

SFCO – Bordeaux

22 Mai 2015

Traitements de la rechute des cancers du sein



TRAITEMENTS ADJUVANTS : QUELS GUIDELINES ?

Marc DEBLED, Christine TUNON de LARA, Gaétan McGROGAN

Institut Bergonié
Bordeaux



Quelle incidence ?



- ✓ Progrès des TRTs adjuvants
- ✓ Progrès de l'analyse des marges chirurgicales (RCP)
 - ✓ Evolution de la relation médecin-malade

⇒ L'exigence d'une exérèse R0

Un facteur de risque métastatique indépendant ?



✓ Mastectomie vs Tumorectomie-RxT

Enpoint	Risque relatif	P
Risque de rech loco-rég.	RR = 1,56 [1,29 – 1,89]	p < 0,001
Risque de rechute M+	RR = 1,07 [0,93 – 1,22]	p = 0,33

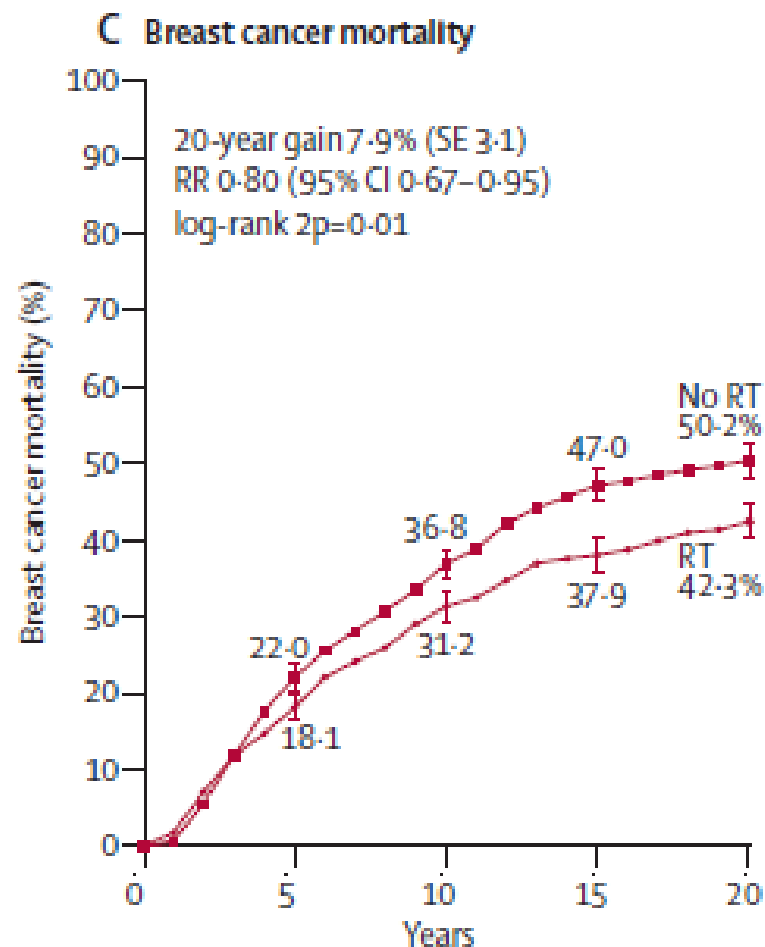
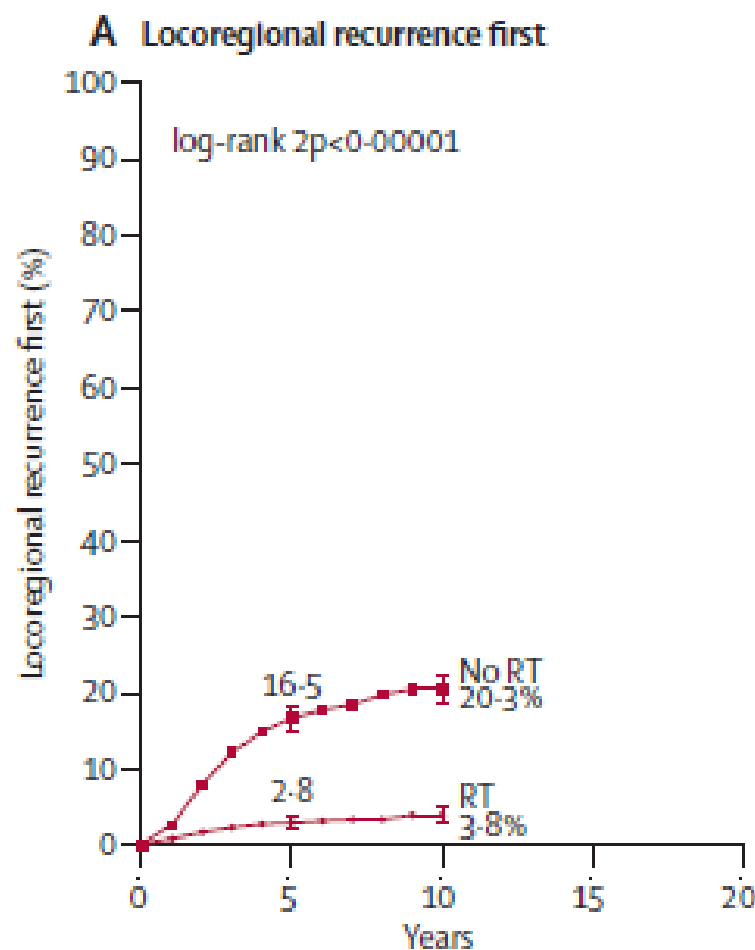
✓ CT adjuvante vs CT néoadjuvante

Enpoint	Risque relatif	P
Risque de rech loco-rég.	RR = 1,22 [1,04 – 1,43]	p = 0,015
Risque de rechute M+	RR = 0,94 [0,83 – 1,06]	p = NS

Un facteur de risque métastatique indépendant ?



- ✓ Mastectomie vs Mastectomie + RxT



Un facteur de risque métastatique indépendant ?

Rondeau et al. BMC Cancer 2010, 10:697
http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/697



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death

Virginie Rondeau^{1,2*}, Simone Mathoulin-Pélissier^{3,4}, Lucie Tanneau¹, Annie J Saso^{2,4}, Gaëtan MacGrogan³, Marc Debled³

Abstract

Background: In the setting of recurrent events, research studies commonly count only the first occurrence of an outcome in a subject. However this approach does not correctly reflect the natural history of the disease. The objective is to jointly identify prognostic factors associated with locoregional recurrences (LRR), contralateral breast cancer, distant metastases (DM), other primary cancer than breast and breast cancer death and to evaluate the correlation between these events.

Methods: Patients (n = 919) with a primary invasive breast cancer and treated in a cancer center in South-Western France with breast-conserving surgery from 1990 to 1994 and followed up to January 2006 were included. Several types of non-independent events could be observed for the same patient: a LRR, a contralateral breast cancer, DM, other primary cancer than breast and breast cancer death. Data were analyzed separately and together using a random-effects survival model.

Results: LRR represent the most frequent type of first failure (14.6%). The risk of any event is higher for young women (less than 40 years old) and in the first 10 years of follow-up after the surgery. In the combined analysis

The risk of developing a new failure is greatly increased (RR = 4.25; 95%CI: 2.51-7.21) after developing a LRR, but also after developing DM (RR = 3.94; 95% CI: 2.23-6.96) as compared to patients who did not develop a first event.

Conclusion: We illustrated that the random effects survival model is a more satisfactory method to evaluate the natural history of a disease with multiple type of events.

Background

Several randomized trials have shown that breast-conserving surgery (BCS) plus locoregional radiotherapy is an appropriate method of primary therapy for the majority of stage I and II breast cancers and may be preferable to radical mastectomy because it provides survival equivalence while conserving the breast [1]. The main concern for both physicians and patients is

therefore the risk of local or metastatic recurrence in the conserved breast or in the contralateral breast.

The risk of recurrence (local, locoregional or contralateral), distant metastases (DM) or second primary cancer after breast cancer and their predicting factors has already been documented in the literature [2-6]. In most applications, Cox proportional hazard models are fitted and prognostic factors are studied for each specific event [3]. The most straightforward approach in these recurrent event settings is simply to count only the first occurrence of an outcome in a subject [5]. This analytical strategy is

* Correspondence: virginie.rondeau@univ-st-etienne.fr

¹INSERM U859 (Breast-tissue), 42025, St-Etienne, F-42025, France
Full list of author information is available at the end of the article



© 2010 Rondeau et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



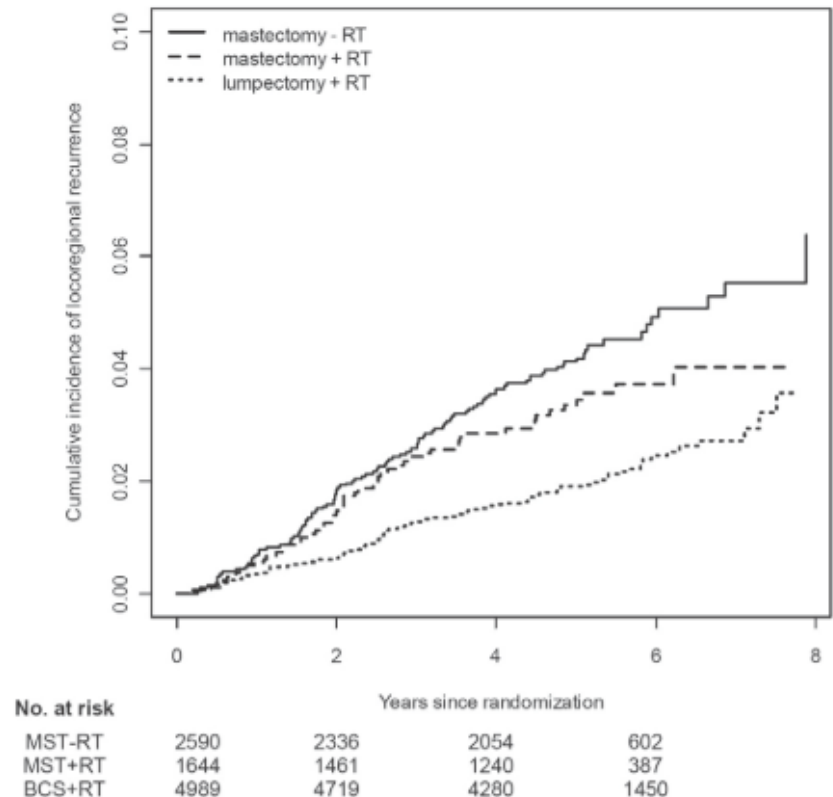
Risque de rechute loco-régionale ?



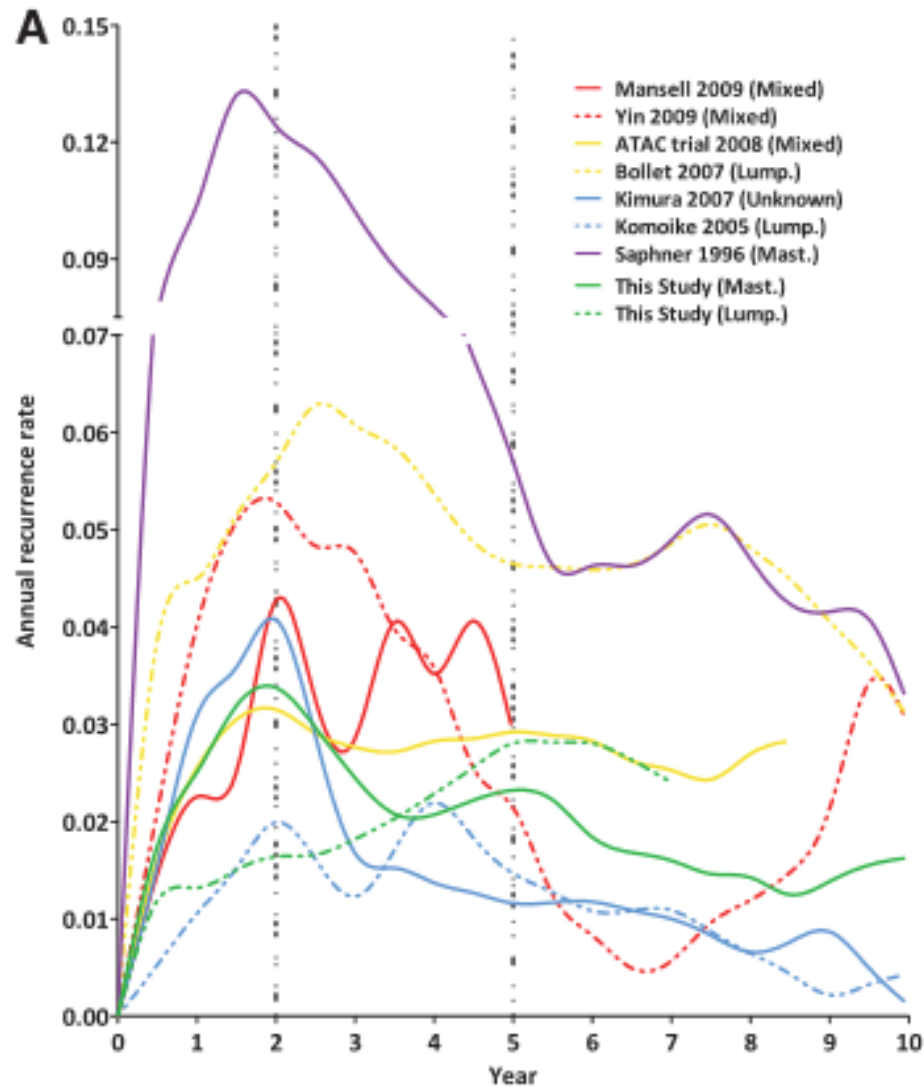
Etude TEAM
9779 patientes (2001-2006)
Tumeurs RH+
Exemestane vs Tam → *Exe*

Risque de rechute locale à 5 ans :

- Tum-RxT : 1,9 % [1,5 – 2,3]
- Mast-RxT : 3,4 % [2,4 – 4,2]
- Mast : 4,2 % [3,3 – 4,9]

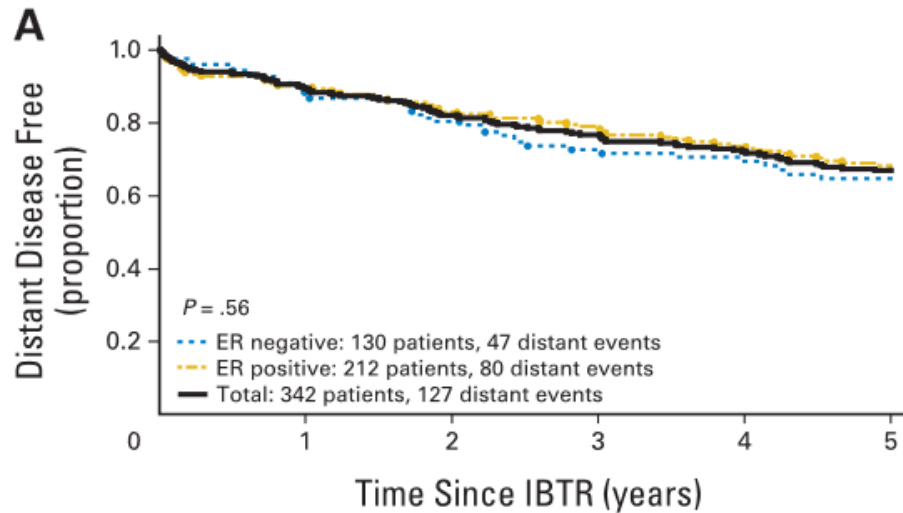


Risque de rechute loco-régionale ?

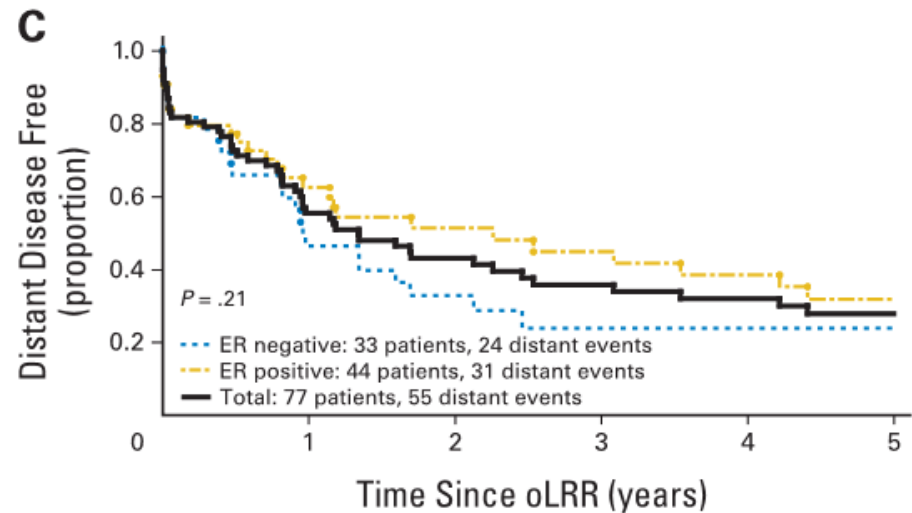


Pronostic des rechutes loco-régionales ...

Après TRT conservateur...



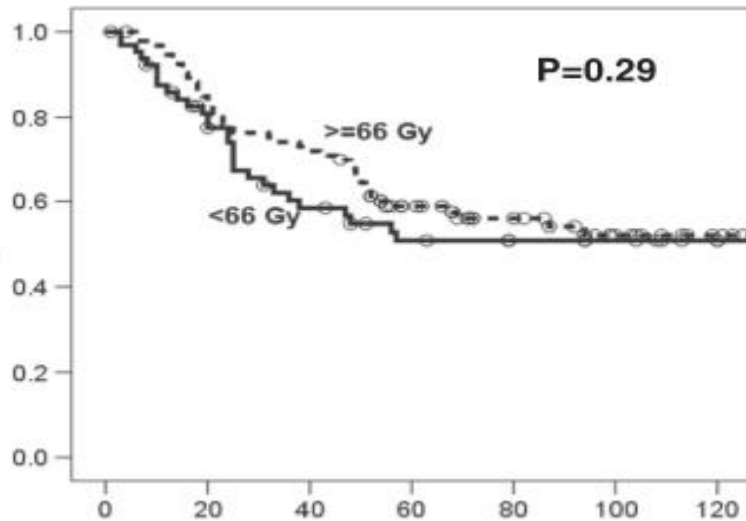
Survie sans M+ à 5 ans : 67 %



Survie sans M+ à 5 ans : 28 %

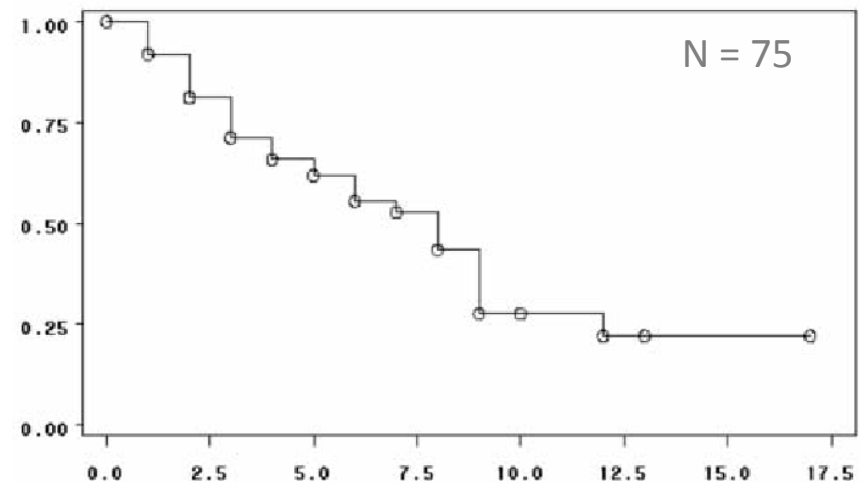
Pronostic des rechutes loco-régionales ...

Après mastectomie...



Survie à 10 ans : 45 %

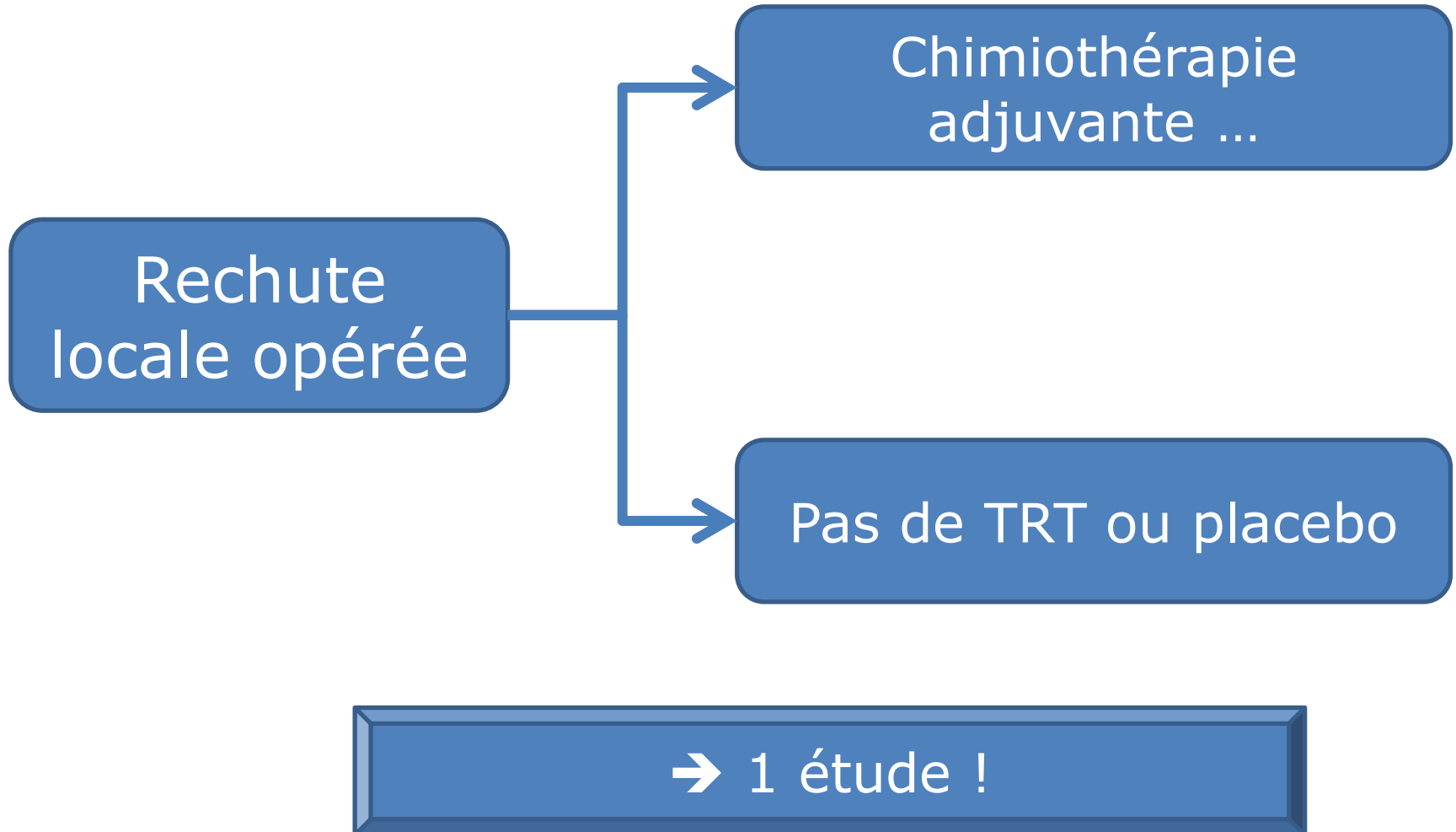
(TRT initial : Mastectomie exclusive : 100 %)



Survie à 10 ans : 25 %

(TRT initial : Mastectomie + RxT : 73%)

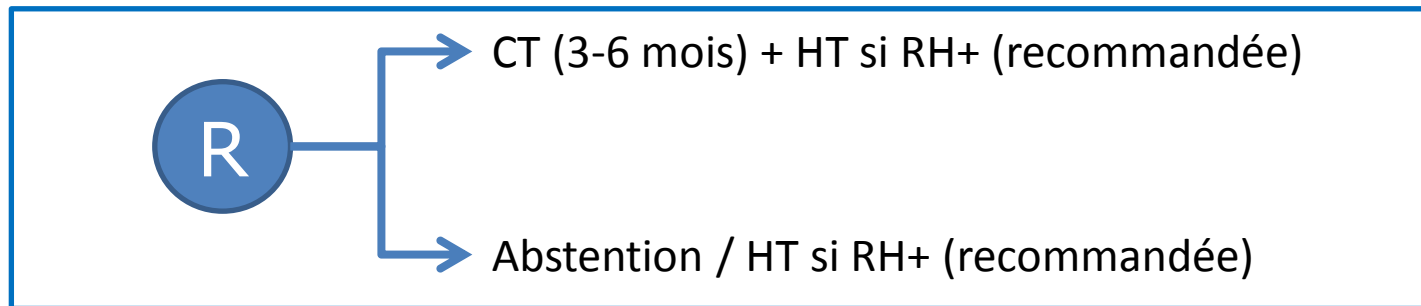
Traitement systémique des rechutes locales...



CT adjuvante : l'étude CALOR



- ✓ Patientes en rechute locale après tumorectomie/mastectomie initiale
- ✓ TRT local :
 - Exérèse chirurgicale R0 (mastectomie non oblig.)
 - RxT systématique (fractionnement classique) en cas d'exérèse R1
- ✓ Stratification :
 - CT antérieure ;
 - Positivité des RH
 - localisation de la rech (sein vs paroi vs ggl)



Objectif principal : DFS

CT adjuvante : l'étude CALOR

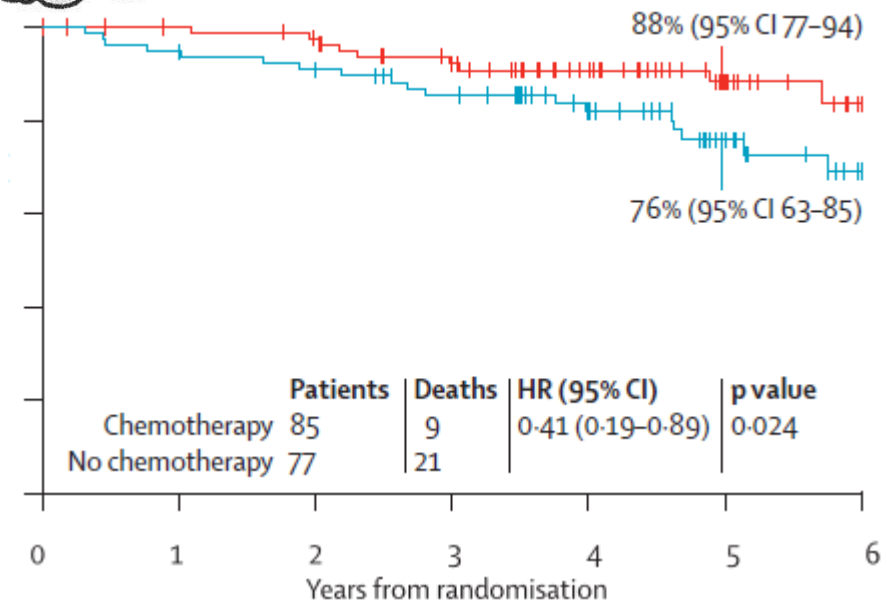
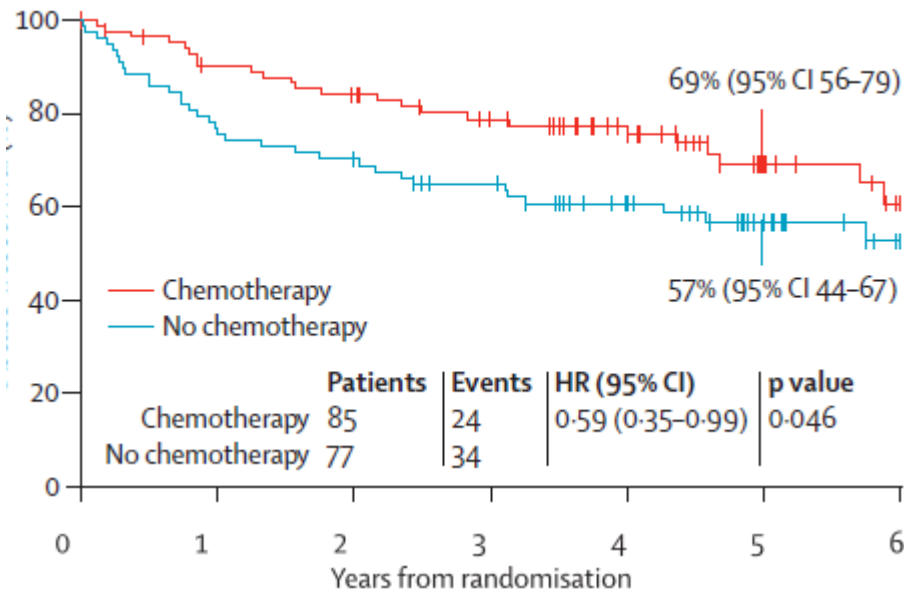


162 ptes incluses entre 2003 et 2010
un suivi médian de 4,9 ans

Survie sans rechute



Survie globale



CT adjuvante : l'étude CALOR

Quelles patientes ?, Quelle CT ?



	Chemotherapy (n=85)	No chemotherapy (n=77)
Primary surgery		
Mastectomy	33 (39%)	31 (40%)
Breast-conserving surgery	52 (61%)	46 (60%)
Previous chemotherapy*		
Yes	49 (58%)	52 (68%)
No	36 (42%)	25 (32%)
Time from primary surgery to ILRR surgery		
Median (IQR), years	5.0 (2.9-9.5)	6.2 (2.9-11.3)
≥2 years	72 (85%)	65 (84%)
Menopausal status at ILRR		
Premenopausal	20 (24%)	14 (18%)
Postmenopausal	65 (76%)	63 (82%)
Age at ILRR, years	56 (48-61)	56 (50-64)
Location of ILRR		
Breast	47 (55%)	42 (55%)
Mastectomy scar or chest wall	28 (33%)	25 (32%)
Regional lymph nodes	10 (12%)	10 (13%)
Oestrogen-receptor status of the ILRR		
Negative	29 (34%)	29 (38%)
Positive	56 (66%)	48 (62%)

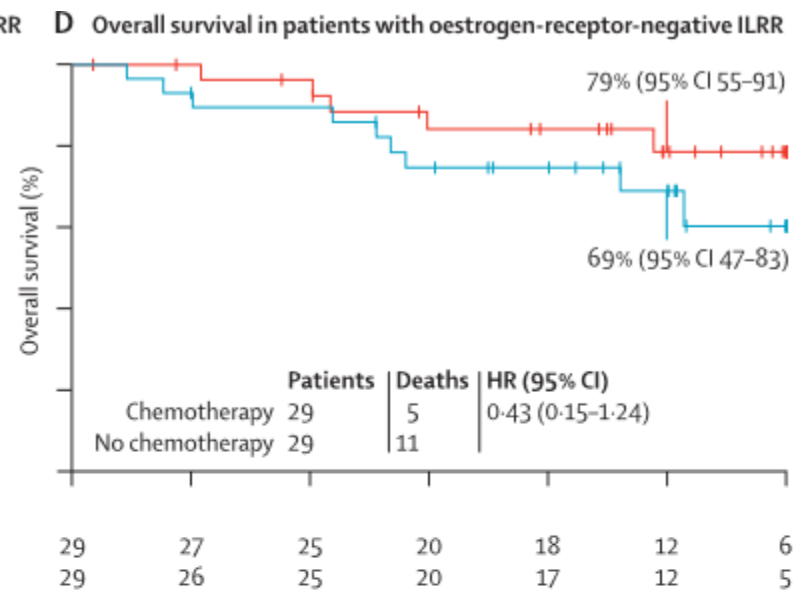
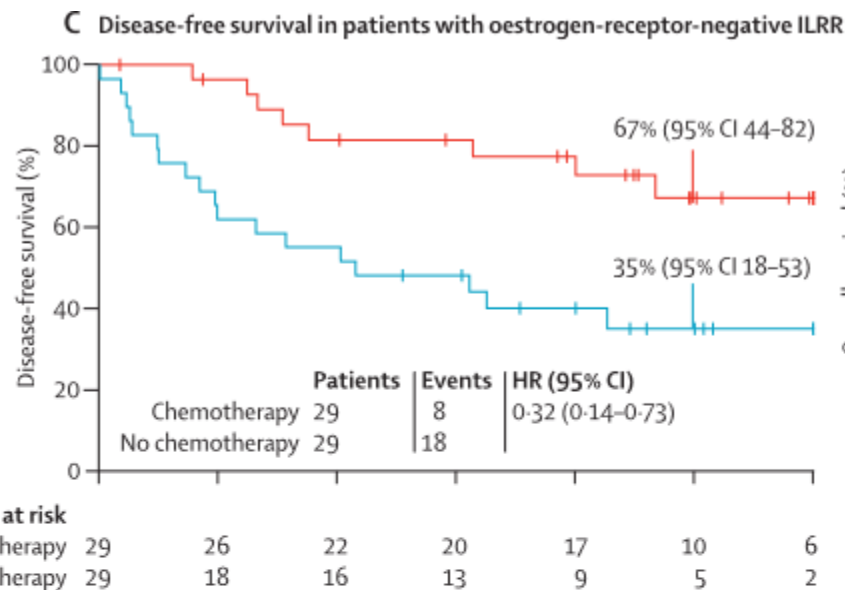
	Chemotherapy (n=85)	No chemotherapy (n=77)
(Continued from previous page)		
Study treatment received		
No chemotherapy	5 (7%)	76 (99%)
Chemotherapy	80 (94%)	1 (1%)
Monochemotherapy	25 (29%)	0
Docetaxel or paclitaxel	16 (19%)	0
Capecitabine	9 (11%)	0
Polychemotherapy	55 (65%)	0
Cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil	2 (2%)	0
Gemcitabine plus navelbine	1 (1%)	0
Anthracycline-based	38 (45%)	0
Taxane-based	13 (15%)	1 (1%)
Anthracycline plus taxane- based	1 (1%)	0

CT adjuvante : l'étude CALOR

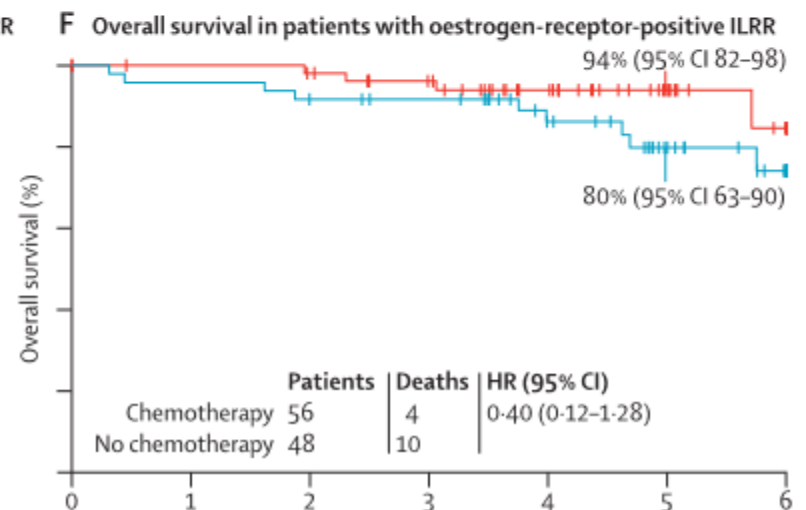
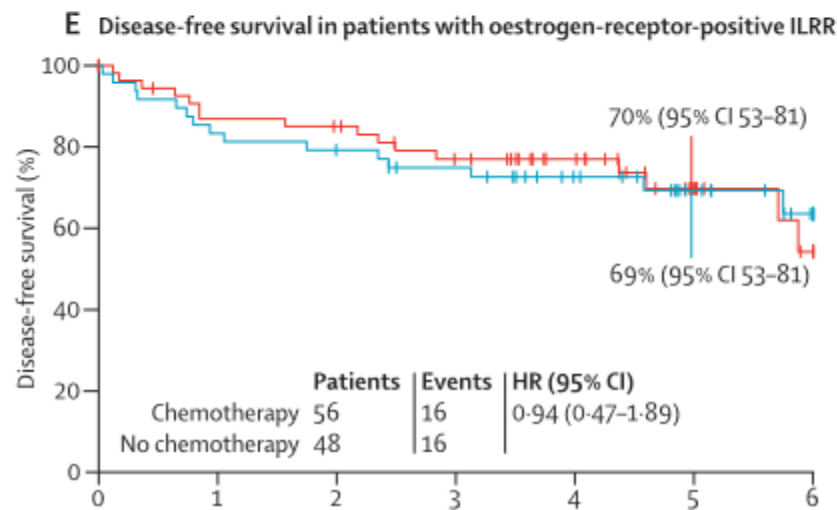
Un bénéfice pour certains sous-groupes ?



RE nég



RE pos



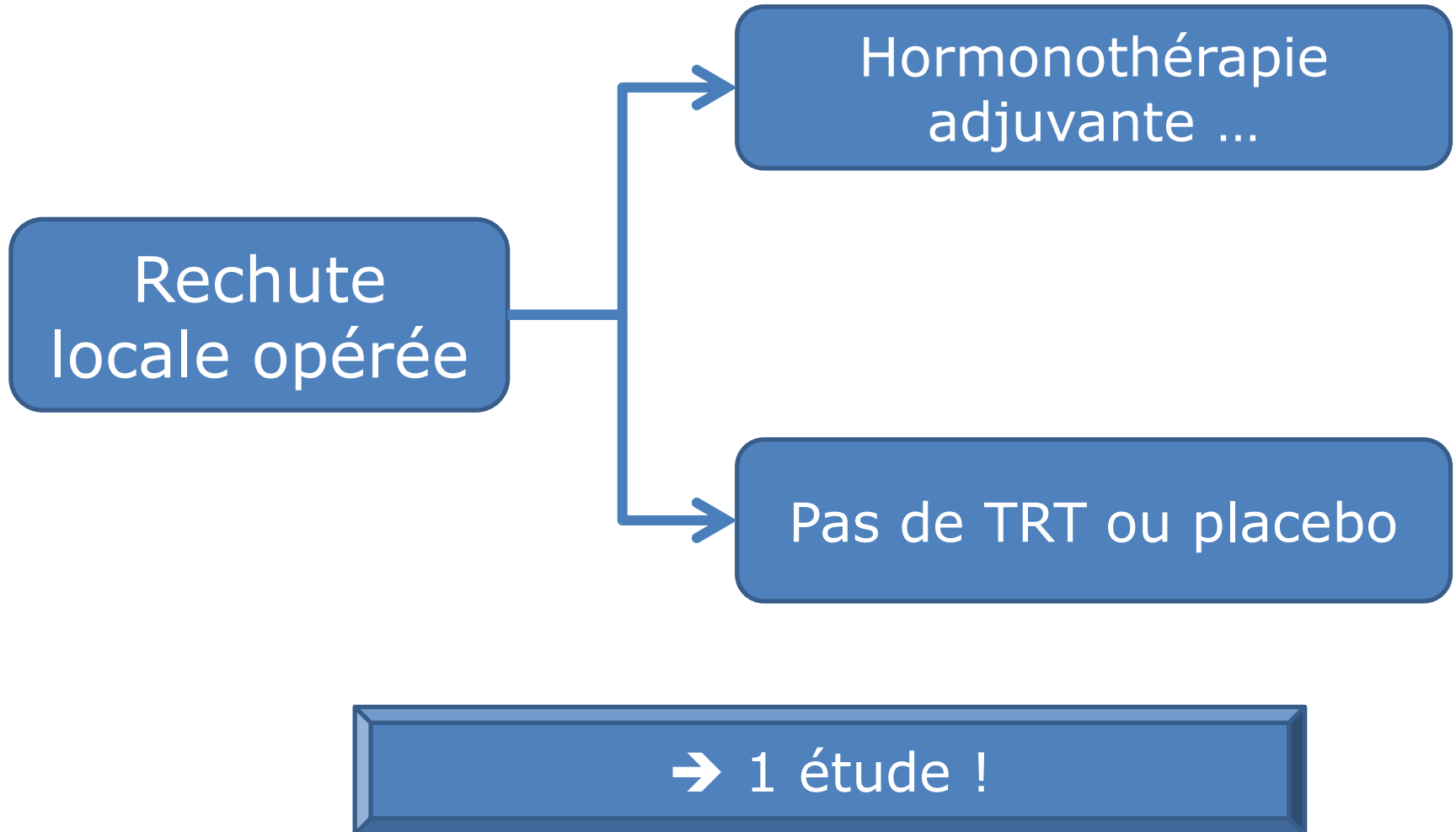
CT adjuvante : pas de guidelines ; une attitude consensuelle mon opinion...



- ✓ Une réduction du risque de rechute de 40 % ($p = 0,046$), soit un gain de 12% à 5 ans
- ✓ Une réduction du risque de décès de 59% ($p = 0,024$), soit un gain de 12% à 5 ans

→ DISCUTER SYSTEMATIQUEMENT une CT adjuvante (anthra et/ou taxanes) en cas de rechute locale/ régionale en cas de tumeur fortement mitotique et/ou Her-2 +

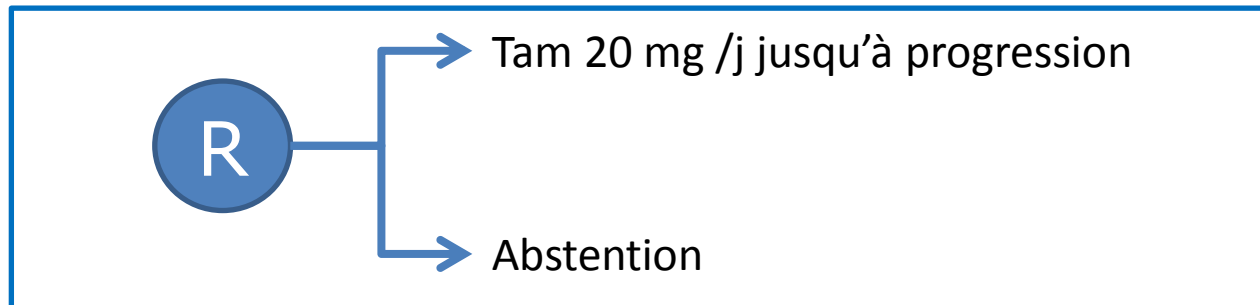
Traitement systémique des rechutes locales...



HT adjuvante : l'étude SAKK 23/82



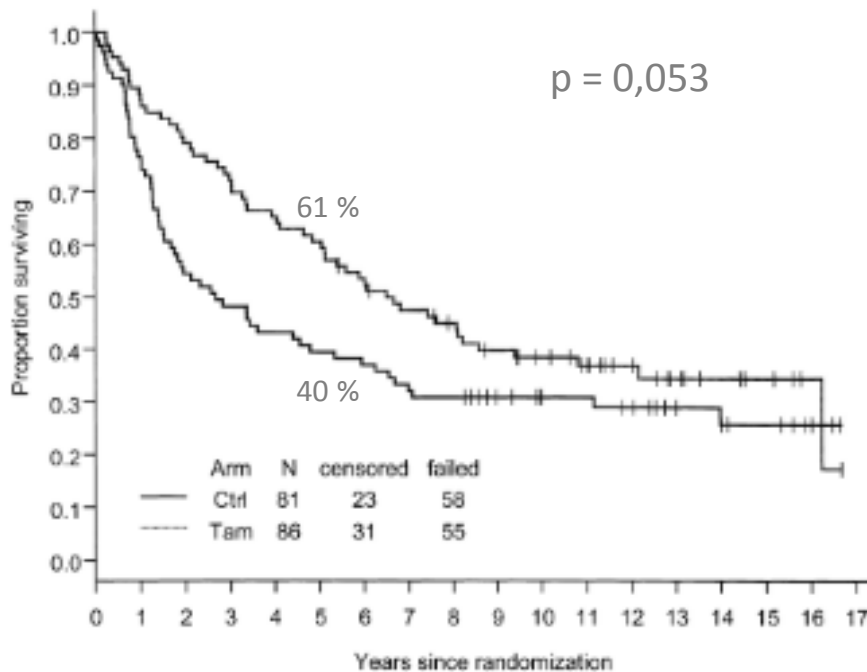
- ✓ Patientes en rechute locale après mastectomie initiale
- ✓ Tumeur RE+ ou, si ? : [≤ 3 nodules, ≤ 3 cm, DFI ≥ 1 an]
- ✓ Rechute locale : rechute pariétale, axillaire, sous ou sus-claviculaire, ou cervicale homolatérale
- ✓ TRT local : Exérèse chirurgicale + RxT 50 Gy



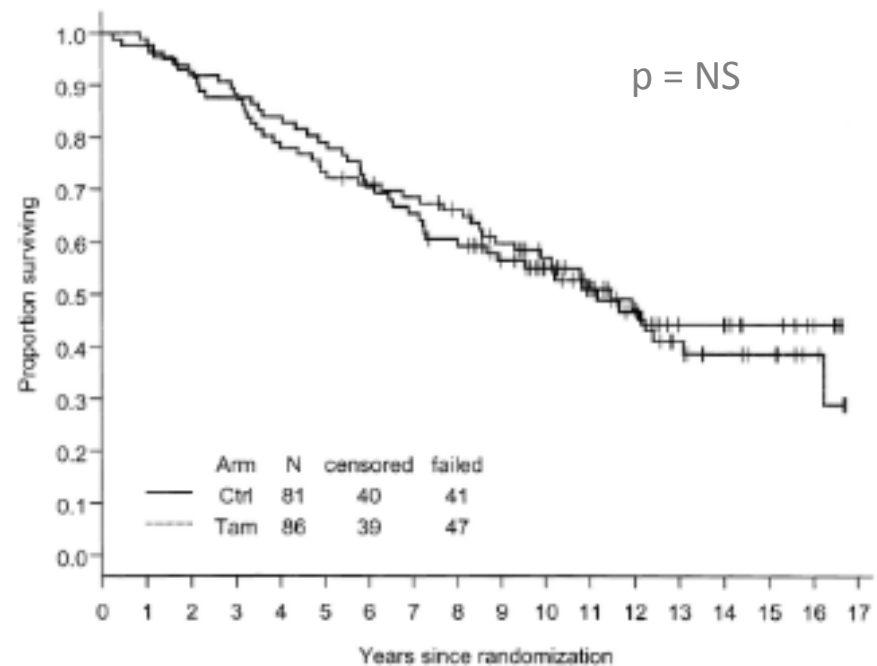
HT adjuvante : l'étude SAKK 23/82



Survie sans rechute



Survie globale



(167 patientes randomisées ; 35 % de RE non précisés, un suivi médian de 11,6 ans)

HT adjuvante : l'étude SAKK 23/82



- ✓ Pas de bénéfice en survie
- ✓ un bénéfice en DFS de significativité 'limite'

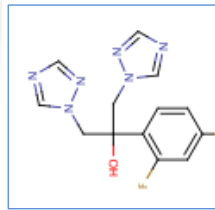
- ✓ Un gain de 20 % en DFS à 5 ans...
- ✓ Un mauvais pronostic
- ✓ Une réduction du risque de rechute de 50 % en adjuvant
- ✓ Peu de résistance croisée
- ✓ Une toxicité modérée

HT adjuvante : pas de guidelines ; une attitude consensuelle mon opinion...

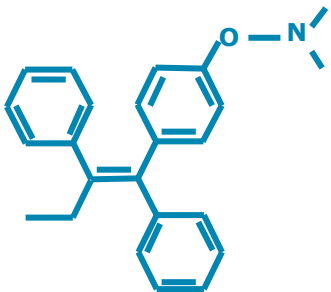
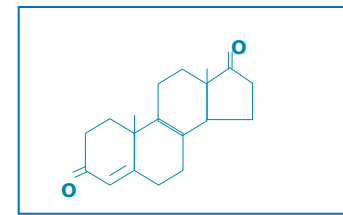


- ✓ Une HT adjuvante systématique en cas de rechute locale
- ✓ D'une durée prolongée
- ✓ D'un type différent du TRT initial (Tam, IANS, IAS)

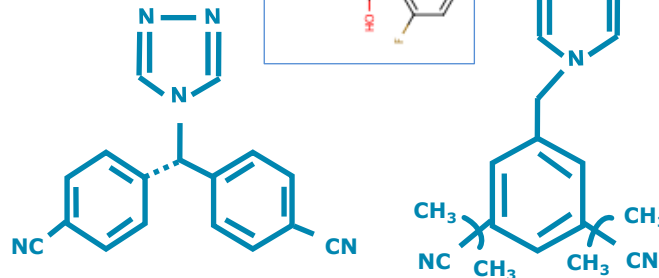
Fluconazole



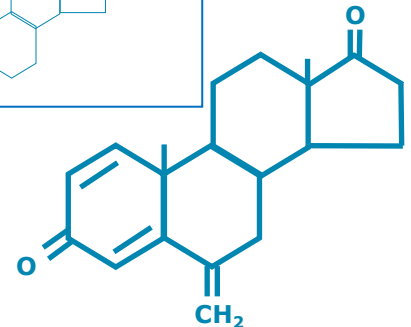
Androstenedione



Tamoxifène



Letrozole, anastrozole



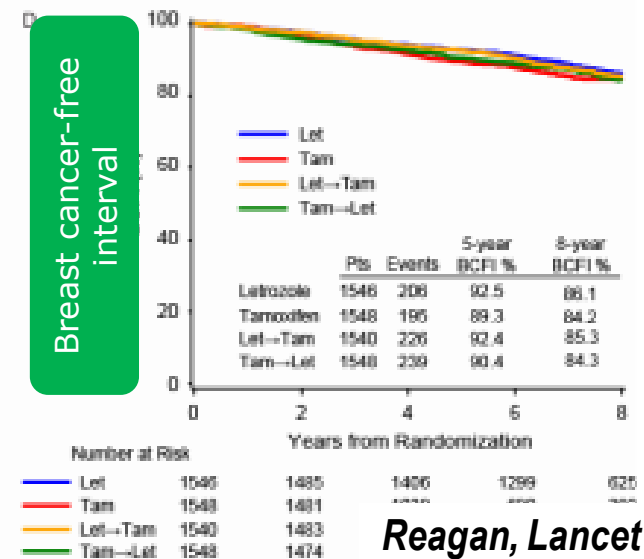
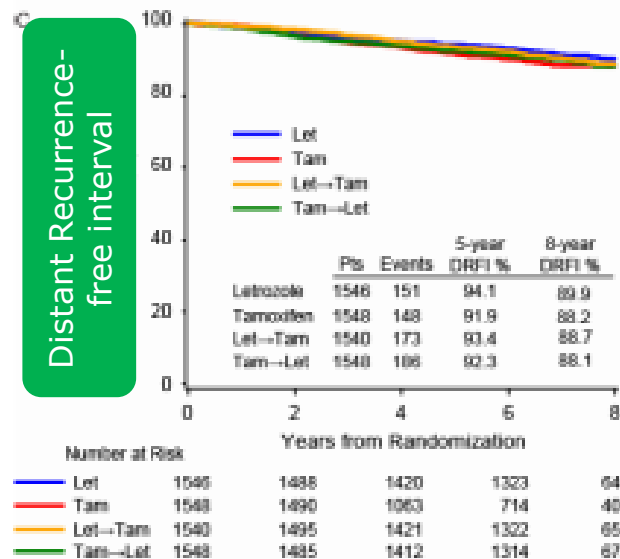
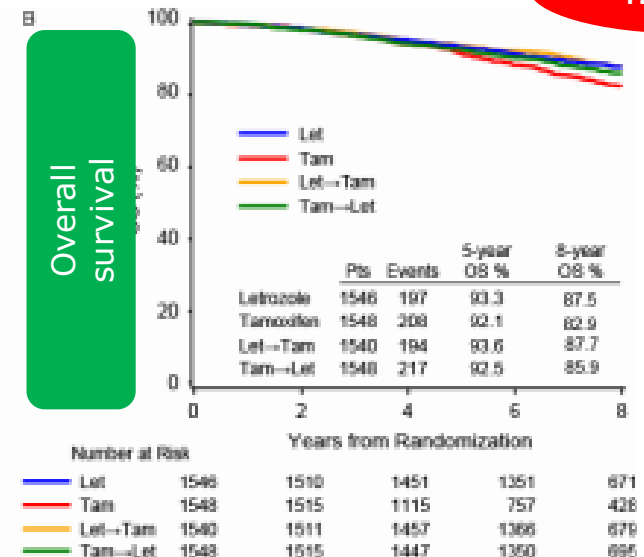
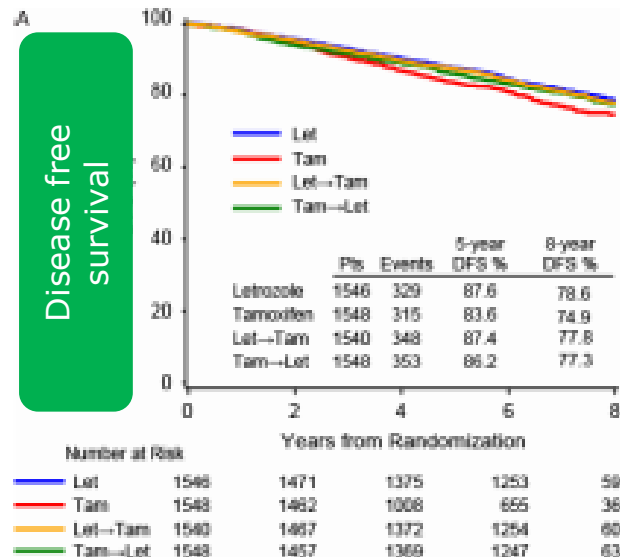
Exemestane

Préférer systématiquement un IA :

.... Un gain limité ... (BIG, actualisation à 8 ans)



42% N+



Reagan, Lancet oncol 2011

QUE CONCLURE ?



✓ Une rechute locale est un évènement rare mais **GRAVE** !

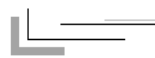
- Rechute intra-mammaire : 35 % de M+ à 5 ans
- Rechute ggl : 70 % de M+ à 5 ans
- Rechute post mastectomie > 50% de M+ à 5 ans

✓ Une efficacité prouvée de la CT adjuvante

- Réduction du risque de rechute de 40 %
- Réduction du risque de décès de 59 %
- A proposer en cas de tumeurs agressives / Her2+

✓ Une efficacité probable de l'HT adjuvante

- Un bénéfice absolu de 20% à 5 ans
- Une durée de TRT non définie
- A proposer en cas de tumeur RH+ pour une durée prolongée.



Récidive locorégionale Traitement et pronostic de la récidive locorégionale du cancer du sein

Locoregional breast cancer recurrence: prognosis and treatment

Mots-clés: Cancer du sein – Récidive locorégionale – Pronostic.
Keywords: Breast cancer – Locoregional recurrence – Prognosis.

M.A. Bollet*, F. Royat*, C. Le Tourneau*, R. Le Scodan*, Y.M. Kirova*,
F. Campana*, R. Dendale*, A. Fourquet*

La récidive locorégionale du cancer du sein est, comme toute récidive, un épisode douloureux dans la vie d'une patiente, qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Cet article aborde dans un premier temps les éléments à prendre en compte dans l'appréciation du pronostic des récurrences locorégionales du cancer du sein, en distinguant selon que le sein a été initialement conservé ou non. Nous discuterons ensuite des possibilités thérapeutiques, locorégionales et systémiques.

Pronostic

La méta-analyse d'Oxford (1) a permis de mesurer l'impact du traitement locorégional du cancer du sein sur la survie, non seulement spécifique, mais aussi globale. La règle "une vie sauvée pour 4 récurrences locorégionales évitées" s'est imposée dans la communauté médicale. Cet adage provient de l'observation que lorsqu'on diminue de 20% le risque de récurrence locorégionale à 5 ans, la survie globale à 15 ans est améliorée en moyenne de 5%. Il traduit le fait que ce bénéfice en survie s'applique quel que soit le type de récurrence évitée: récurrence mammaire après traitement conservateur du sein, récurrence ganglionnaire ou récurrence pariétale après mastectomie. Cette loi probabiliste dérive cependant des situations où le bénéfice en contrôle locorégional est important, supérieur à 10% à 5 ans; sa généralisation aux situations où ce bénéfice est moindre est une extrapolation relevant de la spéculation mais ne peut pas être vérifiée pour l'instant.

*Institut Curie, Paris.



- ✓ Des niveaux de preuve faibles (HT)
- ✓ Très peu de publications (Jaffre, Eugène Marquis, 2009)
- ✓ Peu d'articles de revues ; aucun guideline

Bollet, SFSPM, 2010 ; Aebi, Lancet Oncol 2014 ; Waeber, Ann Oncol 2003



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

37^{ES} JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE **SÉNOLOGIE** ET DE **PATHOLOGIE** MAMMAIRE

**Du 11 au 13
Novembre 2015**

Palais
des congrès,
Bordeaux

ORGANISATEURS

Béatrice Barreau
Marc Debled
Nadine Dohollou
Claude Hocqué

Du bénin au malin, quelle pluridisciplinarité ?

www.senologie.com

Formation médicale continue :
N° 42 67 04367 67

Avec la soutien institutionnel de



INSTITUT
NATIONAL
du CANCER