



*SFSPM, Montpellier 13-15 novembre 2013*

# *Tumeurs de moins de 1 cm: un groupe homogène ?*

**Dr Florence Dalenc, Oncologue médical, Toulouse**

**Dr Magali Lacroix-Triki, Anatomopathologiste, Toulouse**



# PLAN

---

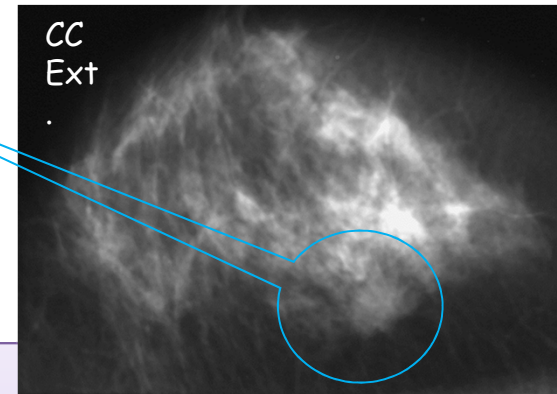


1. Homogénéité diagnostic ?
2. Homogénéité histopathologique
3. Homogénéité pronostic
4. Conclusion



# Homogénéité diagnostic

ACR5



Tumeurs non palpables

Le diagnostic est donc **le fruit du dépistage** organisé ou individuel

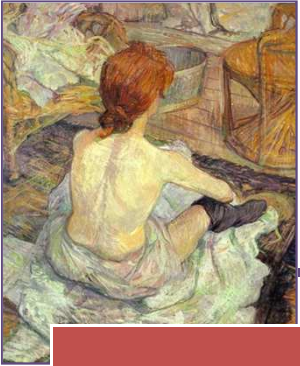
On élimine les tumeurs de diagnostic d'intervalle...

# PLAN

---



1. Homogénéité diagnostic
2. Homogénéité histopathologique ?
3. Homogénéité pronostic
4. Conclusion



# Caractéristiques histopathologiques

	Hanrahan (2007)	Park (2010)	Gonzalez-Angulo (2009)	Theriault (2011)	Cancello (2011)	Curigliano (2009)	Lacroix-Triki (2012)
N (pT1a,b pN0)	51246	370	965	1012	1691 (68 mi)	379	375
Type histo canalaire	77%	85.6%	77, 8%	78%	75%		72%
lobulaire	6%	others	others	others	9%		9%
Grade I	33%	34.7%	-----	-----	42%	] 66.8%	51%
II	46%	48.1%	-----	-----	46%		40%
III	21%	17.2%	-----	-----	12%	33.2%	9%
Emboles	-----	10.2%	-----	-----	4.7%	5.5%	6%
RH+	83%	81.9%	83%	87% (certaines HER2+)	89% (certaines HER2+)	62%	93%
HER2+	-----	8.8%	10%	9% (RH +/-)	10% (RH +/-)	39%	4%
TTN	-----	9.3%	7%	14%	5.6%	18%	2%
KI67	-----	-----	-----	-----	52% < 14%	49.6% <20% 50.4% ≥ 20%	95% < 20%
Composante In situ	-----	54%	-----	-----	27%	-----	38% (49% CCIS grade 1- 24% grade2)



# Caractéristiques histopathologiques

## La série Languedoc-Roussillon

(Rouanet P et al. in press)

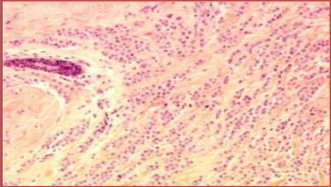
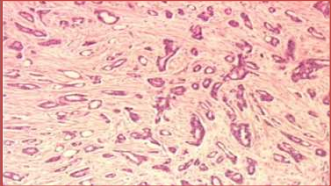
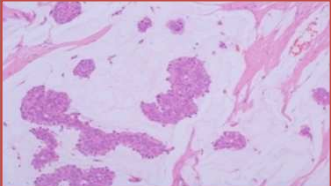
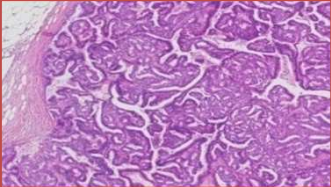
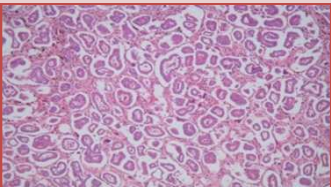
N = 714 pT1a/b pN0

Multicentrique

Relecture IHC centralisée

1999-2004

	nombre	%
≤ 50 ans > 50 ans	155 / 559	18% / 82%
pT1a	133	19%
<b>pT1b</b>	<b>581</b>	<b>81%</b>
CCI	530	74%
CLI	106	15%
autres	78 (non détaillé)	11%
Grade 1	332	47%
Grade 2	335	48%
<b>Grade 3</b>	<b>36</b>	<b>5%</b>
<b>RH+</b>	<b>649</b>	<b>91%</b>
RH neg	65	9%
<b>HER2 +</b>	<b>44</b>	<b>6.1%</b>
<b>Triple négative</b>	<b>47</b>	<b>6.6%</b>

		Hanrahan (2007)	Kennedy (2007)	Lacroix-Triki (2012)	Park (2012)
Population		T1a,b N0	T1a,b N0	T1a,b N0	T1b,c N0
N		51246	123212	375	1043
Lobulaire Mixte		6%	6% 3-6%	9% 1%	3-5% 0.6-1%
Tubuleux			4-5%	9%	2-3%
Mucineux		3%	2-3%	2%	13-15%
Papillaire				0.5%	1%
Micropapillaire				2%	1%
Cribriforme				0.5%	0.4%



# Les sous types moléculaires

Classification moléculaire à l'aide de marqueurs IHC (RE, RP, HER2, Ki67, EGFR, CK5/6, RA) <sup>1, 2, 3</sup>

	Cancello (2011)	Lacroix-Triki (2012)
Population	T1mi,a,b N0	T1a,b N0
N	1691	375
Luminal A	52%	85%
Luminal B	37%	12%
HER2+ (RH-)	5%	1%
Triple négatif / Basal-like	6%	1%
Apocrine		1%

- Luminal A = RH+, HER2-, Ki67<14%)
- Luminal B = RH+ et Ki67≥14% ou HER2+
- HER2+ = RH- et HER2+
- Triple négatif = RH- HER2-
- Basal-like = RH- HER2- CK5/6+ et/ou EGFR+
- Apocrine = RH- HER2± RA+

<sup>1</sup> Cheang MC et al. JNCI 2009

<sup>2</sup> Nielsen T et al. CCR 2004

<sup>3</sup> Farmer P et al. Oncogene 2005

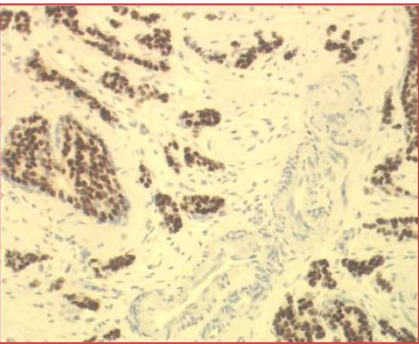
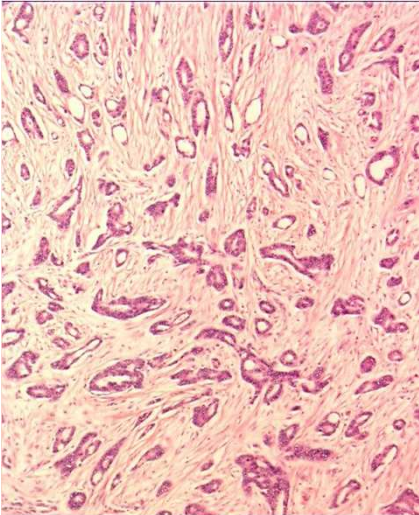




# Les sous types moléculaires

- Mammographie de dépistage (50-70 ans)
  - 73% tumeurs lumineales A ;
  - 5% tumeurs HER2+/RE –
  - et 7% tumeurs dites basales
- Dans la même tranche d'âge, hors dépistage :
  - 64% tumeurs lumineales A
  - 14% tumeurs HER2+/RE-
  - et 10 % tumeurs dites basales

# En résumé



- pT1a,b pN0 « sympathiques » : canalaire infiltrant – NST, bas grade, peu proliférant, RH+ (intense et diffus), HER2-, sans embole vasculaire...
- Mais **il existe l'hétérogénéité biologique** bien connue pour les plus tumeurs plus volumineuses
- Qu'en est il du pronostic ?.....

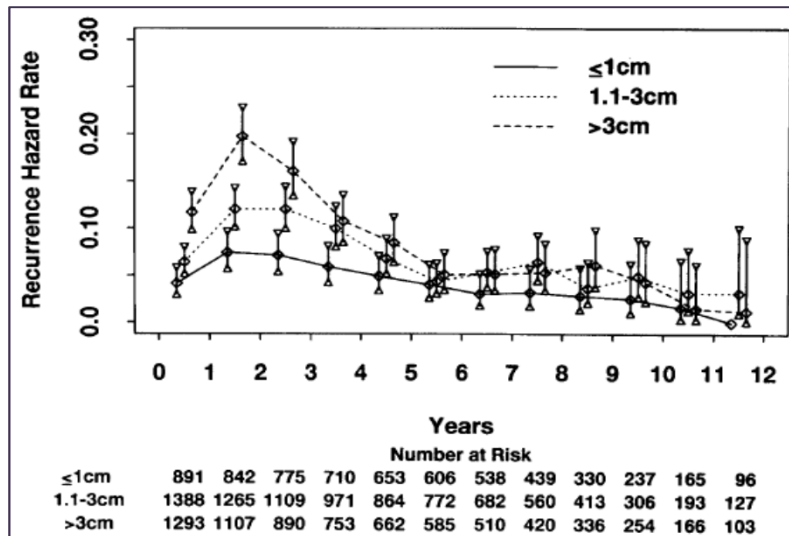


# PLAN

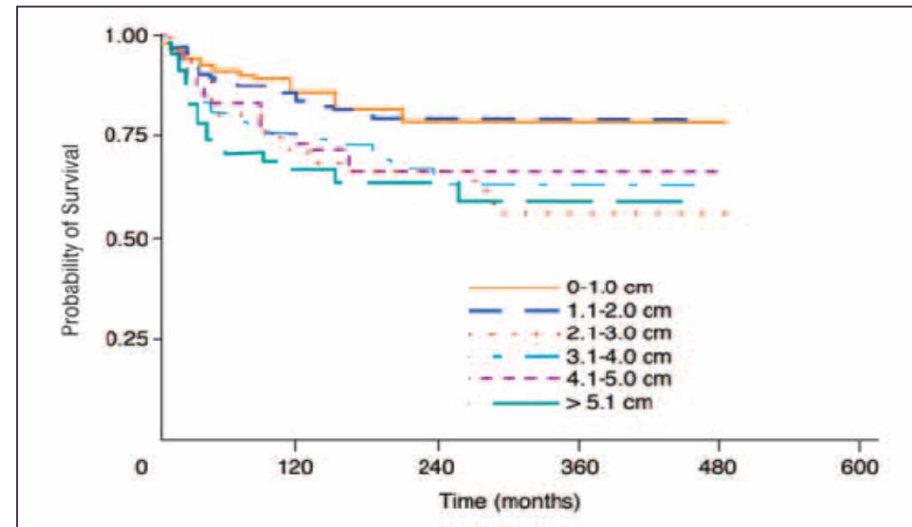
1. Homogénéité diagnostic
2. Homogénéité histopathologique
3. Homogénéité pronostic ?
4. Conclusion



# La valeur pronostique de la taille



*Saphner et al. JCO, 1996*



*Hanrahan et al. JCO, 2006*

- Toutes tumeurs confondues, **le rôle pronostique de la taille est reconnu au moins les 5 premières années...** et c'est l'un des paramètres d'adjuvant online.
- Différence pronostique entre T1a et T1b probable mais effectif de T1a souvent réduit et validité des données incertaines



## Donc des tumeurs de bon pronostic....

---

« The earliest report of outcome for patients with stage pT1a,b pN0 M0 breast cancer treated with local therapy alone suggested **10-year RFS rates of more than 90%** «

*Extrait de Hanrahan EO et al ., JCO 2006*



# Donc des tumeurs de bon pronostic....

Cohorte du programme SEER, n= 51.246 pT1a,b N0 1988 → 2001

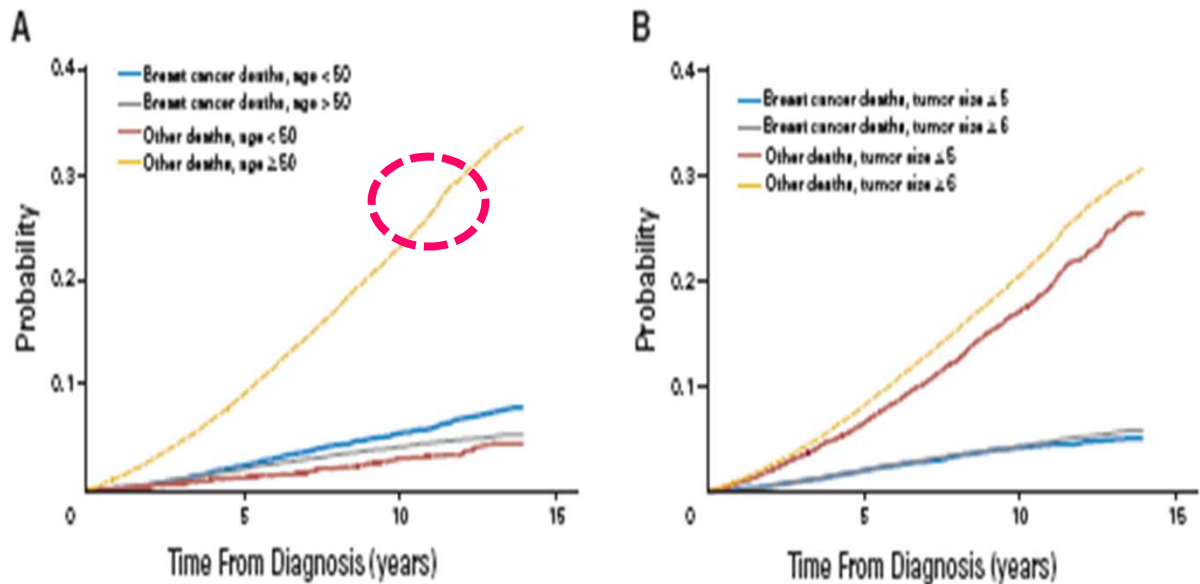
Médiane de suivi de 64 mois

% de patientes traitées en adjuvant inconnu

⇒ Comparaison de la mortalité lié au cancer du sein vs autres causes

non BC décès > 50 ans  
BC décès > 50 ans

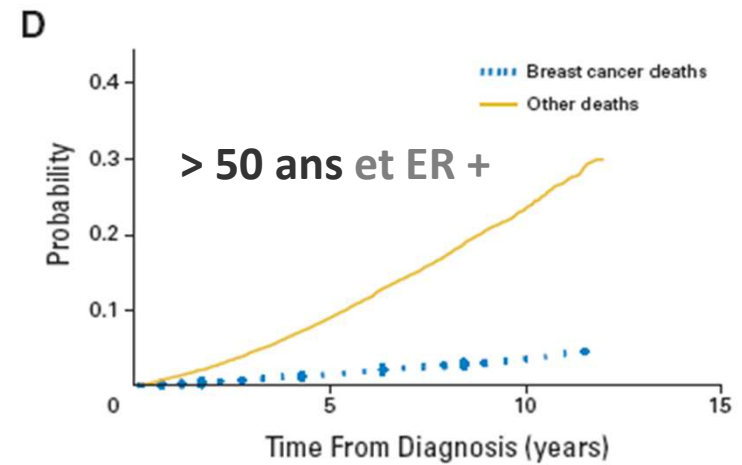
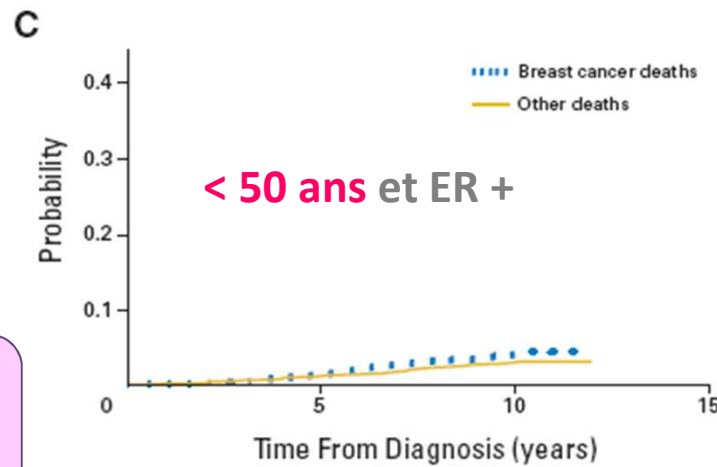
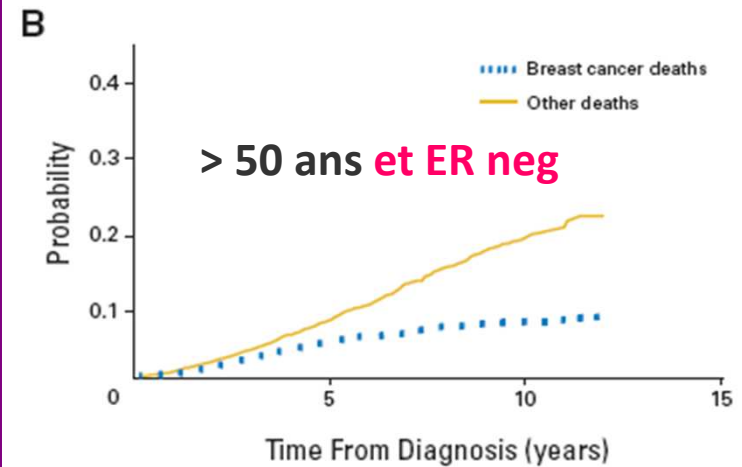
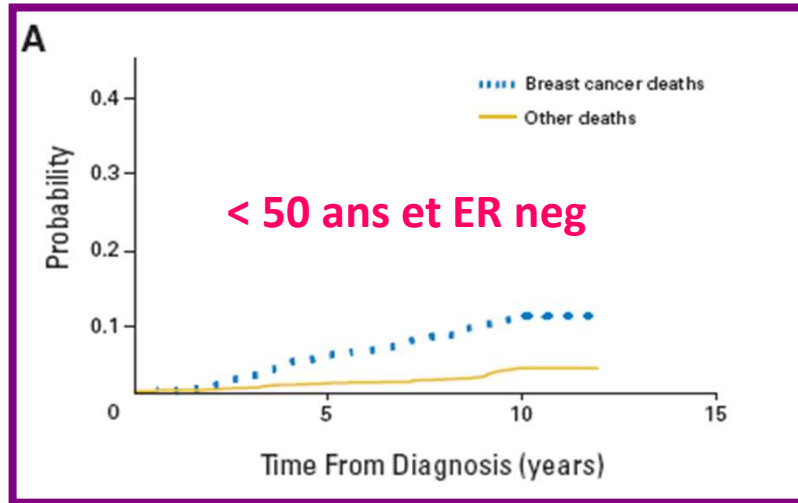
BC décès < 50 ans  
non B décès < 50 ans



Hanrahan EO et al ., JCO 2007



# Mais en y regardant de plus près ...



Pas d'analyse  
du statut HER2  
dans cette série



# Mais en y regardant de plus près ...

**Table 1. Analyses of Outcome in Patients With Stage T1a,b No M0 Breast Cancer (in chronological order of publication)**

Article	No. of Patients*		Patients Included†	Outcome	Factors Associated With Worse
	T1a	T1b			
Rosen <sup>14,15,16</sup>	171		1964-1970, institution-based; no ADST	10-year RFS 91%; 20-year RFS 88%	Non-favorable histology types (trypoorly differentiated tumor, minimal lymphoid reaction to tumor, age at menarche < 12 years, > 14 y
Moon <sup>10</sup>	154		1964-1980, from two separate institutions in two countries; no ADST	5-year RFS 87%; 10-year RFS 83%	
Rosner and Lano <sup>15,22</sup>	42	49	1976-1988, institution-based; no ADST	7-year DFS: T1a 92%, T1b 90%	Poorly differentiated tumors, age < 50 years (univariate and multivariate analyses for all 407 node-negative patients; specific analysis for T1a,b was

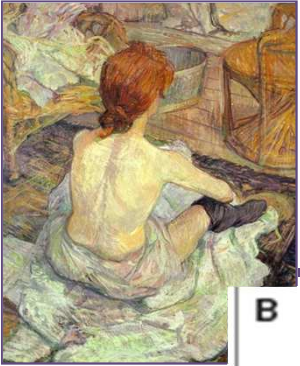
Pas d'analyse du statut HER2 dans ces séries

Quand on considère la littérature la plus ancienne (*séries rétrospectives monocentriques institutionnelles, séries du NSABP et des registres nationaux de cancers du sein*), le haut grade et la prolifération élevée (KI67), la présence d'EV, le caractère RE neg et le jeune âge sont des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée mais aussi le plus souvent en multivariée

**!!! Dans ces séries bcp de femmes non ménopausées ne recevaient pas de Tamoxifène**

Fisher <sup>17</sup>	1,203	230 ER-; 5x or 5x plus CT from multicenter trials NSABP B-06, NSABP B-15, and NSABP B-13 (15% were T1a); 1,024 ER+; 5x or 5x plus Tam or 5x plus CT plus Tam; from multicenter trials NSABP B-06, NSABP-14, and NSABP-20 (7% were T1a)	ER-: 8-year RFS: 81% v 90%; 8-year OS: 93% v 91%; ER+: 8-year RFS: 86% v 93% v 95%; 8-year OS: 90% v 92% v 97%	no adjuvant systemic therapy (and, see text for details); non-favorable histologic type; tumor size 1 cm v < 1 cm, age < 50 years (statistically significant in ER+ patients, and trend in ER- patients)
----------------------	-------	--	--	--





# Les HER2+ ont le plus mauvais pronostic

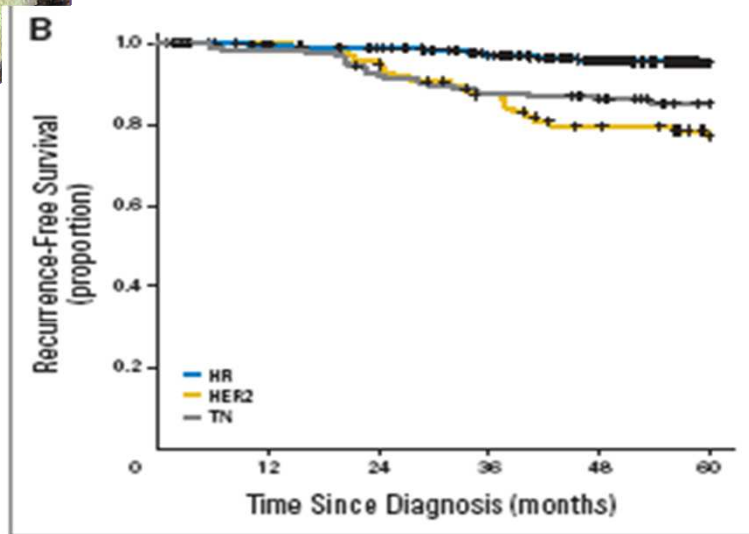


Fig 1. Recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 status and (B) breast cancer subtype.

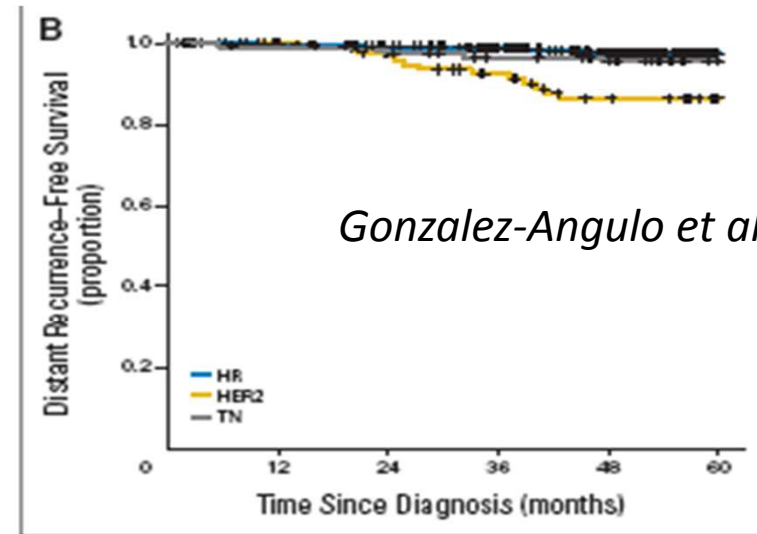


Fig 2. Distant recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status and (B) breast cancer subtype. HR, hormone receptor-positive status; HER2, HER2-positive status; TN, triple-receptor-negative status.

Gonzalez-Angulo et al. 2009

SSR à 5 ans

77.1% HER2+ (21 evt /98)

85.2% TTN (18 evt /125)

95.2% RH+ et HER2- (33 evt/742)

DDFS à 5 ans

86.4% HER2+ (12 evt /98)

95.6% TTN (5 evt /125)

97.5% RH+ et HER2- (17 evt /742)

n = 965 pT1a,b (pas de CT adjuvante) dont 125 TTN et 98 HER2+  
Suivi médian = 74 mois



# Les HER2+ ont le plus mauvais pronostic

**Table 3:** Multivariate analyses in 714 patients with pT1a-bN0M0 breast cancer.

\* positive vs negative

#Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) re obtained from a multivariate Cox proportional regression model.

## La série Languedoc-Roussillon

(Rouanet P et al. in press)

N = 714 pT1a/b pN0

Médiane de suivi 6.4 ans

N=36 CT

Pas de TTZ

N= 554 HT

	<i>Variables</i>	<b>HR (95% CI)<sup>#</sup></b>	<b>P</b>
<b>OS</b>	HER2 status*	3.891 (1.583 - 9.565)	0.0031
	HR status*		0.3453
	SBR		0.2392
<b>DFS</b>	HER2 status*	3.571 (1.802-7.080)	0.0003
	SBR		0.2773
<b>LRFS</b>	HER2 status*	5.851 (1.551-22.077)	0.0091
<b>MFS</b>	HER2 status*	4.105 (1.886-8.936)	0.0004
	Age (>50 versus ≤ 50)	3.420 (1.053-11.110)	0.0408
	SBR		0.0510

.... Dans cette série le caractère triple négatif n'est un facteur de mauvais pronostic en multivariée



# Les tumeurs RH+ et HER2 neg

Un **très bon pronostic** mais la guérison n'est pas garantie

Car attention : il peut y avoir des risques de récurrence, en particulier tardive non négligeables.

Donc une certaine hétérogénéité pronostic

..... **le TRUAND !**



<b>Kwon (BMC Cancer 2010)</b> → pas de ttt adjuvant systémique	n = 375 T1mic, a,b n=93 T1a ; n= 162 T1b n = 220 T1a,b RH+ HER2-	RFS 5 ans = 98.6% ( 4 évènements/220)
<b>Theriault (Cl Br Cancer 2011)</b> → pas de ttt adjuvant systémique	n = 1012 T1a,b n = 771 RH+	RFS 5 ans = 94.5% (RH+) DFRS 5 ans = 97.7% (RH+)
<b>Chia (JCO 2008)</b> → pas de ttt adjuvant systémique	n = 268 T1a,b	RFS 10 ans = 94% T1a,b (HER2 -) RFS 10 ans = 81% T1b (HER2-)
<b>Joensuu (Cancer 1999)</b> → rechutes et DC tardifs → pas de stratification selon RH et HER2	n = 265 T1	BCSS 20 ans = 92 % T1a,b BCSS 20 ans = 81% T1a,b et de grade 2-3
<b>Hanrahan (JCO 2007)</b> → pas de ttt adjuvant systémique	+ 50.000 ptes T1a,b	BCSS 10 ans = 96% mais grade 3 et EV = FDR chez les ptes ayant une tum RH+ . SSR 70- 75% à 10 ans

**Risque de rechute (tardive +++) pour les tumeurs de grade élevé, de prolifération élevée et avec des embolies vasculaires**

**!!! Les femmes non ménopausées ne recevaient pas d'HT dans ces séries**



## Les tumeurs RH+ et HER2 neg

---

Les **signatures moléculaires pronostiques** telles que Oncotype Dx et MammaPrint appliquées aux petites tumeurs RH+ et HER2 neg retrouvent également une hétérogénéité pronostic.....



..... **le TRUAND !**

Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

Soonmyung Paik, Gong Tang, Steven Shak, Chungyeul Kim, Joffre Baker, Wansoo Kim, Maureen Cronin, Frederick L. Baehner, Drew Watson, John Bryant, Joseph P. Costantino, Charles E. Geyer Jr, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark

Oncotype dx

N = 110 pT1ab pN0

HER2 neg et RH+

Jusqu'à 36 % des patientes pourrait justifier d'une chimiothérapie adjuvante:

- 16 % avec RS élevé,
- 20 % avec RS intermédiaire.

Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature

Stella Mook, MD<sup>1</sup>, Michael Knauer, MD, PhD<sup>1</sup>, Jolien M. Bueno-de-Mesquita, MD, PhD<sup>1</sup>, Valesca P. Retel, MSc<sup>1</sup>, Jelle Wesseling, MD, PhD<sup>1</sup>, Sabine C. Linn, MD, PhD<sup>1</sup>, Laura J. van't Veer, PhD<sup>1,2</sup>, and Emiel J. Rutgers, MD, PhD<sup>1</sup>

Mammaprint

N = 139 tumeurs pT1ab pN0

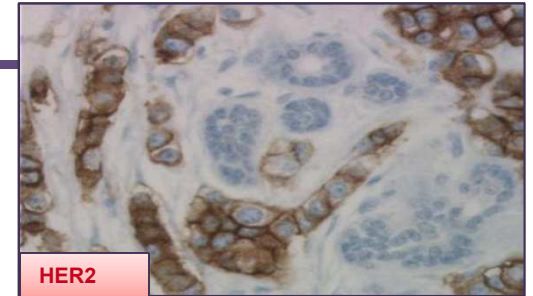
RH+, HER2 neg

40 % ont une signature de mauvais pronostic (DMFS ou BCSS), soit 55 sur 139 patientes.



# Les HER2+ ont le plus mauvais pronostic

Petrelli, F. and S. Barni, *Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bNOMO breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis*. Med Oncol, 2012. 29(4): p. 2586-93.



Risque de XXXX à XXXX

Mais des hétérogénéités peut être cf étude de Rodriguez



# Hétérogénéité parmi les HER2+ ?

**Selon statut RH/ des EV / T1a vs T1b?**

## **Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series<sup>†</sup>**

M. J. Rodrigues<sup>1,2</sup>, J. Peron<sup>3,4</sup>, J.-S. Frénel<sup>5</sup>, Y.-A. Vano<sup>6</sup>, J. Wassermann<sup>7,8</sup>, M. Debled<sup>9</sup>, F. Picaud<sup>10</sup>, L. Albiges<sup>11</sup>, A. Vincent-Salomon<sup>12,13</sup> & P. H. Cottu<sup>1\*</sup>

*Ann Oncol, 2012*

### **Original article**

**HER2 overexpression a major risk factor for recurrence in pT1a-bN0M0 breast cancer: results from a French regional cohort.**

P. Rouanet<sup>1</sup>, P. Roger<sup>2</sup>, E. Rousseau<sup>1</sup>, S. Thibault<sup>3</sup>, G. Romieu<sup>1</sup>, A. Mathieu<sup>4</sup>, J. Cretin<sup>4</sup>, G. Barneon<sup>4</sup>, M. Granier<sup>4</sup>, A. Maran-Gonzalez<sup>5</sup>, J.P. Daures<sup>3</sup>, F. Boissiere<sup>1</sup>, F. Bibeau<sup>1</sup>.

*In press, 2013*



**L'étude des CLCC français**  
(Rodriguez MJ et al. 2012)

N = 276 pT1a/b pN0 HER2+  
N=129 CT+TTZ  
N=19 CT seule  
N=5 TTZ seul  
Si RH+ : HT quasi tjrs  
Médiane de suivi 44 mois

**SSR 40 mois sans CAT**

Patientes RH neg / RH+  
84% vs 96%

Patientes EVL+ / EVL neg  
73% vs 96%

		<i>p</i>
<b>CAT</b>	Oui	0,003
	Non	
<b>Statut des RH</b>	Absents	0,005
	Présents	
<b>ELV</b>	Oui	0,02
	Non	
<b>Grade</b>	1, 2, 3	NR
<b>Taille</b>	T1a	NR
	T1b	
<b>Age</b>	Variable continue	NR
<b>Index mitotique</b>	1, 2, 3	NR
<b>Type de chirurgie</b>	Mastectomie	NR
	Tumorectomie	
<b>Radiothérapie adjuvante</b>	Oui	NR
	Non	

**Table 2. Facteurs associés au risque de récurrence en analyse multivariée.**

## La série Languedoc-Roussillon (Rouanet P et al. in press)

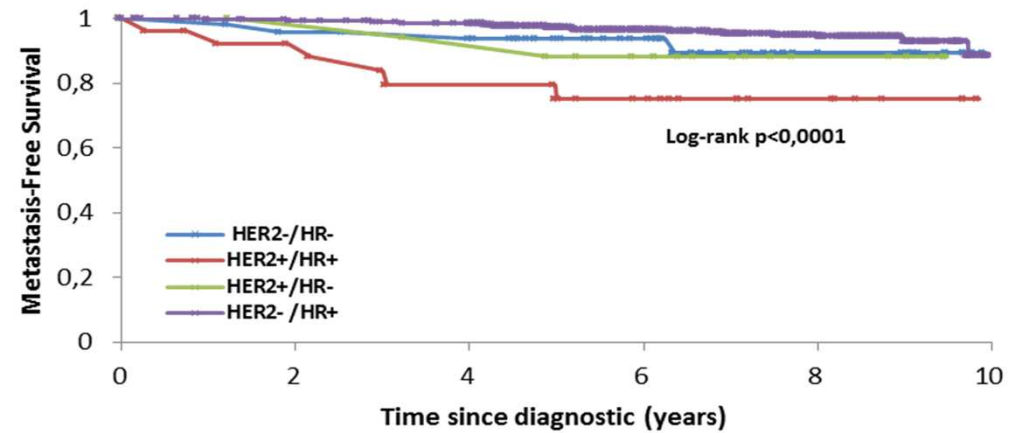
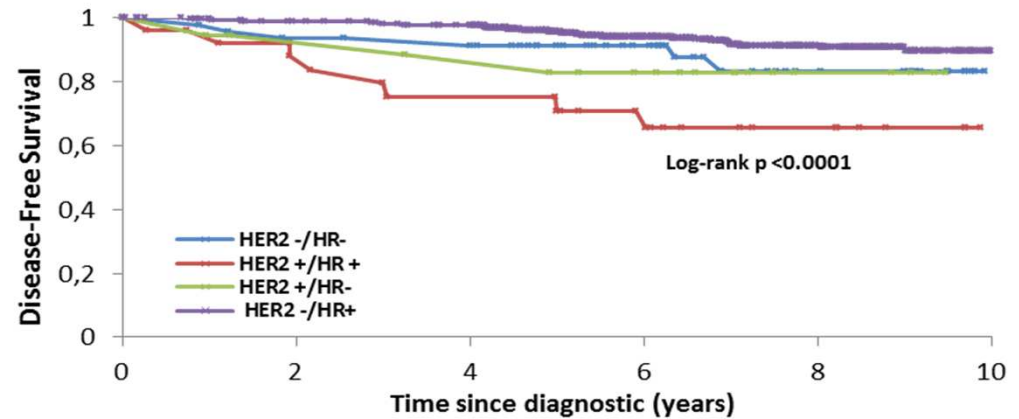
HER2+

DFS 10 ans = 73%

MFS 10 ans = 80%

DFS 10 ans

**HER2+ RH+ vs HER2+ RH neg**  
**65% vs 82%**



Rouanet P et al. In press, 2013

*Joensuu H et al. CCR 2003*

*Gonzalez-Angulo et al. JCO 2009*

⇒ DDFS des tumeurs non influencée par le statut RH, le grade ni la taille (T1a vs T1b) en multivariée

*Curigliano G et al. JCO 2009*

⇒ SG et SSR idem que les tumeurs HER2+ soit RH neg ou RH+

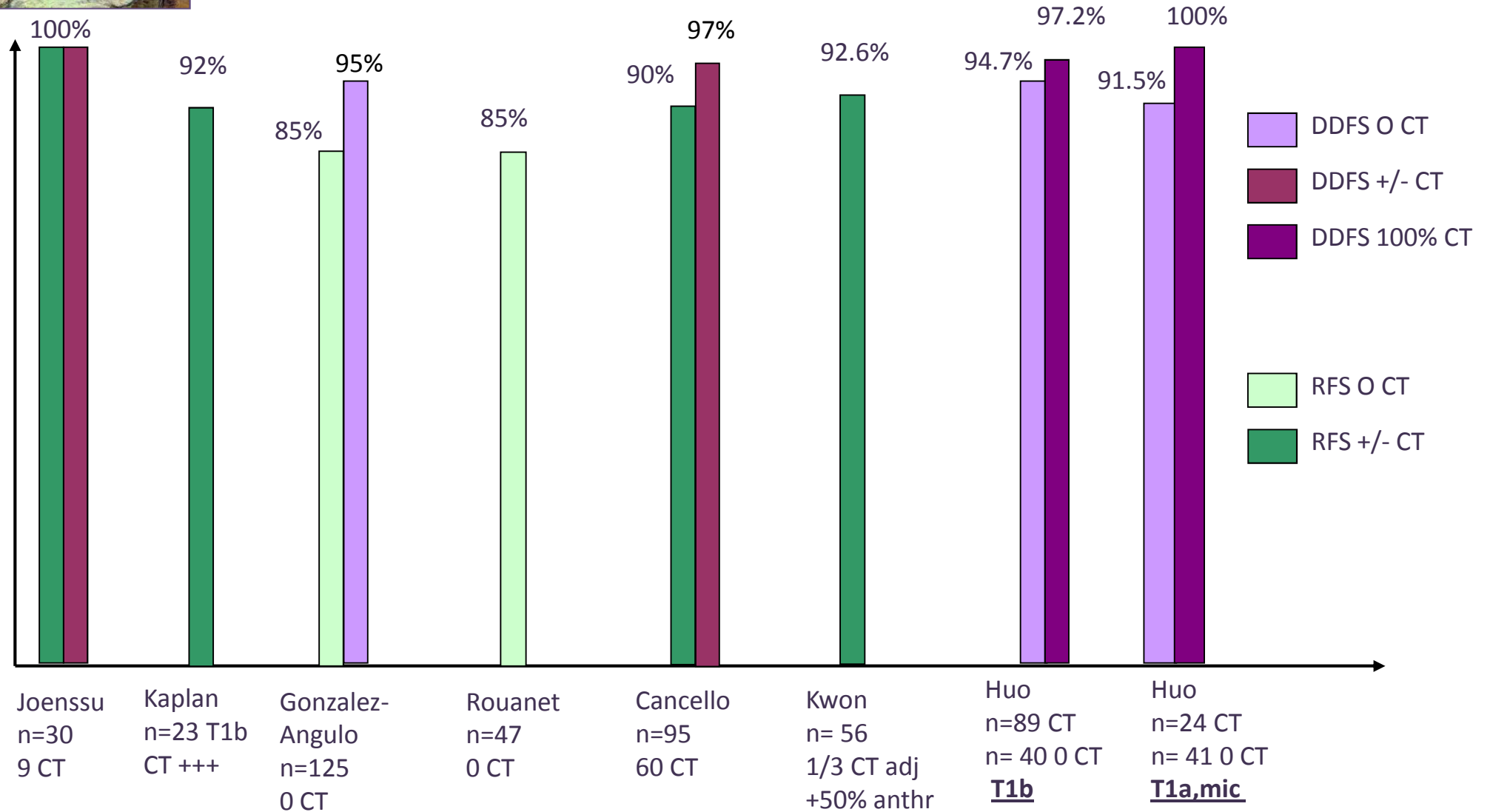
⇒ l'analyse multivariée ajustée à la taille et au statut RH confirme HER2 comme facteur pronostique fort et indépendant

La notion d'EV a été trop peu étudiée pour les tumeurs HER2+

La faiblesse des effectifs expliquerait la discordance entre les études.  
Et la relecture centralisée fait défaut le plus souvent.



# Et quid du pronostic des TTN ?

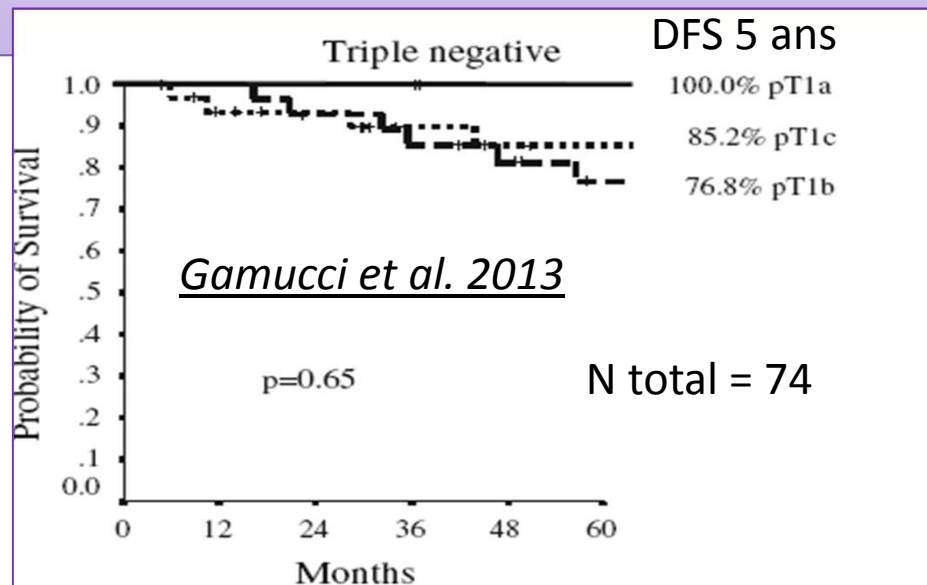




# Hétérogénéité parmi les TTN ?

selon taille, grade, EV etc .....

- L'impact des EV n'a été étudié dans ce sous groupe en multivariée.
- Ces tumeurs sont trop exceptionnellement de grade 1.
- La question d'une différence pronostic entre pT1a et pT1b n'a pas de réponse à ce jour. La faiblesse des effectifs (pT1a en particulier) explique cela. Le nombre de pT1a parfois inconnu.



## Kaplan et al. 2009

7 pT1a TN et 23 pT1b TN  
90% sont de grade 3; 10% grade 2  
0 évènements chez les pT1a  
EV non décrits



## Et quid du pronostic des TTN ?

---

- Le pronostic est **généralement plus défavorable** que celui des tumeurs RH+/HER2 neg **mais souvent meilleur** que celui des HER2+
- Incertitude concernant les pT1a (faible effectif)
- Peu d'études relatant l'histoire naturelle soit après traitement locorégional exclusif.
- Mais globalement : **assez peu d'évènements, notamment à distance**
- Évènements loco-régionaux sont au moins aussi fréquents qu'à distance.

# PLAN

---



1. Homogénéité diagnostic
2. Homogénéité histopathologique
3. Homogénéité pronostic
4. Conclusion



## Conclusion (1)

---

- **Homogénéité diagnostic**
- **Mais hétérogénéité biologique et du pronostic**
- **Plus souvent des tumeurs avec des caractéristiques biologiques de pronostic favorable; mais certaines sont à risque de rechute**





## Conclusion (2)

---

- Les tumeurs HER2+ semblent être celles qui ont le plus mauvais pronostic: ***une hétérogénéité ?? (statut RH et EV ?)***
- Les TTN n'ont globalement pas un si mauvais pronostic (notamment à distance): ***Hétérogénéité biologique / pronostic certaine à étudier ! Mais qui sont-elles précisément ?***
- Les tumeurs RH+ et HER2 neg ont une hétérogénéité pronostique probable (***à mieux définir dans l'avenir, rôle des signatures moléculaires ?***) notamment à long terme