QUELLES MODALITES DE SURVEILLANCE DES CANCERS DU SEIN TRAITES EN FONCTION DES FACTEURS DE RISQUE ET DE L'AGE?

Bruno CUTULI, INSTITUT DU CANCER COURLANCY, REIMS

6e RCP de la SFSPM

BIARRITZ, 1er avril 2017

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

SFSPM

AUCUN CONFLIT D'INTERET

CAS CLINIQUE

- Mme SL a 61 ans. Elle a été traitée il y a 9 ans pour un CLI de 1,4 cm du QSE du sein droit classé au final pT1c N0 SBR2 (2) R0++ RP- Her2-, avec ki67 à 15%, sans emboles et avec exérèse complète. Elle a eu une irradiation complémentaire et 5 ans d'hormonothérapie (TAM 2a1/2 et LETROZOLE 2a1/2)

- Elle a été suivie régulièrement pendant 5 ans par son radiothérapeute et ensuite par sa gynécologue

- Depuis 3 mois, elle décrit des douleurs lombo-sacrées intermittentes, partiellement calmées par les antalgiques de classe I
- Le MT demande des radiographies standards de la colonne lombaire et du bassin, qui ne montrent pas d'anomalies
- Le dernier bilan mammographique réalisé il y a 5 mois était normal

- Quels examens proposeriez-vous?

- Une scintigraphie osseuse est réalisée, de même qu'un dosage de CA15.3 qui revient à 55 u
- Trois zones d'hyperfixation suspectes sont retrouvées en L3 L5 et au niveau de l'articulation SIG
- Le MT réadresse la patiente à son radiothérapeute

- Quels autres examens vont être proposés?

- Un TEP SCAN au FDG est effectué, confirmant les trois lésions osseuses connues, mais également deux adénopathies médiastinales suspectes (SUV à 6,4)
- Une IRM lombo-sacrée confirme les 2 lésions vertébrales mais sans atteinte du mur postérieur

- Quel traitement proposeriez-vous?

- Une irradiation stéréotaxique (RAPIDARC) hypofractionnée est réalisée avec un effet antalgique très rapide (25 Gy en 5 fractions). Il n’y a pas d’indication de cimentoplastie.

- Une nouvelle hormonothérapie par FULVESTRAN injectable est instaurée de même qu’un traitement par DENOSUMAB après vérification de l’absence d’anomalie au bilan dentaire

INTERETS DE LA SURVEILLANCE DES PATIENTES POUR UN CANCER DU SEIN (CS)

1. Détection précoce d’une récidive locale et/ou loco-régionale (ganglionnaire)
2. Détection précoce d’un CS controlatéral
3. Diagnostic d’une rechute métastatique
4. Diagnostic d’un second cancer
5. Détection des effets secondaires et/ou d’une possible complication des traitements (ex: hypothyroïdie)
6. Évaluation du retentissement psychologique

MODALITES DE LA SURVEILLANCE (I)

- Jusqu'à présent aucune étude n'a mis en évidence une amélioration de la survie par une surveillance « intensive » versus un simple contrôle clinique couplé à la mammographie (en absence de symptômes+++)

Mais…

- 2 études princeps anciennes ++ (1,2)
- Modalités de traitement critiquables
- Examen diagnostiques dépassés

(1): *GIVIO INVESTIGATORS, JAMA 1994, 271: 1587-92*

(2): *ROSSELLI DEL TURCO M, JAMA 1994, 271: 1593-97*

MODALITES DE LA SURVEILLANCE (II)

- Jusqu'à présent, toutes les recommandations internationales (ASCO/NCCN/NICE) concordent pour ne pas proposer de dosage des marqueurs (CA15.3) et/ou d'autres examens complémentaires (échographie abdominale/radio thorax/scintigraphie/scanner/TEP)
- Dans la « vraie vie », et surtout pour les femmes « à risque » de très nombreux examens sont prescrits, soit par les cancérologues, soit par les MG ou d'autres spécialistes (1)

(1) *Breast Cancer « Tailored follow-up » in Italian Oncology units: a web-based survey*
NATOLI C. PLOS ONE 2014, 9 (4) e94063 (OPEN ACCESS)

MODALITES DE LA SURVEILLANCE (III)

- Des incertitudes persistent concernant le rythme optimal et la durée de surveillance (ex: influence de l'âge)
- La surveillance a été souvent corrélée aux paramètres de pronostic classiques tels que pT/pN/RH

RECHT A JCO 1999, 17: 1689-1700

SAPHNER T JCO 1996, 14: 2738-2746

EXPERIENCE DE l'ECOG (I)

- Analyse des récidives locorégionales à 10 ans, après mastectomie + CT +/- TAM (sans RT)

  RECHT A JCO 1999, 17: 1689-1700

- Analyse de 2016 patientes traitées entre 1978 et 1987

  (toutes pN+, dont 50% pN > 3)
- Recul médian de 12 ans
- 1099 (55%) rechutes:

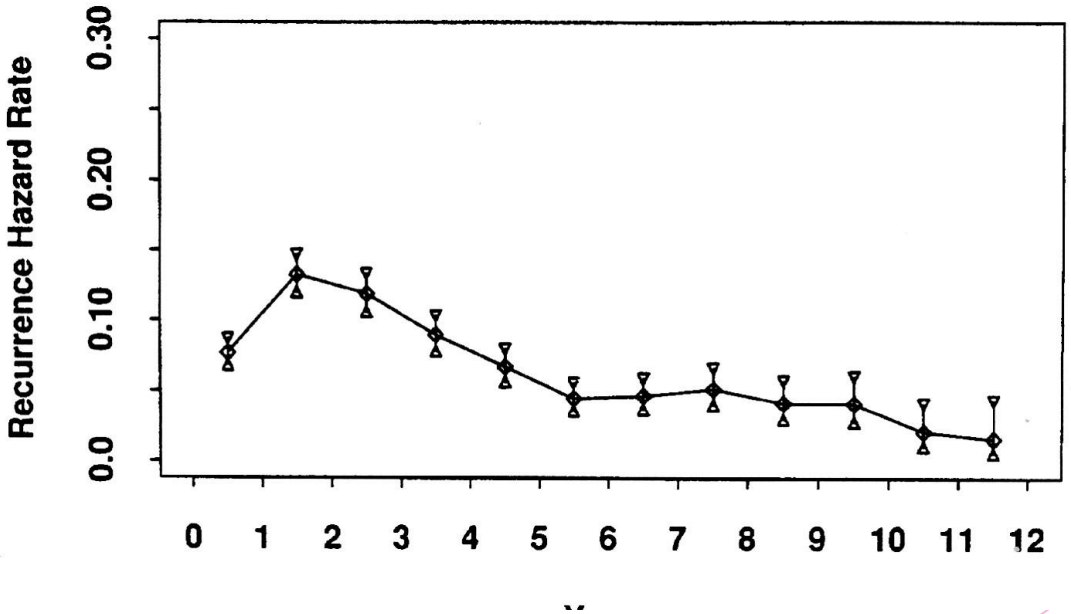
RLR ISOLEES	254: 13%
RLR + METAST.	166: 8%
METASTASES	679: 34%

EXPERIENCE DE l'ECOG (II)

- Evaluation des délais de rechute en fonction de la taille tumorale et du pN

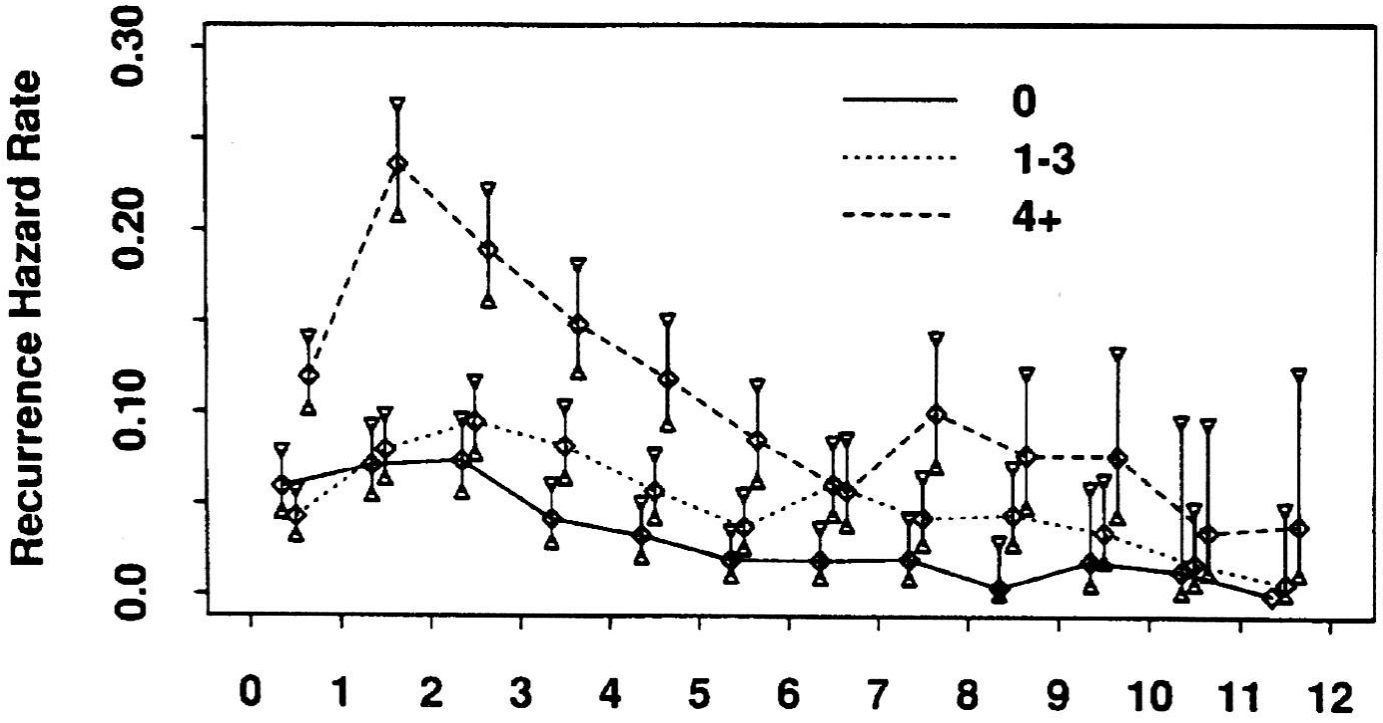
SAPHNER T JCO 1996, 14: 2738-46

TAUX GLOBAL DE RECHUTE PARMI LES 3585 PATIENTES INCLUSES DANS 7 ESSAIS DE L'ECOG



EXPERIENCE DE l'ECOG (III)

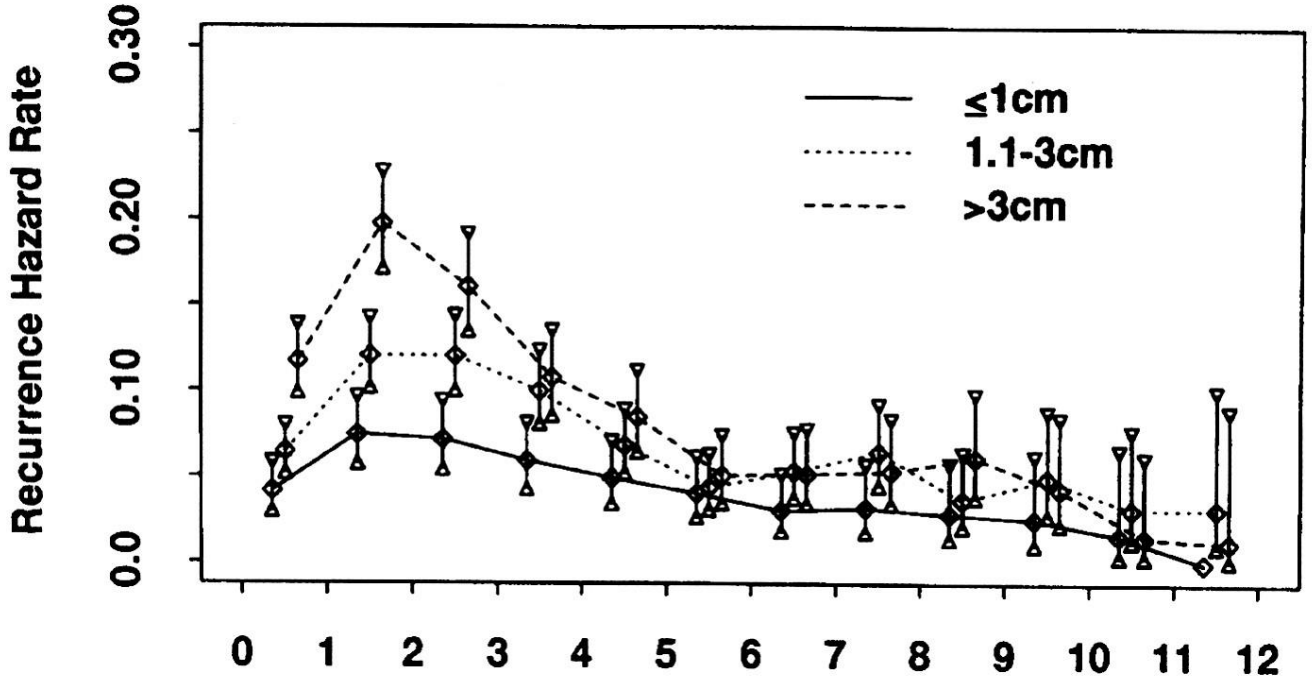
TAUX DE RECHUTE EN FONCTION DU STATUT pN



SAPHNER T JCO 1996, 14: 2738-46

EXPERIENCE DE l'ECOG (IV)

TAUX DE RECHUTE EN FONCTION DE LA TAILLE TUMORALE



SAPHNER T JCO 1996, 14: 2738-46

SURVEILLANCE DES PATIENTES TRAITEES POUR UN CANCER DU SEIN RECOMMANDATIONS ASCO 2013 (idem 2016)

(KHATCHESSERIAN JL, JCO 2012, 31: 961-5)

MODE DE SURVEILLANCE	RECOMMANDATIONS
« HISTOIRE CLINIQUE » et EXAMEN PHYSIQUE	3-6 mois < 3 ans 6-12 mois 3-5 ans 12 mois > 5 ans
MAMMOGRAPHIE	1er: 6 mois après la fin de la RT Ensuite: contrôles à 6-12 mois Si stabilité des images: 1 fois/ an
SUIVI GYNECOLOGIQUE	Suivi « régulier (Tamoxifène++)
COORDINATION DU SUIVI à long terme	Suivi recommandé par spécialiste et/ou autre médecin

NB: pour les patientes asymptomatiques

MODALITES DE LA SURVEILLANCE (IV)

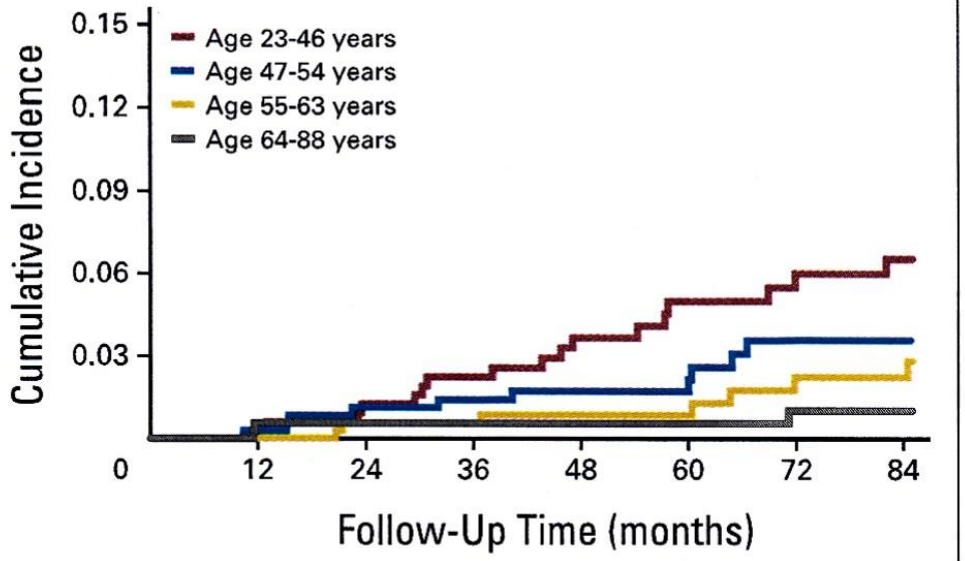
- Depuis une douzaine d'année, l'identification des **«sous-groupes moléculaires »** et l'émergence du concept de **« maladie oligométastatique »**, couplées à une amélioration des traitements des rechutes (ex: RT stéréotaxique cérébrale) induit une réflexion avec une tendance à une surveillance « individualisée » selon les « profils de risque »

RISQUE DE RECHUTE LOCALE APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR EN FONCTION DE L'AGE ET DU SOUS-TYPE MOLECULAIRE

ARVOLD ND, JCO 2011, 29: 3885-91

- Analyse de 1434 patientes traitée à Boston de 1997 à 2006
- 80% pT1 ; 20% pT2 ; et 25% pN+ ; SBR: 30%
- Recul : 85 mois
- Taux global de RL à 5 ans: 2,1%

INCIDENCE CUMULEE DE RL en fonction de l'âge

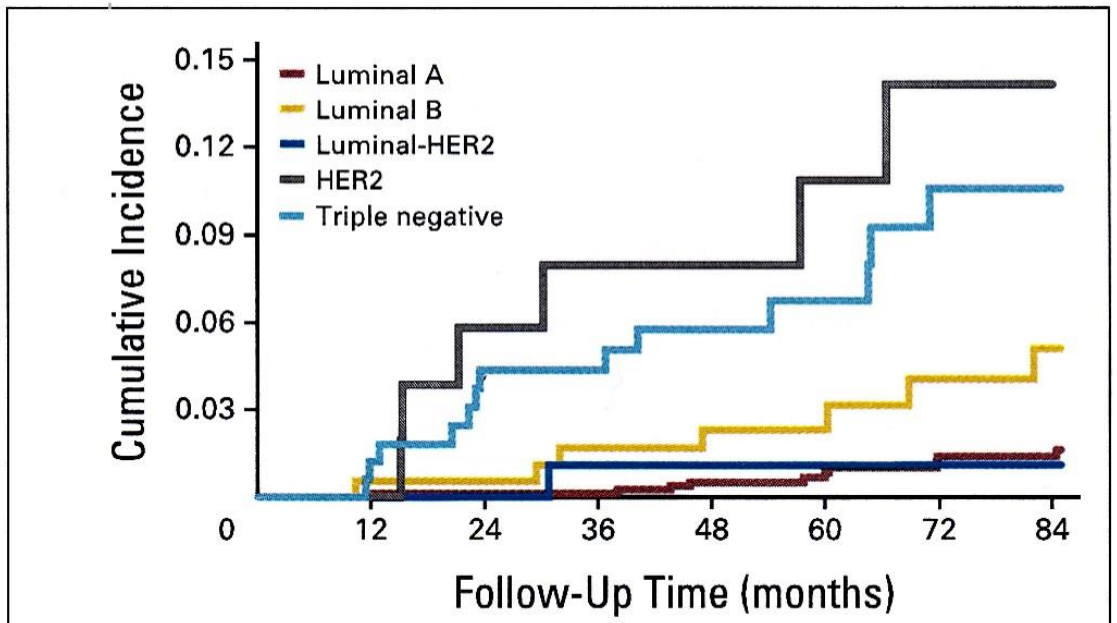


No. at risk								
Age 23-46 years	341	328	305	291	260	204	187	162
Age 47-54 years	360	356	343	333	290	221	193	167
Age 55-63 years	370	366	354	337	300	228	205	172
Age 64-88 years	363	353	343	331	294	225	207	177

Fig 1. Unadjusted cumulative incidence of local recurrence by age quartile on the basis of competing risks analysis.

Réf: ARVOLD ND JCO 2011

INCIDENCE CUMULEE DE RL en fonction du sous-type moléculaire

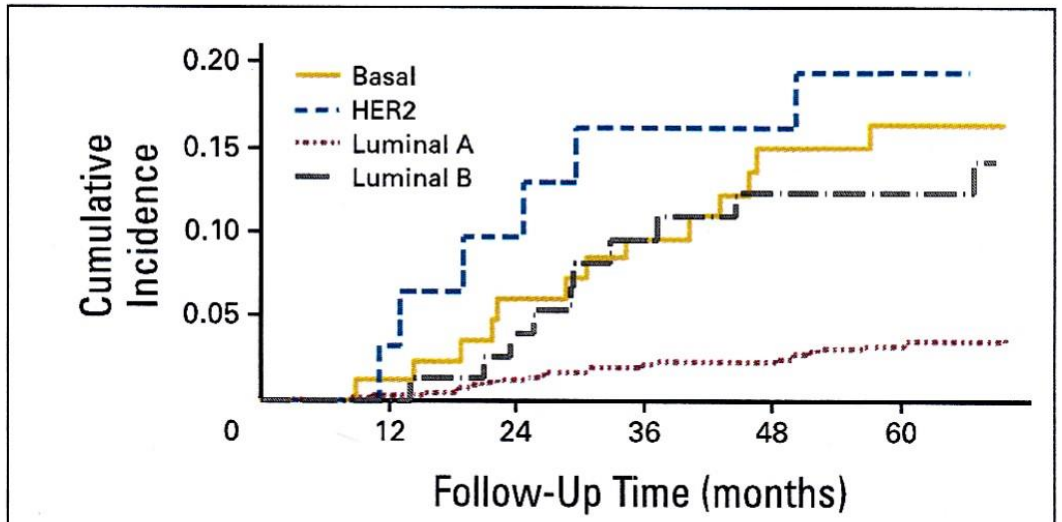


No. at risk								
Luminal A	905	891	872	850	749	582	522	441
Luminal B	198	191	181	170	157	116	105	87
Luminal-HER2	105	104	95	90	83	71	69	65
HER2	55	53	47	43	39	30	26	20
Triple negative	171	164	150	139	116	79	70	65

Fig 2. Unadjusted cumulative incidence of local recurrence by breast cancer subtype on the basis of competing risks analysis. HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

Réf: ARVOLD ND JCO 2011

INCIDENCE CUMULEE DE METASTASES A DISTANCE (série de Boston: 793 cas)



No. at risk						
Basal	89	84	78	73	63	56
HER2	32	30	28	26	26	23
Luminal A	594	577	558	535	503	450
Luminal B	78	77	70	65	63	57

Fig 2. Cumulative incidence of distant metastases by breast cancer subtype. HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

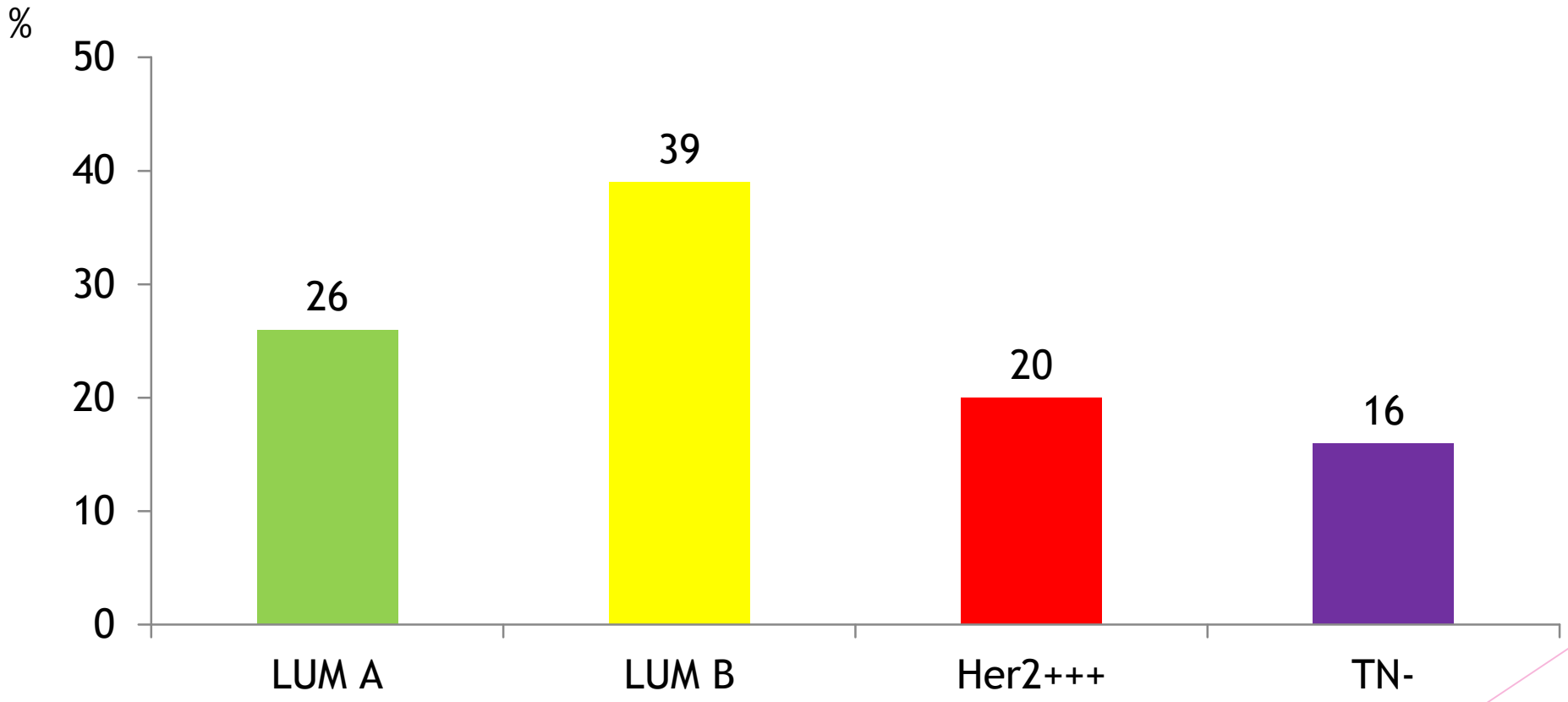
Réf: NGUYEN PL, JCO 2008

VARIATIONS DU PROFIL DES RECIDIVES EN FONCTION DU SOUS-TYPE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES PATIENTES pN0 (essais VIII et IX de l'IBCSG)

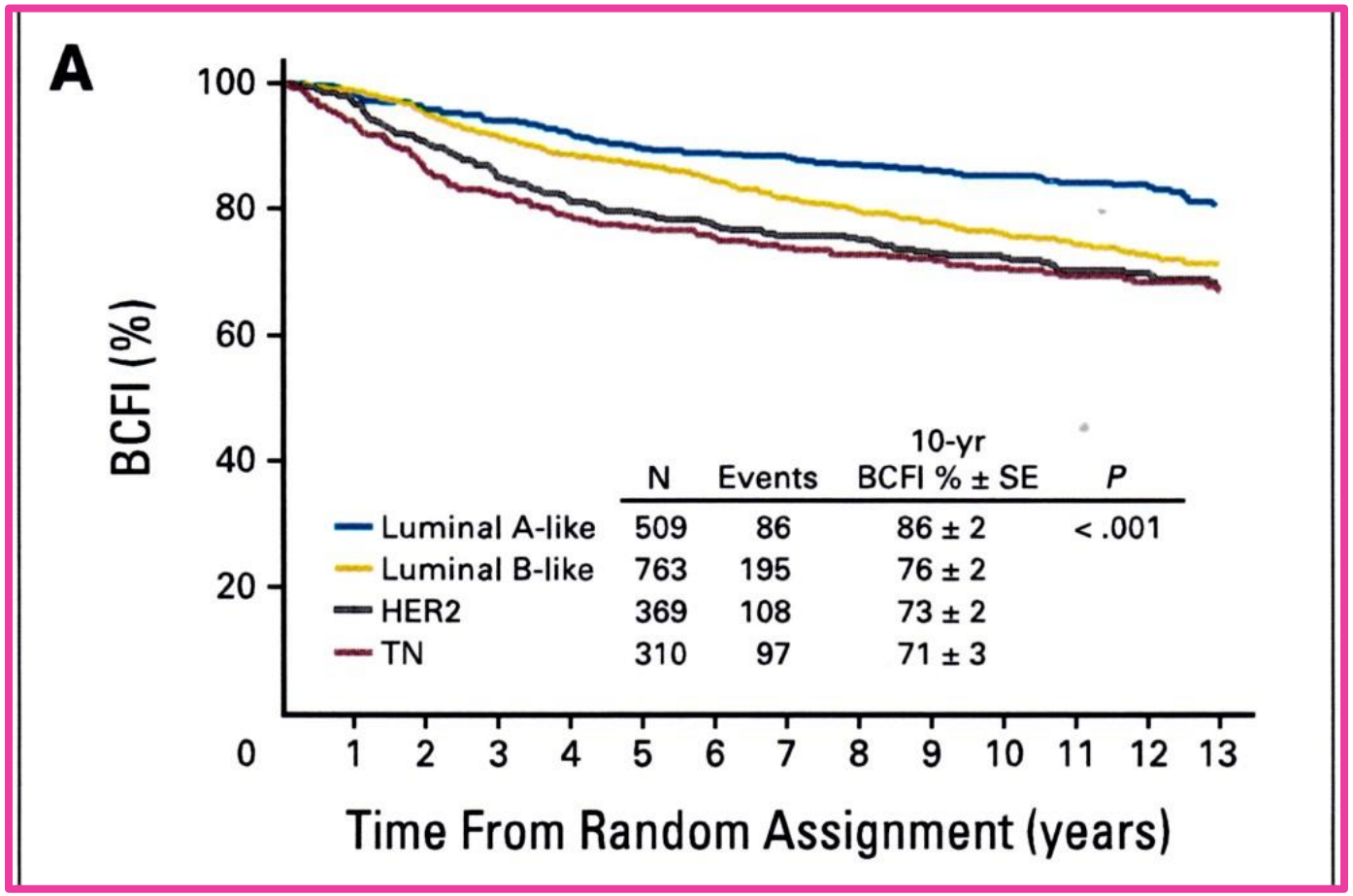
METZGER-FILHO O et al JCO 2013, 31: 3083-90

- Analyse de 1951 patientes incluses entre 1988 et 1999:
- 55% post-ménopausiques
- pT1 N0: 42% pT2 N0: 58%
- SBR1: 2% SBR2: 21% SBR3: 77%
- Mastectomie: 93%
- Traitement conservateur: 47% (8% sans radiothérapie ++)
- CT: 58%

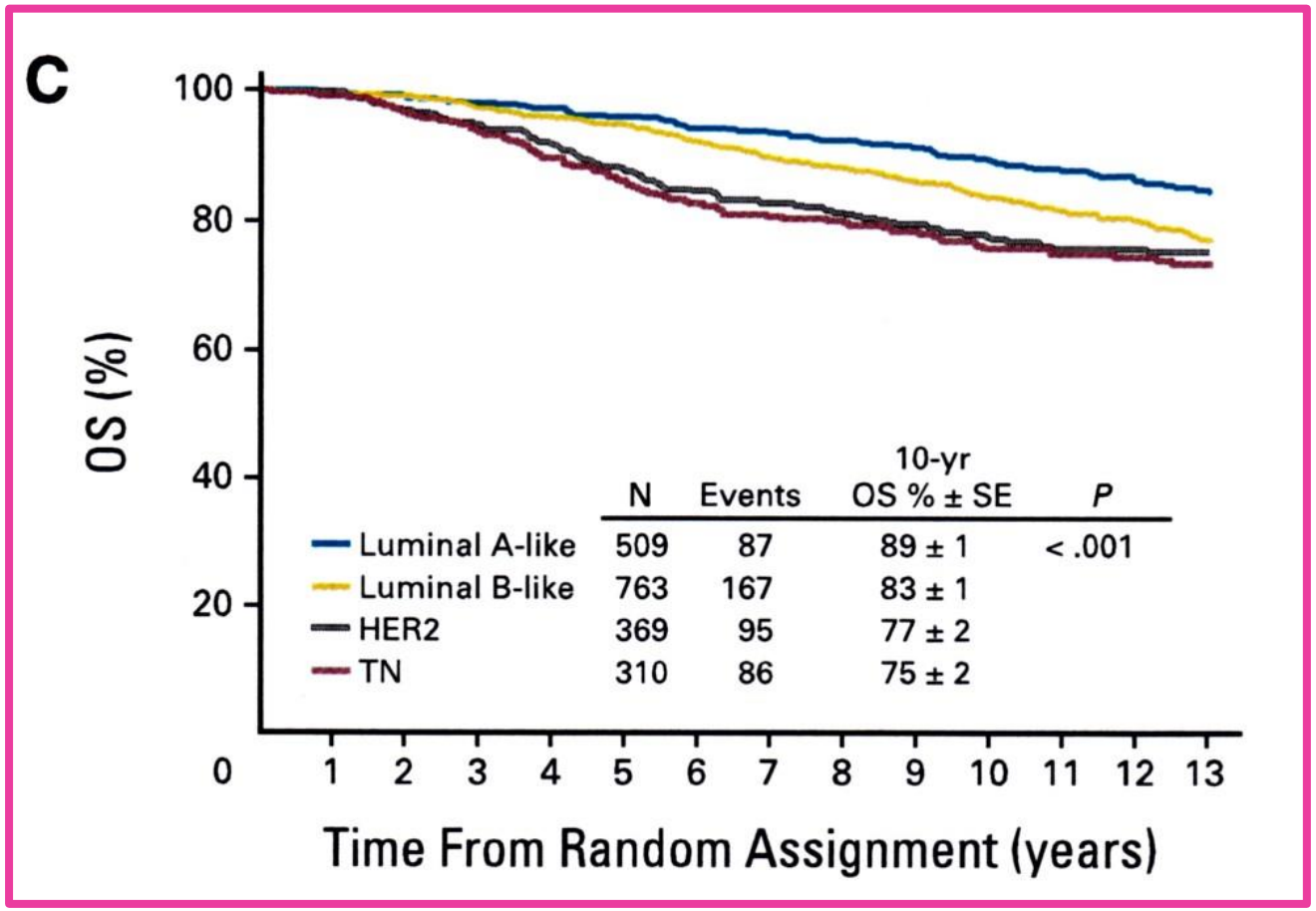
REPARTITION EN FONCTION DES SOUS-TYPES



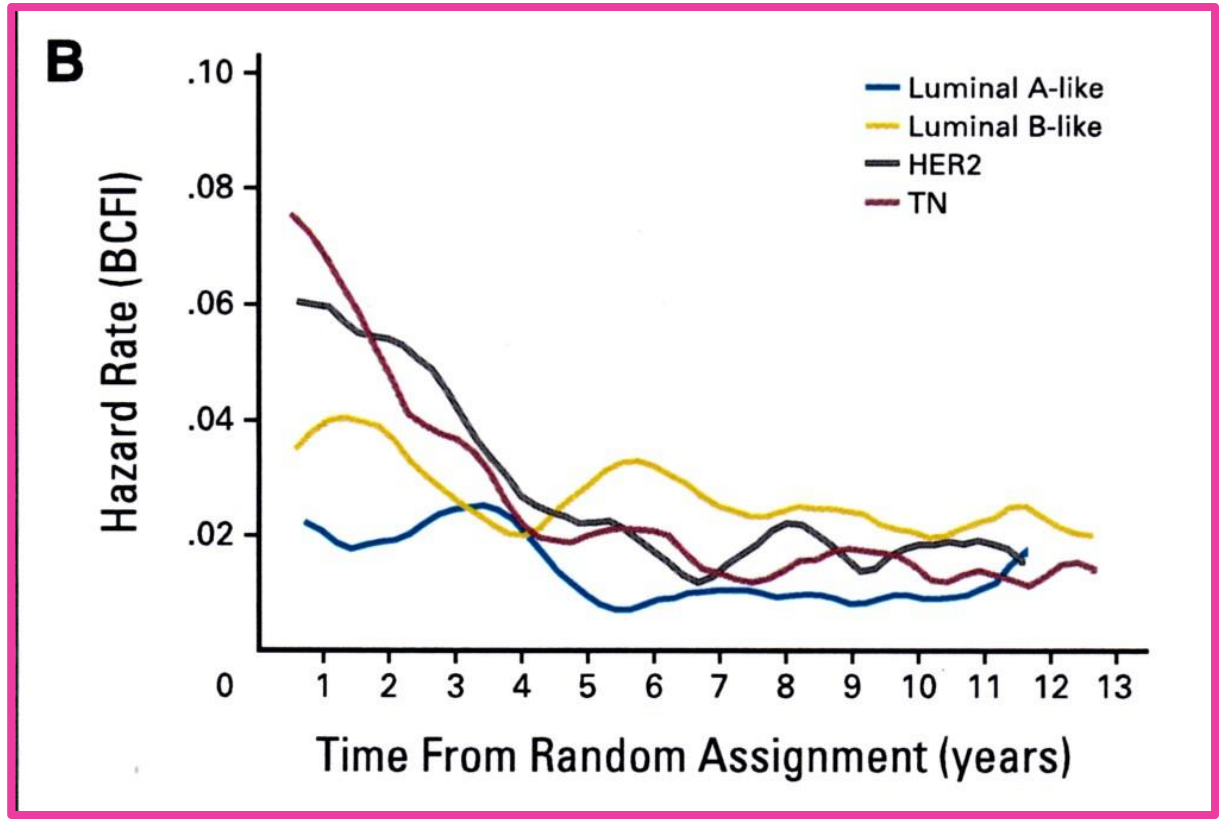
SURVIE SANS RECIDIVE (locale et/ou à distance)



SURVIE GLOBALE



TAUX DE RECIDIVE EN FONCTION DU TEMPS POUR LES DIFFERENTS SOUS-TYPES TUMORAUX



Risque de rechute et survie en fonction des sous-types moléculaires de CS en Chine

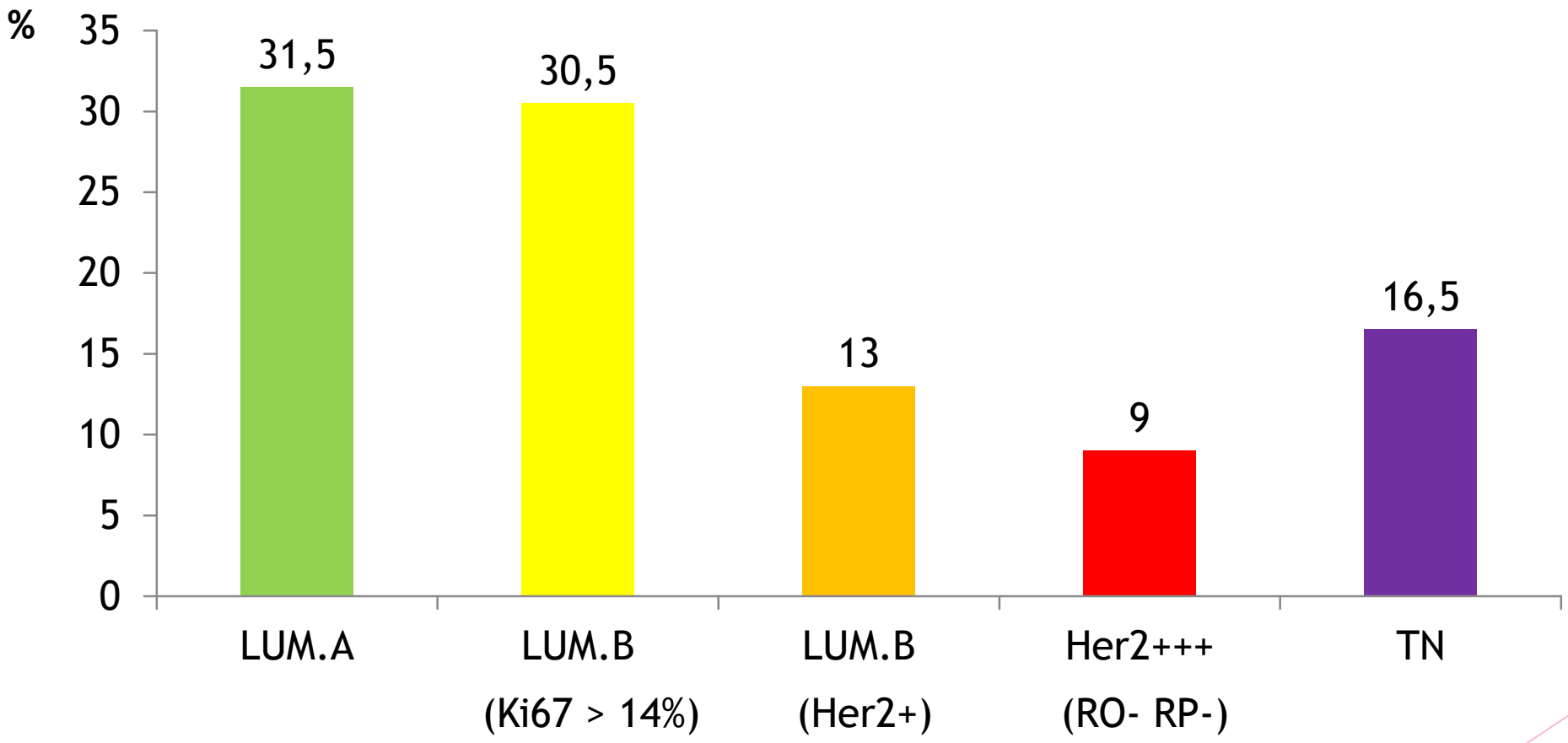
- Analyse de 5809 patientes traitées entre 1997 et 2008:

- Recul médian: 48 ans

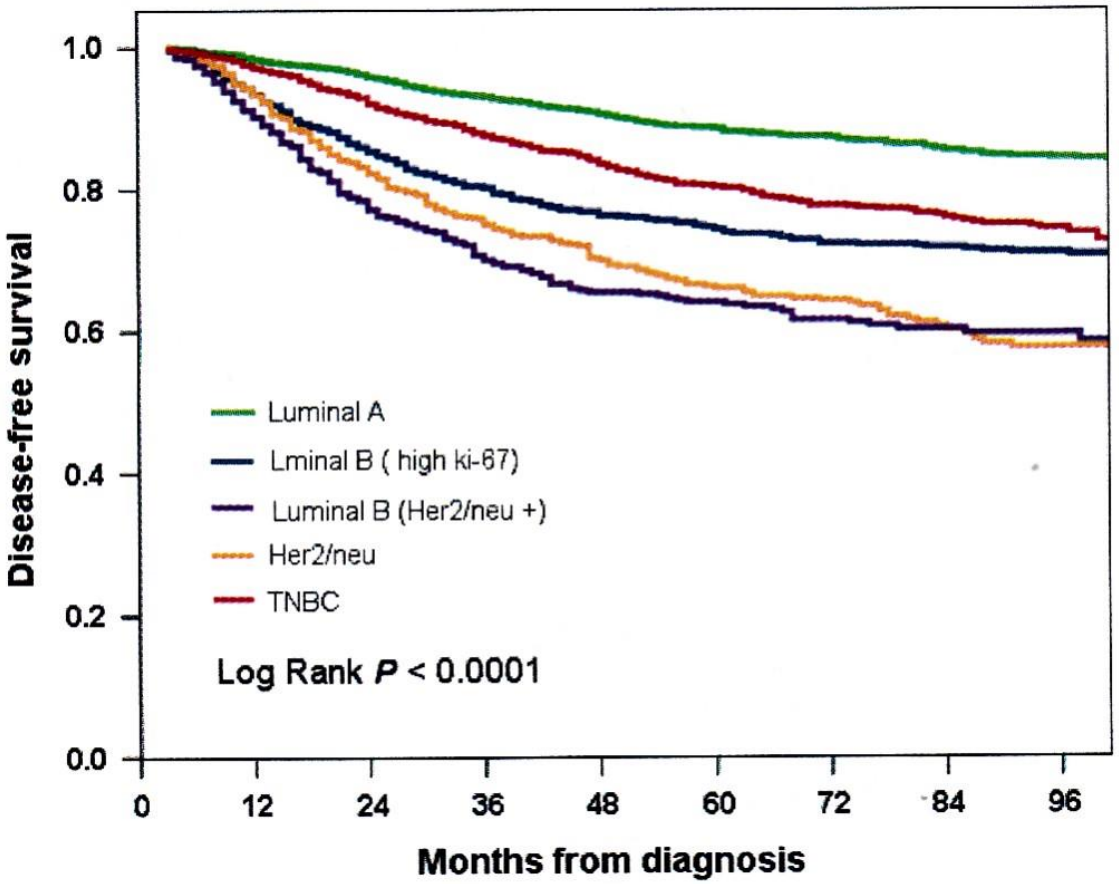
- T1: 30% T2: 63% T3: 7% Her2+++: 22% pN+: 50.5%

- Mastectomie: 95%
- CT: 88%
- HT: 70%
- RT: 30%

REPARTITION selon les sous-types

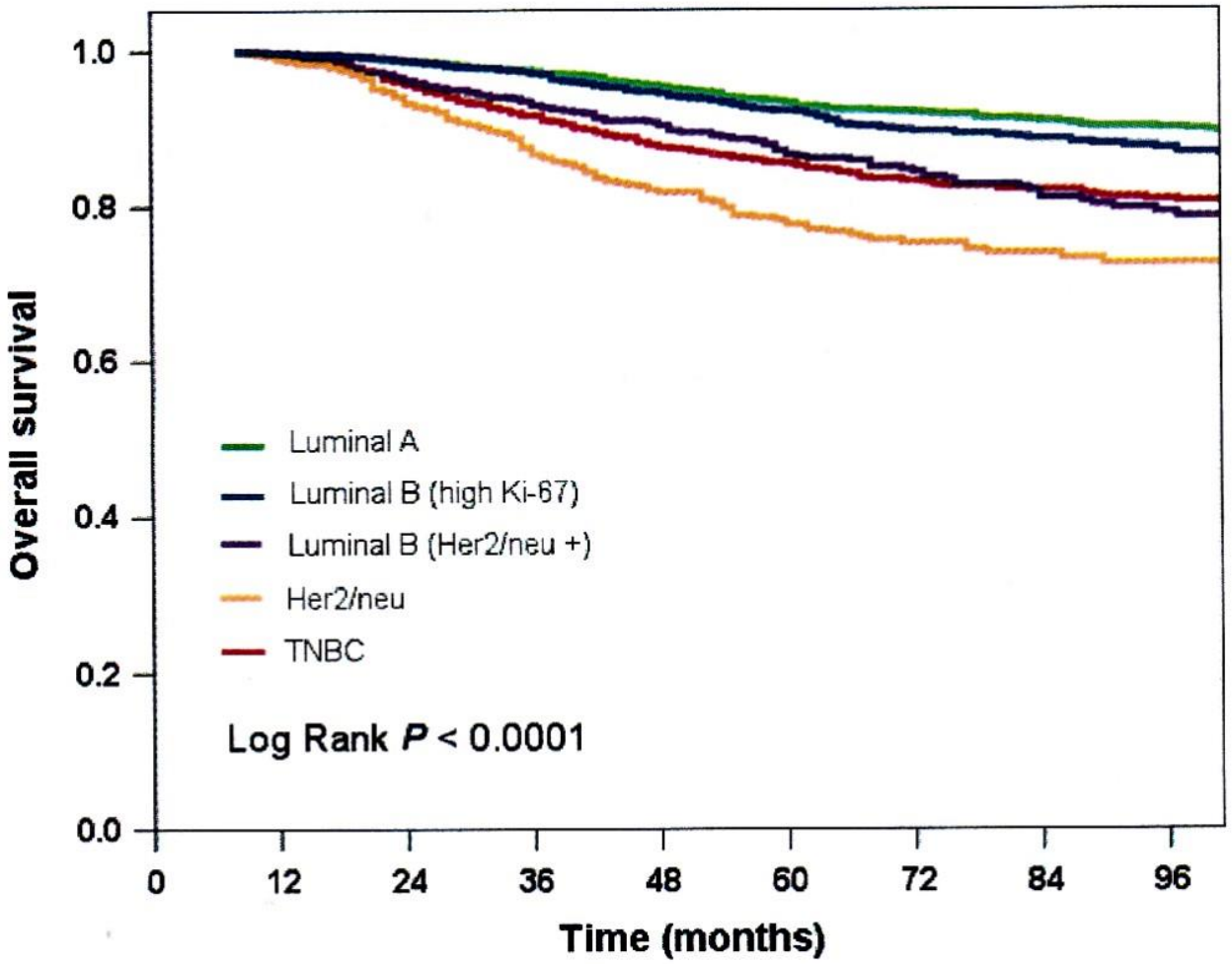


SURVIE SANS RECIDIVE



[SSR à 5 ans]

SURVIE GLOBALE



[SG à 5 ans]

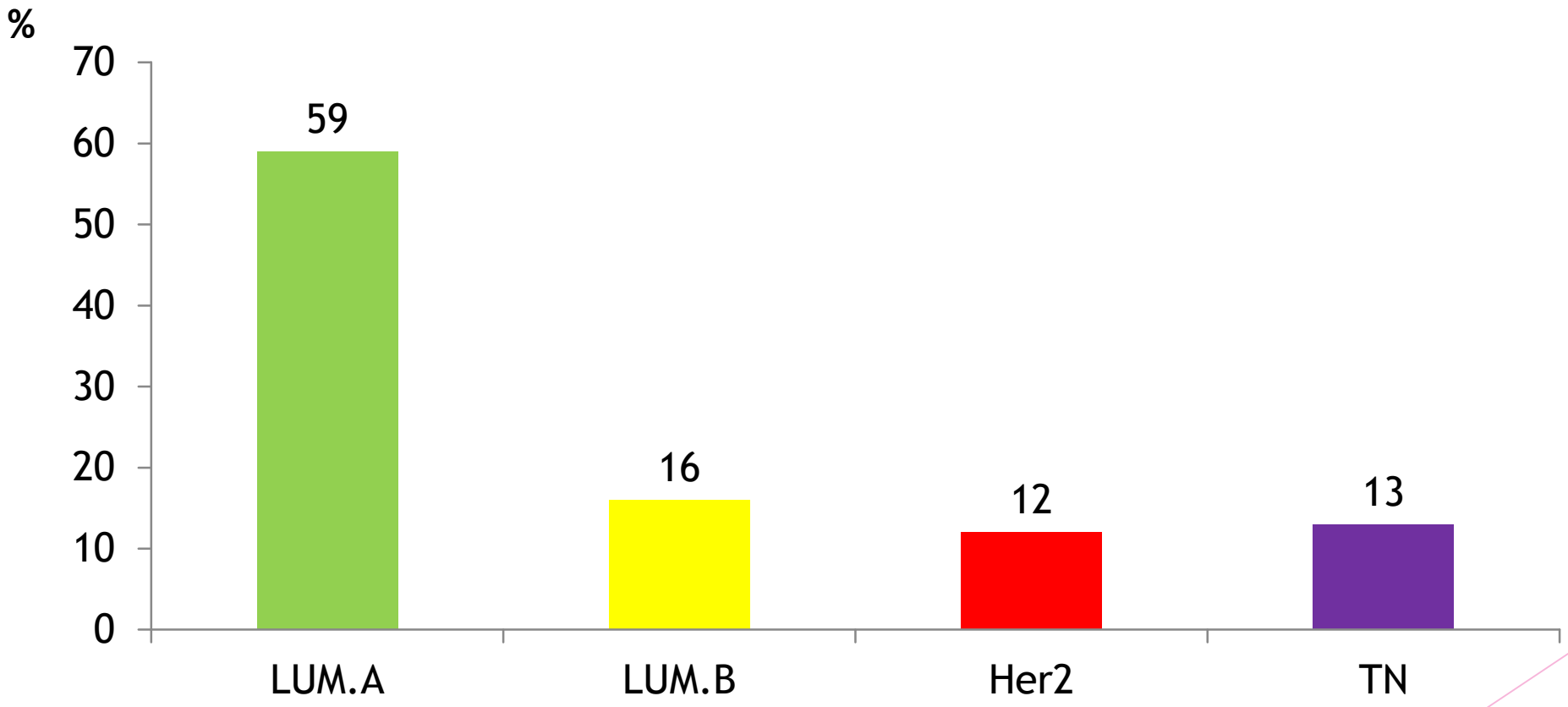
Expérience de MONTREAL: risque de rechute locale et à distance en fonction du sous-type moléculaire

WU X et al CUREUS 2016, 8, e924

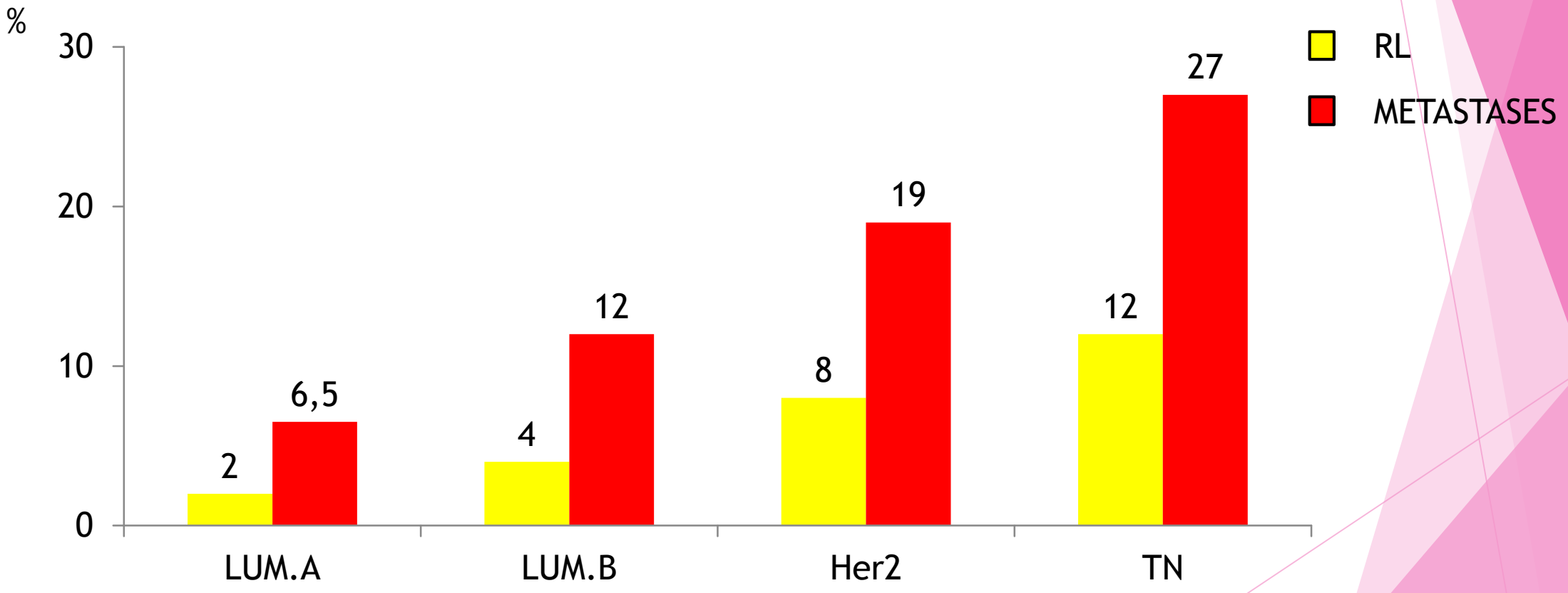
- Analyse de 1088 patientes traitées de 2004 à 2012, avec un recul de 7 ans:

- Age médian: 59 ans
- T1: 58% T2: 33% T3T4: 9%
- pN+ 31%
- TT CONSERVATEUR: 90%
- CT: 64% HT: 72%
- HERCEPTINE: 13%

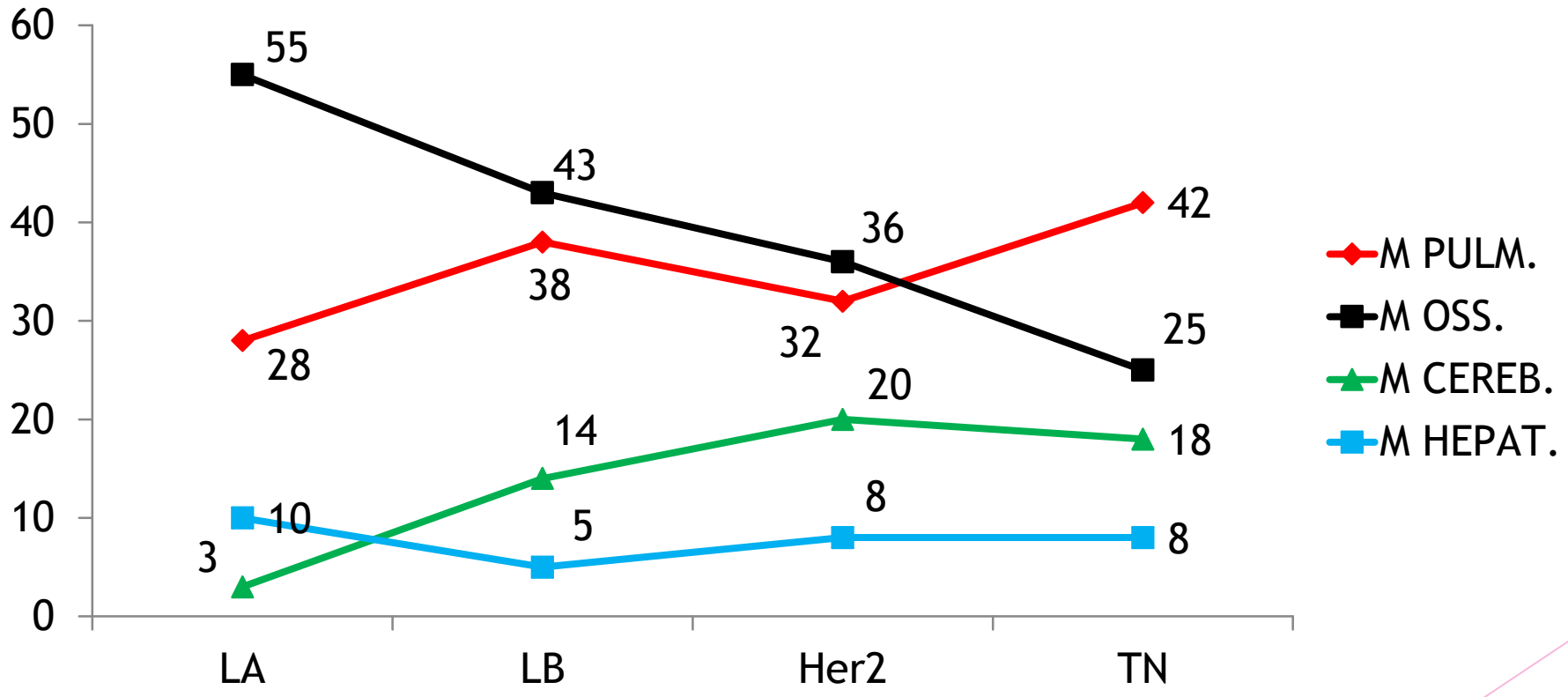
REPARTITION EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE



TAUX DE RL ET METASTASES en fonction du sous-type moléculaire



REPARTITION DES SITES METASTATIQUES EN FONCTION DU SOUS-TYPE MOLECULAIRE



LES RECHUTES TARDIVES: EXEMPLE DE L'ESSAI ATAC

SESTAK I, CUZICK J et al
JNCI 2013, 105: 1504-11

- Analyse d'un sous-groupe de 940 patientes (dans le cadre de l'étude TRANSATAC) ayant reçu soit du TAMOXIFENE, soit de l'ANASTROZOLE
- Calcul des rechutes entre 0-5 ans et 5-10 ans
- Recul médian: 10 ans

- RESULTATS: 154/940 (16,4%) rechutes métastatiques (71: 46% 0-5 ans; 83: 54% 5-10 ans)

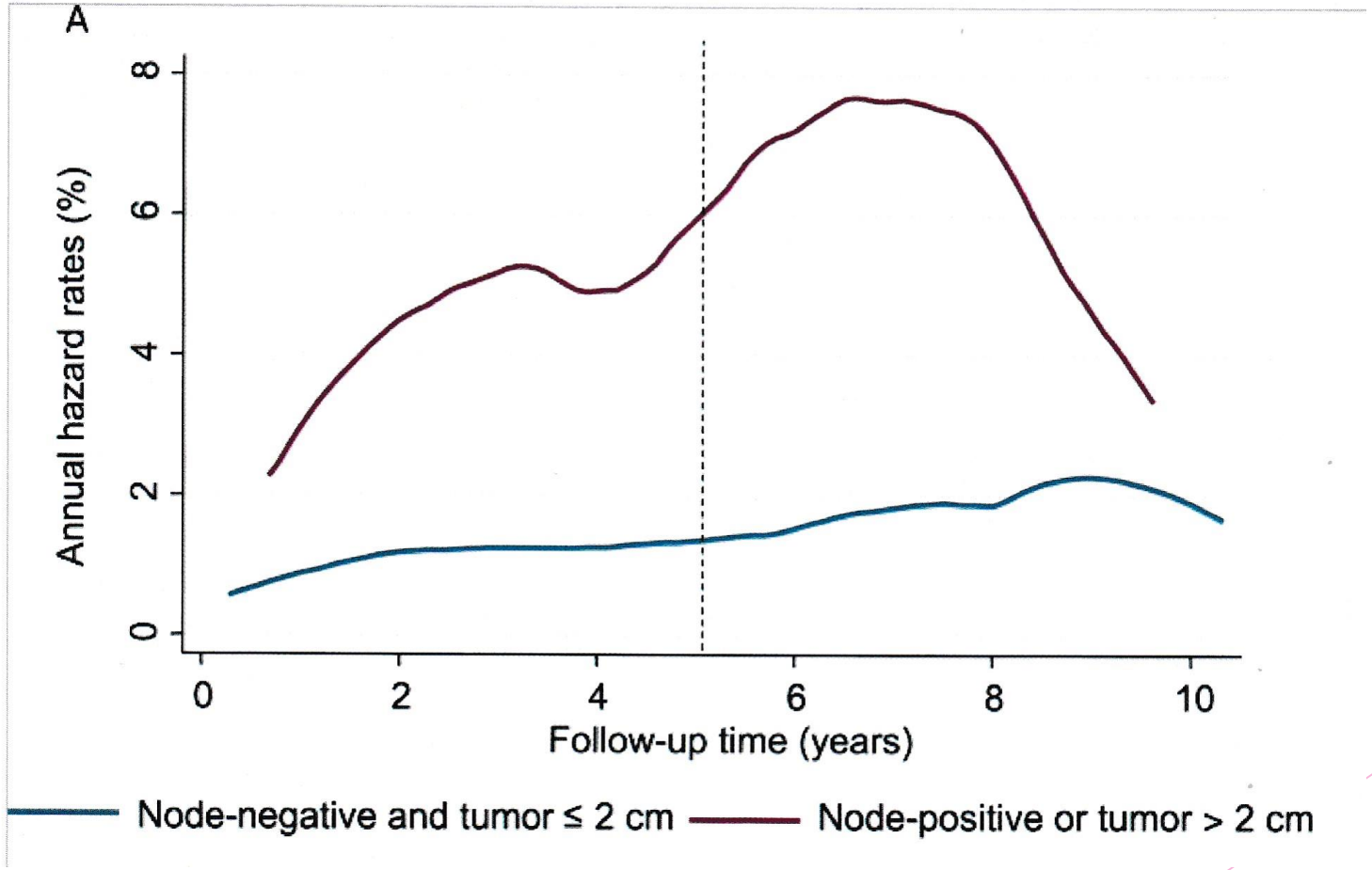
EVALUATION DE 4 SCORES: (TRANSATAC)

- ONCOTYPE DX Recurrence score (RS)
- Immunohistochemical score (IHC4)
- PAM-50 risk of recurrence (ROR) score
- CLINICAL TREATMENT SCORE (CTS)

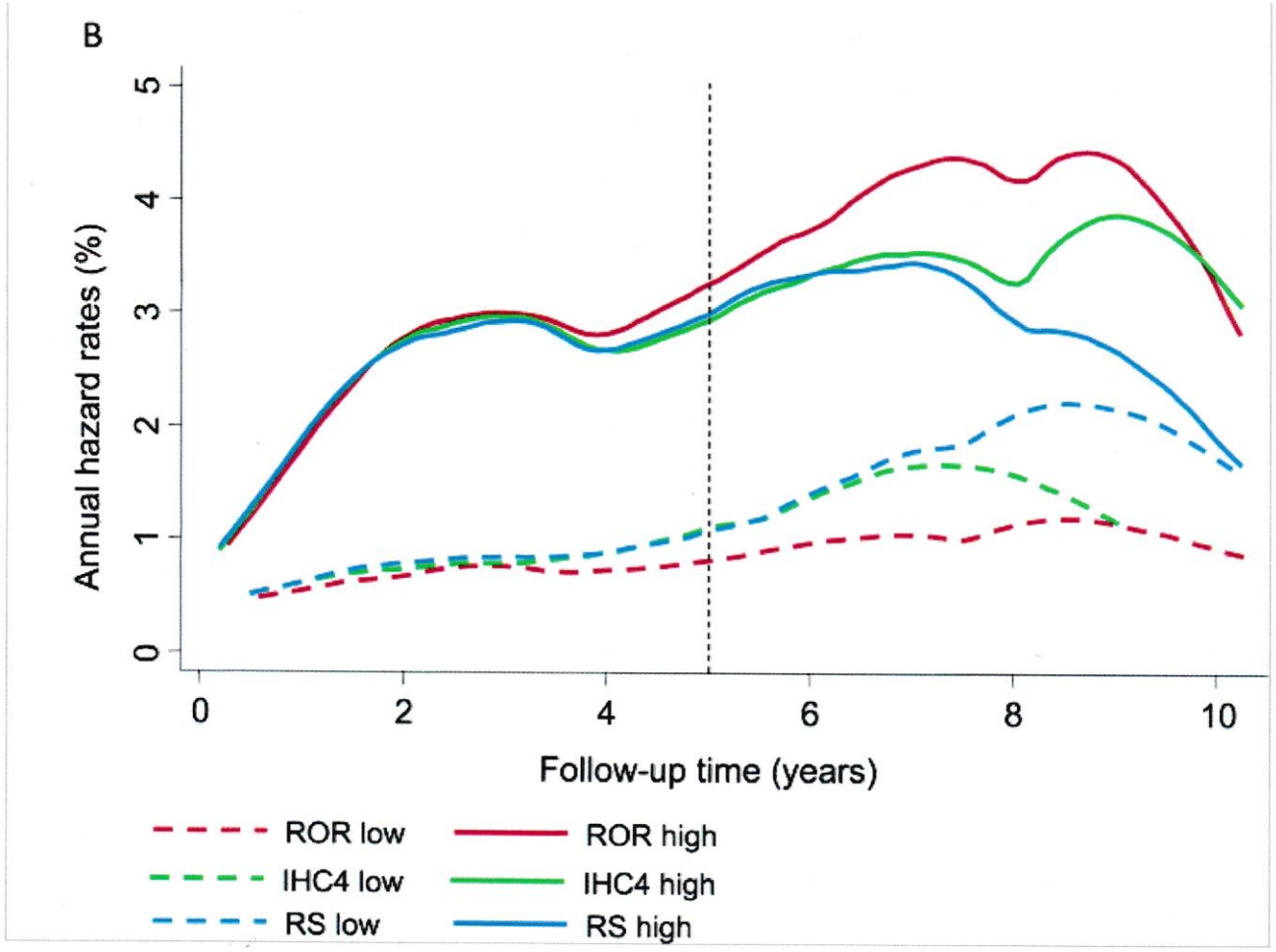
FACTEURS SIGNIFICATIFS DE RECHUTE:

	0-5 ANS	5-10 ANS
pN (vs+)	< 0.001 (U/M)	< 0.001 (U/M)
pT (≤ 2cm vs > 2)	< 0.001 (U/M)	0.001 (U/M)
SBR (III vs I-II)	< 0.001 (U)	0.5 (U)
Ki67	< 0.091 (U)	0.003 (U)

TAUX ANNUEL DE RECHUTE en fonction de pT et pN



TAUX ANNUELS DE RECHUTE en fonction des différents scores



LES RECHUTES TARDIVES
DONNEES DE 5 ESSAIS DE L'IBCSG

COLLEONI M et al
JCO2016? 34: 972-935

- Analyse de 4105 patientes traitées entre 1978 et 1985

pT1: 43% ; > pT1: 57% ; pN+: 69%

ER+ 44% ; ER- 28% ; ER? 28%

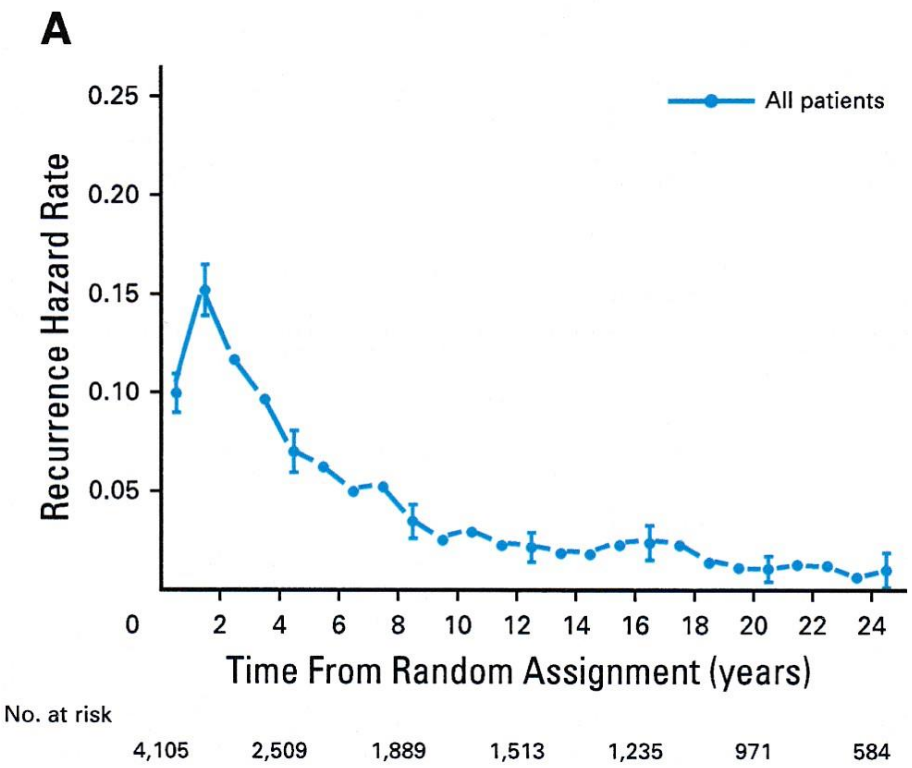
Age médian: 52 ans

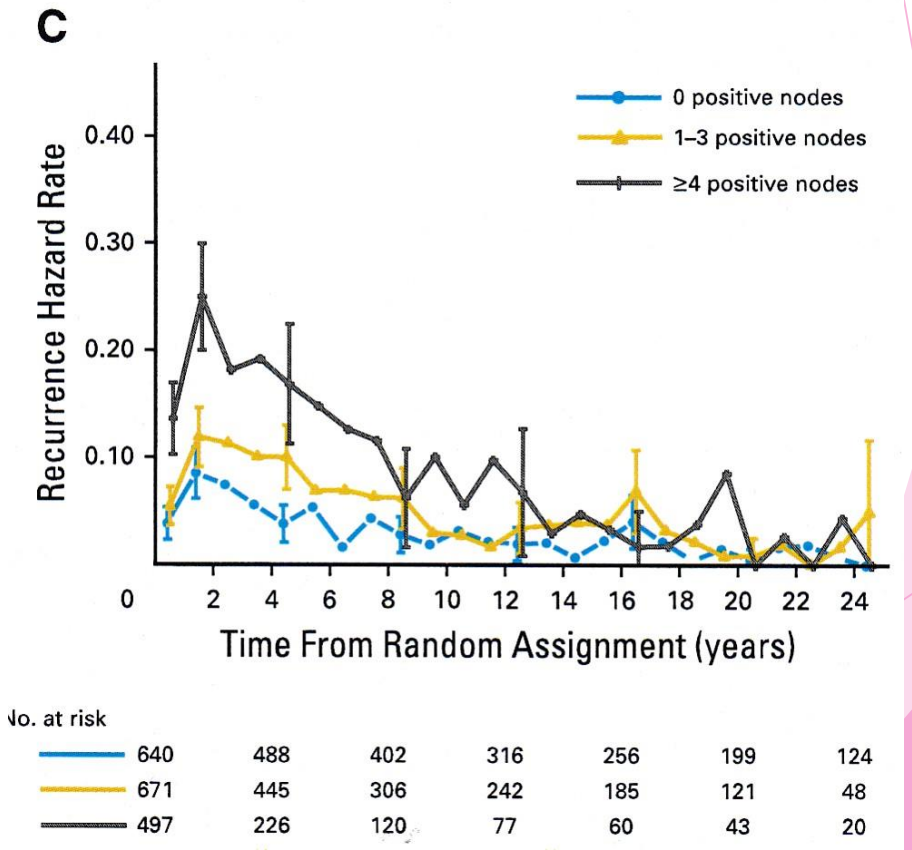
Recul médian: 24 ans

RESULTATS à 24 ans:

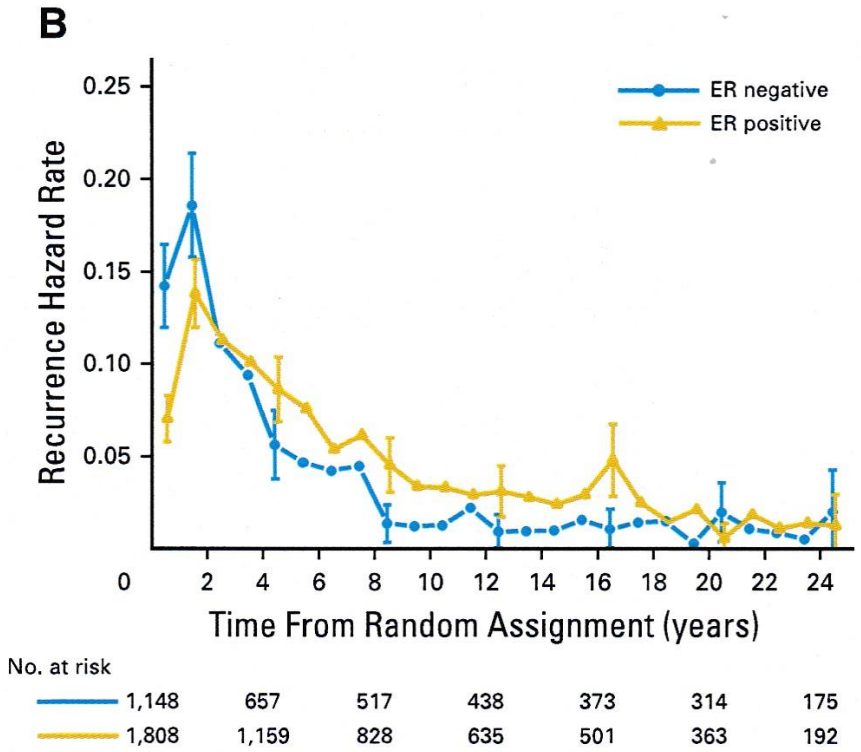
- Rec. Locales: 10.2%
- CS controlatéral: 5.3%
- Rec. Régionale: 8.6%
- Métastases: 40.7%
- 2nd cancer: 5%
- Total des décès: 63%

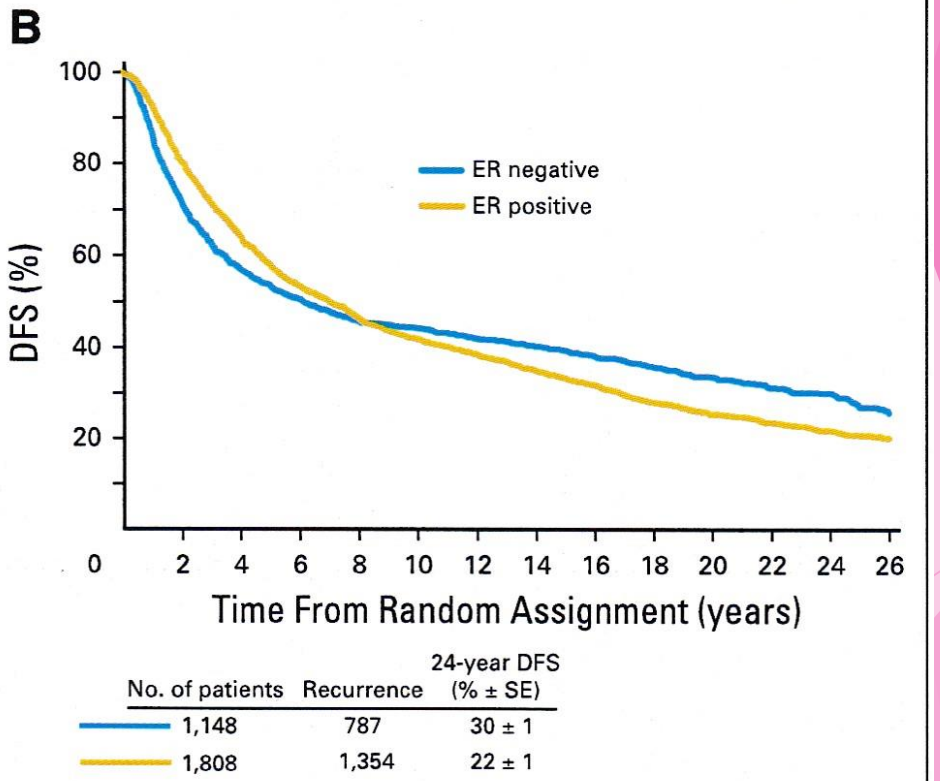
TAUX DE RECHUTE GLOBAL et selon pN





TAUX DE RECHUTE ET DE SURVIE SANS RECIDIVE selon les RE





COMMENTAIRES (I)

- Les différentes études montrent un 1er pic de rechutes ‘précoces » à 2-3 ans mais également un étalement très important dans le temps
- La taille tumorale et surtout le pN confirment un poids pronostic très important
- Il existe de nombreux biais car les études sont anciennes et beaucoup de patientes ont été « sous-traitées »: pas de curage axillaire, pas d’irradiation en cas de pN+, chimiothérapie suboptimale et hormonothérapie parfois interrompue

COMMENTAIRES (II)

- A très long terme les taux de rechute et la survie des lésions ER+ et ER- sont très similaires
- Il existe certainement un sous-groupe de patientes pour lequel on pourrait proposer une simple surveillance annuelle (femmes de > 70 ans, pT1 N0 RH+)
- Pour les patientes à haut risque:

  pN+ (1-3 ou > 3?); TN-; Her2+++

une surveillance avec des examens complémentaires devrait être évaluée (scanner/TEP/CA 15.3) dans de nouveaux essais

CONCLUSIONS

- Dans tous les cas, l'examen clinique (mammaire bilatéral/ganglionnaire) reste fondamental avec l'interrogatoire qui doit rechercher des signes de rechute (symptômes osseux / pulmonaires / digestifs / neurologiques) et/ou de complications post-thérapeutiques (symptômes cardiaques, signes d'hypothyroïdie…)