Quel suivi

pour un risque élevé

de rechute systémique ?

Christelle LEVY

UNICANCER

Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse

Déclaration d'intérêts

GSK
Novartis
Roche

Pas de conflit d'intérêt pour cette présentation

contexte

- les recommandations des sociétés savantes sur le suivi d'un cancer du sein sont unanimes
  - suivi clinique régulier (examen + interrogatoire)
    + mammographie annuelle
  - quels que soient
    les facteurs pronostiques du cancer
    le profil de la patiente

- L' adhésion des praticiens à ces recommandations est … ''variable'' …

➔ **Cette approche mérite-t-elle d'être nuancée dans le contexte actuel de <u>personnalisation</u> de la prise en charge des cancers du sein ?**

• à qui pourrait profiter le *dépistage* des métastases ?

qui ?

- **cancers infiltrants**
- exclus: CCIS

quoi ?

- **rechutes métastatiques**
- exclues: rechutes locales, 2nd cancer,
- complications des traitements

combien ?

- **2012 : ALD Ksein = 564 557***
  - 9% <1 an
  - **33% 1-5 ans**
  - **30% 5- 10 ans**

  } **355 670 ptes**
  - 16% 10-15 ans
  - 12% > 15 ans

* statistiques AMELI

- **Interrogatoire et examen clinique:** base de l'évaluation
  - examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans
  - puis tous les ans

- **Mammographie**:
  - 6 mois après la fin du traitement
  - puis tous les ans

Examens complémentaires (imagerie, biologie) justifiés uniquement en cas de symptômes cliniques

ASCO GUIDELINES 2012

- **interrogatoire + examen clinique**

  tous les 3 à 6 mois /3 ans

  puis à intervalle de 6 à 12 mois jusqu'à 5 ans

  puis annuellement

- **Mammographie** au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie puis tous les ans

ne sont <u>pas</u> recommandés en routine pour les patientes asymptomatiques et dont l'examen clinique est normal:

biologie, marqueurs tumoraux , scintigraphie osseuse, échographie abdomino-pelvienne, TEP-SCAN, IRM, …

Analysis 01.01. Comparison 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up, Outcome 01 Overall Mortality

Review: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer

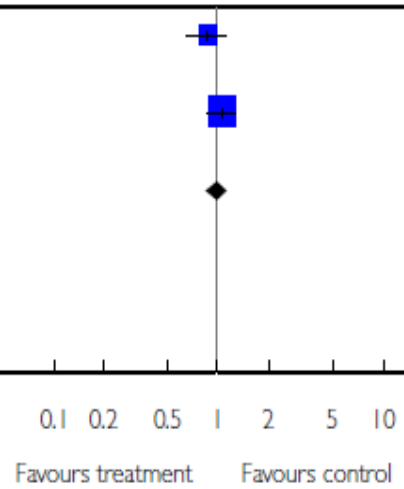
Comparison: 01 Clinical follow-up vs intensive follow-up

Outcome: 01 Overall Mortality

Study	Non-Intensive (T) n/N	Intensive (C) n/N	Peto Odds Ratio 95% CI	Weight (%)	Peto Odds Ratio 95% CI
GIVIO	102/665	116/655		35.0	0.86 [0.66, 1.12]
Rosselli Del Turco	212/616	222/617		65.0	1.05 [0.86, 1.28]
Total (95% CI)				100.0	0.98 [0.84, 1.15]

Test for heterogeneity chi-square=1.40 df=1 p=0.24 I^2 =28.4%

Test for overall effect z=0.26 p=0.8



Pas d'influence de:
. âge
. taille tumorale
. statut N ….

publiés en 1994

… influence de la biologie tumorale ???

Rojas, 2006

THE COCHRANE COLLABORATION®

Surveillance "intensive" ou allégée ?

- **Etude prospective multicentrique randomisée, Italie**
- **1320 patientes, âge< 70 ans, stades I-III**

- **surveillance intensive (n=655) versus groupe contrôle (n=665)**

- **Protocole :**
  - Examen clinique: tous les 3 mois /2 ans, tous les 6 mois/3 ans
  - Mammographie annuelle
  - Si intensif:
    - **Biologie: PAL, yGT à chaque visite**
    - **Radio pulmonaire tous les 6 mois**
    - **Echo hépatique + Scintigraphie osseuse annuelles**

- **Suivi moyen : 6 ans 8% de perdues de vue**

- **Conclusions:**
  - **Survie globale identique**
  - **Délai de récidive identique**
  - **Qualité de vie identique**

The Givio investigators JAMA 1994.

Surveillance "intensive" ou allégée ?

- **Etude prospective multicentrique randomisée, Italie**
- **1243 patientes, âge< 70 ans, cancer du sein unilatéral M0**
- **surveillance intensive (n=622) versus groupe contrôle (n=621)**

- **Protocole :**
  - Examen clinique: ts les 3 mois pdt 2 ans, ts les 6 mois pdt 3 ans
  - Mammographie annuelle
  - Si intensif:
    - **Radio pulmonaire tous les 6 mois**
    - **Scintigraphie osseuse tous les 6 mois**

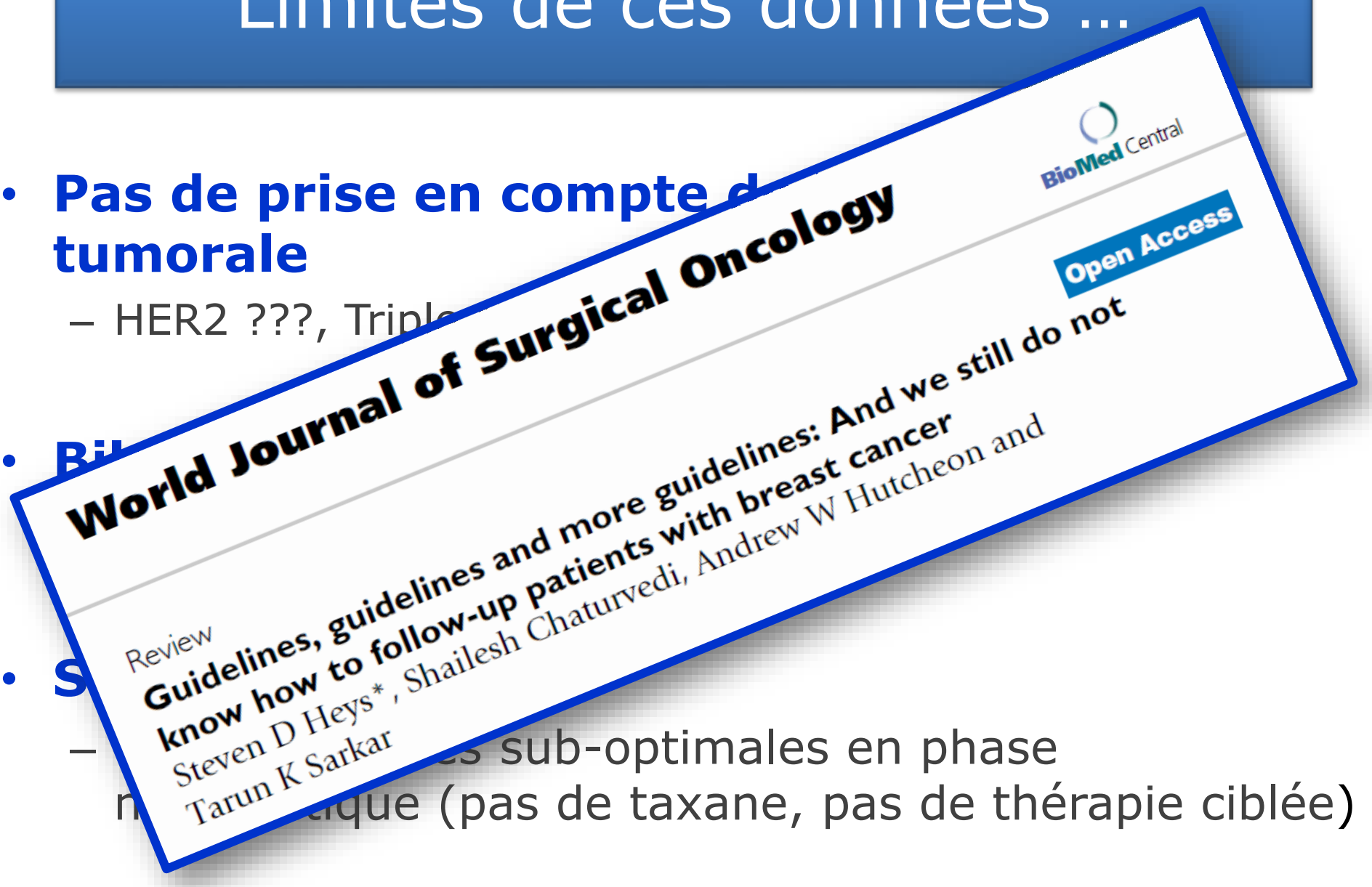
- **Résultats à 5 ans et à 10 ans de suivi, 12% de perdues de vue**

- **Conclusions:**
  - **Taux plus élevé de métastases osseuses et pulmonaires détectées dans le groupe intensif**
  - **Survie globale et sans récidives identiques à 5 ans et à 10 ans**

Rosselli del Turco , JAMA 1994

Limites de ces données …

- **Pas de prise en compte d**
  tumorale
  - HER2 ???, Triple
- **Bi**
- **S**
  - sub-optimales en phase
    m tique (pas de taxane, pas de thérapie ciblée)



Un suivi pour quoi faire ?

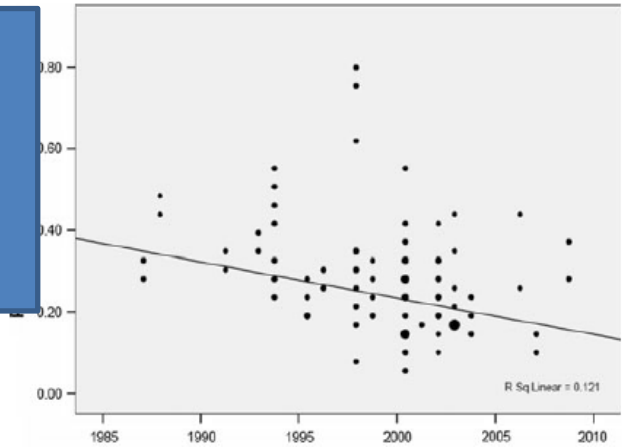
Table 1. Follow-up goals: reported by health professionals and patients

	Health professionals	Patients
Often mentioned	• Early detection of recurrences and second tumours • Psychosocial support • Guidance, information and referral	• Examination of the breast • Reassurance • Guidance of patients; answering questions
Occasionally mentioned	• Evaluation of treatment and treatment side-effects • Early detection of metastases • Clinical trials; building own database	• Evaluation of treatment and treatment side-effects • Psychosocial support

KWAST

European Journal of Cancer Care, 2013, **22**, 754–764

86 598 patientes /53 essais (1990-2011)
proportion de rechutes locales /total des rechutes :
30% ➔ 15%



85% des rechutes sont métastatiques

Bouganim N, Breast Cancer Res Treat (2013) 139:603–606

Le suivi: comment le faire ?

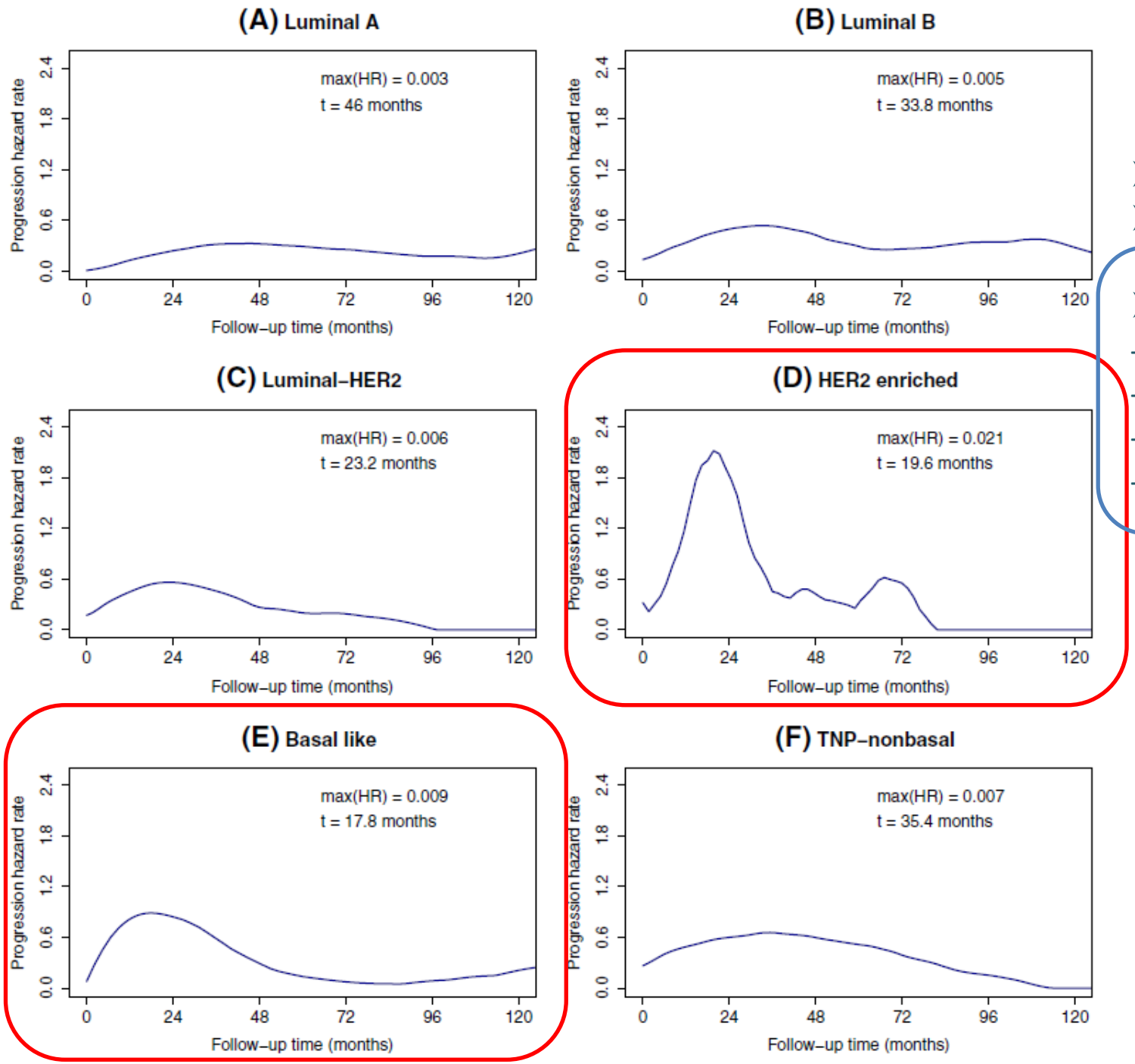
- Imagerie : cf présentation de Luc Ceugnart
- les marqueurs tumoraux: CA15-3

Expert panel	Recommendation	Year of publication
ASCO	The use of CA15-3 and CEA is not recommended for routine surveillance of patients with breast cancer after primary therapy	2013
ESMO	Serum tumor markers (such as CA15-3 and/or CEA), if initially elevated, may be helpful in monitoring response, particularly in the case of nonmeasurable disease. However, a change in tumor markers alone should not be used as the only determinant for treatment decisions	2012
ACR	Localizing "occult" disease especially in the presence of clinical indicators such as elevated tumor markers	2012
EANM	Establishing and localizing disease sites as a cause for elevated serum markers (e.g., colorectal, thyroid, ovarian, cervix, melanoma, breast, and germ-cell tumours)	2010
NACB	CEA and CA15-3 are useful for therapy monitoring especially in patients with nonevaluable disease	2008
EGTM	CA15-3 and CEA are the most useful serum markers in patients with breast cancer. Serial determinations of these markers are useful in assessing prognosis, early detection of relapse (metastasis), and therapy monitoring	2005

Mirabelli P, Biomed Res Int 2013

- L’anticipation du diagnostic le suivi du CA 15-3 (1 à 6 mois) ne modifie pas la survie:
  - faible sensibilité
  - corrélation modérée avec les techniques d’imagerie conventionnelle pour la détection précoce des métastases
  - pas d’indication de traitement basée sur la seule élévation du CA 15-3

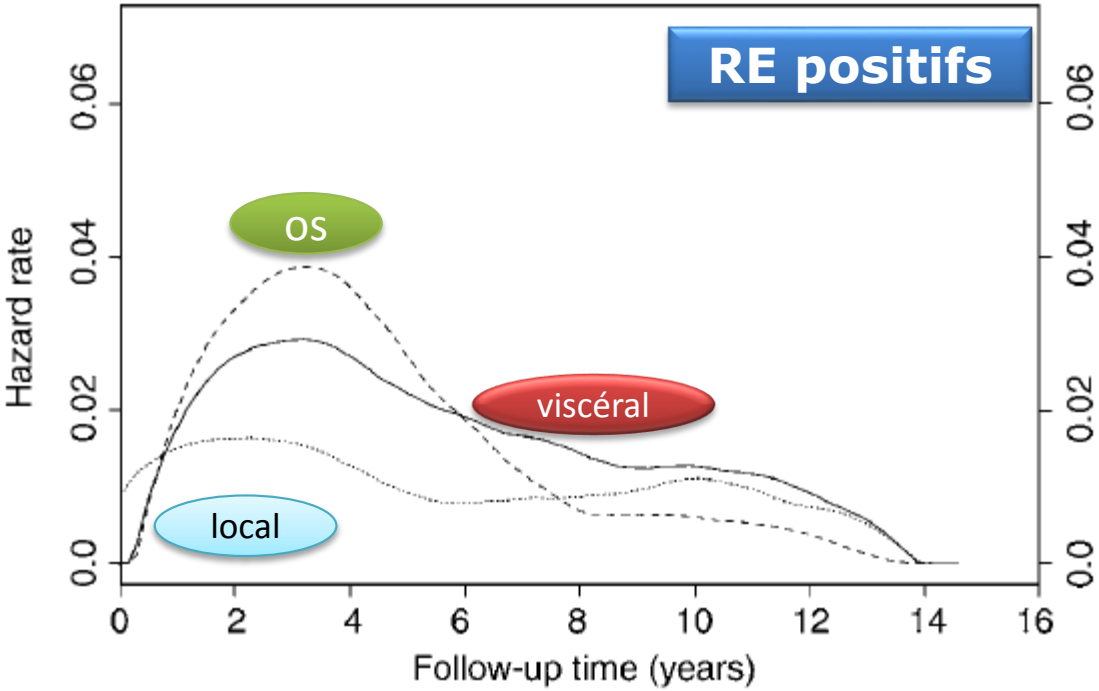
quelle place à l’ère des marqueurs de nouvelle génération: CTCs, DNA circulant, …

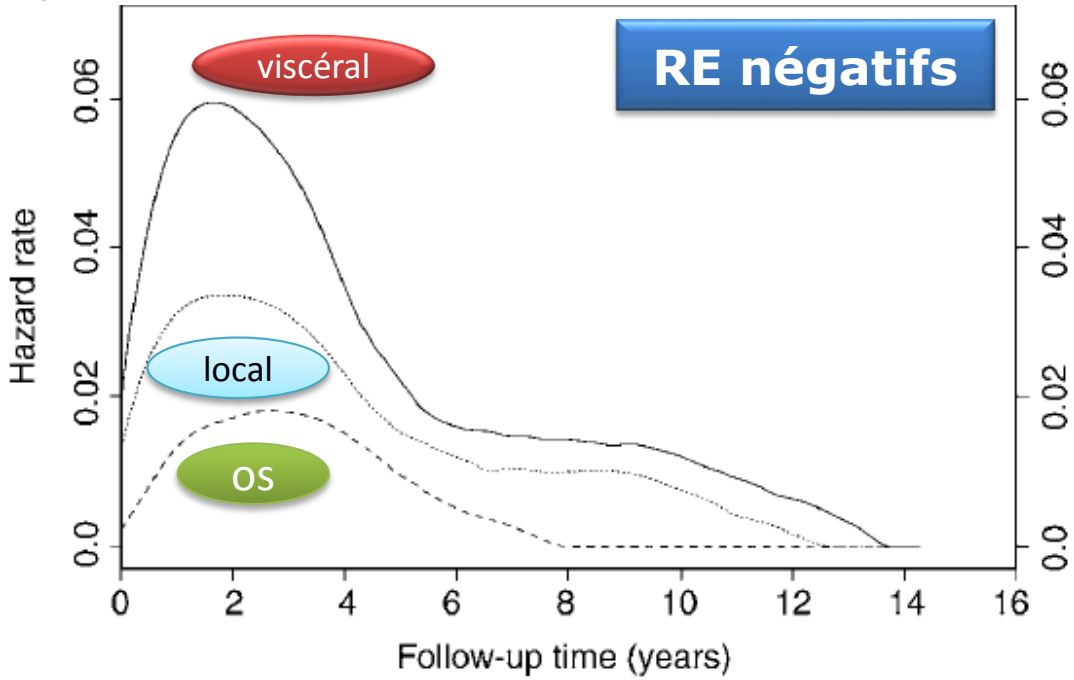


- **1249 ptes**
- **1982-2008**

- **TMA:**
  - RE/RP/HER2
  - Ki 67
  - CK 5/6
  - EGFR

Ribelles, Breast Cancer Res. 2013 Oct 22;15(5)





Hess KR, BCRT 2003
MDA, 647 pts 1980-86

Quelles situations cliniques en fonction de la biologie tumorale ???

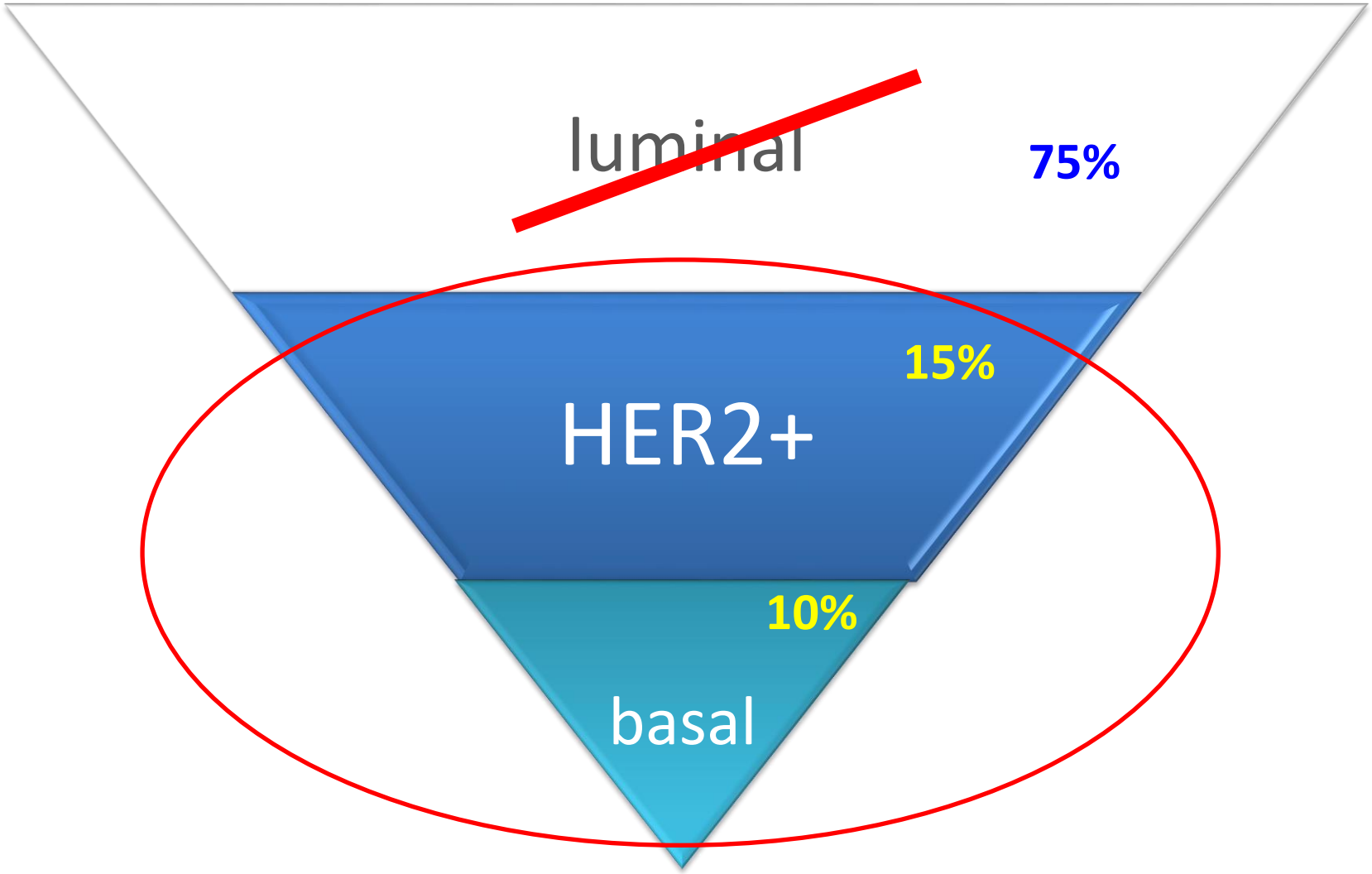
	Risque de rechute	Délai de survenue	Localisations préférentielles	Traitement / efficacité
Luminal	modéré	prolongé	Os, tissus mous, séreuses (métas viscérales plus rares)	-Hormonothérapie (+/- th. ciblées) -Chimiothérapie
HER2+	élevé	précoce	Foie, encéphale +	Chimiothérapie + thérapies ciblées
Triple négatif	élevé	précoce	poumon, encéphale +	Chimiothérapie

- suivi uniforme pou cers du sein

- suivi guidé par les caractéristiques tumorales
  - biologie tumorale (+/- extension)
  - thérapeutique disponible …

- dans la logique de la personnalisation de la prise en charge

Sélection des patientes



HER2+

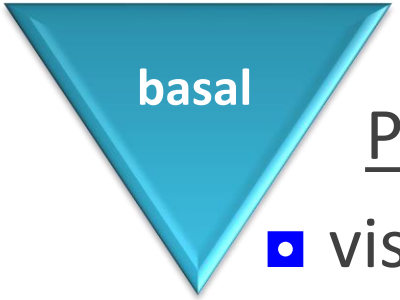
Profil des métastases

- viscérales +++
- précoces

- thérapeutiques actives +++
- possibilité d'une survie prolongée (maladie chronique ?)

- peuvent justifier une approche ''pro-active''

Imagerie annuelle (scanner ou TEP) pendant les 5 premières années ?



Profil des métastases

- viscérales agressives +++
- précoces

- inefficacité des chimiothérapies conventionnelles
- peut justifier la recherche de métastases en vue de l'accès à des programmes de recherche

Imagerie annuelle (scanner ou TEP) pendant les 5 premières années ?

(tous les 6 mois pour les formes basales ?)

luminal

Métastases osseuses prédominantes

Survenue souvent tardive, pronostic favorable

- SUIVI CLINIQUE (interrogatoire)

  explorations radiologiques seulement si symptôme suspect

<u>sensibilisation</u> des médecins traitants et des patientes à la prise en compte des symptômes (précoces et/ou tardifs)

?

formes **luminales ≥ 4N+**:

surveillance plus intensive ?

CONCLUSION

- dans l'attente de marqueurs fiables de la maladie micro-métastatique (CTCs, ctDNA), se pose la question de l'**utilisation "raisonnée" d'examens d'imageries de sensibilité/spécificité suffisante** (scanner, TEP-SCAN) pour des cancers à haut risque de rechute au vu de leurs caractéristiques biologiques.

- les examens indiqués et leur fréquence doivent être clairement <u>définis en fin de traitement</u> (afin d'éviter des dérives)
  - **Plan Personnalisé Après-Cancer**
  - nécessaire à un suivi coordonné (oncologue, gynécologue, médecin traitant)

- souci médical <u>et</u> médico-économique
- Intérêt d'une réflexion nationale (RPC St Paul) ?

Jardin thérapeutique – Centre François Baclesse

Merci de votre attention