



Les petites tumeurs infiltrantes (< 10 mm)

Prescrire ou non un traitement systémique ?

William Jacot
ICM, Montpellier

Groupe de travail 2013 des RPC de Nice / St Paul de Vence
(Y Belkacemi, D Coeffic, P Cottu, F Dalenc, W Jacot, M Lacroix)



Déclaration de Conflits d'Intérêt

- Financement de recherche : Roche
- Rapports d'expertise : AMGEN, Chugai



Contexte

- Population jouissant classiquement d'une réputation de bon pronostic
 - > 90% de survie sans récurrence à 10 ans
- Augmentation de la fréquence de cette population
 - Dépistage
- Absence d'essais thérapeutiques prospectifs
- Niveaux de preuve relativement bas



Critères prédictifs et pronostiques des cancers du sein pT1abN0

Facteurs anatomo-cliniques pronostiques ↔ classiques

- Âge
- Taille
- Grade tumoral
- Prolifération
- Emboles vasculaires
- Récepteurs hormonaux
- Phénotype tumoral
 - HER-2
 - Triple Négatifs



Critères prédictifs et pronostiques des cancers du sein pT1abN0

Facteurs anatomo-cliniques pronostiques \Leftrightarrow classiques

+

Absence d'études dédiées

+

Proportionnalité des diminutions de risques liés aux différentes interventions thérapeutiques

=

Estimation du pronostic puis extrapolation

Aide à l'estimation : Place d'Adjuvant! Online

Age: 65 General Health: Good


Estrogen Receptor Status: Undefined Histologic Grade: Undefined


Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm Nodes Involved: 0


Chemotherapy Regimen: Anthracycline (Overview 2000)

Decision: No Additional Therapy




 64 out of 100 women are alive and without cancer in 10 years.

 25 out of 100 women relapse.

 11 out of 100 women die of other causes.


Decision: Hormonal Therapy



 8 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.


Decision: Chemotherapy



 6 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Combined Therapy



 12 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Adjuvant! Online : robustesse

- 5380 patientes
- 11,7 ans de recul
- A 10 ans
 - $\leq 2\%$ d'écart
 - Surestimation du pronostic pour les < 40 ans ($\neq 4,5\%$)
 - Index de concordance 0,71

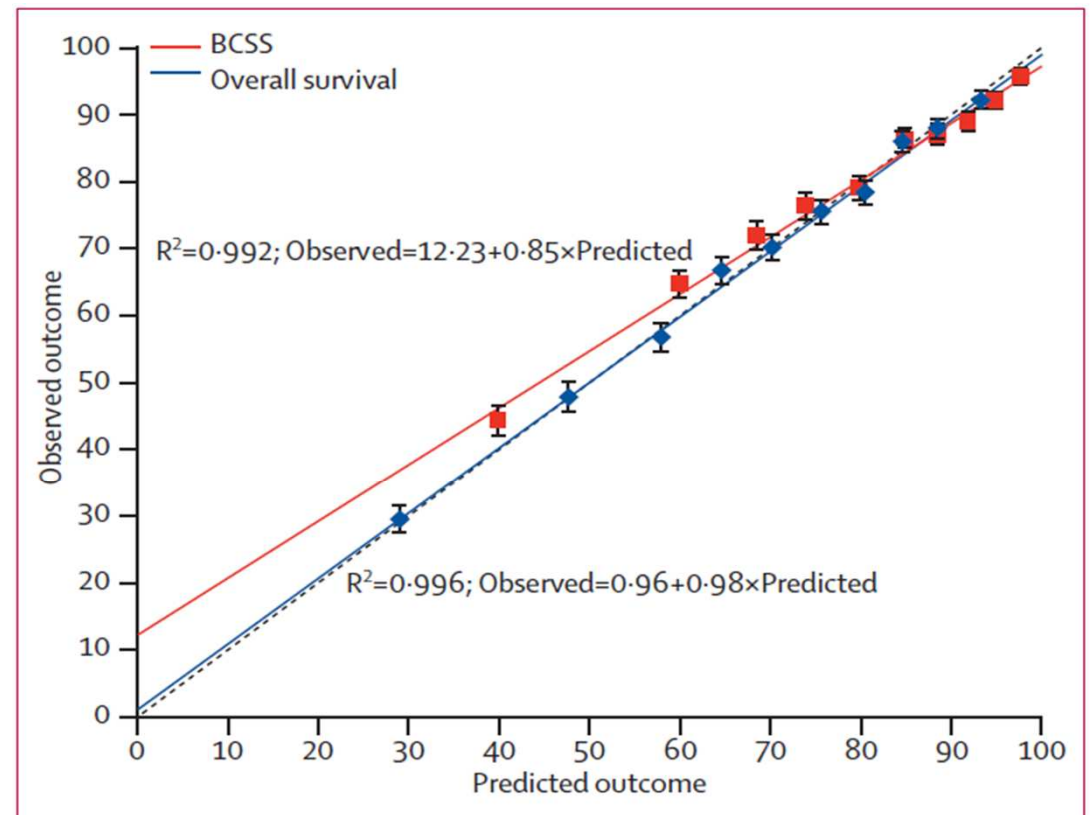


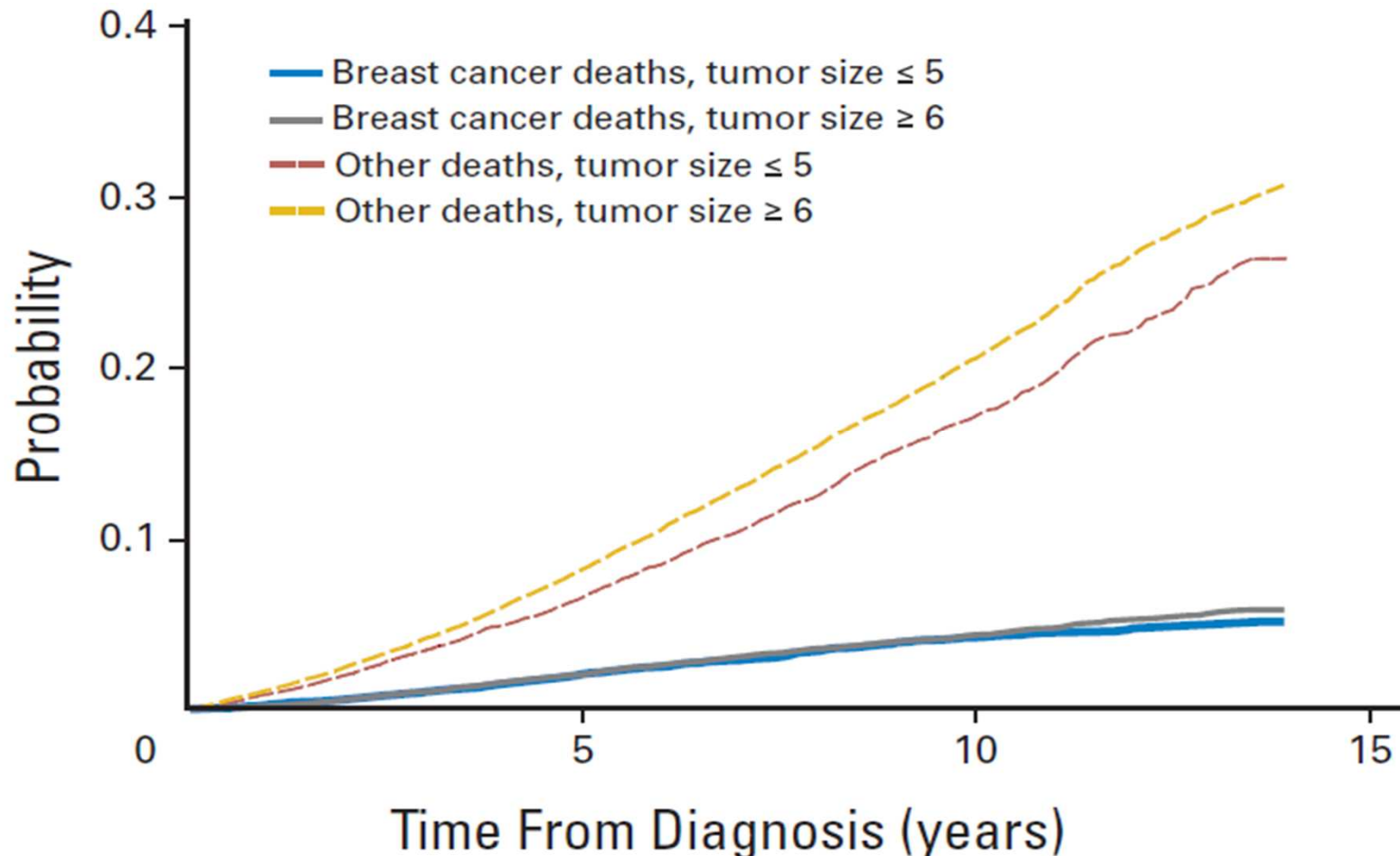
Figure 2: Mean predicted versus observed outcome by deciles of predicted outcome
Error bars are SE.



Adjuvant! Online : limitations

- Ages extrêmes
- Expression d'HER2
- Expression du RP
- Mitoses
- Emboles vasculaires
- (Evaluation des comorbidités)
- Pas de distinguo T1a / T1b
 - Rôle de la taille ?

Taille tumorale



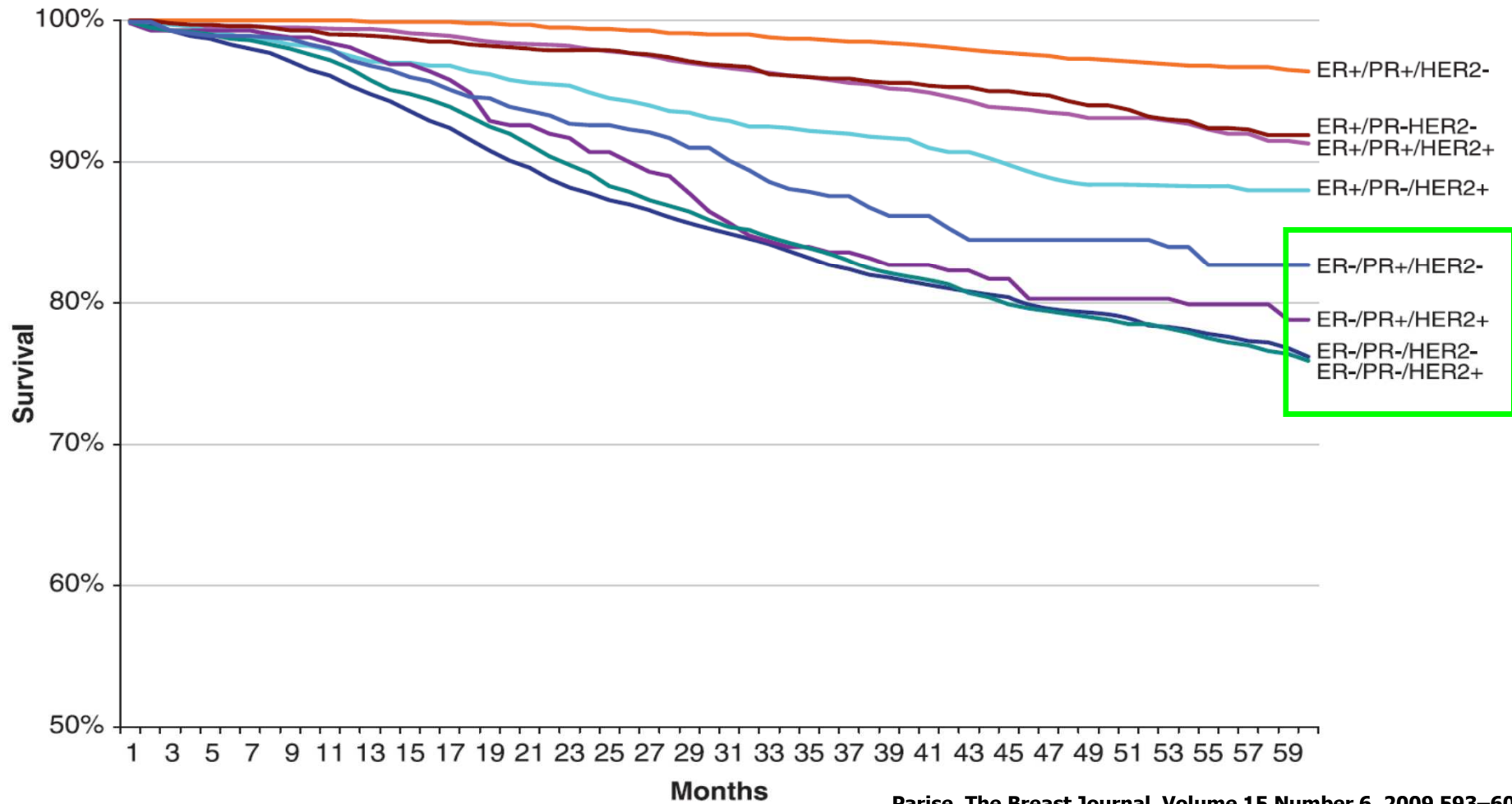
Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. Hanrahan EO, et al. J Clin Oncol. 2007 Nov 1;25(31):4952-60.

Prise en compte de facteurs pronostiques et prédictifs complémentaires



- Modulation de l'amplitude du bénéfice calculé
- Âges extrêmes
- Taille (si proche des limites)
- Emboles vasculaires
- Index mitotique
- Niveau d'expression des RE (RE + vs ++)
- Dissociation des récepteurs (RP -)
- HER-2
- Nouveaux biomarqueurs

Sous Types et Pronostic





Cancers du sein pT1a,b pN0 triple négatifs

- Pronostic globalement plus péjoratif
- En réalité très hétérogènes
 - tumeurs « basal-like »
 - tumeurs de pronostic nettement plus favorable.
- Absence / rareté des évènements à distance
 - Principalement évènements de rechutes locorégionales
- Absence d'études cliniques dédiées



Cancers du sein pT1a,b pN0 triple négatifs

- Que disent les recommandations ?
- Saint-Gallen 2011
 - < 50 ans
- NCCN 2012
 - chimiothérapie suggéré pour les pT1b pN0
- Penault-Llorca *et al.*
 - considérer la prescription d'une chimiothérapie adjuvante pour les pT1b de grade 2-3 chez les patientes < 70 ans



Cancers du sein pT1a,b pN0 triple négatifs

- En pratique
 - vérifier la concordance entre tous les paramètres histologiques
 - demander une relecture en cas de doute
 - s'assurer qu'il ne s'agisse pas d'un sous-type histologique de bon pronostic



Cancers du sein pT1a,b pN0 triple négatifs

- **Proposition** : considérer la chimiothérapie adjuvante pour les CSTN pT1ab, pN0, particulièrement pour les CSTN canalaire, pT1b, d'âge < 50 ans, de grade 3 et avec fort index de prolifération.
- En aucun cas être systématique sur la notion de CSTN.
- ***Si OUI, quelle chimiothérapie ?*** Le schéma le plus efficace validé à ce jour. 6 cycles d'un protocole anthracycline - taxane



Cancers du sein pT1a,b pN0 HER2+

- 8 à 13% des CS pT1ab, pN0
- SSR à 5 ans de l'ordre de 90%
- Facteur pronostique péjoratif indépendant
- Aucune donnée prospective sur l'impact de la chimiothérapie adjuvante ou du trastuzumab adjuvant spécifiquement au sein de cette population



Cancers du sein pT1a,b pN0 HER2+

- Considérant vraie la proportionnalité des diminutions de risques liés aux différentes interventions thérapeutiques
 - NNT pour éviter une récurrence : 17
 - NNT pour éviter un décès lié au cancer : 31
 - NNH cardiaque : 43



Cancers du sein pT1a,b pN0 HER2+

- **Discussion : là aussi, balancer bénéfice et toxicité.**
 - Données possiblement sous-estimée (série rétrospective)
 - Mais NNH (43) >> NNT (17)
 - Toxicités cardiaques le plus souvent temporaires
 - Données favorables à l'association CT –TRZ dans les CS HER2+ pT1ab, pN0



Cancers du sein pT1a,b pN0 HER2+

- Place des CT sans anthracyclines (Tca) ?
 - essai BCIRG006
 - diminution des événements cardiaques et de leucémies secondaires
 - tendance non significative à une meilleure survie sans récurrence à 60 mois en faveur du protocole avec anthracycline (84% versus 81%)



Cancers du sein pT1a,b pN0 HER2+

- Absence de données cliniques valides concernant une association TRZ – HT en adjuvant
- Evolution des référentiels depuis 2008
 - ESMO et Institut National du Cancer
 - Discuter une CT associée au TRZ dans les CS HER2+ pT1ab, pN0 en fonction des facteurs pronostiques présents



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+/HER2-

- Place de l'HT adjuvante ?
 - y aura-t-il toujours un bénéfice à l'HT ?
 - balance bénéfice-risque
 - notion de qualité de vie sur le long terme
- Existe-t-il des profils de patientes qui ne retireraient pas de bénéfice à une HT ?
- Quelle population va nécessiter une CT ?



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

- Proportionnalité des diminutions de risques
 - bénéfice relatif de l'HT indépendant de la taille de la tumeur
 - bénéfice absolu de l'HT ?
- Méta-analyse de l'EBCTCG 2001
 - Réduction du RR par le Tamoxifène
 - rechute à 5 ans : 39 %
 - décès de 30 %



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

- Par extrapolation, pour les IA :
 - bénéfice en RR de 57 % pour la rechute à 5 ans et de 47 % pour le risque de décès.
- Absence d'hormonothérapie ?
 - Tumeur de très bon pronostic ?
Bénéfice trop faible /
 - profil de tolérance
 - risque compétitif de décès lié aux comorbidités et à l'âge.



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

- Série rétrospective de Christiansen *et al.*
 - 3197 patientes RH+ pT1, pN0 canalaire de grade 1 ou lobulaire de grade 1-2
 - aucun traitement médicamenteux adjuvant
 - RR de 1 pour les patientes de plus de 60 ans avec une tumeur pT1ab...



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+/HER2-

- Tolérance de l'HT, à court et à moyen terme
 - Risque cardio vasculaire des IA : 4,2% vs. 3,4 %
 - Tamoxifène et risque de cancer de l'endomètre RR = 3,8 chez la femme entre 55 et 70 ans

Davies C, Godwin J, Gray R, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 378:771-84, 2011

Amir E, Seruga B, Niraula S, et al: Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 103:1299-309, 2011



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+/HER2-

- Abstention thérapeutique pour l'HT ?
 - > 60 ans, CCI de grade 1 ou CLI de grade 1-2
 - Sur-expression faible des RE (<10 %)
 - Patiente âgée, comorbidités cardio-vasculaires
 - Espérance de vie courte

- Faible niveau de preuve...



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+/HER2-

- Chimiothérapie : toxicité et rapport bénéfice risque
- Etude rétrospective des données du NSABP
 - 1024 patientes pT1ab, pN0 RE+ :
tendance ($p=0,07$) pour TAM + CT *vs.* TAM (SSR 8 ans)
 - Paramètres prédictifs ?
 - Âge
 - prolifération (++)Ki-67)
 - +/- grade tumoral, emboles vasculaires péri-tumoraux

Peto R, Davies C, Godwin J, et al. *Lancet* 379:432-44, 2012

Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. *J Natl Cancer Inst* 93:112-20, 2001

Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. *J Clin Oncol* 27:5700-6, 2009



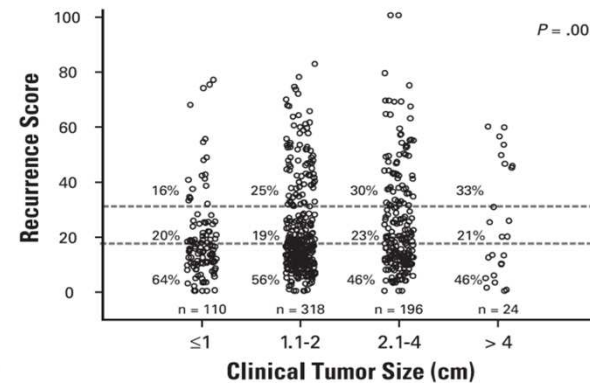
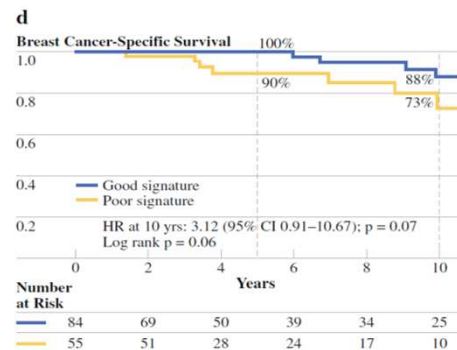
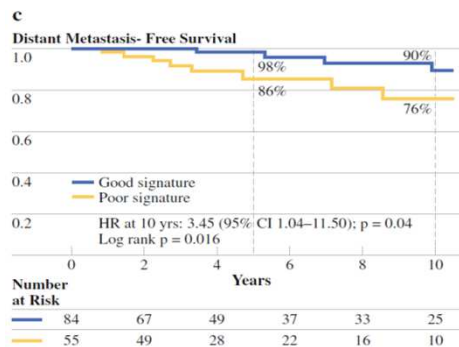
Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

- Possibilité de modéliser le bénéfice attendu ?
- Si l'on utilise comme seuil le bénéfice sur la survie sans récurrence à 10 ans supérieur à 5% selon « Adjuvant! Online »
 - Patiente de moins de 50 ans, grade 2 ou 3, en bon état général
 - Patiente de moins de 50 ans, grade 3, si comorbidités significatives
- Ne prend pas en compte HER2, le RP, les embolies et le type histologique
- « Nottingham Prognostic Index » (NPI)
 - Tiens compte du statut Her2+ et de l'expression prise séparément de RE et de RP
 - Mais n'intègre pas l'âge...

Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

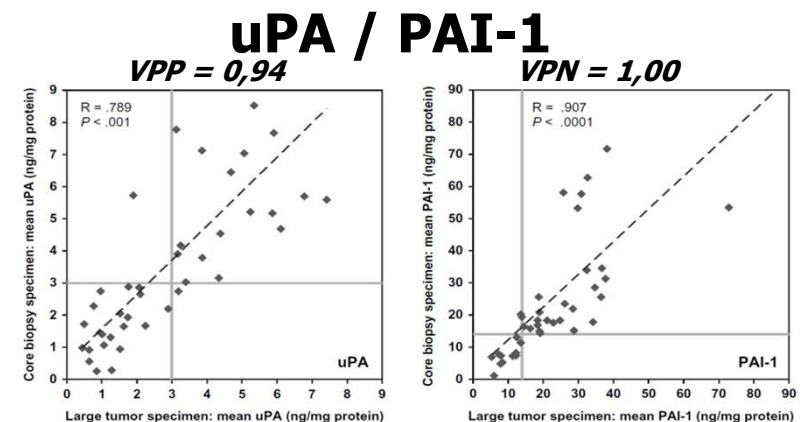
- Rôle des signatures génomiques (OncotypeDX, Mammaprint...) ou moléculaires (uPA/PAI-1) dans cette population
 - Semblent réalisables pour les T1b
 - Besoin d'études dédiées

Signature d'Amsterdam



Signature à 21 gènes

Sous analyse de l'étude NSABP B20 (651 patientes)



Mook et al., Ann Surg Oncol 2010, Paik S, et al, J Clin Oncol 2006; Thomssen et al., JNCI 2009.



Cancers du sein pT1a,b pN0 RH+ /HER2-

- Protocole à privilégier ?
 - Aucune étude randomisée
 - Indication retenue = bénéfice absolu suffisant
 - Schéma le plus efficace connu à ce jour
 - 6 cycles d'un protocole contenant une anthracycline et un taxane
 - Discussion à chaque cas de la balance bénéfice-risque



Conclusion

- Population globalement de bon pronostic
 - survies sans récurrence à 10 ans > 90%
- Environ 15% des patientes sont à risques élevés de récurrence et de décès
 - principalement les tumeurs HER2+ et TN
- Les critères anatomiques standards peuvent se révéler trompeurs
 - Ex.: taille tumorale
- Facteurs de risque somme toute **classiques**
 - Âge, grade, emboles vasculaires, statut des RH et de HER2
- L'application des nouveaux biomarqueurs (uPA/PAI-1, signatures multigéniques) à cette population reste à préciser
- Intérêt d'une méta-analyse ?



Conclusion

- Décision de TTT adjuvant ⇔ **rapport bénéfique / risque**
- Facteurs pronostiques et prédictifs identiques
- Considérant comme vraie la **proportionnalité des diminutions de risques** liés aux différentes interventions thérapeutiques, le schéma décisionnel devrait donc suivre le même schéma logique que pour des tumeurs plus avancées :
 1. évaluer le pronostic de la patiente
 2. estimer l'amplitude de l'effet thérapeutique escompté
 3. décider des traitements adjuvants à retenir, ou non
- Attitude à valider au sein d'études dédiées