

UNICANCER



## Centre Jean Perrin

Centre de Lutte contre le Cancer d'Auvergne

Clermont-Ferrand - France -

Directrice Générale : Pr Frédérique Penault-Llorca



# Pour quelles femmes le bénéfice d'un traitement néoadjuvant risque-t-il d'être faible ?

Pr Jacques Dauplat

Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand



UdA | Université d'Auvergne

# La chimiothérapie néoadjuvante (CNA)

**Un concept des années 90 avec un double objectif :**

- **Traiter plus rapidement (efficacement ?) la maladie métastatique améliorer la survie. →**
- **Faire diminuer le volume tumoral et rendre accessible à une chirurgie conservatrice des tumeurs qui auraient nécessité une mammectomie.**

**Par extension, avec l'hormonothérapie et les thérapies ciblées,  
il est préférable de parler de**

**TRAITEMENTS SYSTEMIQUES NEOADJUVANTS (TSNA).**

## La CNA n'améliore pas la survie

		NG	% SG à 5 ans
Ragaz	1997	204	74 vs 73
Mauriac	1991 / 1999	272	63 vs 68
Scholl et Broet	1994 / 1999	414	86 vs 78
Semiglazov	1994	271	86 vs 78
Powles	1995	309	78 vs 78
Fisher	1997 / 1998	1523	80 vs 80
Van Der Hage	2001	698	82 vs 84

**Mais elle ne l'altère pas non plus !**

## La CNA améliore le taux de conservation mammaire

		NG	% chirurgie conservatrice
Ragaz	1997	204	100
Mauriac	1999	272	63 vs 0
Scholl	1994	414	82 vs 77
Powles	1995	309	90 vs 78
Fisher	1997	1523	68 vs 60

## La CNA améliore durablement le taux de conservation mammaire

		NG	suivi (mois)	% récidives ipsi
ROUZIER . R	2001	257	93	16 (5 ans)
CHEN . AM	2004	340	60	4,7
MIN . SY	2005	251 (N+)	55	7,5
BERIWAL . S	2006	153	55	3
CHO . JH	2013	124 307 mammectomies	46	3,2 1,6
WEKSBERG . S	2013		-	3



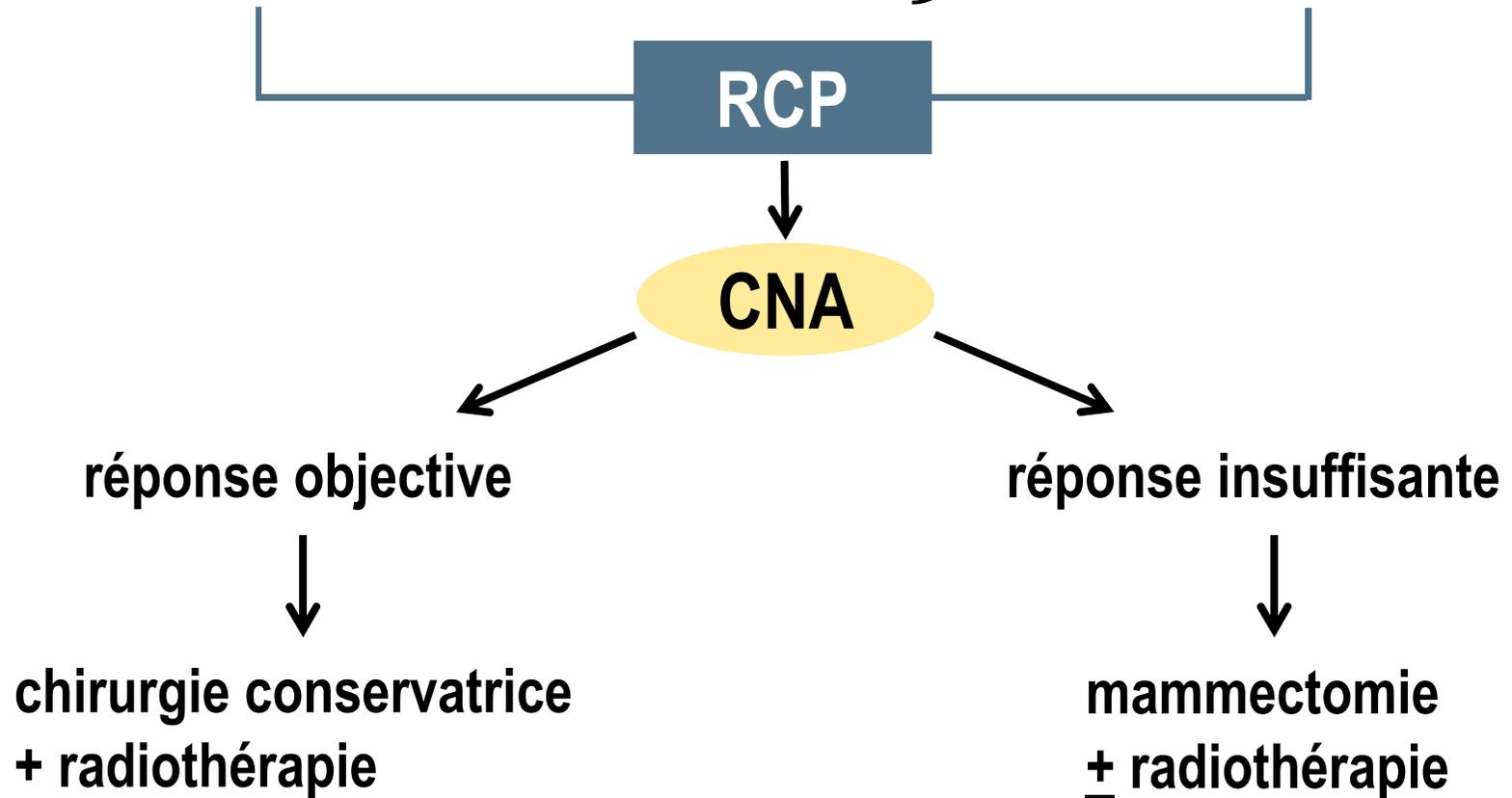
**Le taux de récidives locales ipsilatérales est acceptable.**

## L'option CNA

- âge, MP  $\pm$
- imagerie
- biopsie

→ facteurs histopronostiques

indication de  
mammectomie  
et de chimiothérapie



**Les malades qui bénéficient  
le moins de la CNA sont celles dont  
l'indication de mammectomie persiste  
après CNA.**

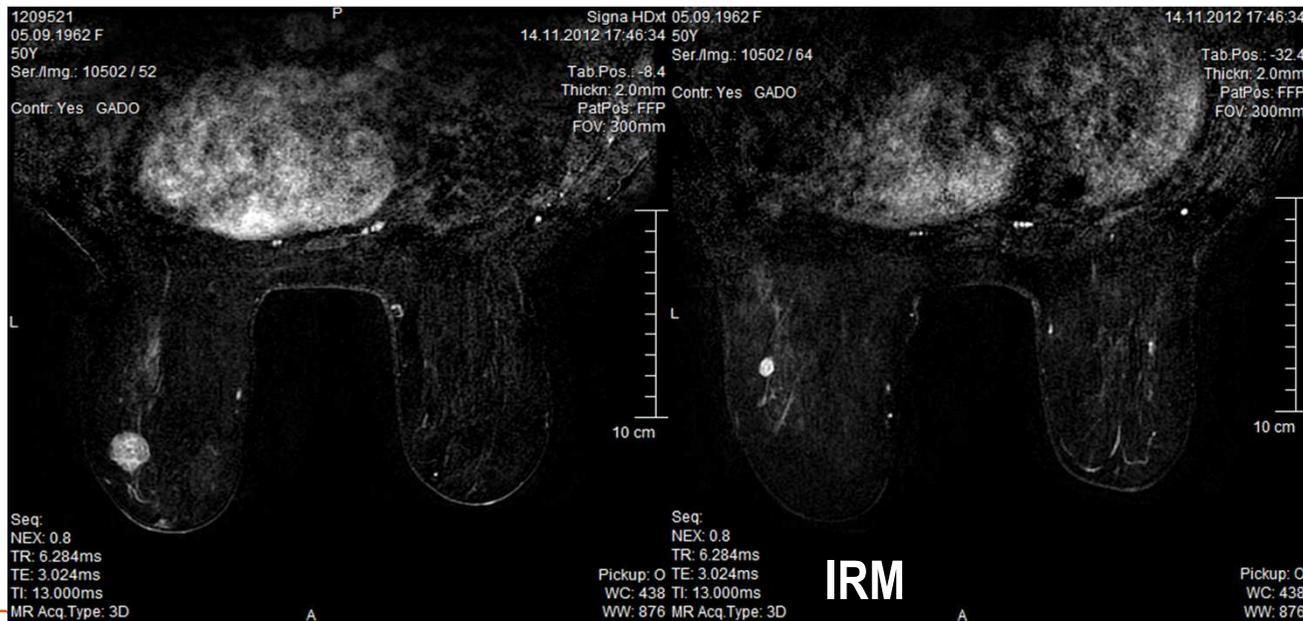
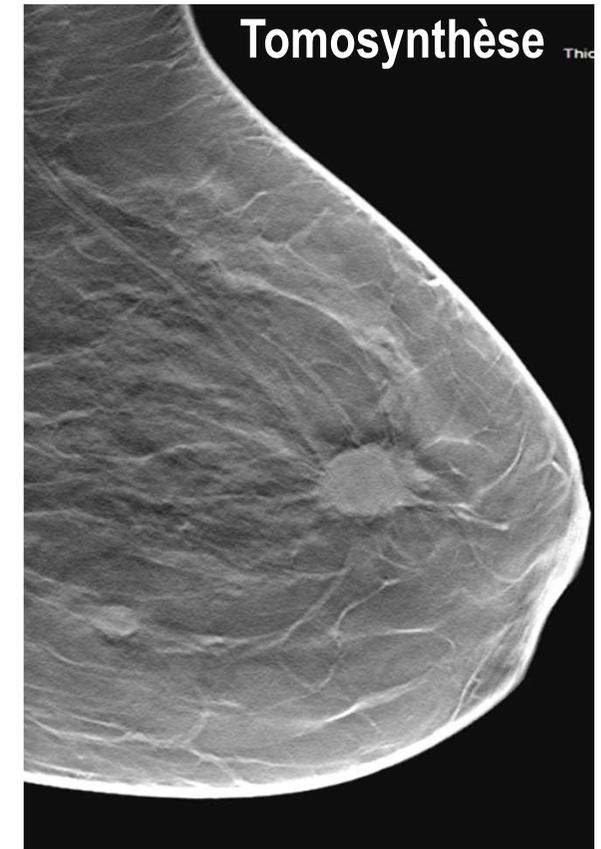
**2 groupes**

- Tumeurs multicentriques ou diffuses (in situ associé)
- Tumeurs peu chimiosensibles

# Tumeurs multicentriques

## Sensibilité de l'imagerie

- Mammographie  $\approx 60\%$
- Tomosynthèse  $\approx 75\%$
- Echographie  $\approx 80\%$
- IRM  $> 90\%$



# Tumeurs multicentriques

## Indications de l'IRM mammaire

### Recommandations EUSOMA / HAS

- cancer lobulaire invasif
- haut risque familial
- **moins de 40 ans (HAS)**
- discordance clinique, mammo, écho, pouvant entrainer une modification de la PEC (chez une femme de moins de 60 ans – EUSOMA)
- irradiation partielle programmée (EUSOMA)
- CNA programmée (EUSOMA)
- **choix thérapeutique difficile entre chirurgie oncoplastique et CNA (HAS)**

Nice  St Paul de Vence 2013



Cancers du sein

## 3 - L'IRM mammaire morphologique et fonctionnelle doit-elle être systématique, au début d'un traitement néo-adjuvant ?

**1 - Oui**



**2 - Non**



**3 - Données insuffisantes**

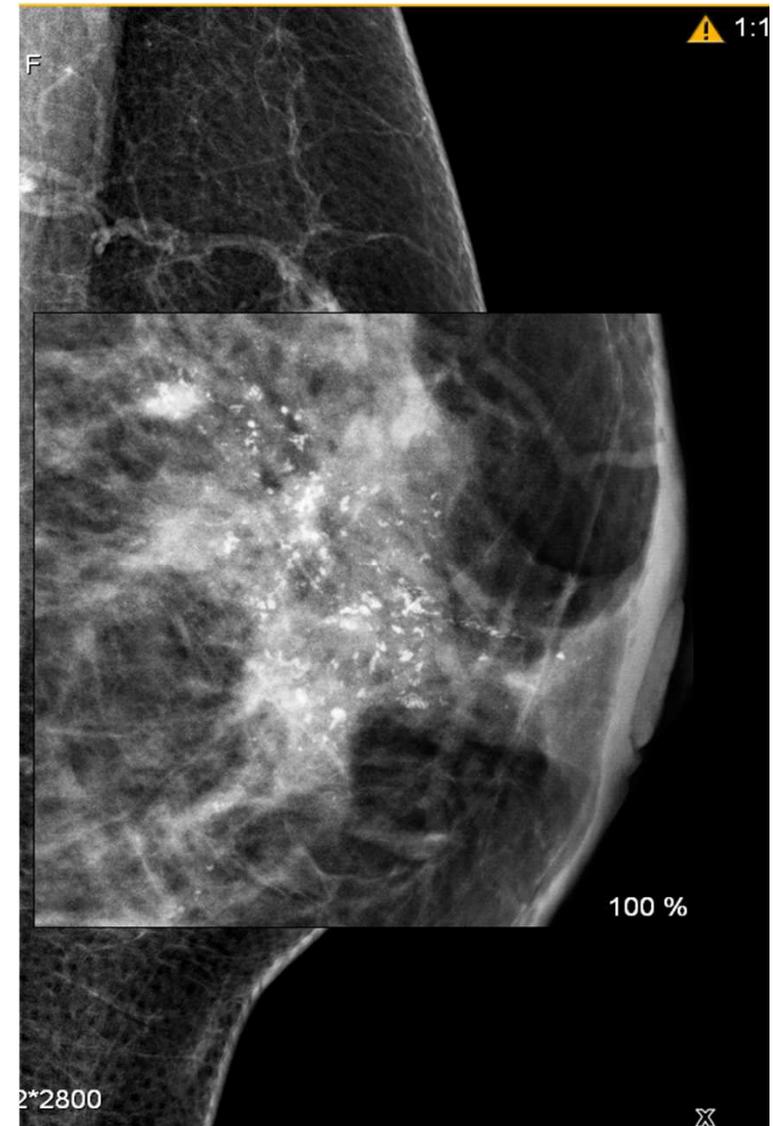
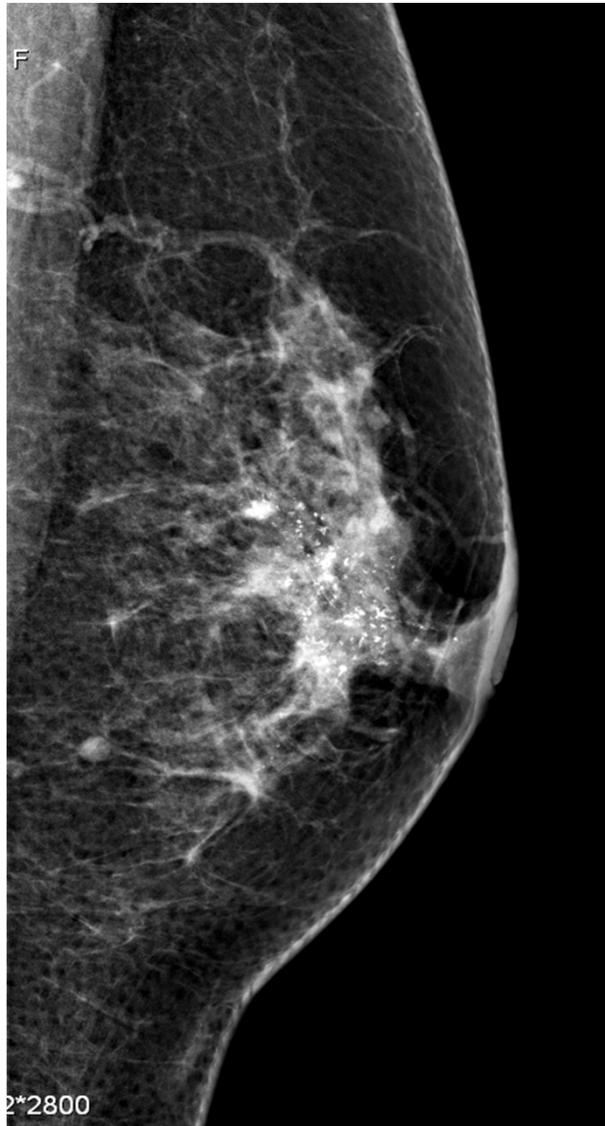


**4 - Je m'abstiens**

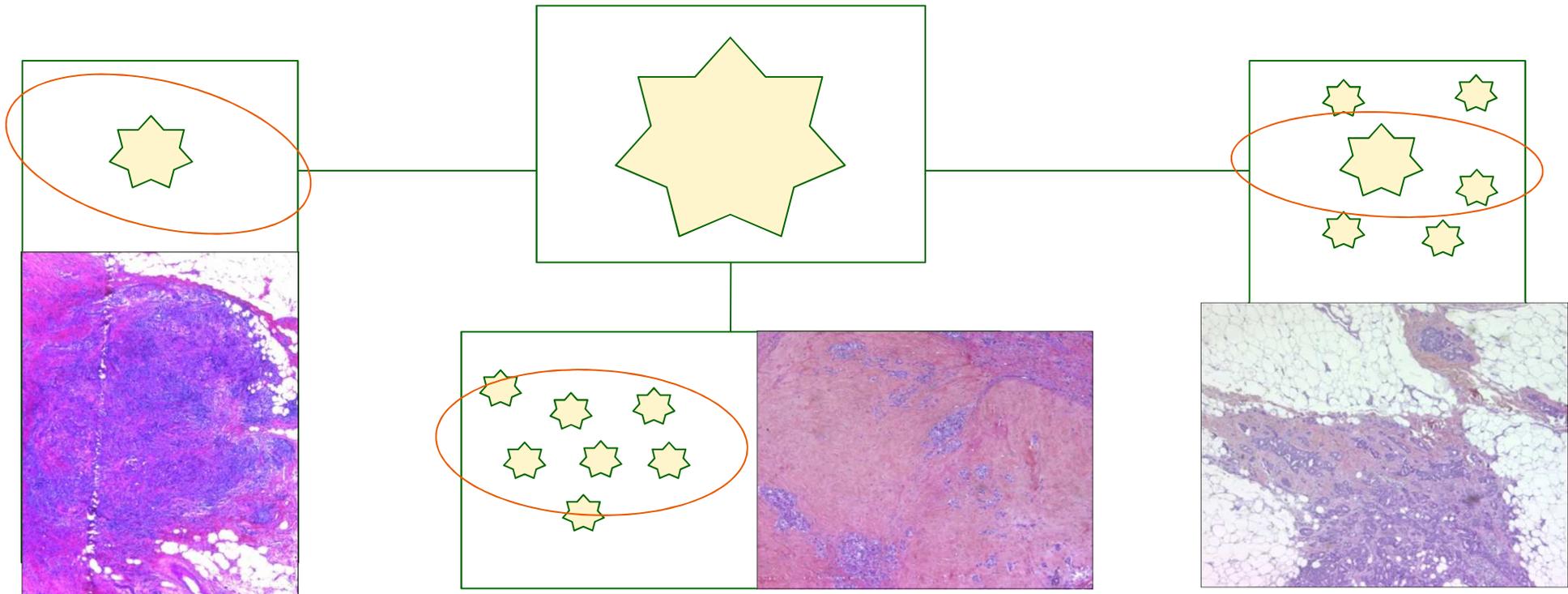


# Tumeurs diffuses en particulier

## avec in situ diffus associé (microcalcifications)



**L'indication de mammectomie peut persister après la chirurgie conservatrice si NON IN SANO en fonction du type de réponse à la CNA.**



**Type I 61 %**

**Régression homogène  
Lésion solitaire**

**IN SANO**

**Type II 33 %**

**Régression en patchwork**

**NON IN SANO = MAMMECTOMIE**

**Type III 6 %**

**Lésions principales  
+ satellites**

**Dans ces cas, l'option MAMMECTOMIE DE CLOTURE + RMI peut être proposée.**

**CNA**



**Indication de mammectomie persistante :**

- chirurgie conservatrice NON IN SANO**
- tumeur multicentrique ou diffuse**

**CHOIX PATIENTE**



**mammectomie  
± radiothérapie**



**radiothérapie  
puis  
mammectomie de cloture + RMI**

# Faisabilité de ce protocole

**Centre Jean Perrin**  
210 cas 1990 – 2008

22 prothèses

127 grands dorsaux dont 107 avec P.

56 TRAM

suivi 96 mois



**rechutes locales 6,7 %**

**rechutes métastatiques 25 %**



**morbidity acceptable**

C. précoces 22 %    nécrose 11 %  
                                  infection 5,2 %

C. tardives 26 %    reprise chir 5,4 %

## Faisabilité de ce protocole

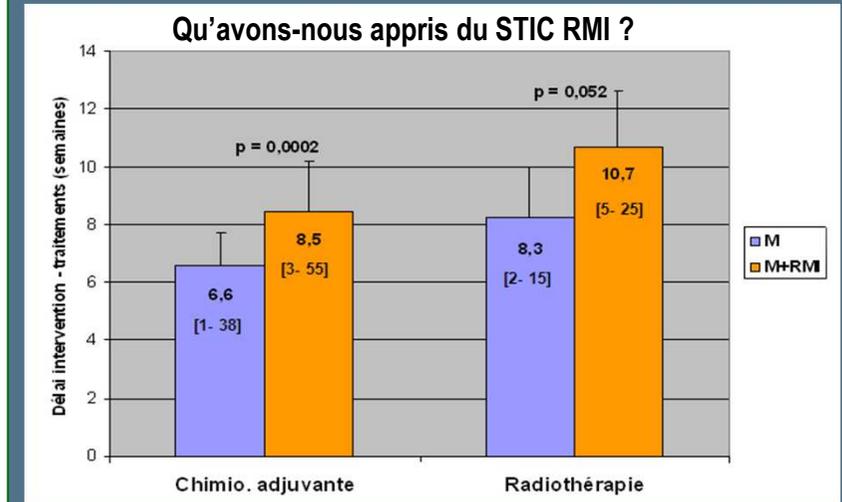
		suivi (mois)	RLR (%)	M+ (%)	Complications (%)	
					Précoces	Tardives
RMD	78	42	6,4	26,9	56	21
RMI	26	45	7,7	19,2	61	30

**Pas de différence significative.**

# Avantages de ce protocole

- Pas de retard pour les traitements anti K donc pas de risque de perte de chance
- Test de chimiosensibilité in vivo  
→ possibilité d'adapter le protocole ?
- Bonne acceptation psychologique
  - Temps de réflexion = motivation certaine
  - Temps d'information : press book, rencontres, autres...
  - Epreuve de deuil anticipée ?  
Conscience du « sein malade »

## DONNEES DU STIC RMI



la RMI retarde les traitements adjuvants d'environ 2 semaines mais écart type ++

### Evite la résignation

Aldermann AK,  
Ann. Surg. Oncol. Juin 2011

645 mammectomies

99 % RMI  
11,5 % RMD  
52,6 % pas de RM

### Médico économique : moins d'interventions et de séjour H. si RMI

Khoo A, Plast. Reconstruct. Surg. Avril 1998 / Neyt MJ – British J. Plastic Surgery Juin 2005

### Arrêt du tabac s'il y a lieu !

## Inconvénients de ce protocole

- **Le hiatus ganglionnaire : 3 à 4 mois ?**
- **La radiothérapie inutile ?**

### **Recommandations pour une irradiation pariétale après CNA INCA juillet 2012**

---

**En cas de T yp N+                    → recommandée**

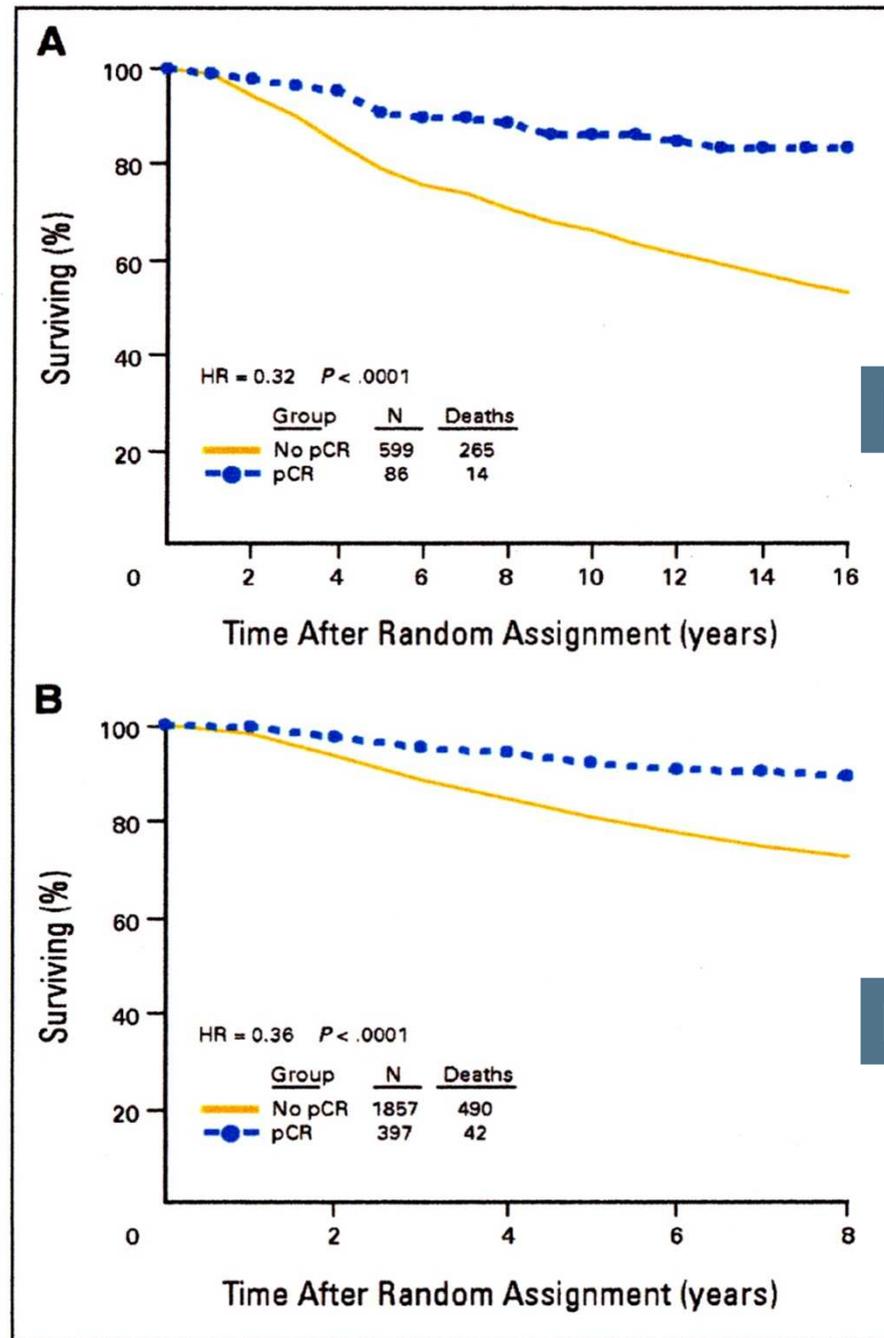
**En cas de T yp N0                    → recommandée  
s'il existait des indications  
pour une irradiation  
avant CNA (T3 - T4 ou N+)**

## Bénéfice de la CNA en cas de chimiorésistance ?

- **La réponse à la CNA est un facteur pronostique. Il existe une forte corrélation entre pCR et SG.**
- **La CNA a permis d'évaluer la chimiosensibilité in vivo et de la corréler aux types histologiques et aux sous types moléculaires.**

Survival by pathologic complete response (pCR) status in patients who received preoperative doxorubicin and cyclophosphamide.

NSABP B18



NSABP B27

## Réponse pathologique après CNA en fonction de l'histologie

	N	% ypToypNo
Lobulaire	844	6
Canalaire	4972	16,1
grade 1	231	4,3
grade 2	3318	9,6
grade 3	2380	<b>22,3</b>
RE +	3771	7,6
RH -	2268	<b>26</b>
Her 2 -	3068	14,8
Her 2 + (avec Trastu.)	662	<b>27,3</b>

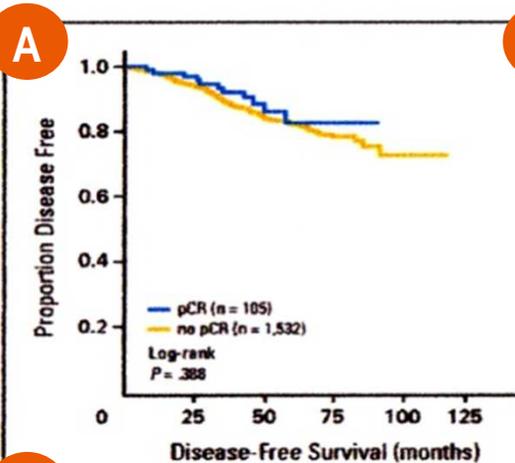
## Réponse pathologique après CNA en fonction des sous types moléculaires

	N	% ypToypNo
Luminal A (RE +, RP +, Her 2 -, grade 1 ou 2)	1637	6,4
Luminal B Her 2 - (RE +, RP +, grade 3)	357	11,2
Luminal B Her 2 + (RE +, RP +, tous grades) avec Trastu.	356	22,2
Non Luminal B Her 2 + (RH- tous grades) avec Trastu.	298	<b>32,9</b>
Triple négatif	911	<b>31</b>

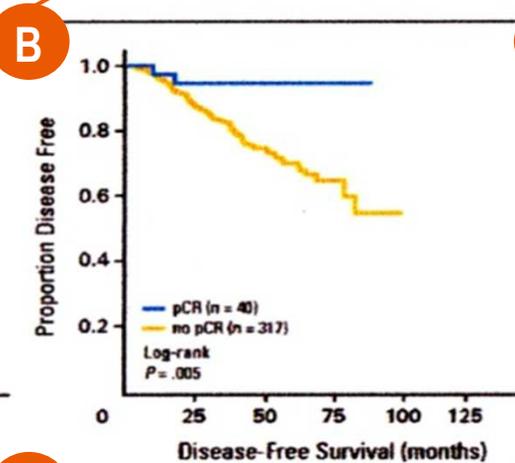
Pronostic impact of pathologic complete response (pCR) on disease-free survival (DFS) in 4,193 patients according to breast cancer intrinsic subtype.

G. Von Minckwitz et al – JCO 2012;30:1796-1804

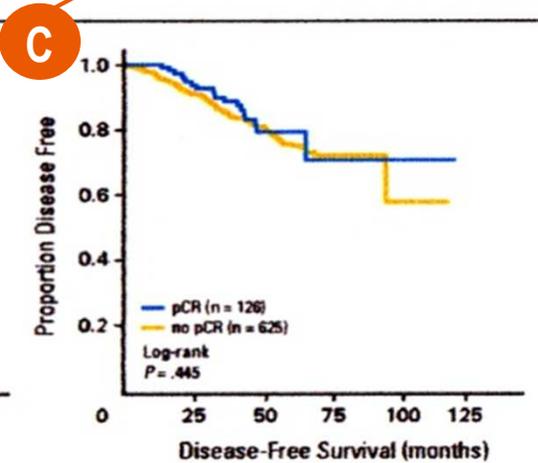
Luminal A



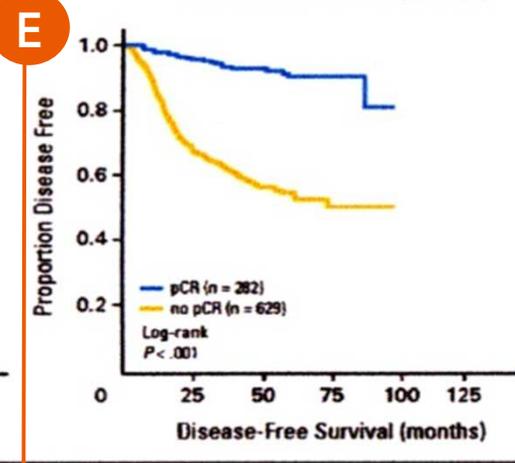
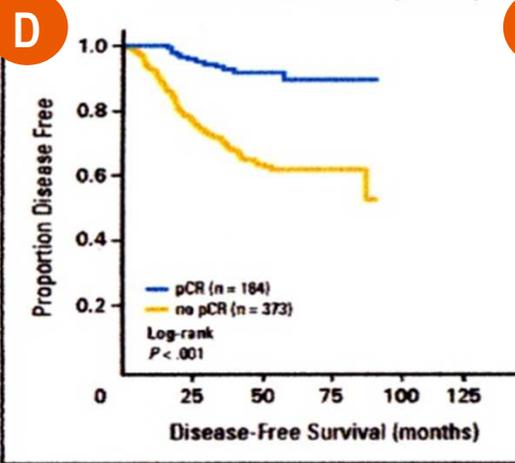
Luminal B Her 2 -



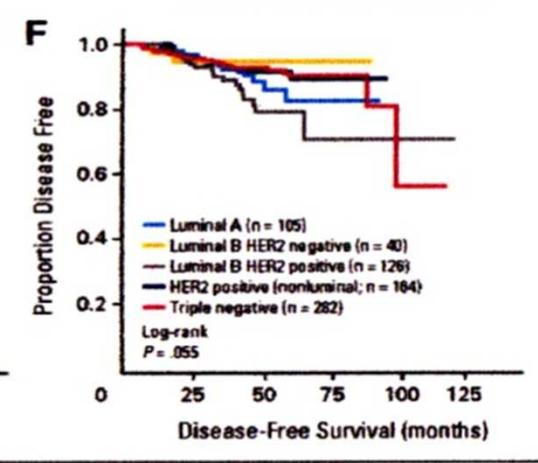
Luminal B Her 2 +



Non Luminal Her 2 +



TN



Pour certains groupes et avec les traitements modernes, les taux de pCR deviennent très élevés.

### GIANI L. / NEOSPHERE

Her2 + RH -

THP → **63,2 %**

Lancet Oncology 2011

### SCHNEEWIESS A. / TRYPHANEA

Her2 + RH -

TCH + P → **83,8 %**

San Antonio Déc. 2011

### PENAULT-LLORCA F. / TVA

Triples négatifs

Fec 100 + D + Panitumumab

**86 %** si faible expression de CK 8/18 et histoscore EGFR  $\geq 80$   
et **100 %** si forte densité de CD8 + TIL et histoscore EGFR  $\geq 100$

ASCO 2013 # 1058

**Faut-il repenser la place de la chirurgie ??**

**Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer.**

**Tatiana Prowell and Richard Pazdur**

**« For neoadjuvant breast cancer treatment we propose that the rate of pathological complete response be used as a surrogate end point. »**

**« We discourage enrollment of patients with low grade ER and PR positive tumors into neoadjuvant trials... »**

## Chances de réponse pathologique complète après CNA

**PCR**  
**higher likelihood**

age < 40  
T < 2 cm  
ductal  
high grade  
high Ki 67  
ER -  
**Basal type or Her 2 +**

**PCR**  
**lower likelihood**

age  $\geq$  60  
T > 4 cm  
lobular  
low grade  
Low Ki 67  
ER +  
**Luminal A**

NB : « However clinical responses are comon and surgical down staging... may still be possible »

## Pour les groupes dont la chimiosensibilité est incertaine, quelle doit être la stratégie ?

- **Rechercher d'autres facteurs pronostiques indiquant la chimiothérapie ?**
  - Ganglion sentinelle (ou curage) préthérapeutique ?  
et si N+ —> chimio ?
  - Signature multigénique sur la biopsie  
et si groupe à risque —> chimio ?
- **Changer de stratégie**
  - Hormonothérapie néoadjuvante (HNA) ?+ inhibiteurs de mTor ?
  - Chirurgie oncoplastique ou mammectomie d'emblée

## Ganglion sentinelle (sous AL ?) ou curage premier :

$$\% N + \geq 50$$

- Indication consensuelle de chimiothérapie mais quelle logique si la tumeur est vraiment chimiorésistante ?
- Curage secondaire ? ?

# Place des signatures multigeniques ex. ONCOTYPE DX®

## Impact d'oncotype DX sur les décisions de chimiothérapie en France

Oncotype DX change **36%** des décisions de chimiothérapie.

**60%** des patientes se voient épargner une chimiothérapie inutile

**11%** des patientes reçoivent une chimiothérapie dont elles devraient bénéficier alors qu'elles n'en auraient pas reçu sans le test



**Chemotherapy**      **No Chemotherapy**

# Intérêt de la chirurgie oncoplastique

- Améliorer le résultat esthétique
- Permettre l'excision d'un volume tumoral et glandulaire + important
- Améliorer les marges et donc diminuer le nombre de reprises chirurgicales et de mammectomies

A. CHAKRAVORTY (Royal Marsden) Eur. J. Surg. Oncol. Mai 2012	N	Vol. t.	Vol. ex.	réexcisions	P < 001
Exérèse standard	440	18 mm	40 g	13,4 %	
Exérèse oncoplast.	150	21 mm	67 g	2,7 %	

C. MAZOUNI (IGR) The Breast 2013 POST CNA	N	Vol. t.	Vol. ex.	réex.	mammect.
Exérèse standard	214	70 mm	98 cm <sup>3</sup>	9 %	18 %
Exérèse oncoplast.	45	88 mm	180 cm <sup>3</sup>	2 %	24 %

P < 001

NS

- Mais les complications sont plus fréquentes (1 vs 9 %, p.009 pour Mazouni) et risquent de retarder la chimiothérapie.  
En fait chirurgie oncoplastique et stratégie néoadjuvante sont complémentaires et l'une doit s'intégrer à l'autre.

# Place de l'hormonothérapie néoadjuvante (HNA)

A. CHAREHBILI *et al.* (Leiden) Cancer treat. review 2013

Revue de 26 articles sélectionnés parmi 228 (8 incluaient des MP - ) ○

## Taux de réponse

	Clinique	Mammo	echo
	13,5 – 100	20 – 91,7	16 – 85,4
IA / TAM	70,4 / 50	<b>Taux de chirurgie conservatrice</b>	
3 / > 3 mois	69,8 / 98,7		
HNA / CNA	48-89 / 64-85	33 / 29	

## Conclusions

- HNA aussi efficace que CNA pour les tumeurs RH +
- Anti aromatasés > Tamoxifène
- Prolonger le traitement au delà de 3 mois augmente les taux de réponse et de chirurgie conservatrice

Nice  St Paul de Vence 2013



Cancers du sein

**8 - Un traitement antihormonal néoadjuvant à visée de conservation mammaire chez une patiente ménopausée à faible prolifération et RH positifs, HER2 négatif est une stratégie validée**

**1 - Oui**



**2 - Non**



**3 - Données insuffisantes**

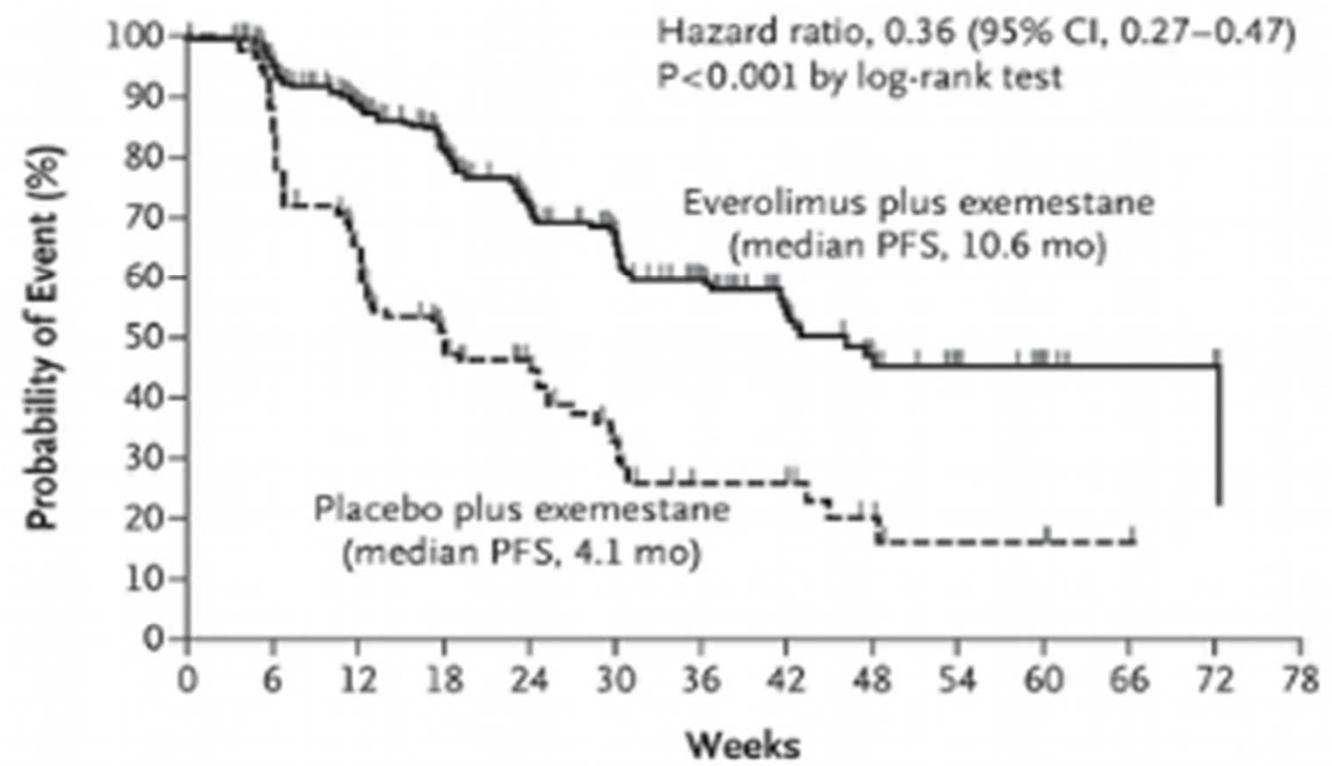


**4 - Je m'abstiens**



# Essai BOLERO-2 : efficacité de l'EVEROLIMUS (inhibiteur de mTor) associé à l'EXEMESTANE

**B Central Assessment**



**No. at Risk**

Everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
Placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

## Cas particulier des malades mutées BRCA

- **N'envisage pas la mammectomie bilatérale prophylactique**
  - La CNA peut être utile pour conserver « le sein malade » d'autant plus que ces tumeurs sont généralement chimio sensibles (triple négatif – inhibiteur de parp) et que le risque de rechute locale ipsilatérale ne semble pas supérieur à celui des cancers sporadiques.
  
- **Envisage la mammectomie bilatérale prophylactique**
  - La CNA peut être proposée dans le cadre du protocole avec mammectomie de clôture bilatérale avec RMI.

## Conclusions 1

- **« Toutes » les malades dont la tumeur a des chances d'être chimiosensible peuvent bénéficier de la CNA.**
- **Pour les groupes les plus chimiosensibles (triples négatifs / Her 2 + / RH -) les protocoles les plus récents induisent des taux de réponse pathologique complète élevés propres à nous faire repenser la place de la chirurgie.**

## Conclusions 2

- **Pour les malades présentant une indication « iconographique » de mammectomie, l'option mammectomie de clôture avec RMI peut leur être proposée.**
- **Pour les malades dont la tumeur risque d'être chimiorésistante, d'autres stratégies doivent être investiguées.**



**VERS UN ARBRE DÉCISIONNEL PERSONNALISÉ !**



## Mes remerciements à « la RCP Sein » du Centre Jean Perrin

**Sénologues :** S. Lemery  
V. Boussion  
V. Dieu  
V. Petitcolin

**Chirurgiens :** C. Pomel  
G. Lebouedec  
P. Gimbergues  
E. Monrigal  
C. Emering  
A.C. Philippe

**Anatomopathologistes :** F. Penault-Llorca  
M.M. Dauplat  
N. Robin

**Médecins oncologues :** J.M. Nabholz  
M.A. Mouret  
I. Van Praagh  
P. Dubray

**Radiothérapeutes :** A. Belière  
J.L. Achard

Et miss Powerpoint : C. Larregain

