



# **Pas de traitement adjuvant pour les cancers du sein RH+ T1a,bN0M0 !**

**Pour quelle patientes ?**

***12 juin 2015 - Dr C Perrin***



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE SÉNOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE  
MAMMAIRE

## Traitements adjuvants

↳ Passage de « non guérie » à « guérie »

> intérêt MAJEUR

Ne pas sous-traiter.

↳ Tout traitement systémique adjuvant

Risque de surtraitement

↳ Inconvénients : Rapport bénéfice/risque très étroit quand le bénéfice absolu est faible.

- L'hormonothérapie = pilier des traitements adjuvant des cancers du sein récepteurs hormonaux + (RH+)
- Bénéfice relatif  $\approx$  - 40-50% en récidence  
 $\approx$  - 33% mortalité
- « If we accept that the 10-year RFS rate for these patients is truly more than 90%, many would not advocate adjuvant systemic therapy with its associated toxicities for such small absolute differences in outcome. »

*EBCTCG et al., Lancet 2005*  
*Hanrahan et al., JCO 2006*

# Cas clinique

- Mme G.. 66 ans. Dépistage mammographique
- Carcinome non spécifique infiltrant de 6 mm, de grade I, moins de 5 mitoses pour 10 champs, Ki67 10%, RE 90%, RP 80%, absence de surexpression d'HER2.
- Traitée par:
  - Tumorectomie et analyse du ganglion axillaire sentinelle.
- Ana-path: Confirmation CCI 6 mm Exérèse complète, marges au minimum à 3 mm. Pas de ganglion axillaire envahi sur 2 ganglions analysés: pT1bN0M0.
- Conduite post opératoire?

# Les recommandations

## Recommandations

↳ Pas de détails sur le stade dans les recommandations de Saint Gallen 2015:

↳ RH+ = hormonothérapie (+/- chimiothérapie)

↳ NCCN:

↳ pT1aN0: « Consider endocrine therapy »

↳ pT1b,N0: endocrine therapy (+/- chimiothérapie)

↳ Mais

↳ Biologie T1a et T1b proche

↳ T1a et T1b difficile à distinguer identifier dans la pratique clinique

*NCCN 2015*

*Coates et al., Annals 2015*

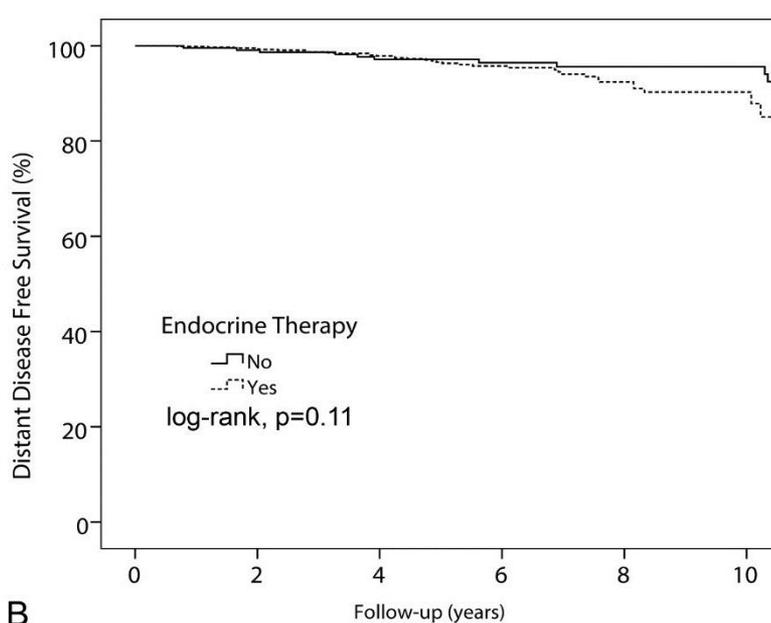
# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes

- 885 patientes, pT1a-bN0M0 RH +
  - Entre 1997 et 2007
  - 227 patientes non traitées par hormonothérapie > groupe A
  - 658 patientes traitées par hormonothérapie > groupe B
- Traitées localement par chirurgie conservatrice et radiothérapie ou mammectomie.
- Suivi médian 6,4 years.

# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes

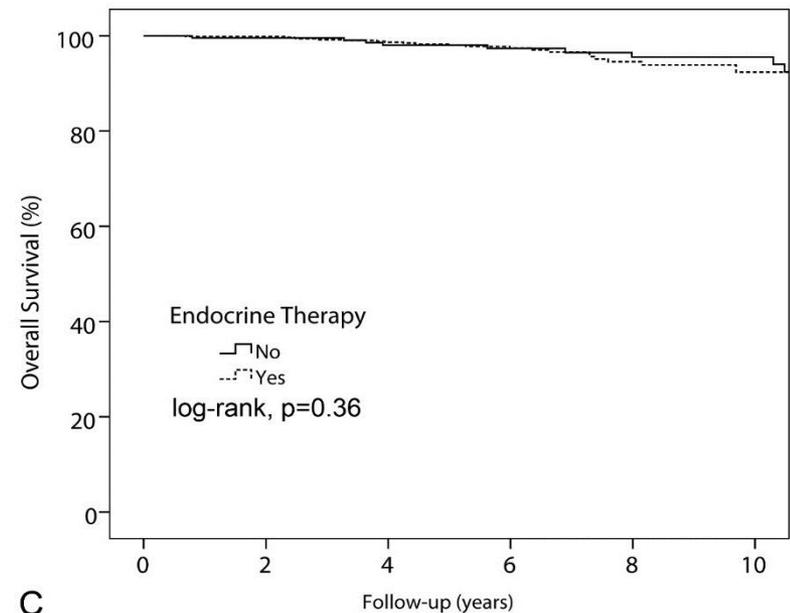
		No Endocrine therapy n =227		Endocrine therapy n =658		P-value
Age	< 50 years	56	<b>24.7%</b>	122	<b>18.5%</b>	0.047
T	T1a	39	<b>17.2%</b>	104	<b>15.8%</b>	0.62
	T1b	188	<b>82.8%</b>	554	<b>84.2%</b>	
Histology	ductal	186	<b>81.9%</b>	582	<b>88.4%</b>	0.013
	lobular-other	41	<b>18.1%</b>	76	<b>11.6%</b>	
HER2	HER2-	178	<b>98.9%</b>	540	<b>96.6%</b>	p=0.11
	HER2+	2	<b>1.1%</b>	19	<b>3.4%</b>	
Grade (SBR)	Grade I	175	<b>78.1%</b>	341	<b>52.0%</b>	P<0.001
	Grade II-III	49	<b>21.9%</b>	315	<b>48.0%</b>	

# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes



B

**SSRD**

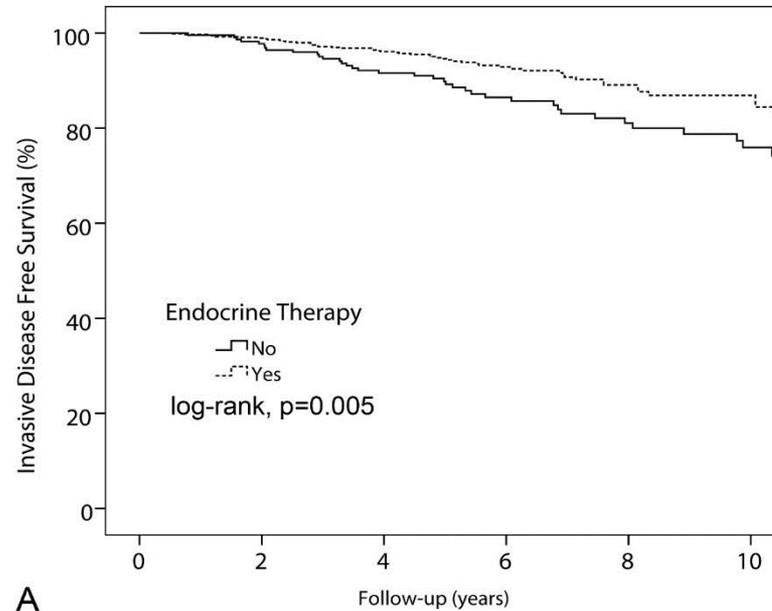


C

**SG**

- Avec un suivi de 6,4 ans > pas de différence en SG ou en survie sans récurrence à distance
- SG à 97% à 5 ans

# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes



A

👉 A 5 ans - différence en terme de survie sans récurrence invasive aux dépens du groupe non traité:

👉 94.6% versus 89.8% dans le groupe non traité par hormonothérapie (log-rank  $p=0.005$ )

# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes

	No Endocrine therapy n =227		Endocrine therapy n =658		P- value
<b>Récidives ipsi latérales</b>	23	10.1%	6	0.9%	<0.001
<b>Récidives controlatérales</b>	14	6.2%	12	1.8%	0.001
<b>Récidives à distance</b>	5	2.2%	23	3.5%	0.34
<b>Total</b>	37	16.3%	40	6.1%	<0.001

➤ Les événements dans le groupe non traité sont des récidives locales ipsi ou contro latérales

# Etude rétrospective locale Rennes-Nantes

## Conclusion

### ↳ Limites

- ↳ Méthodologie rétrospective
- ↳ Suivi court de 6,4 ans

### ↳ Pas d'hormonothérapie pour pT1a,bN0M0:

- ↳ Pas d'incidence en première vue sur la SG et SSRD
- ↳ Mais plus de « récurrences » locales ou contralatérales

### ↳ Questions:

- Confirmer l'absence de conséquences en SG?
- Affiner la sélection des patientes ?

# Données en survie globale

## Les registres

### **Mortality Rates Among Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study in Denmark**

Peer Christiansen, Karsten Bjerre, Bent Ejlersen, Maj-Britt Jensen, Birgitte B. Rasmussen, Anne-Vibeke Lænkholm, Niels Kroman, Marianne Ewertz, Birgitte Offersen, Dorte B. Toftdahl, Susanne Møller, Henning T. Mouridsen; on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group

- Etude de cohorte danoise.
- Inclusion: T1N0 et RH+, **SANS hormonothérapie**
- Méthodologie: comparaison en SG à mortalité de la population générale par tranche d'âge.
- N=3197
- Suivi 14,8 ans

*Christiansen JNCI 2011*

# Données en survie globale

## Les registres

### Conclusion

Un sous-groupe sans altération de la SG vis-à-vis pop<sup>o</sup> générale

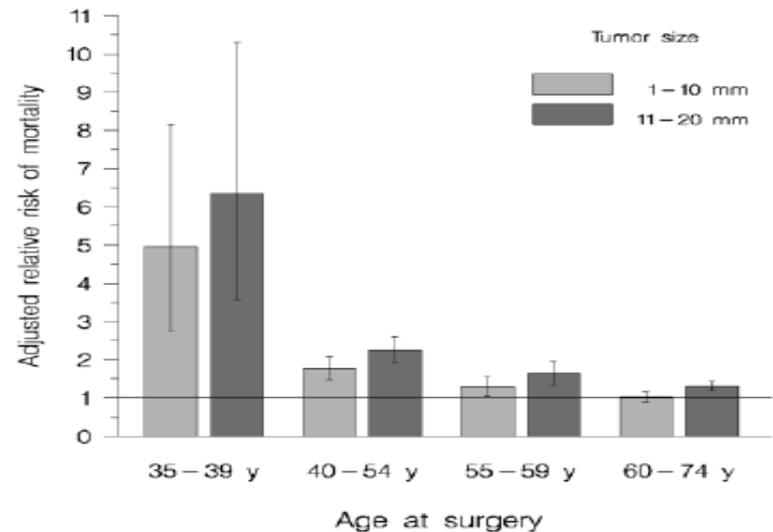
- canalaire de grade I
- lobulaire grade I-II

ET

- pT1a,b

ET

- âge supérieur à 60 ans



**Figure 2.** Association between adjusted relative risk (RR) of mortality and age at surgery and tumor size in the final multivariable model. The referent histopathology is grade 1 ductal carcinoma and grade 1 or 2 lobular carcinoma. For patients of referent histopathology, the horizontal line (adjusted RR = 1) is equivalent of a mortality similar to the mortality of women of the general population of women matched by age and calendar year. The error bars represent 95% confidence intervals. The median potential follow-up was 14.8 years after surgery.

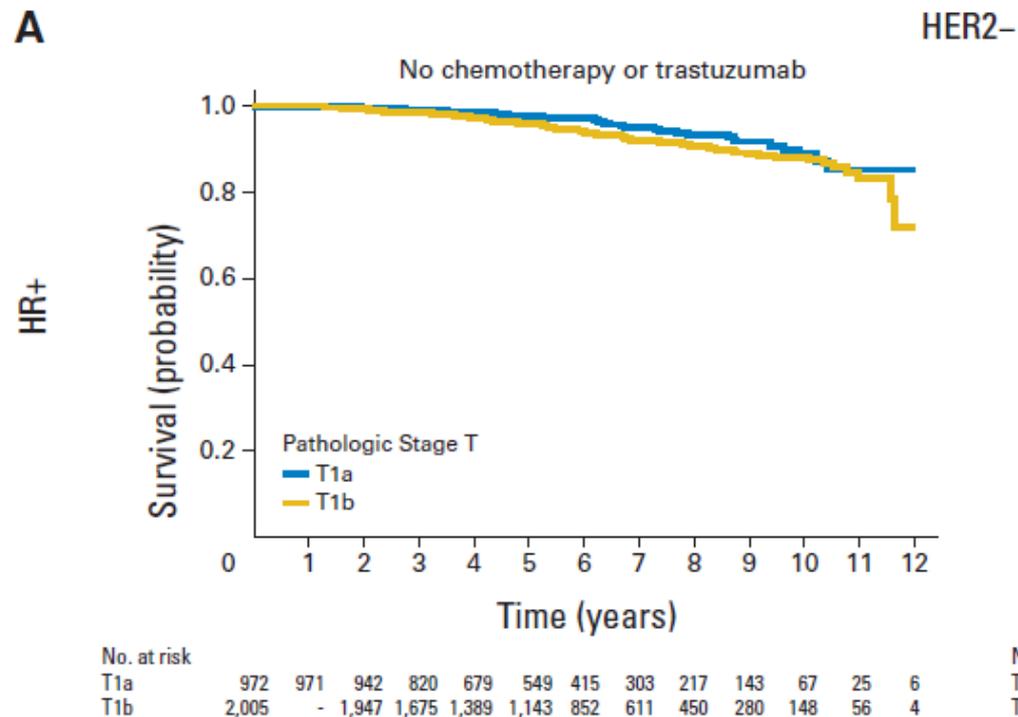
# Survie sans récurrence

## Etudes rétrospectives américaines

- ↳ Etude multicentrique rétrospective américaine pT1a,bN0M0 tous sous- types.
- ↳ N= 4113 patientes
- ↳ 3161 RH+, HER 2 -
  - ↳ Hormonothérapie adjuvante: 80% des T1a, 90% des T1b
  - ↳ Chimiothérapie 10% patientes (T1b)
- ↳ Suivi de 5,5 ans

# Survie sans récurrence

## Etudes rétrospectives américaines



- SSRD en fonction du
  - stade T1a ou T1b > peu de différence
  - chimiothérapie ou non

# Survie sans récurrence

## Etudes rétrospectives américaines

- ↳ Pas d'analyse dédiée en fonction de l'hormonothérapie
- ↳ Pour les RH+/HER2-:
  - ↳ OS à 5 ans à 96-98%
  - ↳ SSRD à 5 ans à 95-97%
  - ↳ SSR à 5 ans 90-91%

### Conclusion

- ↳ Relatif bon pronostic de cette population > très peu de place pour la chimiothérapie adjuvante
- ↳ SSR à 5 ans 90% chez ces patientes traitées

# Survie sans récurrence

## Etudes rétrospectives américaines

- ↳ Série rétrospective

- ↳ 965 patientes pT1a,bN0M0 traitées entre 1990 et 2002.

- ↳ Traitements:

- ↳ Chirurgie

- ↳ Pas de chimiothérapie adjuvante

- ↳ 55% d'hormonothérapie

# Survie sans récurrence

## Etudes rétrospectives américaines

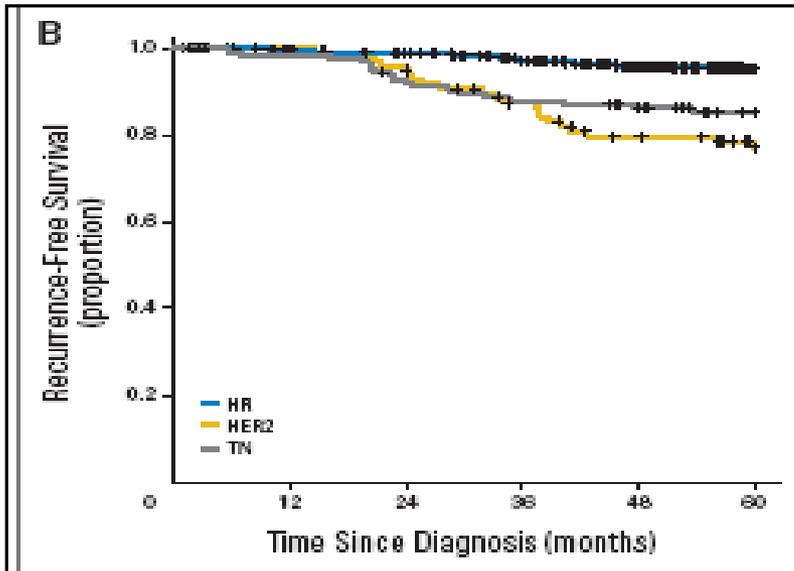


Fig 1. Recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 status and (B) breast cancer subtype.

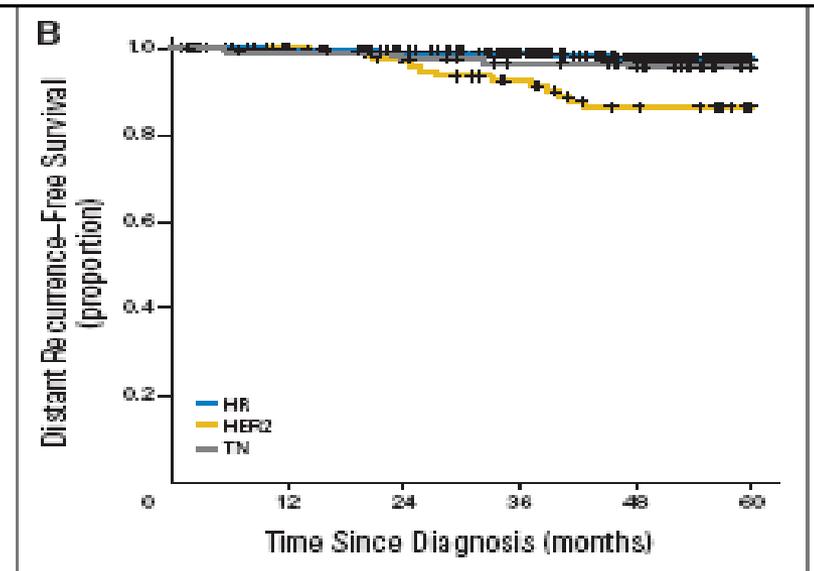


Fig 2. Distant recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status and (B) breast cancer subtype. HR, hormone receptor-positive status; HER2, HER2-positive status; TN, triple-receptor-negative status.

RFS à 5 ans

- 77.1% HER2+ (21 evt/98)
- 85.2% TTN (18 evt/125)
- 95.2% RH+ (33 evt/742)

DRFS à 5 ans

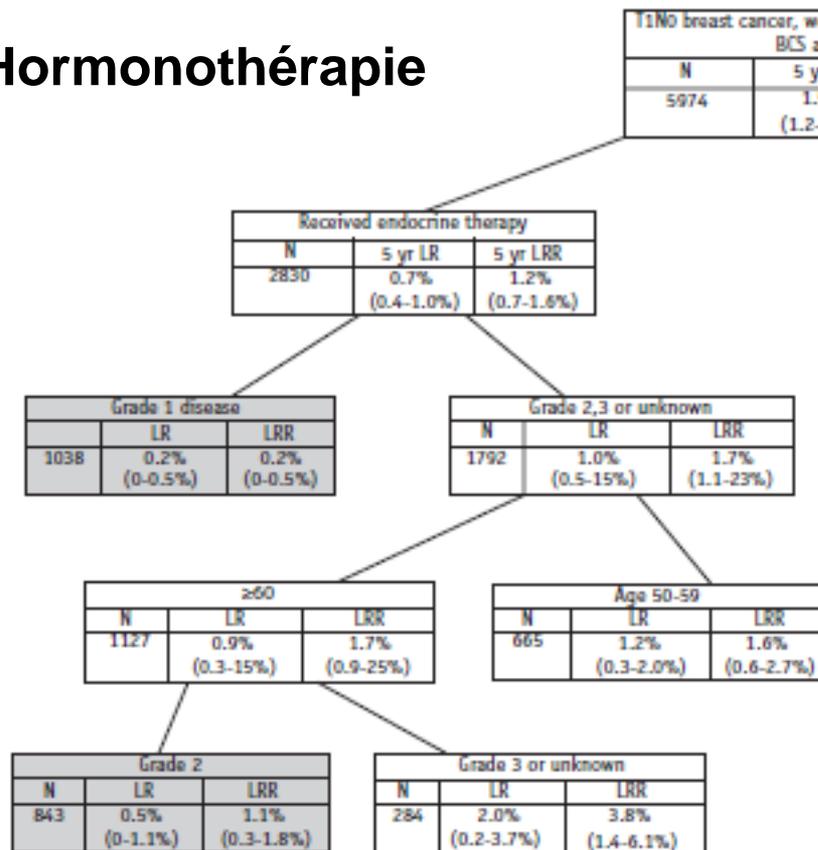
- 86.4% HER2+ (12 evt/98)
- 95.6% TTN (5 evt /125)
- 97.5% RH+ (17 evt/742)

# Rechute locale Série Canadienne

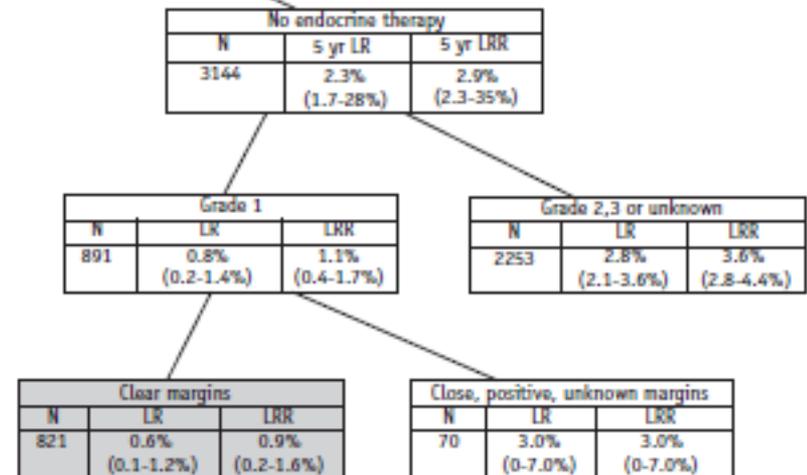
- ↳ 5974 patientes
  - ↳ de plus de 50 ans
  - ↳ pT1a,bN0M0
  - ↳ traitées par chirurgie conservatrice sein et radiothérapie
- ↳ Analyse de la rechute locale ou locorégionale en fonction du traitement par hormonothérapie
- ↳ Suivi de 8,6 ans

# Rechute locale Série Canadienne

## Hormonothérapie

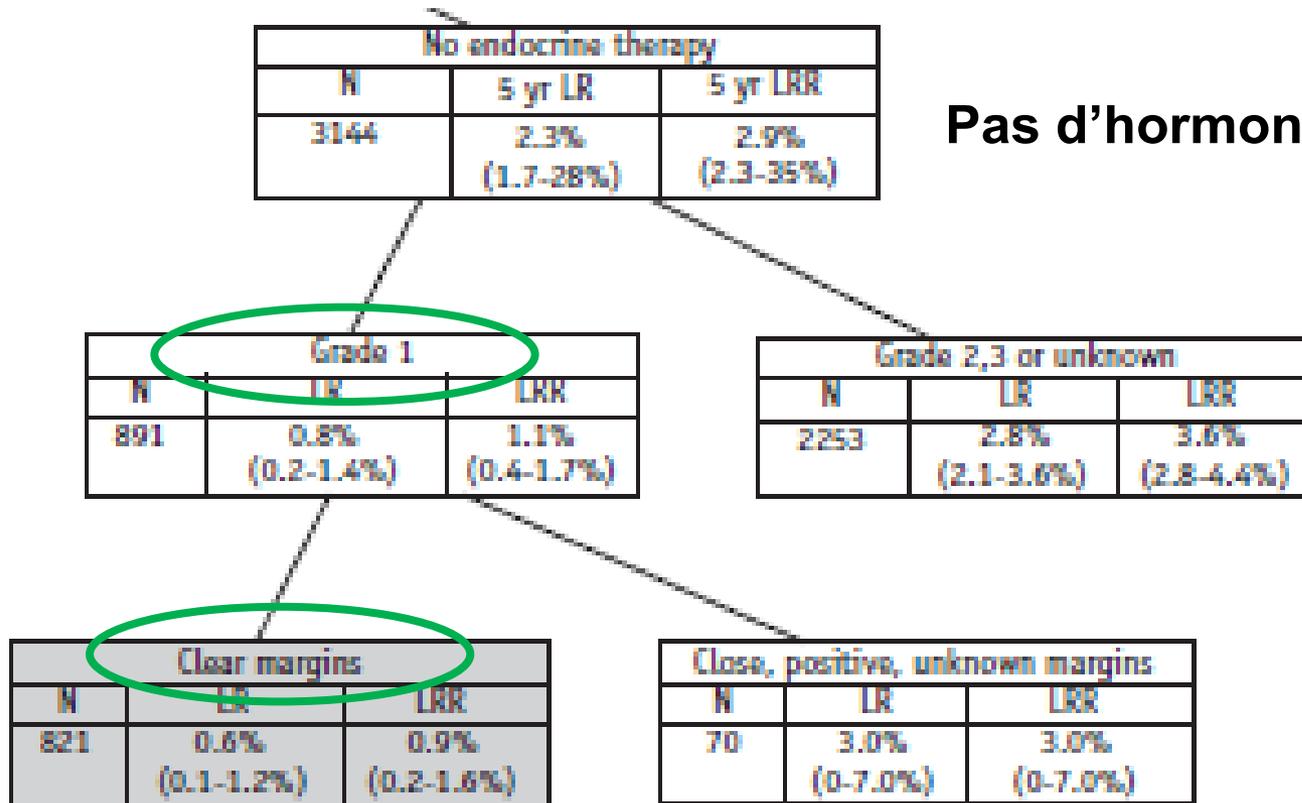


## Pas d'hormonothérapie



# Rechute locale Série Canadienne

Pas d'hormonothérapie



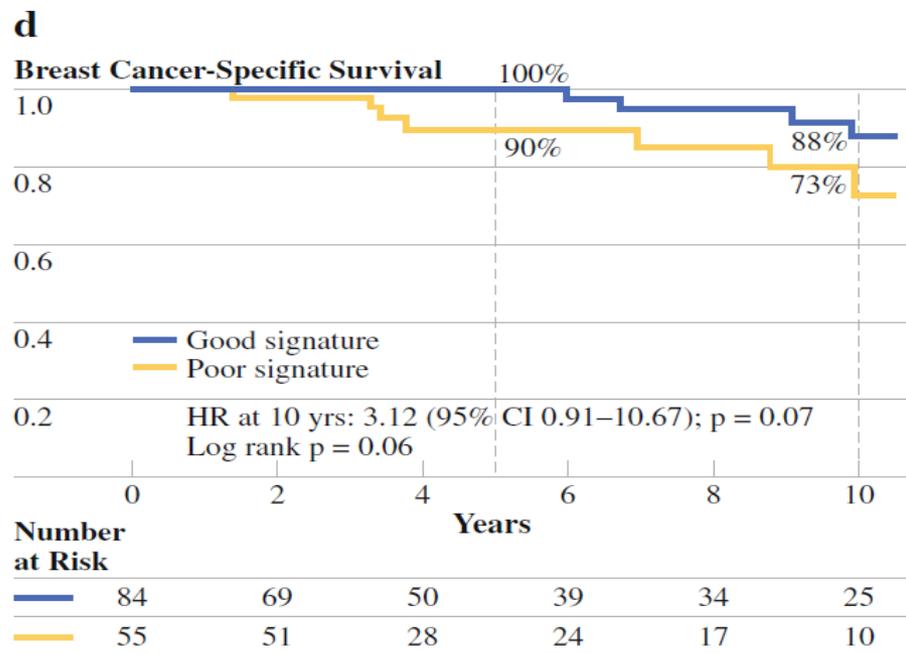
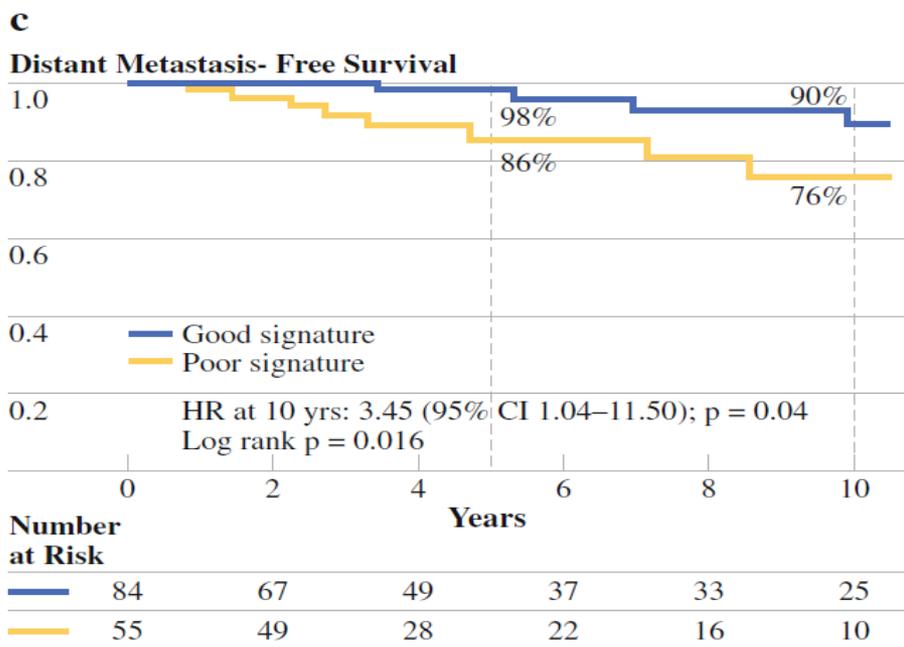
- Grade I, marges saines: très bas risque de récurrence locale.

# Rechute locale Série Canadienne

## Conclusion

- Il existe une population à très bas risque de récurrence locale y compris sans hormonothérapie adjuvante:
  - Age supérieur à 50 ans
  - pT1a,bN0M0
  - Grade I
  - Marges de résection en zone saine
- Les auteurs discutent la possibilité d'omettre la radiothérapie dans cette population.

# Intérêt des signatures génomiques



N = 139 tumeurs pT1ab pN0 (RH+, HER2 neg)

40 % ont une signature de mauvais pronostic (DMFS ou BCSS)  
soit 55 sur 139 patientes  
MAIS méthodologie complexe

# Conclusion 1

- Pronostic des tumeurs pT1a,bN0M0 RH+ HER2- est globalement bon mais les données sont limitées
  - séries rétrospectives/biais
  - petit nombre de patientes le plus souvent (séries institutionnelles)
  - pas de relecture centralisée ni de caractérisation précise sur le plan anatomopathologique
- L'abstention d'hormonothérapie ne peut être la règle
  - Avec des SSR à 5 ans entre 89% et 95% population globale
  - SSRD à 75% dans certains sous-goupes (Mook 2010)
  - Recommandations

## Conclusion 2

- ↳ Un groupe semble être d'excellent pronostic
  - ↳ pT1a,bN0M0 plus de 60 ans
  - ↳ Grade I
  - ↳ Fortement RH+
- ↳ L'omission de l'hormonothérapie pour ces patientes peut se discuter:
  - ↳ Dans le cadre des RCP
  - ↳ Avec l'évaluation des co morbidités/oncogériatrie
  - ↳ De manière prospective randomisée (peu probable)?

# Cas clinique

- Mme Sabine G.. 66 ans. Dépistage mammographique
- Carcinome non spécifique infiltrant de 6 mm, de grade I, moins de 5 mitoses pour 10 champs, Ki67 10%, RE 90%, RP 80%, absence de surexpression d'HER2.
- Traitée par:
  - Tumorectomie et analyse du ganglion axillaire sentinelle.
- Ana-path: Confirmation CCI 6 mm Exérèse complète, marges au minimum à 3 mm. Pas de ganglion axillaire envahi sur 2 ganglions analysés: pT1bN0M0.
- Conduite post opératoire?