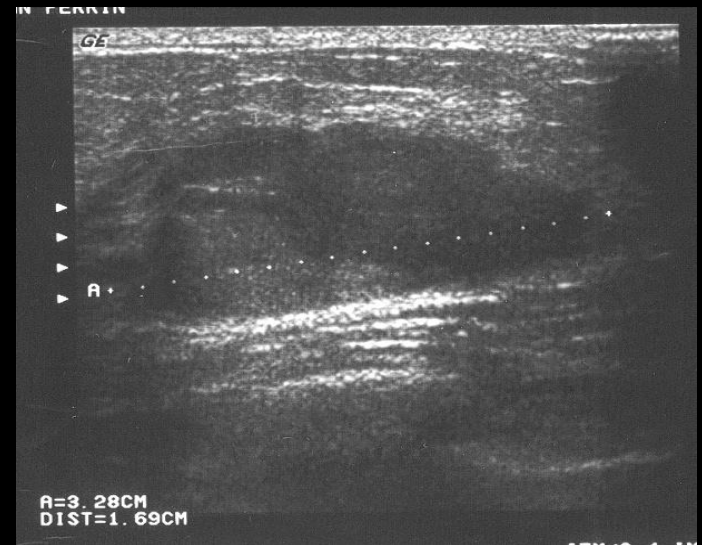
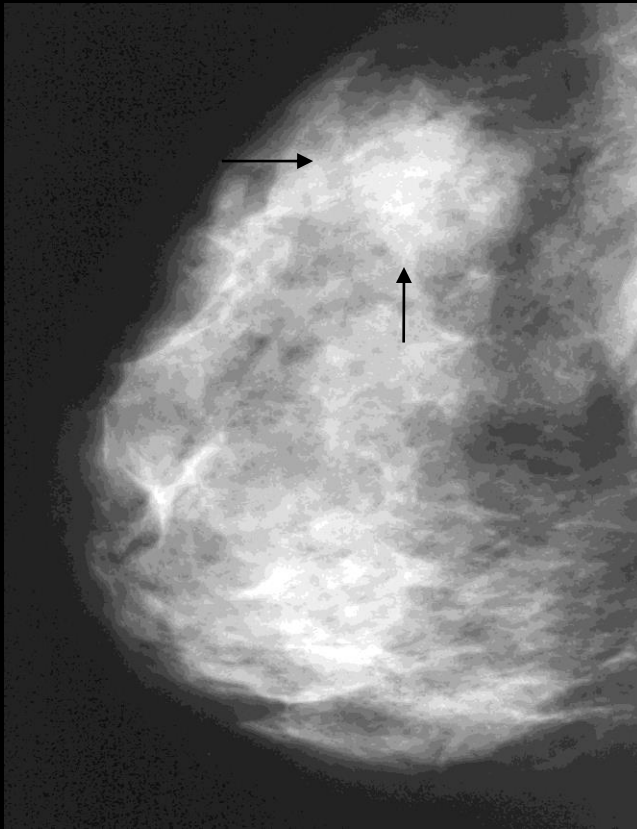


Particularités diagnostiques

Foxcroft et al., 2004	n=239 (< 40ans)	- 93% diagnostic clinique - 72% masse palpable	45% T2-T3
Agnese et al., 2004	n= 1685 dont 163 < 40 ans	- 70% diagnostic clinique (masse palpable) < 40 ans versus 42%	NR
AcAree et al, 2010	n=57 (<40ans)	- 98% diagnostic clinique - 90% masse palpable	36% T1 51% T2 11.3% T3

- Diagnostic clinique : masse palpable +++
- Environ dans 50% des cas T2 voire T3

Particularités radiologiques (1): Des seins plus denses



- Bilan loco-régional plus complexe
- Place de l'IRM mammaire

Particularités biologiques: Peu de carcinomes lobulaires infiltrants

	All patients	Age at diagnosis (years) n (%)		P value
		<35	≥35	
All	2970	315 (100.0)	2655 (100.0)	
Histology				
Ductal	2398	283 (89.8)	2115 (79.7)	<0.0001
Lobular	253	7 (2.2)	246 (9.3)	
Ductal + lobular	120	4 (1.3)	116 (4.4)	
Other	199	21 (6.7)	178 (6.7)	
Tumor size				
≤1 cm	515	33 (10.5)	482 (18.2)	<0.0001
1-2 cm	1286	129 (41.0)	1157 (43.6)	
2-4 cm	906	115 (36.5)	791 (29.8)	
>4 cm	227	34 (10.8)	193 (7.3)	
Unknown	36	4 (1.3)	32 (1.2)	

Les CLI représentent moins de 5% des cancers infiltrants de la femme jeune (Foxcroft, 2004; Fernandopulle, 2006; McAree, 2010 etc..)

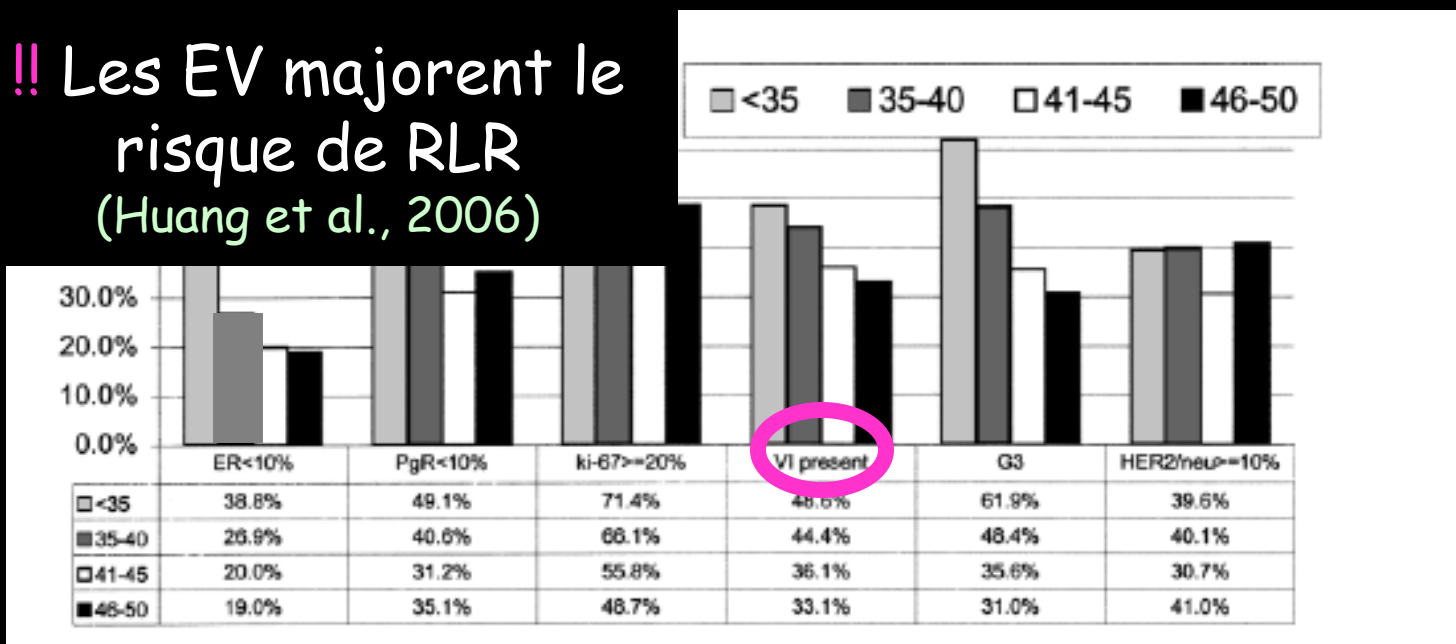
Cela tombe bien ! Car plus souvent multifocaux, RH+ etHER2 neg et moins chimiosensibles

Particularités biologiques: Profil plus souvent chimiosensible (1)

	All patients	Age at diagnosis (years) n (%)		P value
		<35	≥35	
Peritumoral vascular invasion				
Absent	1951	189 (60.0)	1762 (66.4)	0.02
Present	1015	126 (40.0)	889 (33.5)	
Unknown	4	0 (0.0)	4(0.2)	

Canello et al., Annals of Oncology 2010

!! Les EV majorent le
risque de RLR
(Huang et al., 2006)



Colleoni et al., Annals of Oncology 2002

Particularités biologiques: Répartition selon la classification moléculaire

	All patients	Age at diagnosis (years) n (%)		P value
		<35	≥35	
Molecular classification				
Luminal A	592	29 (9.2)	563 (21.2)	<0.0001
Luminal B	1986	217 (68.9)	1769 (66.6)	
Luminal B (HER2 0/+/++)	1301	128 (40.6)	1173 (44.2)	
Luminal B (HER2 +++)	310	48 (15.2)	262 (9.9)	
Luminal B (HER2 Unknown)	375	41 (13.0)	334 (12.6)	
HER2	141	18 (5.7)	123 (4.6)	
Triple Negative	251	51 (16.2)	200 (7.5)	

→ Une présentation clinique et biologique qui incite souvent à la proposition d'une CT néoadjuvante

Canello et al., Annals of Oncology 2010

Particularités biologiques: Mutations pour BRCA

- ✓ Pas moins de 10% de mutations pour BRCA1/2
- ✓ Ce % varie. Il est d'autant plus élevé:
 - ✓ que l'âge est jeune au diagnostic
ex: 28% si âge < 30 ans (Radford, 1996)
 - ✓ qu'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou ovaire
ex: 15% BRCA1 muté < 35 ans (n=40);
11% si 0 antécédent et 29% si antécédent(s)
(Turchetti, 2000)
 - ✓ que la patiente présente une tumeur triple négative
ex: 9% BRCA1 muté < 35 ans (n = 70 sans antécédent familial); 29% si TTN (Lidereau, 2000)



Un cancer de mauvais pronostic En termes de rechute locale et à distance

Table 5. Analysis of outcome according to age at diagnosis and clinical response

Age (years)	Clinical response	Survival		Disease-free survival	
		RR	5 years (%)	RR	5 years (%)
≤ 35	CR	1.00	88	1.00	52
	PR	1.94	65	0.88	48
	NR	3.77	44	2.66	17
36–40	CR	1.00	87	1.00	61
	PR	2.29	76	1.18	54
	NR	1.81	87	1.11	56
≥ 41	CR	1.00	91	1.00	70
	PR	1.37	87	1.05	65
	NR	2.25	80	1.22	63

5-year survival rates and relative risk (RR) were determined in complete responders (CR), partial responders (PR) and non-responders (NR).

Braud et al, EJC 1999

Risque de RLR de 1% par an
après traitement conservateur
..... à X par le nb d'années

Table 4. Ten-Year LRFS After Breast-Conserving Surgery by Subtype

Subtype	No. of Patients	No. of Events	10-Year LRFS (%)	95% CI (%)
Luminal A	587	55	92	90 to 95
Luminal B	295	27	90	86 to 94
Luminal-HER2	61	5	91	83 to 100
HER2 enriched	80	15	79	69 to 89
Basal-like	134	19	86	80 to 93
TNP-nonbasal	114	9	92	86 to 97

Abbreviations: LRFS, local relapse-free survival; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TNP, triple-negative phenotype.

Table 6. Multivariate Analysis of Local and Regional Relapse After Breast-Conserving Surgery and Adjuvant Radiotherapy

Variable	Local Relapse (n = 1,177)			Regional Relapse (n = 1,177)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age, years						
> 55	1.0			1.0		
40-55	1.6	1.0 to 2.4	.050*	1.2	0.7 to 2.1	.57
< 40	1.7	0.9 to 3.3	.11	2.2	1.1 to 4.7	.035*

Voduc et al, JCO 2010

La place du traitement néoadjuvant chez la femme jeune



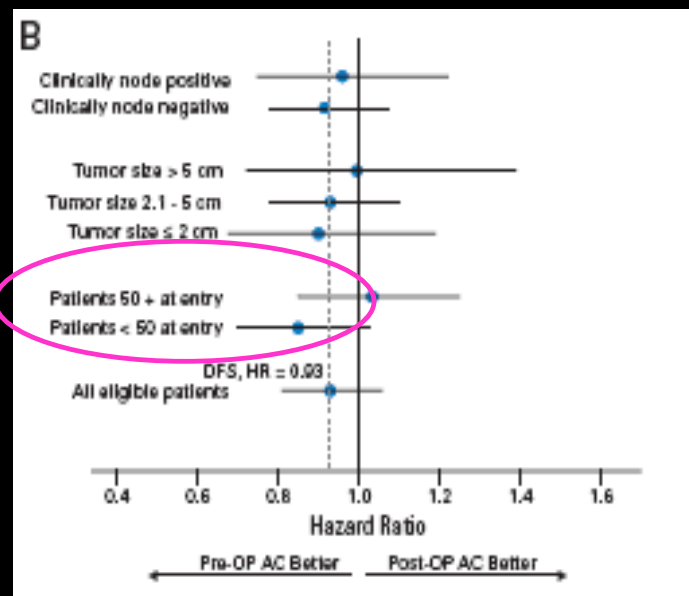
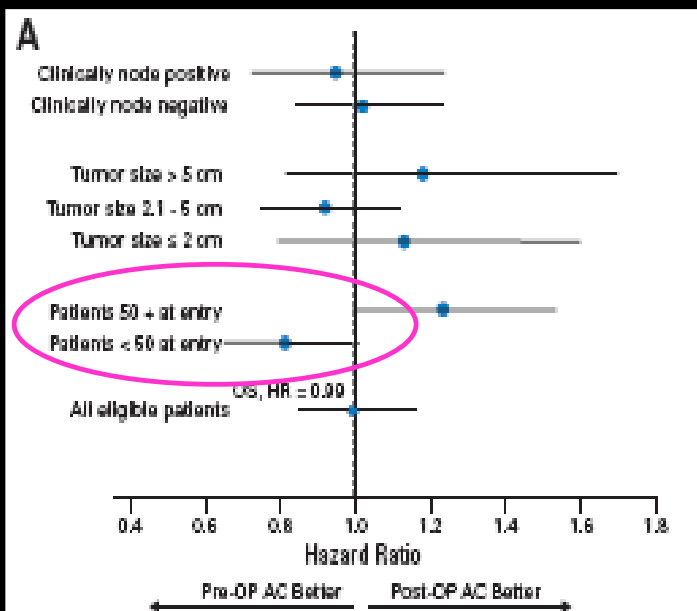
→ Aucune étude clinique prospective, conduite en néoadjuvant chez la femme jeune

→ femmes jeunes sont rarement séparées des femmes non ménopausées dans les analyses en sous groupe des études prospectives



Chimiothérapie néoadjuvante et survie

Actualisation résultats NSABP-B18



En SG : $HR=0.81$, $p=0.06$
< 50 ans vs > 50 ans

En DFS : $HR=0.85$, $p=0.053$
< 50 ans vs > 50 ans


→ Une tendance qui mériterait d'être évaluée spécifiquement chez la femme jeune avec les traitements actuels

Rastogi et al , JCO 2008






Le risque de rechute loco-régionale

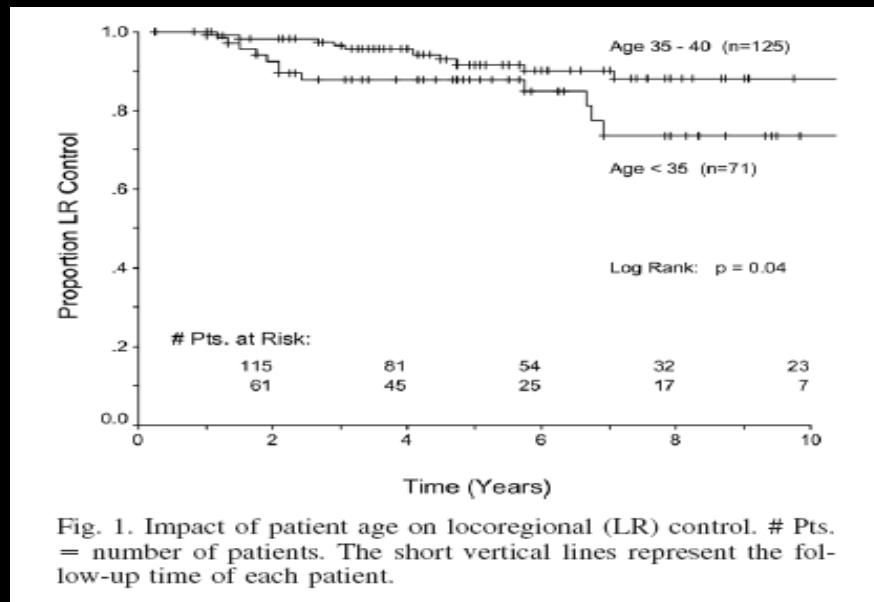
Après CT néoadj et chirurgie conservatrice (1)



Les données de la littérature montrent que l'âge jeune (< 35/40 ans) est un facteur de risque de RLR en cas de conservation de la glande mammaire + RTE après une CT néoadjuvante surtout, si il existait initialement une indication de mastectomie



Le risque de rechute loco-régionale Après CT néoadj et chirurgie conservatrice (2)



Taux de RLR à 5 ans:
12.1% (< 35 ans) vs
8.3 % (35-40 ans)
 $p = 0.042$

Results: After a median follow-up of 64 months, 22 locoregional recurrences (LRR) were observed. Twenty patients developed locoregional recurrence as their first site of relapse. Two patients had bone-only metastases before their locoregional recurrence. On multivariate analysis, age <35 years was associated with a statistically significant increased risk of locoregional recurrence. The 5-year rate of locoregional control was 87.9% in patients <35 years old compared with 91.7% in patients 35 to 40 years old ($p = 0.042$).

Conclusions: Our finding supports an increased risk of locoregional recurrence as a function of younger age after breast conservation therapy, even among young patients 40 years old and younger. © 2006 Elsevier Inc.

Oh et al , Int J radiation Oncology Biol Phys. 2006

Le risque de rechute loco-régionale Après CT néoadj et chirurgie conservatrice (3)

Table 3. Cox Regression Model: Predictors of IBTR

Covariate	RR	95% Confidence Interval	P
Age			
> 40 years	1		
≤ 40 years	3.55	1.89-6.66	
Margin status			
> 2 mm	1		
≤ 2 mm	2.48	1.26-4.88	
Positive	0.94	0.35-2.54	
S-phase fraction			
≤ 4%	1		
> 4%	2.64	1.19-5.88	
Size at surgery			
≤ 2 cm	1		
> 2 cm	2.09	1.08-4.06	

Table 5. Cox Regression Model: Predictors of Distant Relapse for Significant Fixed Covariates and Time Dependent Variable IBTR

Covariate	RR	95% Confidence Interval	P
Fixed			
Pathologic nodal status			
Negative	1		
Positive			
1-3	2.13	1.26-3.62	
≥ 4	3.46	2.01-5.95	< .0001
ER status			
Positive	1		
Negative	1.73	1.09-2.75	.03
Time-varying			
IBTR			
None	1		
≤ 36 months	6.15	3.61-10.47	< .0001
> 36 months	3.22	1.17-8.84	.04

n=250

Rouzier R et al. JCO 2001

Le risque de rechute loco-régionale Après CT néoadj et chirurgie conservatrice (3)

potential risk for local recurrence

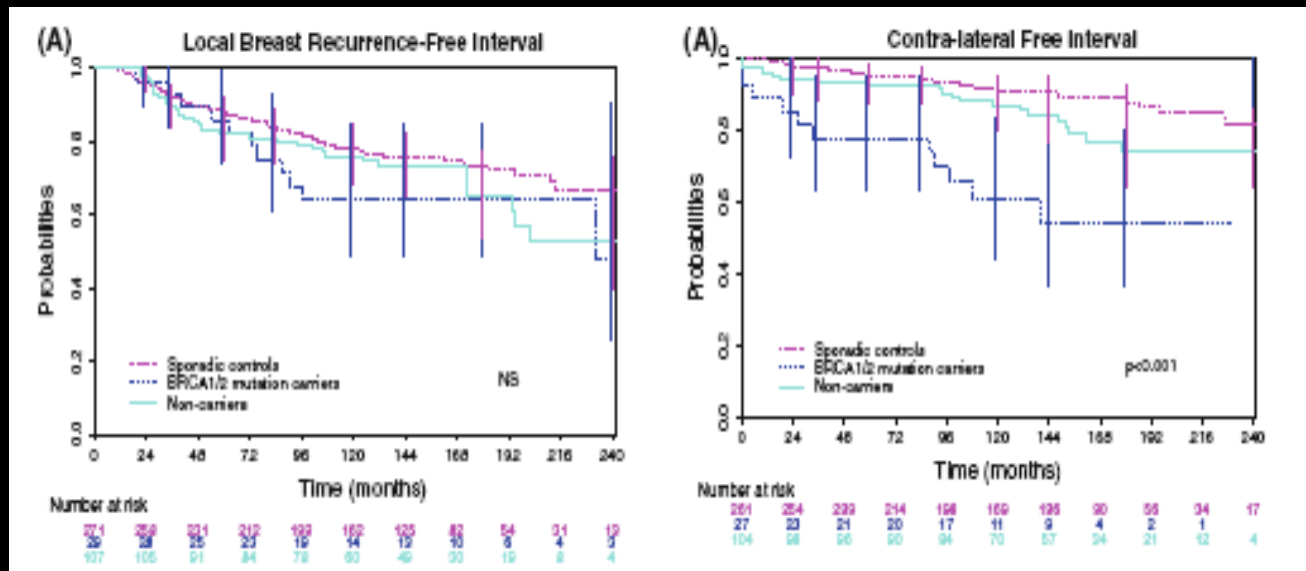
Some patients will not be good candidates for breast conservation after NST, regardless of response. For example, women with pathologically proven multi-centric disease, should generally undergo mastectomy. It is not clear that they will benefit from NST outside of a clinical trial, unless they present with locally advanced or inoperable disease. Younger patients (< 40) who undergo breast-conserving treatment that was not possible without NST may have a higher local recurrence rate than other patients, but this does not necessarily compromise patient survival, and may reflect the biology of breast cancer in this population more than the choice of treatment. Since these women are often the most emphatic in desiring breast conservation, age should not be a contraindication to using NST to achieve this goal.

→ Les thérapies ciblées (TTZ et celles à venir...) minoreront le risque de RLR (notamment pas effet radiosensibilisant)

Kaufmann et al , Ann of Oncol. 2007 + Barnadas BCRT 2010

Femmes mutées pour BRCA ou avec contexte familial

Quel risque de rechute ipsilatérale après un traitement conservateur (1)?



- Après plus de 13 ans de suivi pas plus de rechute ipsilatérale après RTE chez les patientes mutées pour BRCA
- Plus de cancer du sein controlatéral (40 vs 20 vs 11%)
- En analyse multivariée, seul l'âge = FDR de rechute ipsilatéral

Kirova et al., BCRT 2010

Femmes mutées pour BRCA ou avec contexte familial

Quel risque de rechute ipsilatérale après un traitement conservateur (2)?

Table 4 Main retrospective studies of ipsilateral recurrence in BRCA carriers treated by BCT and radiotherapy

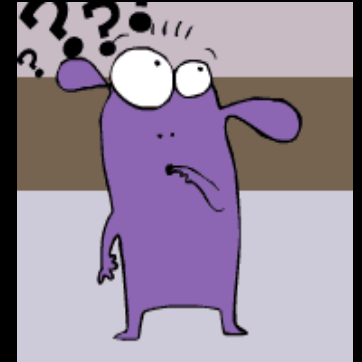
	Study period and type	BRCA1/2 carriers (N)	Controls (N)	Median follow up (years)	Ipsilateral recurrence (%)		P
					Carriers	Controls	
Hafty et al. [37]	1975–1998	22	105	13	49	21	0.007
Robson et al. [9]	1980–1995	56	440	9.7	12	8	0.68
Seynaeve et al. [38]	1980–1995 Matched	26	174	6.0	21.8	12.1	0.05
Brekelmans et al. [31]	1980–2004 Matched	109 (76/33)	410	4.3	12/17	12	0.6
Fleixe et al. [30]	1980–1997 Matched	170	469	8.3	12.5	8.6	0.55
Kirova et al. [28]	1981–2000 Matched	29 (107) ^a	271	8.8	24	19	0.47
This study	1981–2000 Matched	29	58	13.4	36	33	0.42

^a Familial cases

→ le traitement conservateur + RTE est une option raisonnable chez les femmes mutées pour BRCA

Kirova et al., BCRT 2010

Du préopératoire pour repérer les patientes en pCR ?



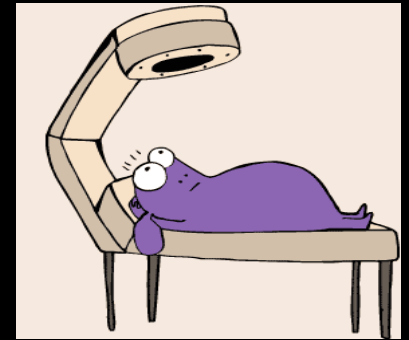
- ✓ Indication de CT quasi systématique
- ✓ Ne serait il pas intéressant de pouvoir affiner le pronostic chez ces femmes ?
- ✓ Cela pourrait impacter les projets de vie : grossesse, vie professionnelle etc
- ✓ A méditer, notamment pour les tumeurs TN et HER2+



Avoir une option thérapeutique adaptée à chaque patiente

✓ En cas de non conservation possible pour raisons carcinologiques ou bien choix de la patiente

✓ Une **OPTION** : séquence CT puis RTE puis mastectomie + RMI pour raccourcir le temps sans volume mammaire



✓ Impact sur l'image corporelle et la qualité de vie



En conclusion

- ✓ Option thérapeutique fréquente de part la présentation clinique et biologique
- ✓ Décision pluridisciplinaire, partagée avec la patiente
→ gage de qualité
- ✓ Objectif : conservation de la glande
- ✓ Pas de preuve d'amélioration de la survie mais ...
- ✓ Plus de risque de RLR chez la femme jeune après conservation et RTE (biologie de la tumeur)
- ✓ La pCR peut elle être un end point en soit ?
- ✓ Bon outil de recherche en transfert







