STRATÉGIE NÉO-ADJUVANTE DANS LE CANCER DU SEIN
Quels impacts sur le PPS?

Dr Aude-Marie Savoye

Institut Jean Godinot

Reims

13/06/2013

Institut Jean-Godinot
Centre de Lutte Contre le Cancer
Aisne / Champagne-Ardenne

Chimiothérapie néo-adjuvante
(chimiothérapie première ou chimiothérapie d'induction)

- **DEFINITION**

- **Traitement cytotoxique effectué *avant le traitement locorégional*** (chirurgie et/ou radiothérapie)

- **Initialement utilisée dès les années 70 dans le cancer du sein localement avancé ➔ Résultats encourageants :**
  - **70-80%** de RO
  - ↗ traitement conservateur
  - Survie à 5 ans : **50 à 70%**

D'où application au cancer du sein opérable (fin des années 80)

Cancers du sein opérables : définition

- Non métastatiques
- Non inflammatoires
- Tumeurs > 3 cm
- et tumeurs centrales plus petites
- de stade IIA-IIB et IIIA

Représentent environ 10% de CT néo-adjuvante vs tous cancers du sein opérés

DISCUSSION AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE « FRONTIÈRE »

- Mme S. âgée de 55 ans, tuméfaction découverte à l'autopalpation
- Masse supéro-interne du sein D spiculée de 2cm
- Seins taille 90 B
- Microbiopsie :

  CCI SBR 2 RE- RP- Her 2 ++ (FISH négatif)

  Ki67 30 %
- Cytologie gg négative
- IRM mammaire : Lésion primitive du QSI du sein D de 30 mm de grand axe et ADP axillaire D de 15 mm de plus grand axe
- Cytologie gg négative
- Bilan d'extension par scanner TAP et Scintigraphie osseuse = négatif

RCP pré-thérapeutique

- **Proposition 1:**
  - **Proposition de chirurgie première de type tumorectomie-curage axillaire**
  - **Arguments : lésion opérable, cytologie gg négative et tumeur triple négative (???)**

- **Proposition 2 : IJG Reims :**
  - **Proposition d'inclure la patiente dans un essai de CT néo-adjuvante l'AU651**
  - **Arguments : Taille de la lésion en IRM/taille des seins, ADP axillaire (même si Cyto-),Triple négative**

Décision

- La patiente a opté pour la chimiothérapie néo-adjuvante
- Inclusion dans l'essai AU 651 qui compare la chimiothérapie néo-adjuvante par 3FEC-3TXT (bras A) vs la chimiothérapie néoadjuvante modulée en fonction de la réponse (bras B).
- La patiente a été randomisée dans le bras A standard

EVALUATION DE LA LÉSION

➲ **Echographique:**

- **Après 2 FEC 100 : lésion mesurée en échographie à 13,5 X 7,5mm**
- **Après 3 FEC 100 et 1 Taxotère 100 : lésion mesurant 12 X 6 mm et pas d'ADP axillaire**
- **En fin de traitement (3FEC 100 puis 3 Taxotère): lésion mesurant 6 X 6 X 6 mm en échographie**

Résultats anatomo-pathologiques

- 25/02/2013 : Tumorectomie élargie du sein D et curage axillaire
- Absence de lésion résiduelle : cicatrice fibreuse centrée par le clip
- 0N+/18
- Réponse histologique : Chevallier 1 , Sataloff Ta Na
- Lésion finalement stadifiée ypT0 pN0

Chimiothérapie néo-adjuvante : Objectifs

- **Permettre une chirurgie conservatrice plus fréquente**
  ➔ ***Obtention de la meilleure réponse tumorale possible.***

- **Obtenir des résultats sur la survie au moins identiques à ceux obtenus avec la CT adjuvante** (post- chirurgie)
  ➔ ***Voire amélioration de la survie ?***

- ***Obtenir une meilleure éradication, et de surcroît plus précoce de la maladie micrométastatique***

- **Tester la chimiosensibilité tumorale in vivo** (tumeur en place)
  ➔ ***Adaptation individuelle de la chimiothérapie***

Chimiothérapie néo-adjuvante :

Réponse prévisible (sein & ganglions axillaires)

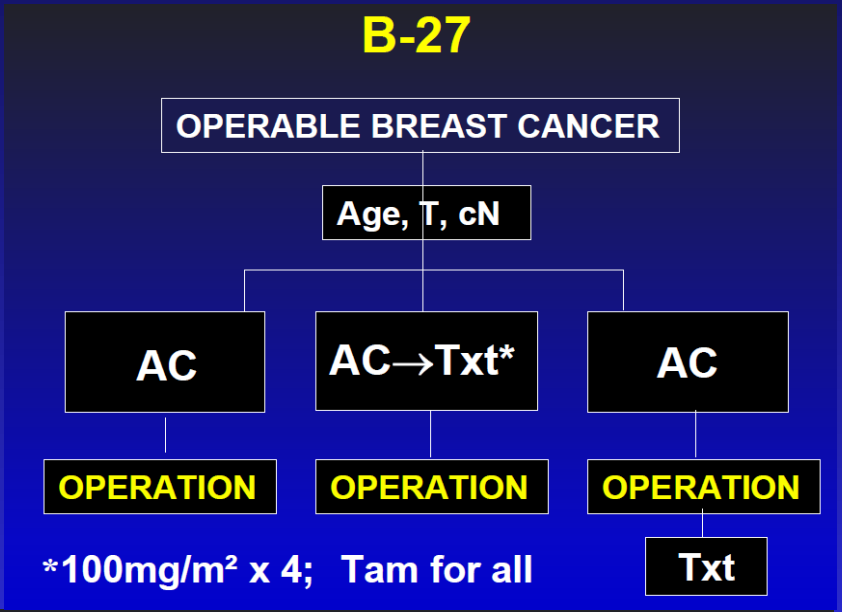
- Clinique
- Mammographique
- Echographique

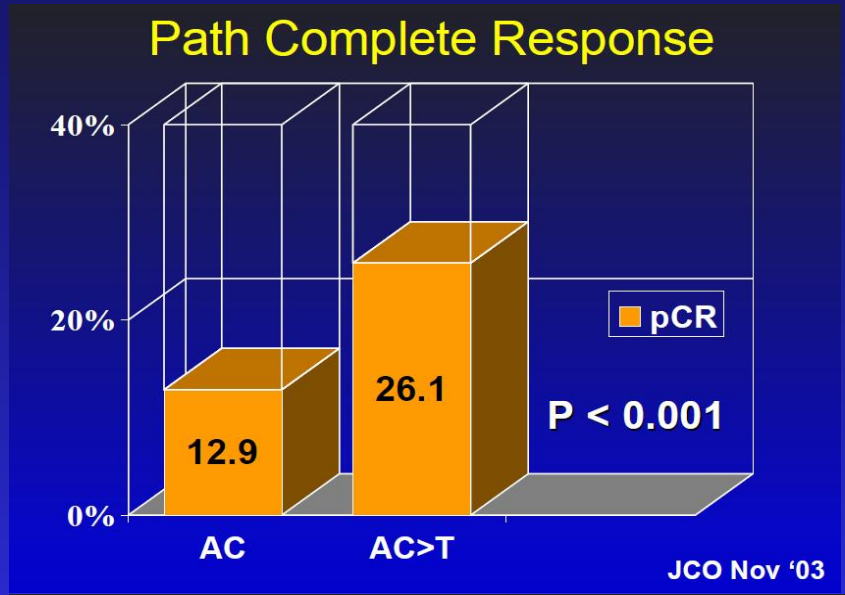
Progression	< 3-5 %
Réponse objective	60-90 %
Réponse complète	15-30 %
Conservation du sein	60-80 %
Réponse complète histologique	10-15 %

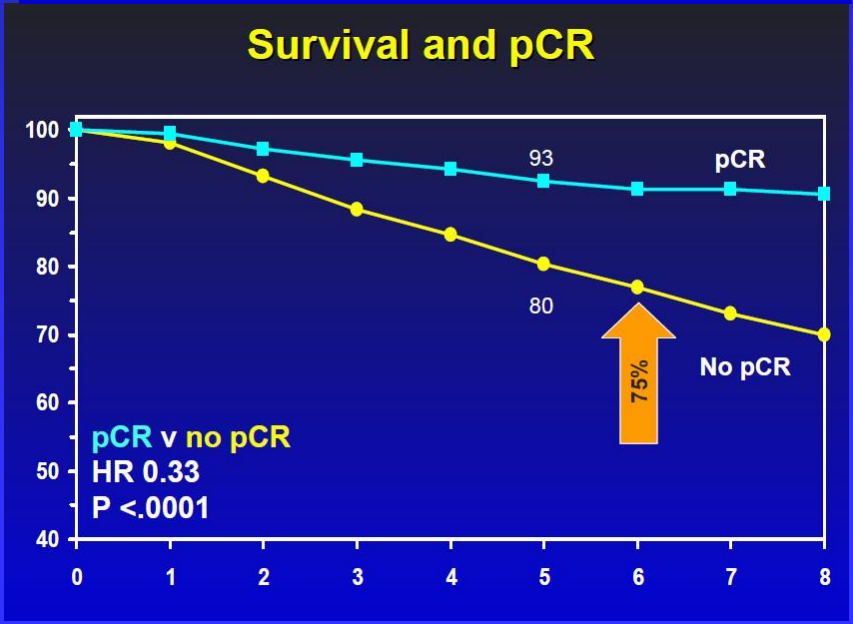
Chimiothérapie Néo-Adjuvante
La survie

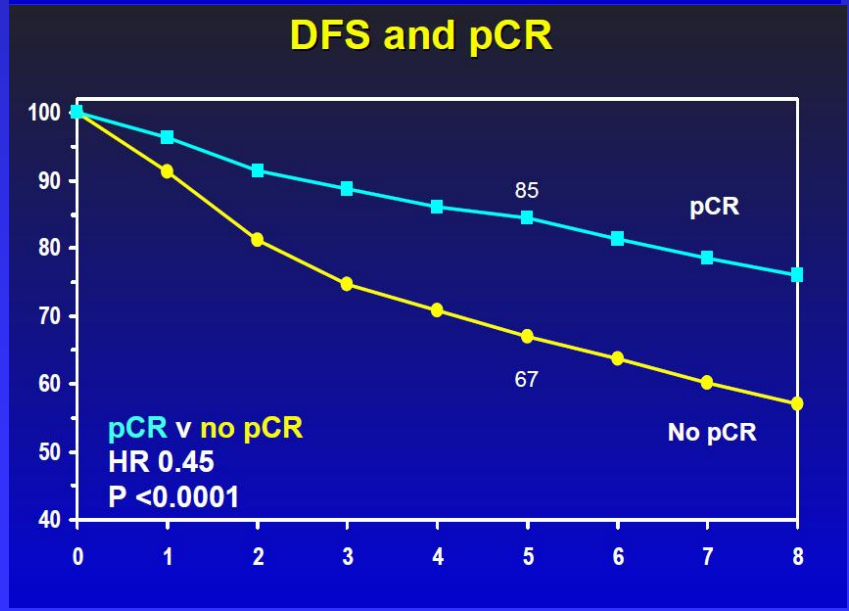
- **Essai NSABP B18, protocole AC : adjuvant versus néo-adjuvant (1523 pts, stades I-IIIA)**
  - **plus de chirurgie conservatrice (75 % *vs* 65.5 %)**
  - **moins de N+ clinique (7% *vs* 25 %)**
  - **pas de différence significative en terme de SSR et SG**
  - **si RC, la SSR s 'améliore (p = 0.001), pas la SG (p = 0.19)**
  - **en cas de pRC, la SSR est meilleure (p = 0.0001) et le bénéfice de la SG est presque significatif (p = 0.06)**
  - **en analyse multivariée, la réponse est un facteur prédictif de la SSR (p = 0.056) avec l 'état ganglionnaire post-CT (p < 0.0001) et la taille initiale de la tumeur**

NSABP-B27


B-27
OPERABLE BREAST CANCER
Age, T, cN
AC
AC→Txt*
AC
OPERATION
OPERATION
OPERATION
Txt
*100mg/m² x 4; Tam for all


Path Complete Response
40%
20%
0%
12.9
26.1
pCR
P < 0.001
AC
AC>T
JCO Nov '03


Survival and pCR
100
90
80
70
60
50
40
0
1
2
3
4
5
6
7
8
93
pCR
80
No pCR
75%
pCR v no pCR
HR 0.33
P <.0001


DFS and pCR
100
90
80
70
60
50
40
0
1
2
3
4
5
6
7
8
85
pCR
67
No pCR
pCR v no pCR
HR 0.45
P <0.0001

Chimiothérapie Néo-Adjuvante
Difficultés d'analyse

- Essais monocentriques, non contrôlés
- 6 essais randomisés (Bergonié, Curie, Petrov, NCI, Royal Marsden Hospital et NSABP B18)
- Populations hétérogènes : petites tumeurs < à 3 cm, « cancers du sein localement avancés », ± cancers inflammatoires
- Traitements : nbre de cures (4,6, 8 cycles), combinés versus séquentiels, adjuvants post-chimiothérapie première
- Méthodologie prospective versus rétrospective

Chimiothérapie Néo-Adjuvante
Critiques

- Validité de l'information histologique et biologique
- Perte des facteurs pronostiques usuels tels que le statut ganglionnaire initial
- Retard du traitement loco-régional (si choix d'un traitement médical d'induction inefficace)
- Impact négatif sur le contrôle local et à distance

QUESTIONS

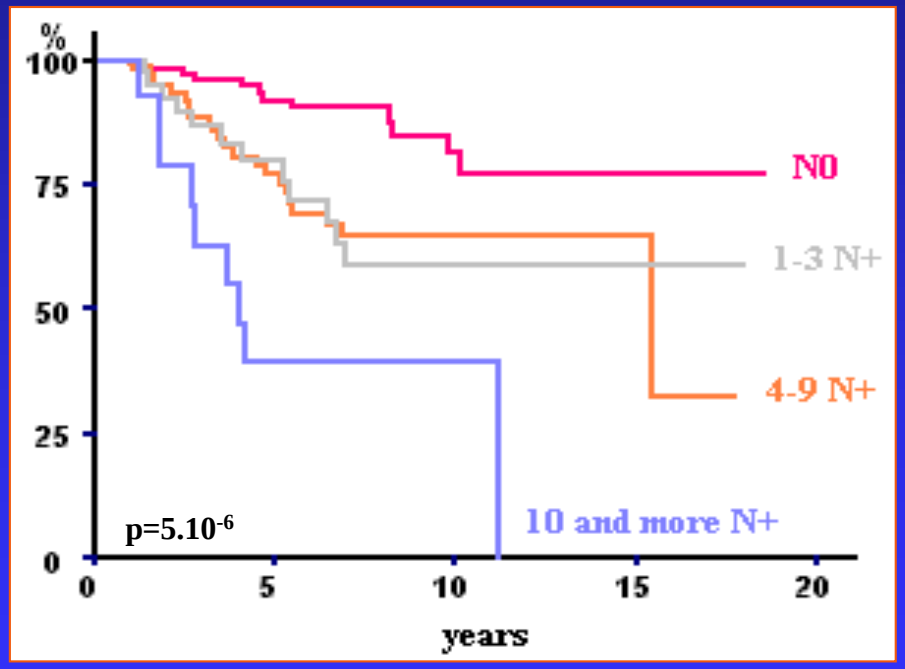
- **Valeur pronostique de la maladie résiduelle (sein et ganglions) ?**
- Rôle de l'exérèse chirurgicale en cas de réponse clinique complète ?
- Standardisation de l'évaluation de la réponse pathologique ?
- Existe t-il des facteurs prédictifs de réponse ?

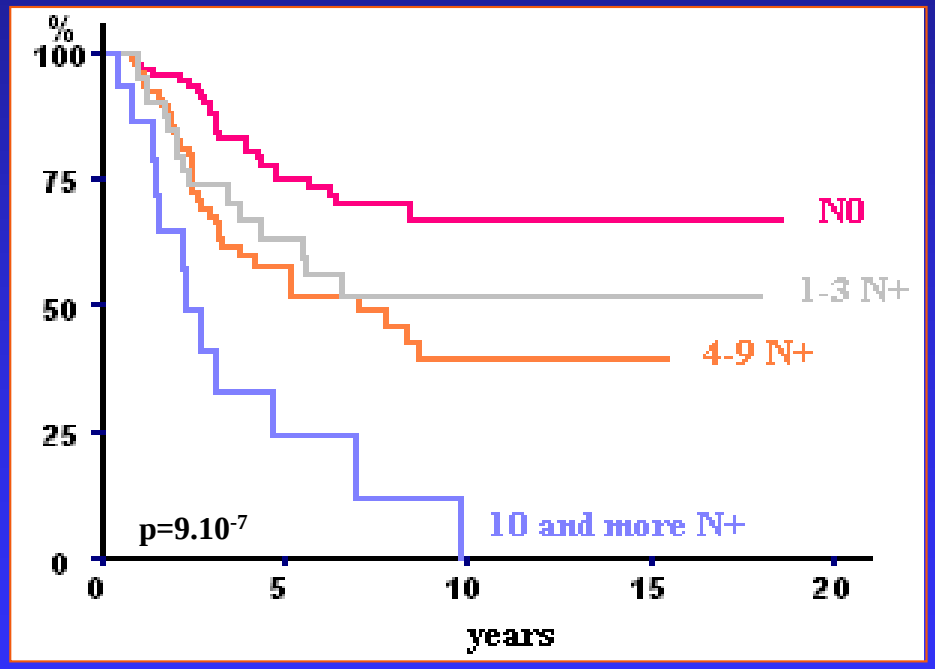
Le N clinique et pathologique constitue un facteur pronostique essentiel du cancer du sein non inflammatoire et non métastatique.

Le statut ganglionnaire conserve t-il
sa valeur pronostique
après chimiothérapie première ?

Néo-adjuvant
Facteurs pronostiques (1)

Atteinte axillaire





Survie globale

Survie sans rechute

Taille du Résidu Tumoral et N

- N = 0 Taille médiane du résidu = 11,8 mm
- N > ou = 1 Taille médiane du résidu = 21,2 mm

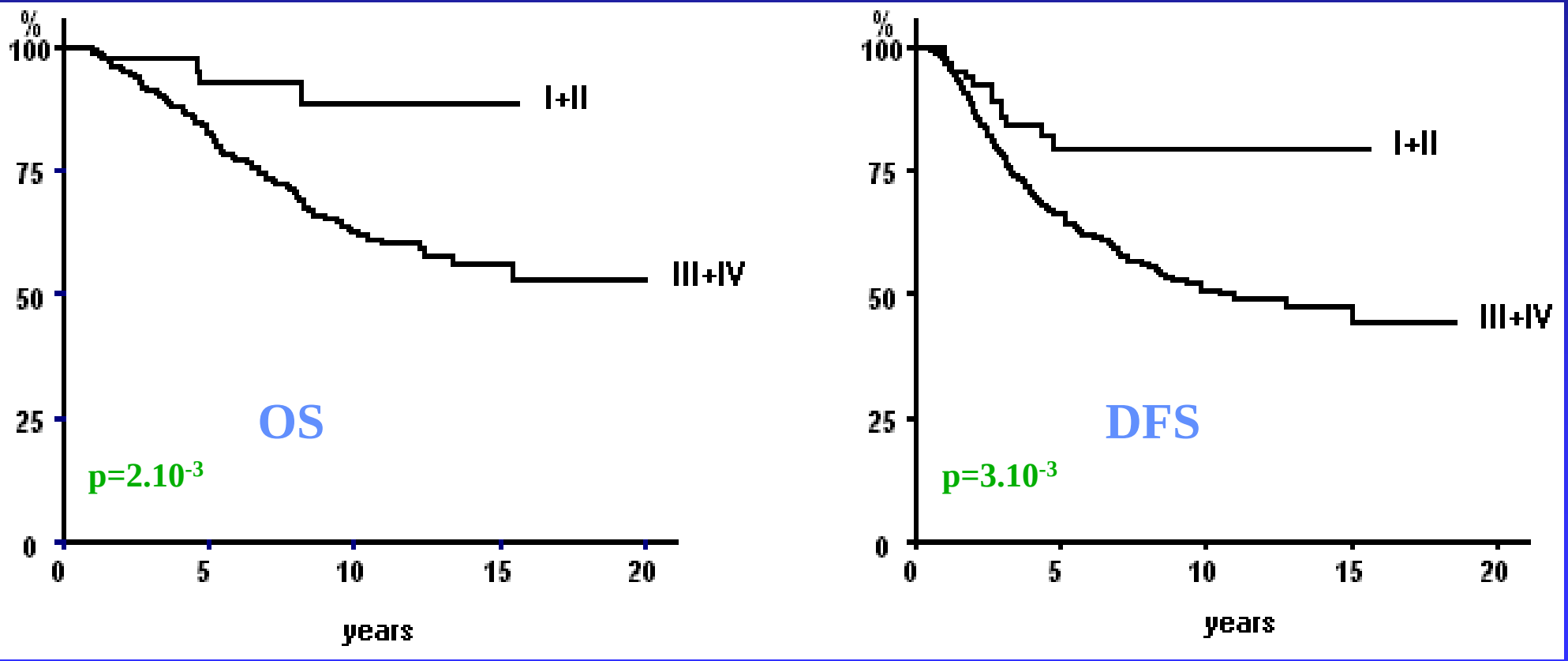
  (p < 0.000001)

  - N de 1 à 3 Taille médiane du résidu = 20,2
  - N de 4 à 7 Taille médiane du résidu = 24,3
  - N > ou = 8 Taille médiane du résidu = 20,2

Taille du Résidu Tumoral et Survie

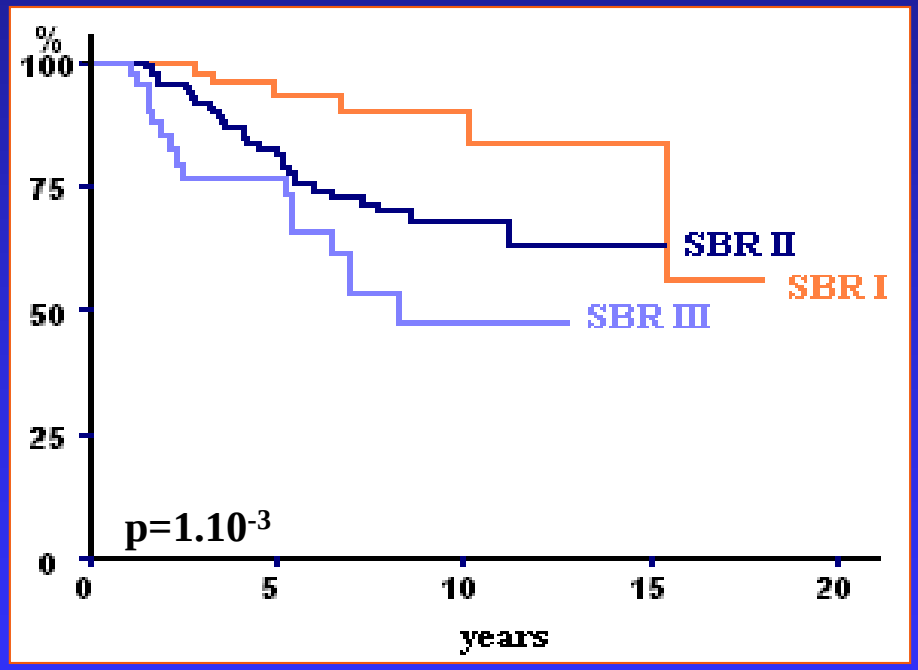
- Survie globale à 6 ans = 80 % si résidu < ou = 20 mm
- Survie globale à 6 ans = 65 % si résidu > ou = 20 mm

Survie selon la réponse histologique (classification de Chevallier)

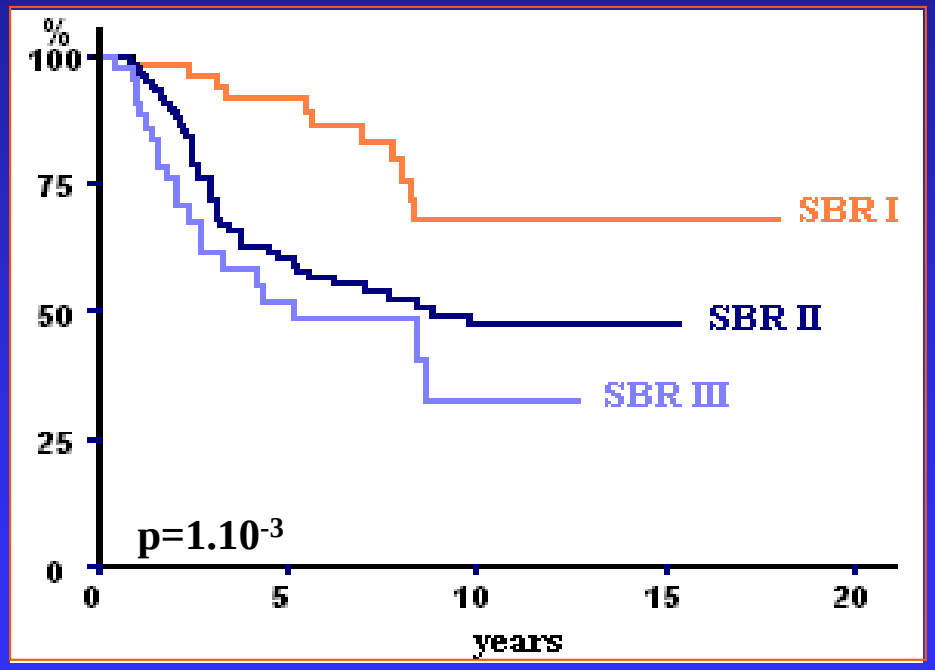


Néo-adjuvant
Facteurs pronostiques (3)

- Le SBR POST-CT



Survie globale



Survie sans rechute

Néo-adjuvant
Conclusions sur les facteurs pronostiques

- **La réponse complète histologique** est un facteur pronostique relatif ; à l'inverse, la maladie résiduelle dans le sein et dans les ganglions est un facteur pronostique adverse

- **Le grade SBR post chimio** de cette maladie résiduelle est parfois différente de l'initiale et devient un facteur pronostique

MAIS **l'atteinte ganglionnaire post-chimio** est le facteur pronostique majeur

⇒ **Maladie résiduelle** = ↘ **survie**

QUESTIONS

- Valeur pronostique de la maladie résiduelle (sein et ganglions) ?
- **Rôle de l'exérèse chirurgicale en cas de réponse clinique complète ?**
- Standardisation de l'évaluation de la réponse pathologique ?
- Existe t-il des facteurs prédictifs de réponse ?

Rôle de l'exérèse chirurgicale en cas de réponse clinique complète

	nb ptes	RCC	Chir + RTT (rechute %)	RTT (rechute %)
CJP	333	94	70 (11.5 %)	24 (25 %)
Bordeaux	134	84	40 (10 %)	44 (25 %)
Londres	---	39	3 (7 %)	8 (21 %)

QUESTIONS

- Valeur pronostique de la maladie résiduelle (sein et ganglions) ?
- Rôle de l'exérèse chirurgicale en cas de réponse clinique complète ?
- **Standardisation de l'évaluation de la réponse pathologique ?**
- Existe t-il des facteurs prédictifs de réponse ?

Comment évaluer la réponse ?

- Les méthodes classiques d'évaluation sont l'échographie + ou – la mammographie
- Certains préconisent l'IRM (plus précise)
- Intérêt de plus en plus démontré du TEP FDG qui permet d'évaluer précocement la réponse au traitement grâce l'évaluation de la SUV
- L'imagerie « classique » ne peut pas , en cas de lésion résiduelle faire la distinction entre du tissu tumoral résiduel et de la fibrose.

Comment évaluer la réponse ?

IMAGERIE

No imaging modality was superior with respect to prediction of a pCR (sensitivity and specificity of 36% and 96% for US, 33% and 99% for MRI, and 28% and 87% for MMG; $P > 0.05$).

Which imaging modality is superior for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with triple negative breast cancer?

Atkins JJ, Appleton CM, Fisher CS, Gao F, Margenthaler JA.

J Oncol. 2013;2013:964863. doi: 10.1155/2013/964863. Epub 2013 Feb 11.

Comment évaluer la réponse ?

IMAGERIE

Utilisation de la TEP au FDG :

- ***In*** **HER2-negative and HER2-positive tumors, the standard uptake value (SUV) decrease, studied with positron emission tomography (PET), is a strong predictor of pCR after only one course of chemotherapy**

CHEVALLIER'S CLASSIFICATION (CHEVALLIER 1993)

,

- Grade 1
  – Macroscopic and microscopic disappearance of the tumour
- Grade 2
  – Presence of carcinoma in situ, but disappearance of invasive tumour, and/or absence of tumour cells in the node
- Grade 3
  – Presence of invasive carcinoma with deterioration in stroma or cells
- Grade 4
  – Little or no change in the original tumour

- Pathological complete response "pCR" corresponds to grades 1 and 2

Classification de Sataloff
J Am Coll Surg 1995, 180: 297-304

Réponse au site primaire

- TA : effet thérapeutique total ou pratiquement complet
- TB : effet thérapeutique supérieur objectivement à 50%
- TC : moins de 50% d'effet thérapeutique mais effet évident
- TD : pas d'effet thérapeutique

Réponse ganglionnaire

- NA : effet thérapeutique présent, pas de métastase
- NB : pas de métastase, pas d'effet thérapeutique
- NC : aspect d'effet thérapeutique mais métastase
- ND :métastases viables, pas d'effet thérapeutique

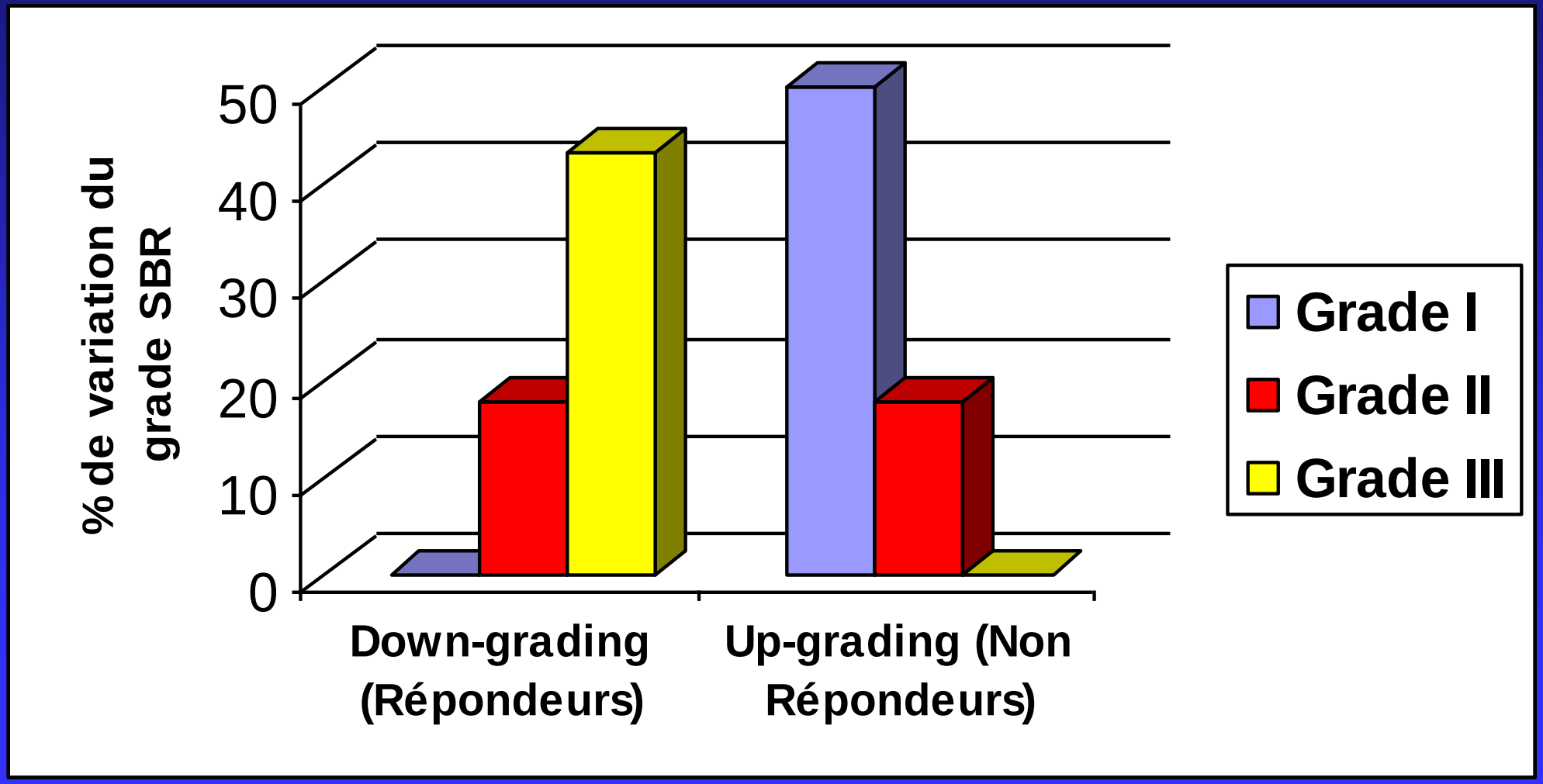
QUESTIONS

- Valeur pronostique de la maladie résiduelle (sein et ganglions) ?
- Rôle de l'exérèse chirurgicale en cas de réponse clinique complète ?
- Standardisation de l'évaluation de la réponse pathologique ?
- **Existe t-il des facteurs prédictifs de réponse ?**

Facteurs prédictifs de réponse usuellement admis en chimiothérapie

- **Type histologique**
  (lobulaire invasif < canalaire)
- **Grade SBR** (Grade I < grade II et III)
- **Index mitotique** (« agressivité de la tumeur »)
- **Récepteurs hormonaux (RH)**
- **(RH+ < RH-)**
- **Her 2 +++**

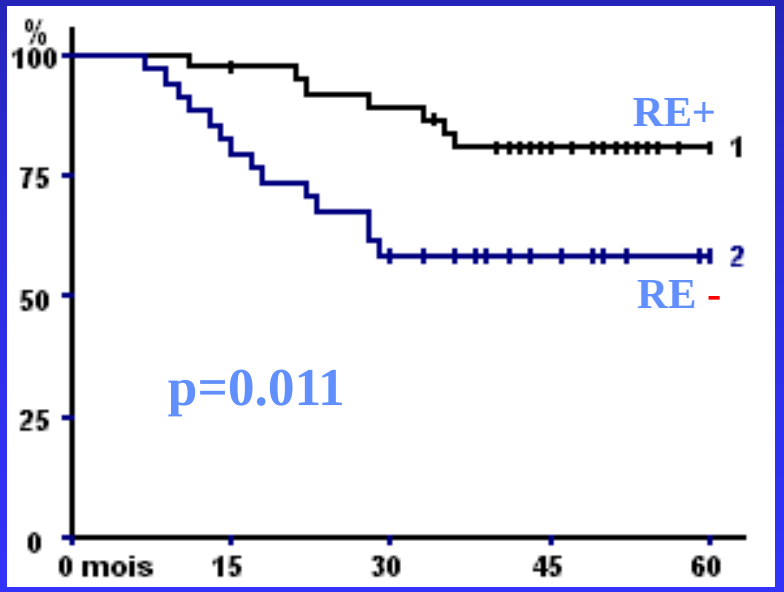
VARIATION DU GRADE SBR ET REPONSE (Int J Oncol, 2002)



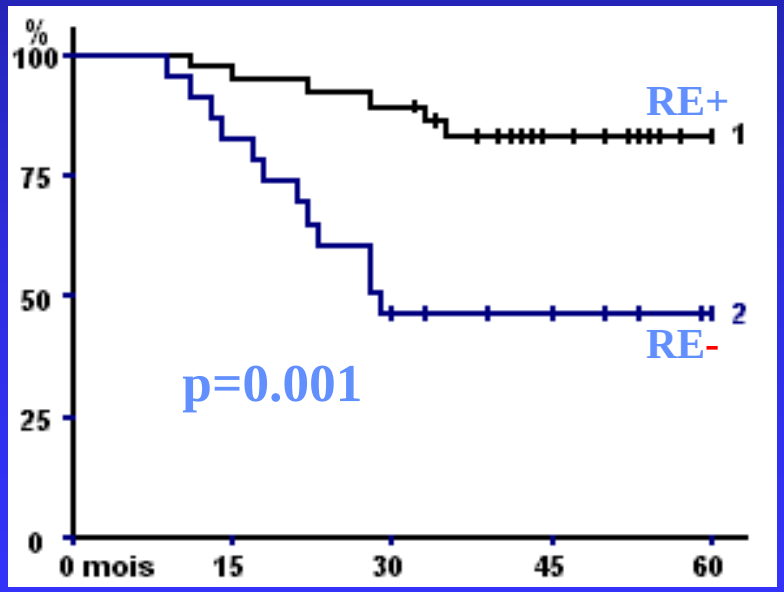
Récepteurs Oestrogéniques

- 107 patientes traitées par CT néoadjuvante pour tumeur primitive du sein,
- SG 71% (suivi médian de 54 mois).
- 47% RE- (IHC)
- l 'expression des récepteurs aux oestrogènes reste stable après CT

Pré chimio



Post chimio



La survie sans récidive est reliée au statut en récepteurs oestrogéniques

Int J Oncol 2003

Nouveaux facteurs biologiques cellulaires

- **Prolifération** : **Phase S, Ki 67, cycline D1**
- **Apoptose** : **BCL - 2, BAX**
- **Angiogénèse** : **µPA, PAI - 1**
- **Chimioprédictibilité** : **p53 et GSTπ (anthracyclines)**

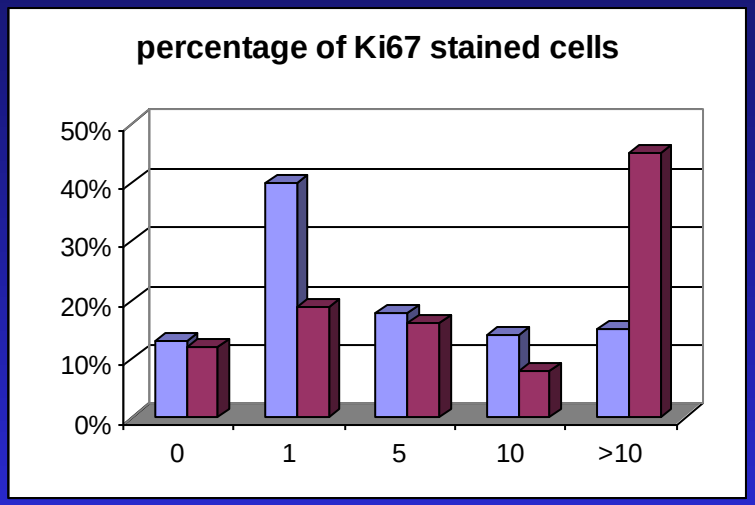
  : **tubulines (Taxanes)**

  : **TK et TS (anthracyclines)**

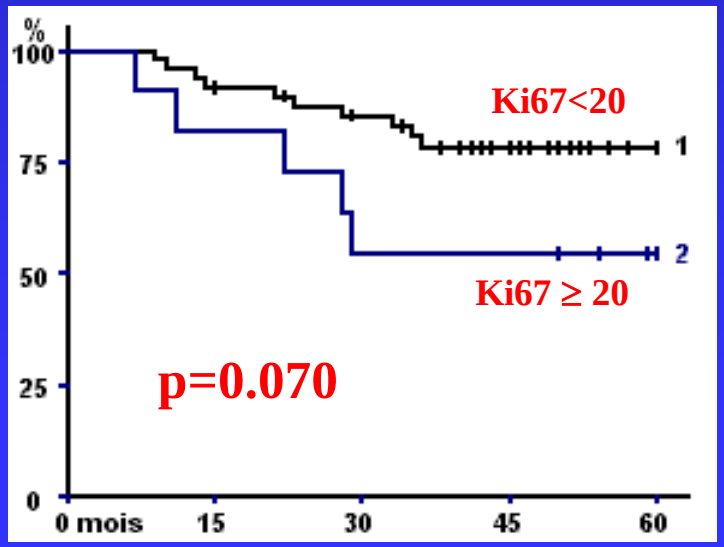
  : **HER 2 (↗expression = ↗ réponse tumorale)**

Un Ki67 élevé après traitement est un marqueur de mauvais pronostic

- Population identique à la précédente
- 83% des tumeurs possèdent des cellules marquées par Ki67
- 38% présentent plus de 20% de cellules marquées après TT
- Augmentation du pourcentage de cellules marquées en post CT, p=0.002

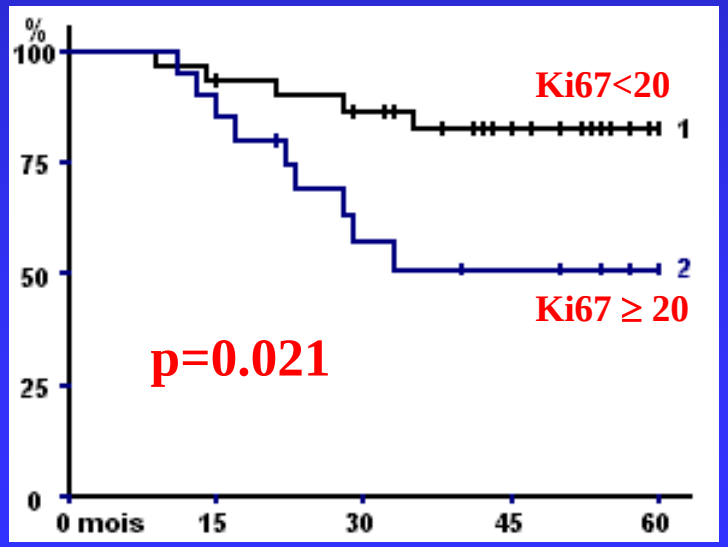


Pré chimio



SSM

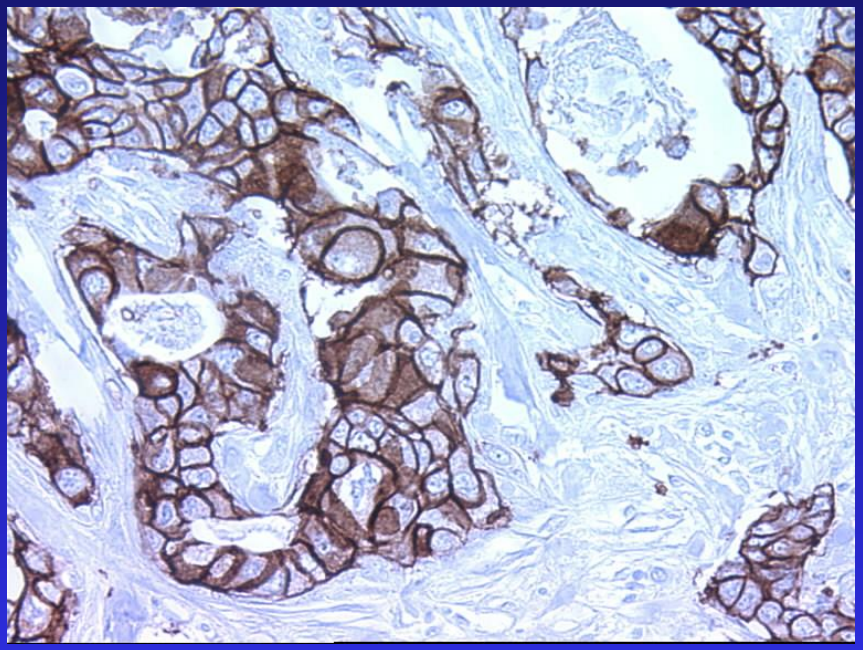
Post chimio



Int J Oncol 2003

HER 2 et CT néoadjuvante

- Evalué par IHC
- 107 patientes traitées par CT néoadjuvante à base d 'anthracyclines



HER2 surexprimé dans 22% des tumeurs avant CT

16% des tumeurs après CT

HER 2 et CT néoadjuvante

- Les patientes surexprimant HER2 ont 4,32 fois plus de chance d 'avoir une réponse histologique complète que les patientes HER2 négatives (pCR 9,5% si HER2- et pCR 41% si HER2+)

- Le statut HER2 positif associé à une bonne réponse à la CT : Réponse clinique p<0,05, échographique p<0,01, pathologique p<0,01
- Le caractère prédictif de HER2 a été testé en analyse multivariée et est un paramètre informatif indépendant pour prédire la réponse histologique à la CT néoadjuvante à base d 'anthracyclines.

Conclusions -1-

La chimiothérapie néo-adjuvante permet :

- **Une conservation mammaire de 60 à 90 % dans les différentes séries, avec un gain de 10 % dans les essais randomisés**

- **Sans effet délétère :**
  - **3 à 5 % de chimiorésistance primaire (échec)**
  - **pas d'↗ du taux de rechute locale**
  - **pas d'↗ du taux de rechute à distance**

- **Une amélioration de la SSR (et peut-être de la SG) en cas d'↗ du taux de RC clinique et de Réponse Complète histologique**

Conclusions -2-

Optimisation de la CT néo-adjuvante

- **Le choix de la chimiothérapie première :**
  - **- sans anthracycline (CMF) pRC < 10%**
  - **- avec anthracycline (FAC, FEC) pRC = 10 + %**
  - **- avec taxanes pRC = 15 à 20%**
  - **- plusieurs drogues majeures pRC = 15-20 %**
  - **- semi-intensif (TNCF) p RC = 34 %**
- **Chimiothérapie avec hormonothérapie ?**
- **Radiothérapie et CT concomitantes pRC = 52%**
  (D. Serin, Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 1815a)
- **Place de l'Herceptine ?**
- **Place de la chimiothérapie adjuvante après chirurgie ?**

Conclusions -3-

- Il s 'agit d 'un modèle d 'étude in vivo incomparable de la chimiosensibilité d 'une tumeur.
- Il apparaît donc indispensable dans les études en situation néoadjuvante de prévoir des études annexes.
- Profil de « répondeur » : RE-, RP-, BCL2-, BAX+, Phase S ou Ki67 élevé
- Les modifications des paramètres en cours de traitement devraient aussi, dans certains cas, guider vers une ré-orientation thérapeutique
- les DNA et RNA chips permettront peut être de réaliser des traitements à la carte

Conclusions concernant le PPS

- Finalement, le PPS est juste modifié en terme de séquence thérapeutiques
- Les patientes recevant de la chimiothérapie néo-adjuvante auraient reçu de la chimiothérapie adjuvante