

**Sion,
Octobre 2019**



LES TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS A L'INSTITUT BERGONIÉ

*CHRISTINE TUNON DE LARA
MARC DEBLED*

Une histoire ancienne...



- ✓ 1975 : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante



Une histoire ancienne...



✓ 1975 : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante

✓ Début des 80 ' :

- Tumeurs localement avancées
- Tumeurs inflammatoires

→ Chimiothérapie
première

→ Mastectomie

Une histoire ancienne...



✓ 1975 : Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante

✓ Début des 80 ' :

- Tumeurs localement avancées
- Tumeurs inflammatoires

→ Chimiothérapie
première

→ Mastectomie



Faire le traitement adjuvant AVANT le traitement local
pour permettre une chirurgie conservatrice



- Le même traitement
- Objectif : traitement conservateur

Une histoire ancienne...

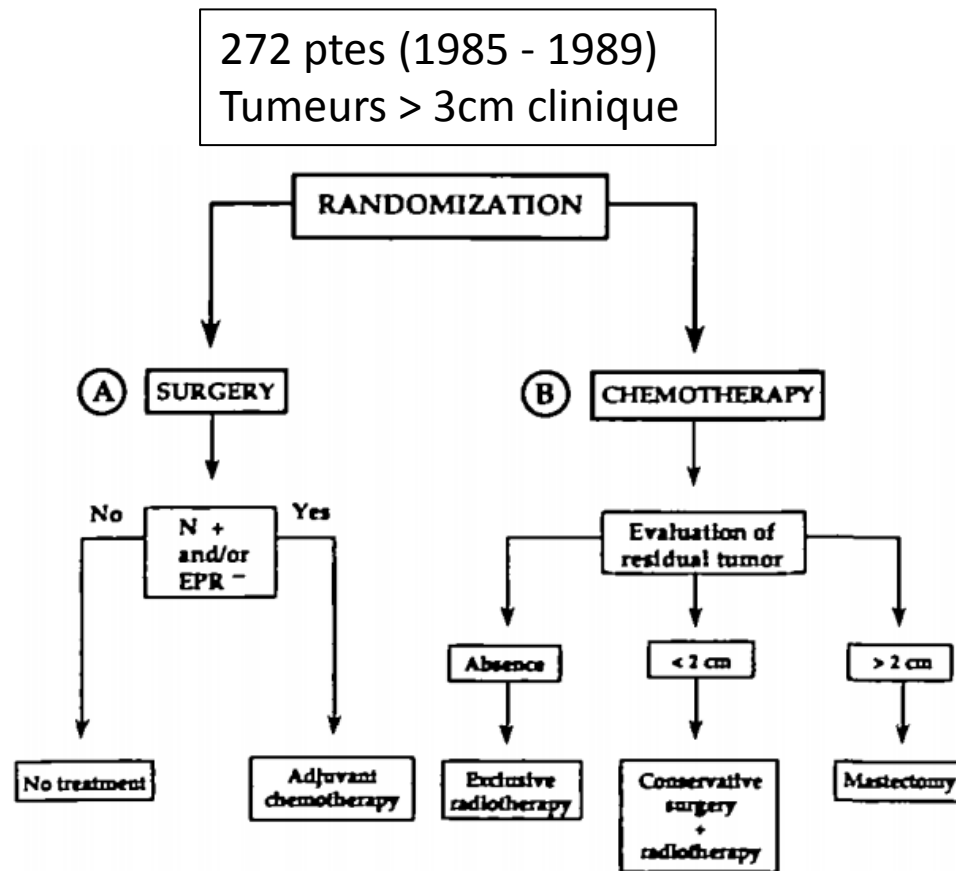


✓ 1985 : Première étude randomisée évaluant la CT néoadjuvante...



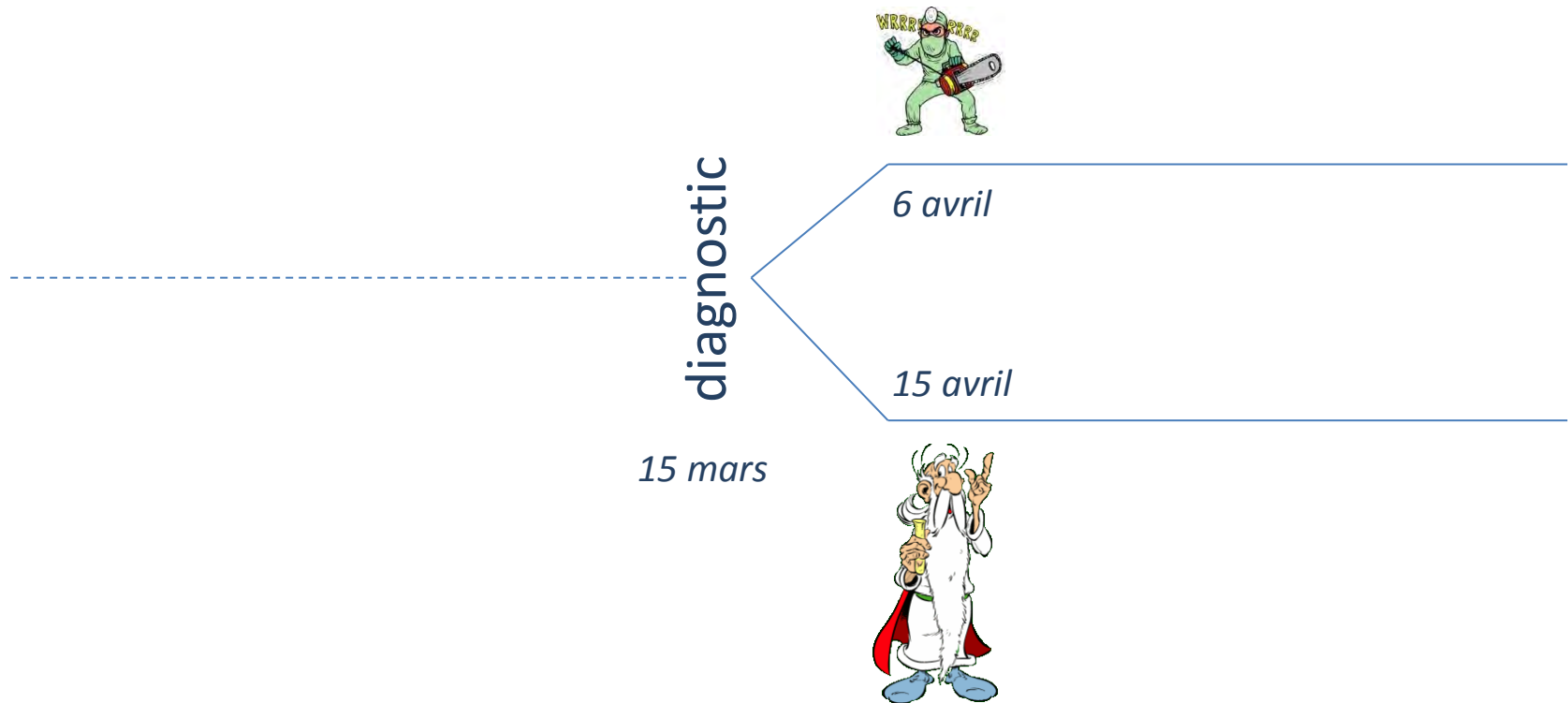
Mauriac, Ann Oncol 1991

Une histoire ancienne...

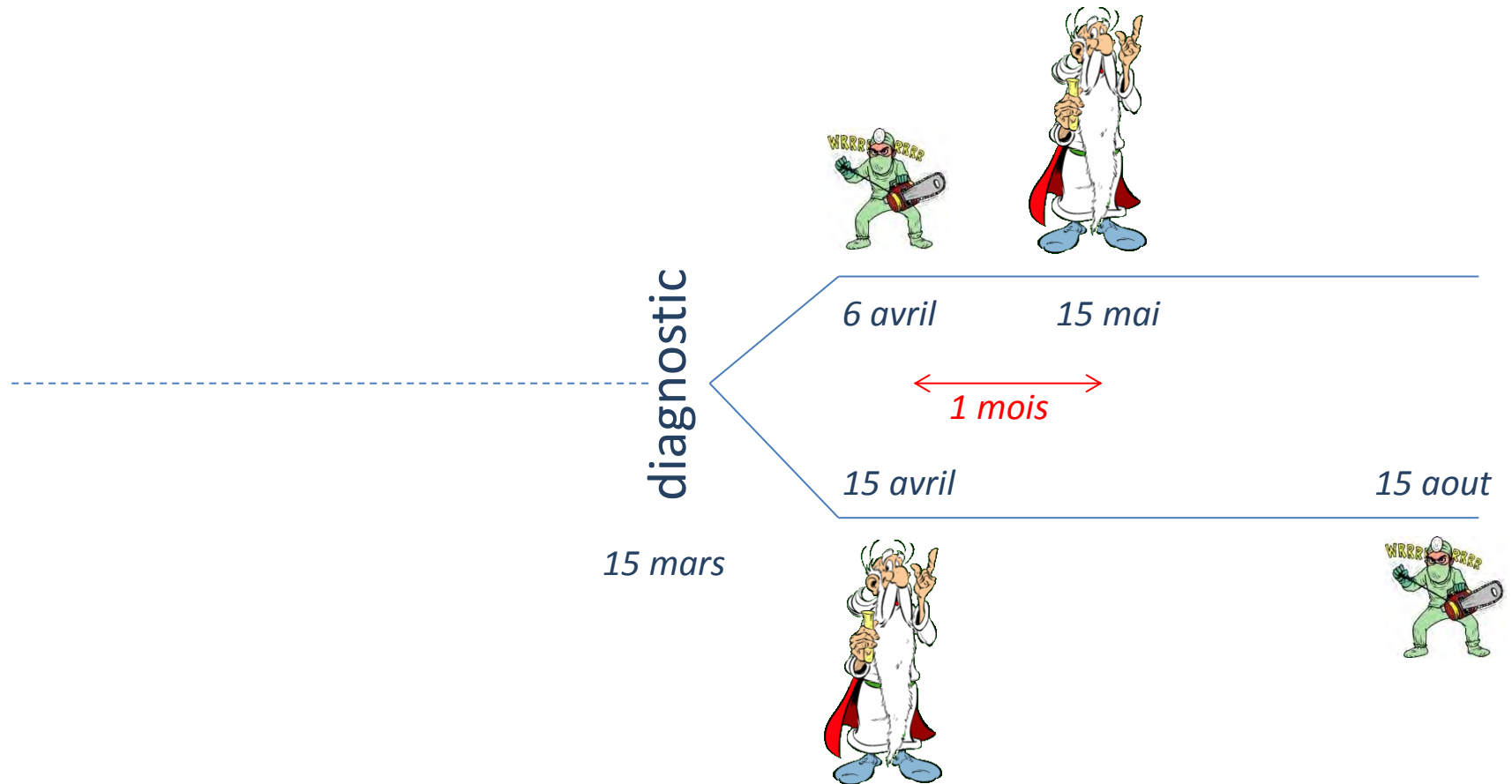


Objectifs principaux : Diminution du taux de mastectomie
Absence d'impact délétère sur la DFS et la survie

Anticiper le traitement systémique ... ?



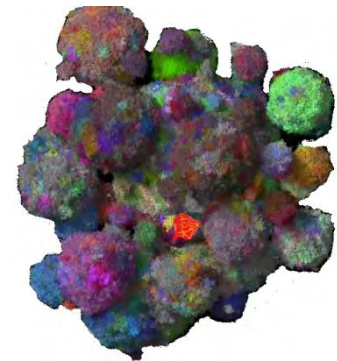
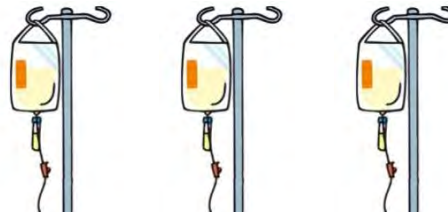
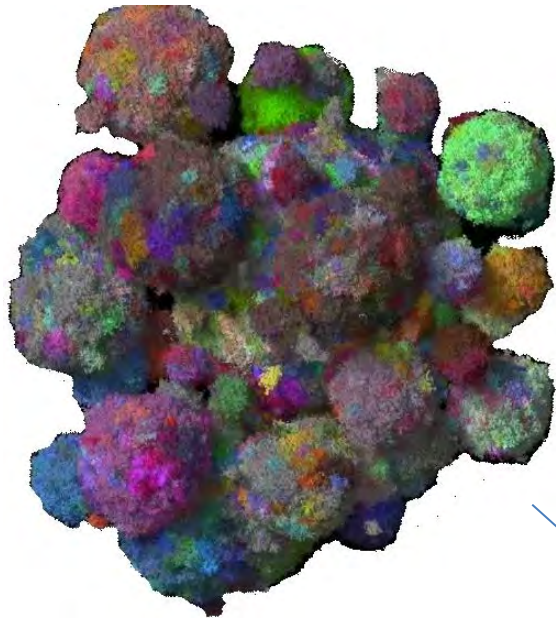
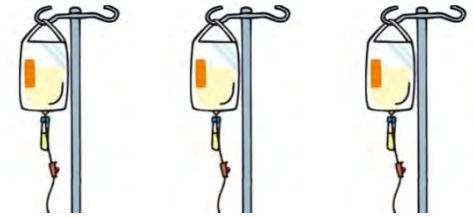
Anticiper le traitement systémique ... ?



☞ Pas de possibilité d'amélioration de la survie ()

Une absence d'effet délétère pour la survie ... ?

Les théories de Goldie et Coldman...



Une histoire ancienne...

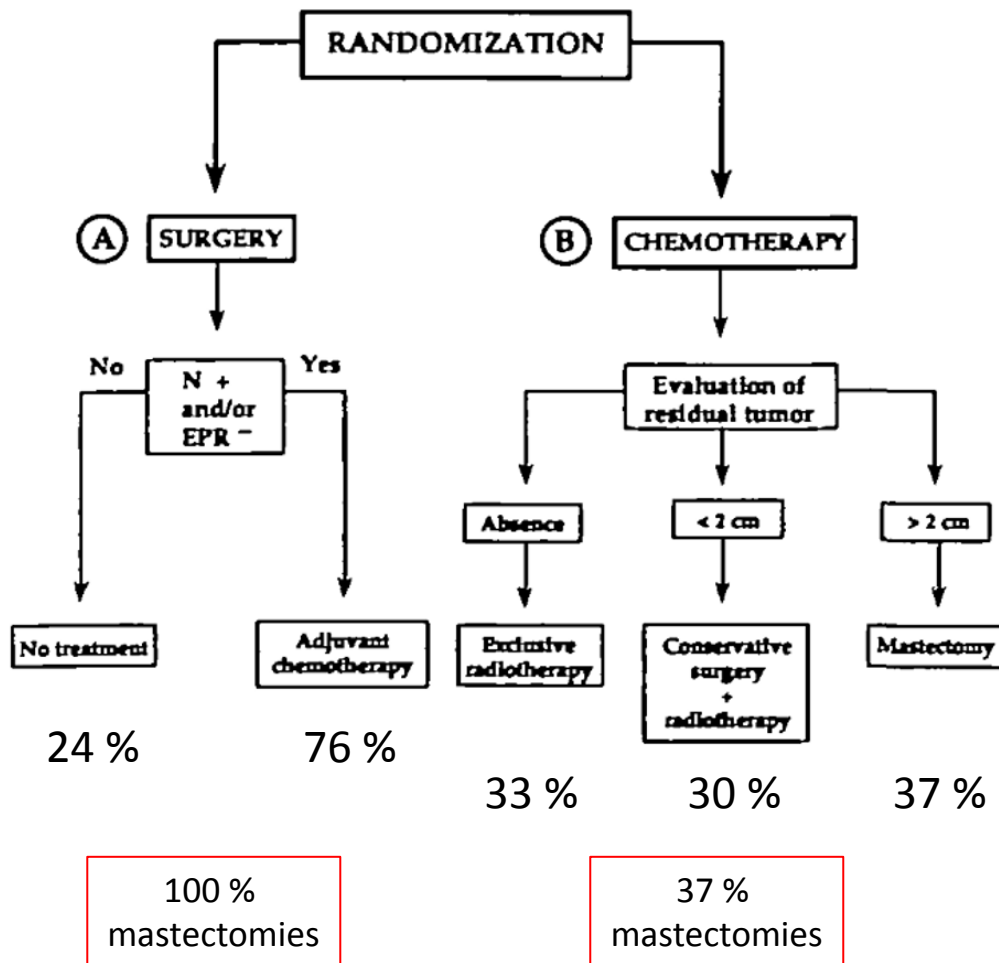
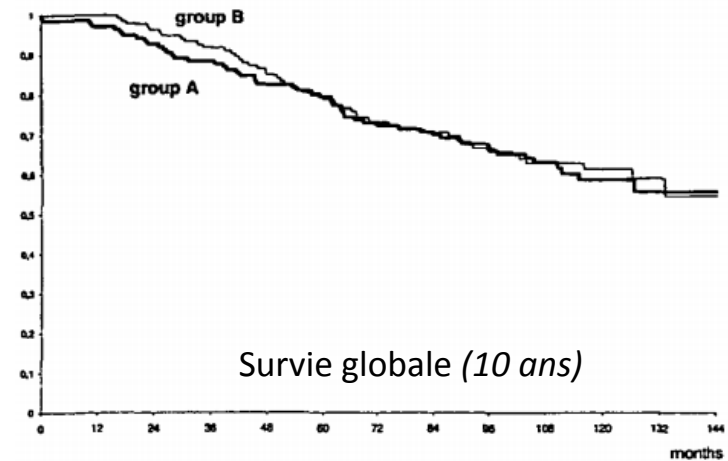
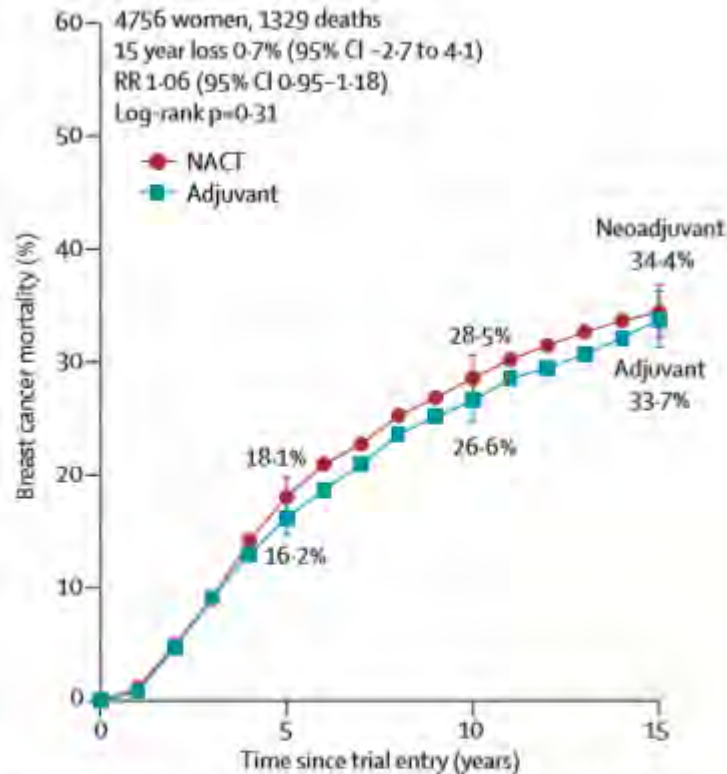


Table 2. Relapses according to local treatment in group B.

	Exclusive irradiation on breast and nodal areas	Tumorectomy + axillary dissection + breast irradiation	Mastectomy + axillary dissection without irradiation
Patients (n)	44	40	49
Relapses (n)	21	17	28
Local	15	9	11
Breast	6	6	-
Breast + axilla	7	-	-
Breast + axilla + metastasis	7	-	-
Breast + metastasis	-	3	-
Nodal	10	-	1
Metastatic	7	11	20



Une absence de bénéfice en survie ...



Breast cancer mortality crude rates (events per woman-years) and log-rank analyses

	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Years ≥15
Neoadjuvant	3.90 (412/10567)	2.82 (191/6785)	1.93 (69/3570)	1.24 (13/1050)
Adjuvant	3.49 (364/10432)	2.81 (190/6771)	2.19 (78/3559)	1.18 (12/1014)
Rate ratio	1.12 (0.97-1.30)	1.03 (0.84-1.27)	0.88 (0.63-1.21)	0.90 (0.41-1.95)
(95% CI) from	20.5/179.6	2.8/91.6	-4.8/36.6	-0.7/6.2
(0-E)/V				

Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

Summary

Background Neoadjuvant chemotherapy (NACT) for early breast cancer can make breast-conserving surgery more feasible and might be more likely to eradicate micrometastatic disease than might the same chemotherapy given after surgery. We investigated the long-term benefits and risks of NACT and the influence of tumour characteristics on outcome with a collaborative meta-analysis of individual patient data from relevant randomised trials.

Methods We obtained information about prerandomisation tumour characteristics, clinical tumour response, surgery, recurrence, and mortality for 4756 women in ten randomised trials in early breast cancer that began before 2005 and compared NACT with the same chemotherapy given postoperatively. Primary outcomes were tumour response, extent of local therapy, local and distant recurrence, breast cancer death, and overall mortality. Analyses by intention-to-treat used standard regression (for response and frequency of breast-conserving therapy) and log-rank methods (for recurrence and mortality).

Findings Patients entered the trials from 1983 to 2002 and median follow-up was 9 years (IQR 5-14), with the last follow-up in 2013. Most chemotherapy was anthracycline based (3838 [81%] of 4756 women). More than two thirds (1349 [69%] of 1947) of women allocated NACT had a complete or partial clinical response. Patients allocated NACT had an increased frequency of breast-conserving therapy (1504 [65%] of 2320 treated with NACT vs 1135 [49%] of 2318 treated with adjuvant chemotherapy). NACT was associated with more frequent local recurrence than was adjuvant chemotherapy: the 15 year local recurrence was 21.4% for NACT versus 15.9% for adjuvant chemotherapy (5.5% increase [95% CI 2.4-8.6]; rate ratio 1.37 [95% CI 1.17-1.61]; p=0.0001). No significant difference between NACT and adjuvant chemotherapy was noted for distant recurrence (15 year risk 38.2% for NACT vs 38.0% for adjuvant chemotherapy; rate ratio 1.02 [95% CI 0.92-1.14]; p=0.66), breast cancer mortality (34.4% vs 33.7%; 1.06 [0.95-1.18]; p=0.31), or death from any cause (40.9% vs 41.2%; 1.04 [0.94-1.15]; p=0.45).

Interpretation Tumours downsized by NACT might have higher local recurrence after breast-conserving therapy than might tumours of the same dimensions in women who have not received NACT. Strategies to mitigate the increased local recurrence after breast-conserving therapy in tumours downsized by NACT should be considered—eg, careful tumour localisation, detailed pathological assessment, and appropriate radiotherapy.

Funding Cancer Research UK, British Heart Foundation, UK Medical Research Council, and UK Department of Health.

Copyright © The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license.

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (NACT)—ie, chemotherapy begun before breast cancer surgery—was introduced in the 1970s,¹ aiming to downstage locally advanced (inoperable) disease and make it operable. NACT was subsequently extended to operable (early) breast cancer, mainly to allow breast-conserving surgery, and is now widely used, particularly for large tumours.²⁻⁴ Furthermore, NACT might be somewhat more likely to eradicate micrometastatic disease than might chemotherapy delayed until after surgery.

NACT might mitigate the hypothesised stimulatory effect of surgery on occult disease⁵ and reduce tumour cell shedding during surgery. NACT might also provide useful in-vivo information about the chemosensitivity of

the local (and, by implication, disseminated) tumour to different chemotherapy regimens, helping to guide subsequent drug selection.^{6,7} Conversely, by delaying surgery, NACT might increase the risk of metastatic spread, particularly for chemoresistant tumours.

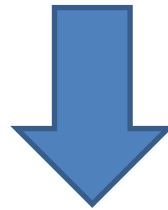
Several randomised trials⁸⁻¹⁶ have compared NACT with the same chemotherapy given postoperatively. Interpretation of these trials is complicated, however, as the frequency of breast-conserving surgery often differed between groups because of tumour shrinkage after NACT. In certain trials,⁸⁻¹⁶ some good responders to NACT did not receive surgery, and high frequencies of local recurrence with NACT in these trials have been attributed to omission of definitive local therapy. Any useful in-vivo information about the chemosensitivity of

EBCTCG, Lancet Oncol 2018

Aujourd'hui...



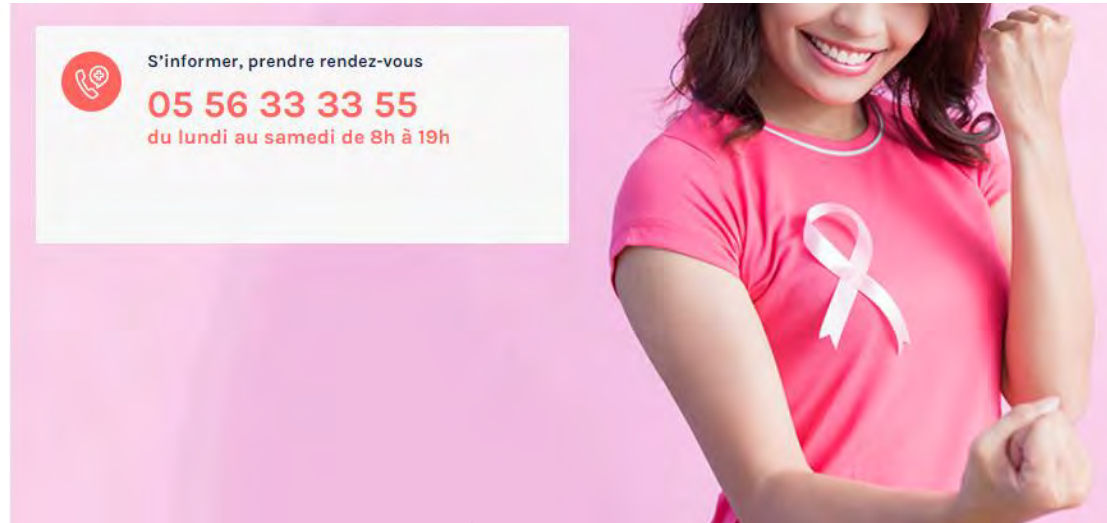
570 consultations annuelles en 'comité sein'



140 patientes traitées en néoadjuvant* / an

* Dossiers 'exploitables' : ≤ 75 ans, 1^{er} évènement, pas d'ATCD de RxT, unilatéral, non multifocal, non métastatique d'emblée.

La prise en charge à Bergonié...



Radiologue

Chirurgien

Comité Sein

- ✓ C Tumeurs ≥ 30 mm
- ✓ Tumeurs T4
- ✓ Atteinte ggl massive
- ✓ Rechute locale après mast.
- ✓ Ptes M+ d'emblée
- ✓ Ptes fragiles (âgées...)
- ✓ Dg difficiles...

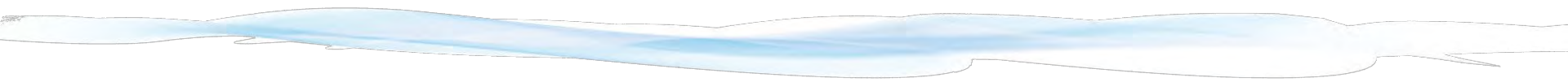


- Une préparation préalable du dossier
- Un lieu approprié (table ovale, par ex. !)
- La patiente a été prévenue (consultation avec plusieurs médecins), et est accompagnée
- Un jeu de rôle :
 - Une ambiance positive et détendue
 - UN interlocuteur principal / 3 temps de l'entretien
 - Beaucoup d'écoute
 - Un temps de concertation en l'absence de la patiente
- Un temps de réflexion médicale à l'écart.

Les moyens...



- **Un temps de consultation dédié**
- **Plusieurs médecins** (chirurgien, onco, RxT, parfois radiologue)
- **Local adapté (2 pièces contiguës)**
- **Temps de secrétariat d'anticipation**
(dossier médical-radiologique- anatomopathologique, vérification de l'indication)
- **.... Une valorisation financière... sous conditions !**



Pour l'équipe médicale...



- **Gestion coordonnée de dossiers difficile**
- **Prise d'une décision sans doute pondérée**
- **Un gain de temps**
- **Renforce l'appartenance à une équipe**
- **Homogénéisation de la relation médecin-patient**
- **Formation médicale continue**
- **Inclusion dans les études...**
- **Une réflexion multidisciplinaire concrète +++**

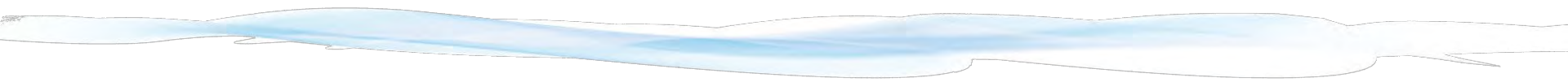
Du point de vue de la patiente...



- **Réassurance +++ (multidisciplinarité)**
- **Cohérence du message**
- **Gain de temps**

Mais ...

- **Brutalité ? : non !**
- **Que devient la relation singulière médecin-patient ? Préservée !**



Aujourd'hui...



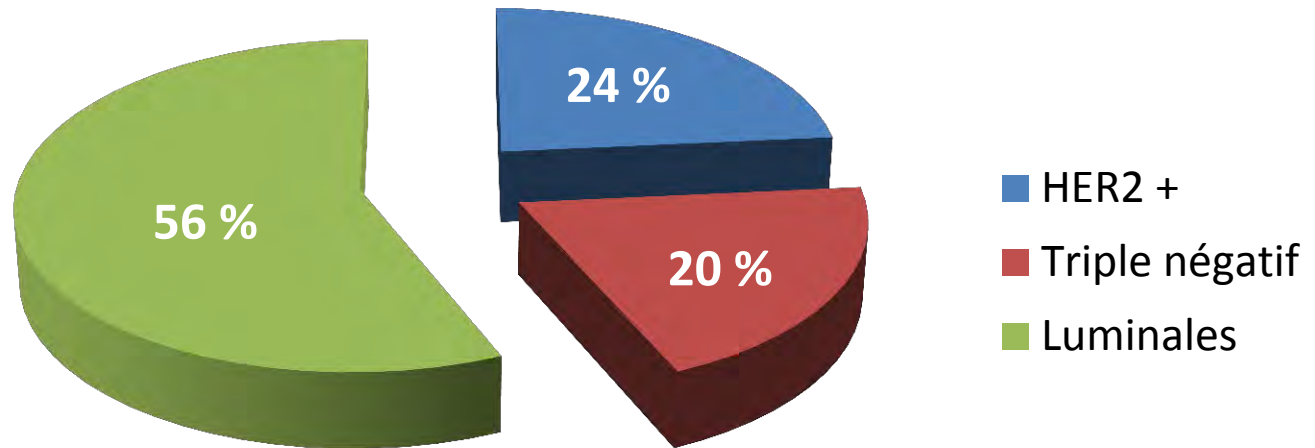
570 consultations annuelles en 'comité sein'



170 patientes traitées en néoadjuvant* / an

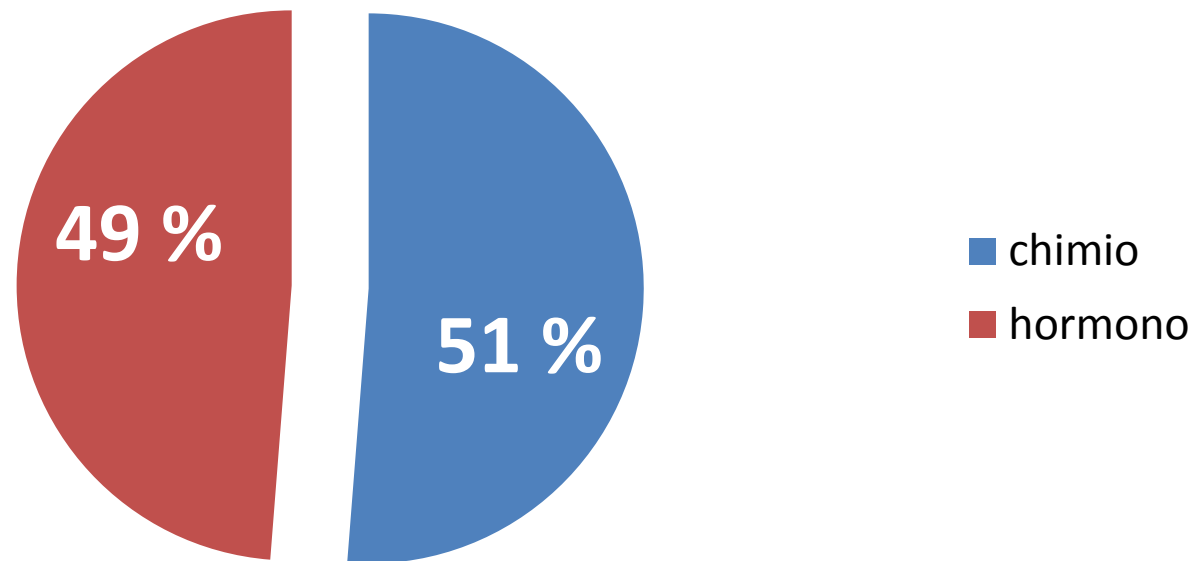
* Dossiers 'exploitables' : ≤ 75 ans, 1^{er} évènement, pas d'ATCD de RxT, unilatéral, non multifocal, non métastatique d'emblée,

Traitements néoadjuvants...



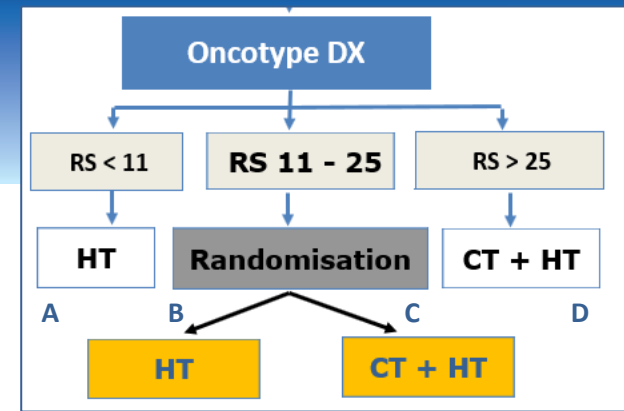
Tumeurs lumineales : CT ou HT néoadjuvante ?

I Bergonié (2008 – 2016) ; ptes ≤ 75 ans

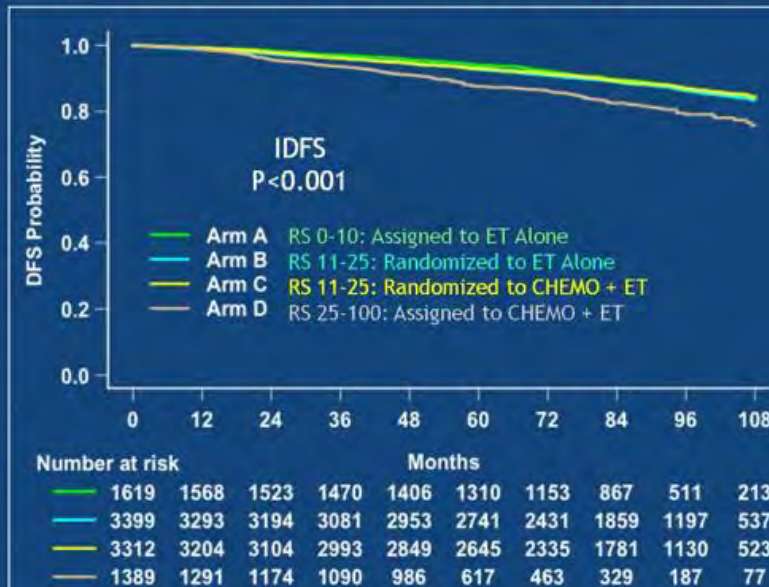


Une CT néoadjuvante ... si celle-ci aurait été faite en adjuvant ... !

L'étude TaylorX



TAILORx Results - ITT Population: All Arms (A,B,C & D)



9-Year Event Rates

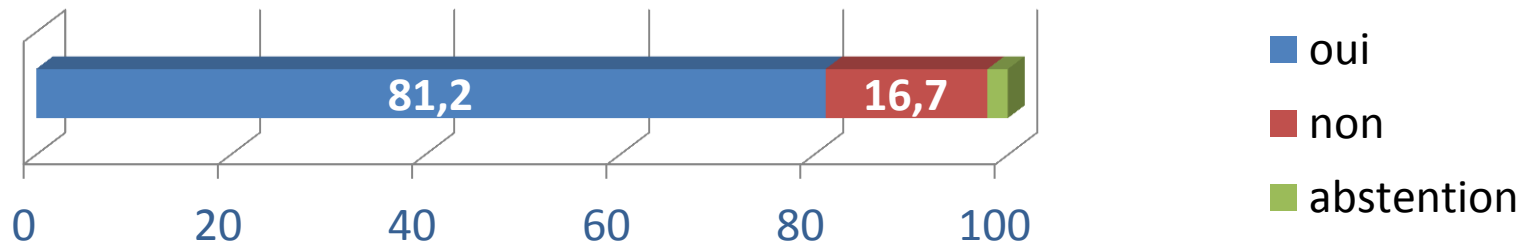
- RS 0-10 (Arm A)**
 - 3% distant recurrence with ET alone
- RS 11-25 (Arms B & C)**
 - 5% distant recurrence rate overall
 - ≤ 1% difference for all endpoints
 - IDFS (83.3 vs. 84.3%)
 - DRFI (94.5 vs. 95.0%)
 - RFI (92.2 vs. 92.9%)
 - OS (93.9 vs. 93.8%)
- RS 26-100 (Arm D)**
 - 13% distant recurrence despite chemo + ET

Les tumeurs ayant un score moléculaire < 26 ne sont pas sensibles à la chimiothérapie
85 % des cancers de l'étude (inclusion : tumeurs N- RH+ ou 5-10 mm ET G2-3 ou LVI+)

Quelle place pour l'HT néoadjuvante en 2019 ?



👉 When considering neoadjuvant therapy **in postmenopausal women**, a luminal-A subtype based on IHC (or equivalent based on genomic testing) suggests neoadjuvant endocrine therapy should be preferred instead of neoadjuvant chemotherapy



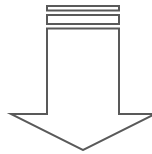
Saint-Gall, 2019

Tumeurs lumineales

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?



Tumeur > 30 mm
< 75 ans



Biopsie initiale

Index mitotique, RE, RP, Her2

Récepteurs + (oestrogènes)
• Index mitotique bas

CHIMIOThERAPIE

(standard)

HORMONOTHERAPIE

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?

La fiabilité des biopsies



Paramètre	Fréquence des discordances biopsie / tumeur
Grade	30 % <i>surtout pour les tumeurs de bas grade</i>
Activité mitotique	30 % <i>Une sous-évaluation fréquente</i>
Récepteurs oestrogènes	5 %
Récepteurs Progestérone	10 %
Her2 / neu	7 – 8 % (IHC), 4 % (FISH)

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?

La fiabilité des biopsies



Paramètre

Fréquence des discordances
biopsie / tumeur

Grade

30 %

surtout pour les tumeurs de bas grade

Activité mitotique

30 %

Une sous-évaluation fréquente

Récepteurs oestrogènes

5 %

Récepteurs Progestérone

10 %

Her2 / neu

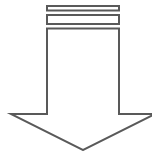
7 – 8 % (IHC), 4 % (FISH)

Tumeurs lumineales

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?



**Tumeur > 30 mm
< 75 ans**



**Anamnèse ++
Clinique
Biopsie initiale**
Index mitotique, RE, RP, Her2, Ki67
TEP ?

Absence d'évolutivité rapide
Absence d'atteinte ggl
Récepteurs + (oestrogènes)
Her2 négatif
• Index mitotique bas, Ki 67 < 20 %

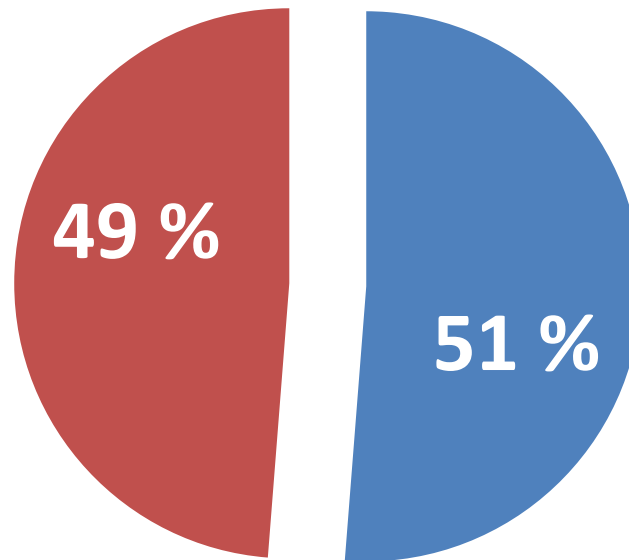
CHIMIOThERAPIE

(standard)

HORMONOTHERAPIE

Tumeurs lumineales : CT ou HT ?

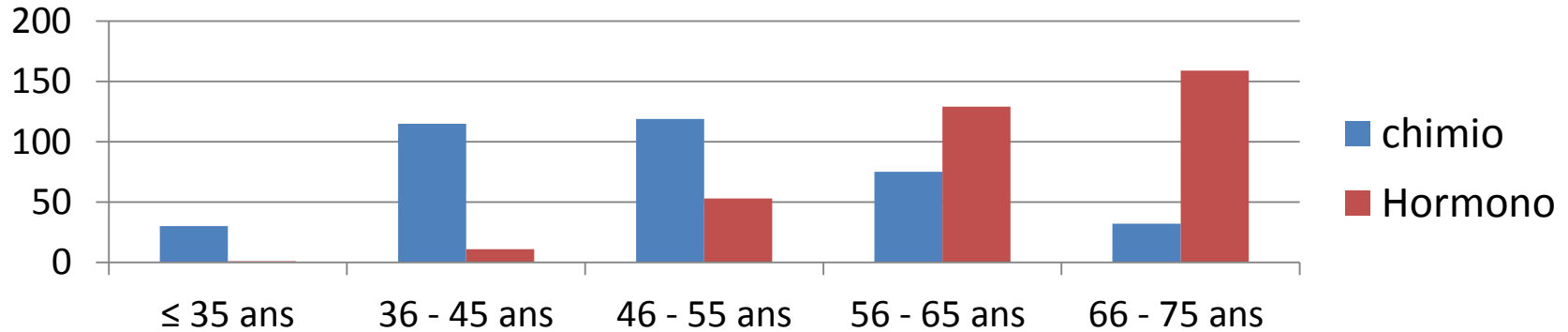
I Bergonié (2008 – 2016) ; ptes ≤ 75 ans



■ chimio
■ hormono

Tumeurs lumineales

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?



% HT	3 %	9 %	30 %	63 %	83 %
------	-----	-----	------	------	------

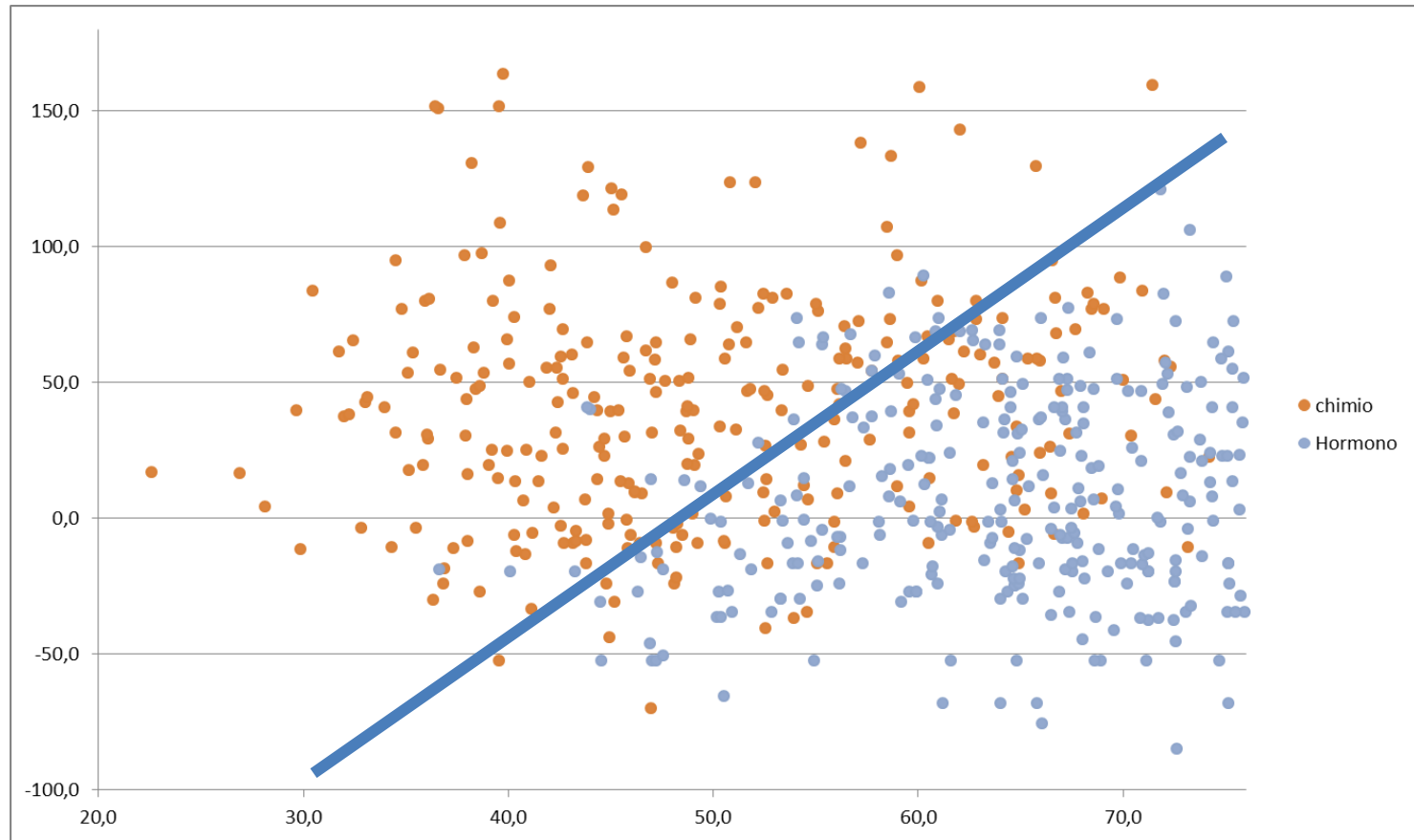
	Hormonothérapie	Chimiothérapie
Age médian	65 ans	49 ans
Canalaire / lobulaire	72 % / 28 %	92 % / 8 %
inflammatoire	1 %	8 %
T2 / T3	62 % / 18 %	59 % / 22 %
G1 / G2 / G3	17 % / 76 % / 7 %	2 % / 61 % / 37 %
Mitoses 1 / 2 / 3	80 % / 20 % / 0	38 % / 43 % / 18 %
RE ≥ 50 %	98 %	90 %
RP positif	77 %	77 %

Tumeurs lumineales : CT ou HT ?

I Bergonié (2008 – 2016) ; ptes ≤ 75 ans



IHC3 (Ki 67 \uparrow , RE \downarrow , RP \downarrow)



Age

Effet de la chimiothérapie néoadjuvante

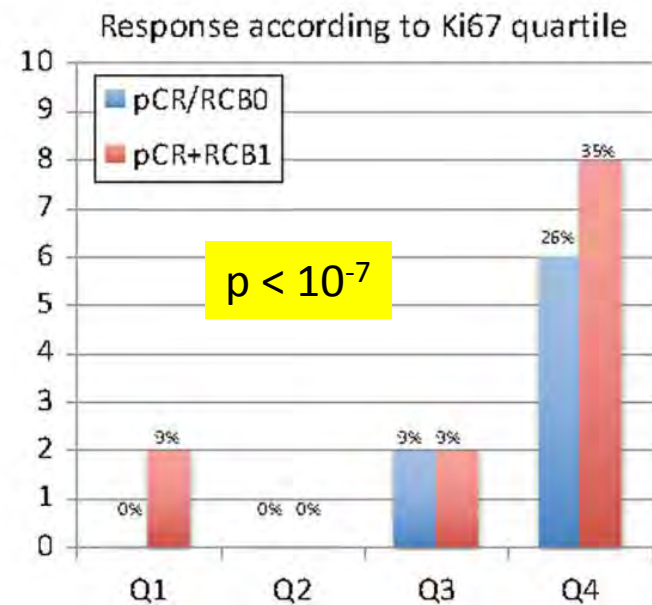
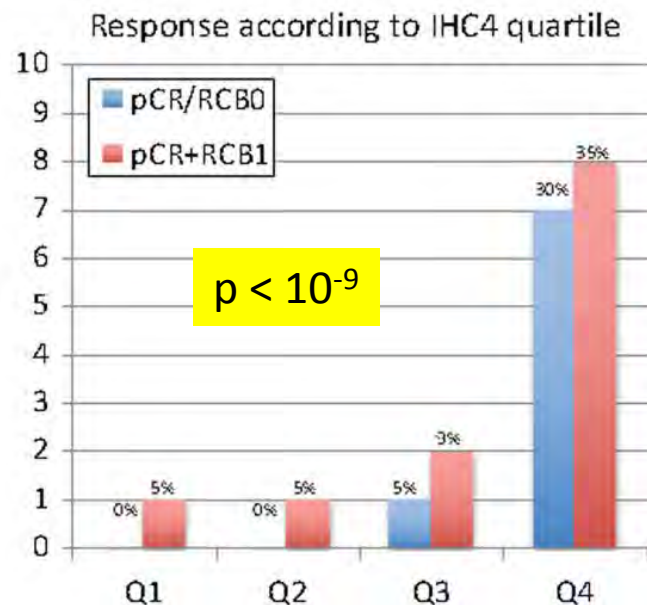
Un taux de pCR fortement corrélé à la prolifération et IHC4 !



Un score établi à partir d'une analyse multivariée pour le risque métastatique dans l'étude ATAC (suivi médian : 100 mois)

$$\text{IHC4} = 94.7 \times \{-0.100 \text{ER}_{10}^* - 0.079 \text{PgR}_{10}^* + 0.586 \text{HER2}^{\text{H}} + 0.240 \ln(1 + 10 \times \text{Ki67}^*)\}$$

89 ptes RH+ Her2- traitées par CTNA (taux de pCR : 9%)



* Valeur en H-score divisé par 30 ; ^H1 si positif, 0 si négatif ; * % de cellules positives

Tumeurs lumineales

Chimiothérapie ou hormonothérapie ?

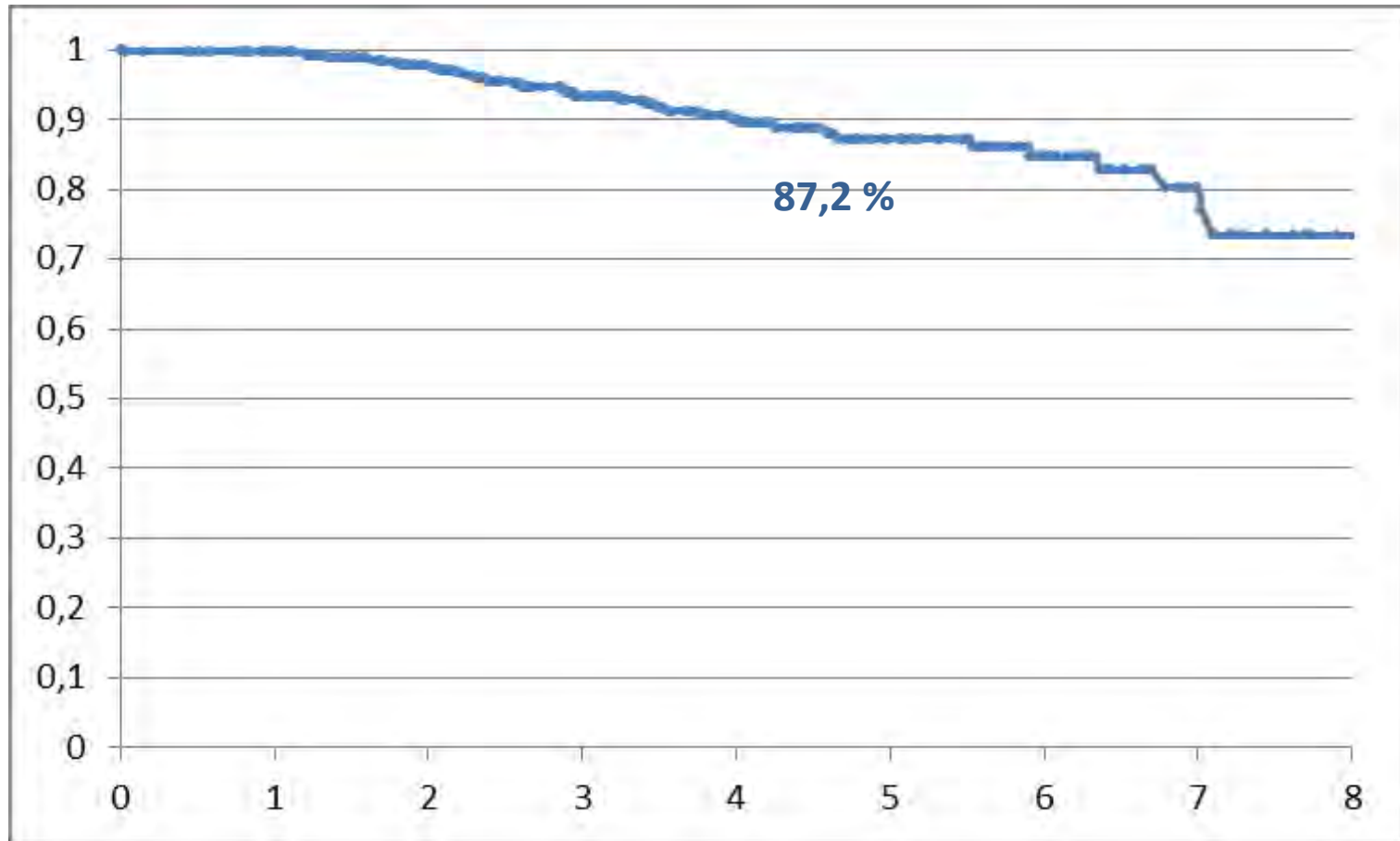


	Hormonothérapie N = 353	Chimiothérapie N = 371
Chir conservatrice	66 %	64 %
Mastectomie	27 %	34 %
Pas de chirurgie	6 %	2 %

Tumeurs lumineales traitées par HT néoadjuvante 2008 – 2016 , âge ≤ 75 ans (n = 352)



Survie sans M+

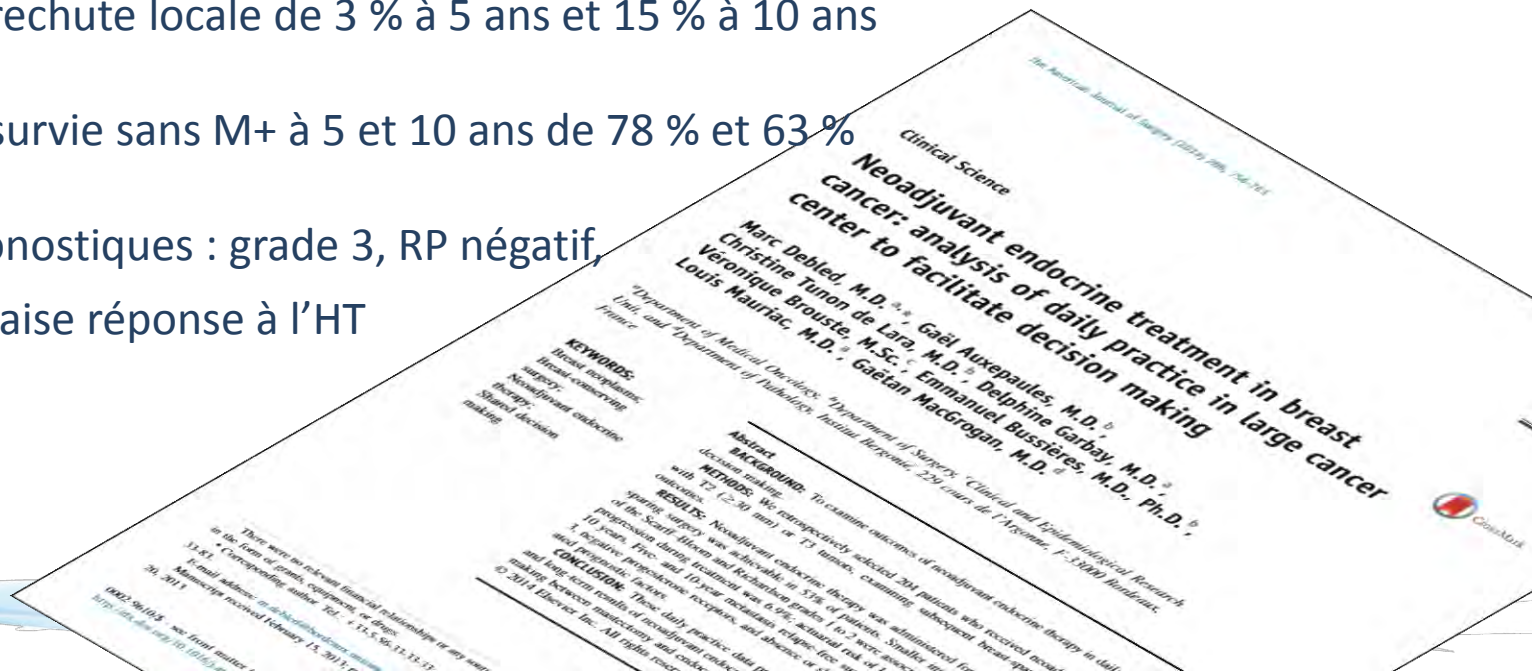


L'hormonothérapie néo-adjuvante



☞ 204 ptes \leq 80 ans traitées pour une tumeur T2-T3 entre 1984 et 2003

- ✓ Une durée médiane de TRT de 7,3 mois
- ✓ Une chirurgie conservatrice dans 53 % des cas
- ✓ Un taux de progression en cours de TRT de 7 %
- ✓ Un taux de rechute locale de 3 % à 5 ans et 15 % à 10 ans
- ✓ Un taux de survie sans M+ à 5 et 10 ans de 78 % et 63 %
- ✓ Facteurs pronostiques : grade 3, RP négatif, mauvaise réponse à l'HT



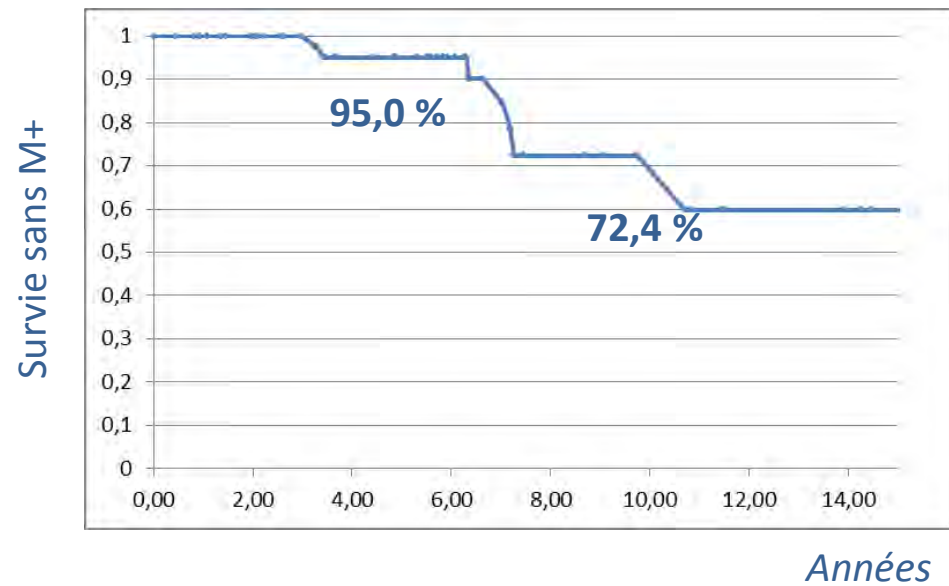
Hormonothérapie néo-adjuvante

Ptes non ménopausées (n = 59 ; 2000 - 2014)



- ✓ Patiente de 45 ans, consultant pour une tumeur de 45 mm ayant fait l'objet d'un bilan rassurant il y a 11 mois.
- ✓ Biopsie : CCI de grade 1 (1-2-1) RE 100 % , RP 50 % , Her-2 négatif, KI-67 : 8 %

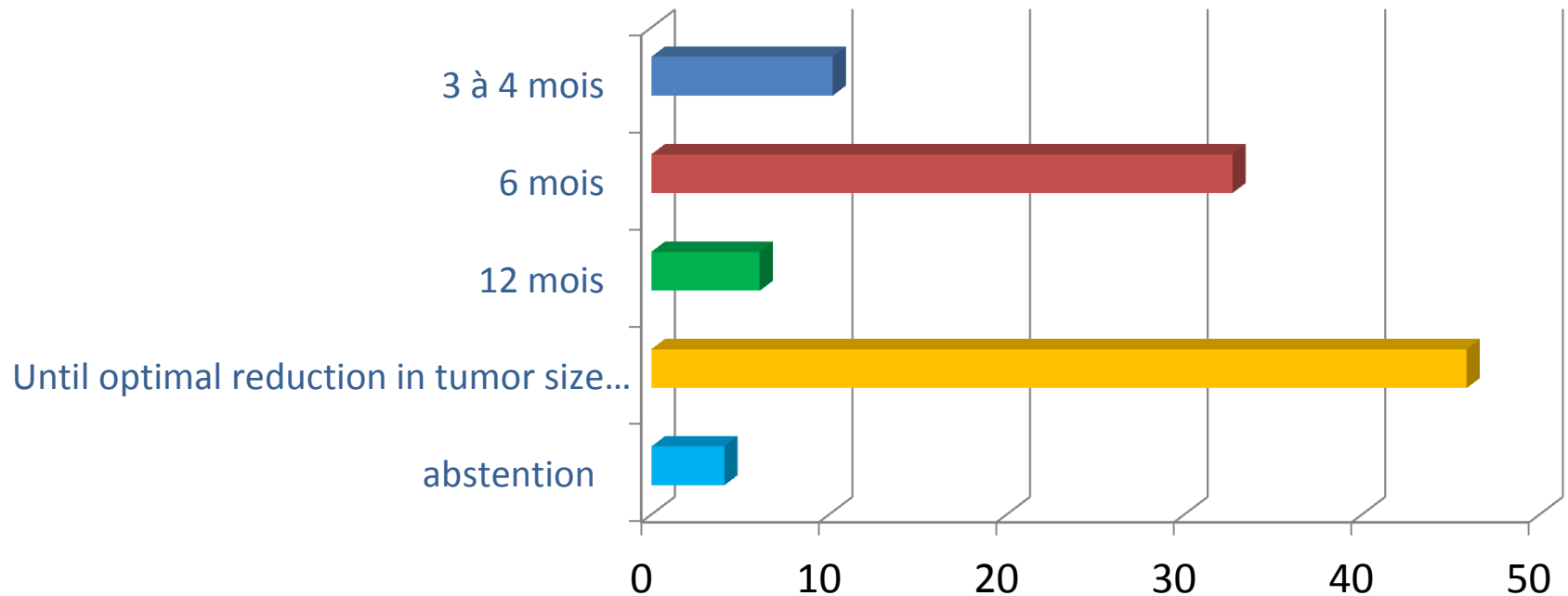
Chir conservatrice :
53 % (66 % sous IA + Ag LHRH)



Des recommandations internationales...



☞ The appropriate duration of neoadjuvant endocrine treatment is :



Saint-Gall, 2019

En en pratique ...



- ✓ L'hormonothérapie de préférence est un inhibiteur de l'aromatase (+ 10 % de conservation mammaire / Tamoxifène) ; Pte non MP : IA + agoniste de la LH-RH
 - ✓ Des consultations de suivi tous les deux mois avec simple examen clinique
 - ✓ A deux mois: poursuivre le TRT si stable ou réponse (les progressions à deux mois sont exceptionnelles)
 - ✓ Revoir la patiente en comité Sein en cas de très bonne réponse ou lorsque survient la stabilisation (6 mois le plus souvent).
 - ✓ Une évaluation de fin de TRT par échographie et mammographie.
 - ✓ Les mêmes règles de chirurgie que pour la CTNA ...
 - ✓ La place du GS reste mal précisée.
- ✓ Les résultats de l'étude TaylorX montrent aujourd'hui clairement que l'HT néoadjuvante ne doit pas être restreintes aux personnes les plus âgées !!!

Préférer une HTNA ... !



Ma conclusion ...



Le comité
multidisciplinaire ... !

Merci pour votre attention

