

Chimiothérapie première des cancers du sein et expérience de l'hôpital Saint Louis

M. Espié, J Lehman Che, A de
Roquancourt, C. Cuvier, E. Bourstyn, L.
Cahen-Doidy, C. de Bazelaire, M. Maylin, M.
Marty, H de Thé et S. Giacchetti

Buts

- Les espoirs:
 - Améliorer la survie des patientes en éradiquant le plus précocement les cellules tumorales circulantes
 - Empêcher l'émergence de clones cellulaires chimio-résistants
 - Empêcher l'action de facteurs de croissance et de réparation favorisée par la chirurgie
 - Permettre davantage de conservation mammaire

Historique

- Métaanalyse reprenant les essais avant l'utilisation des taxanes:
 - Pas de bénéfice en survie sans progression ni en survie globale
 - La chimiothérapie néoadjuvante est associée à un risque accru de rechute locale surtout si le traitement local a été effectué par radiothérapie exclusive
 - Hétérogénéité des taux de réponses cliniques complètes (7-65 %) et des taux de réponses histologiques complètes (4-29%)

Historique: ajout des taxanes

- Deux essais randomisés du NSABP
 - B 18:
 - Chirurgie puis 4 AC + Tamoxifène
 - 4 AC + Tamoxifène puis chirurgie
 - B 27:
 - 4 AC + Tamoxifène puis chirurgie
 - 4 AC + 4 Docetaxel + Tamoxifène puis chirurgie
 - 4 AC + Tamoxifène puis chirurgie puis 4 Docetaxel

Résultats du protocole B 18

- Survie sans rechute : identique (mais 1,8 rechutes locales/an/100 patientes versus 1,3)
- Survie globale : identique
- 67 % de traitements conservateurs en cas de chimiothérapie pré-opératoire versus 60 %
- TR = 79 % dont 36 % de réponse clinique complète mais 9 % de réponse complète histologique + 4% d'in situ sans tumeur infiltrante résiduelle

NSABP: % de tumorectomies effectuées en fonction du traitement

	chim post op	chim pré op
tous patients	60 %	67 %
≤ 2 cm	79 %	81 %
2,1- 5 cm	63 %	71 %
$\geq 5,1$ cm	8 %	22 %

Fisher J Clin Oncol 1997, 15: 2483-93

NSABP corrélation N clinique , N post chimio ou post opératoire

- 48 % des patientes N - cliniquement sont N+ histologiquement
- 26 % des patientes N- avec une tumeur < 2 cm sont N + post chimio
- 14 % des patientes N + cliniquement sont N- histologiquement

Fisher J Clin Oncol 1997; 15: 2483-93

NSABP B18, conclusions :

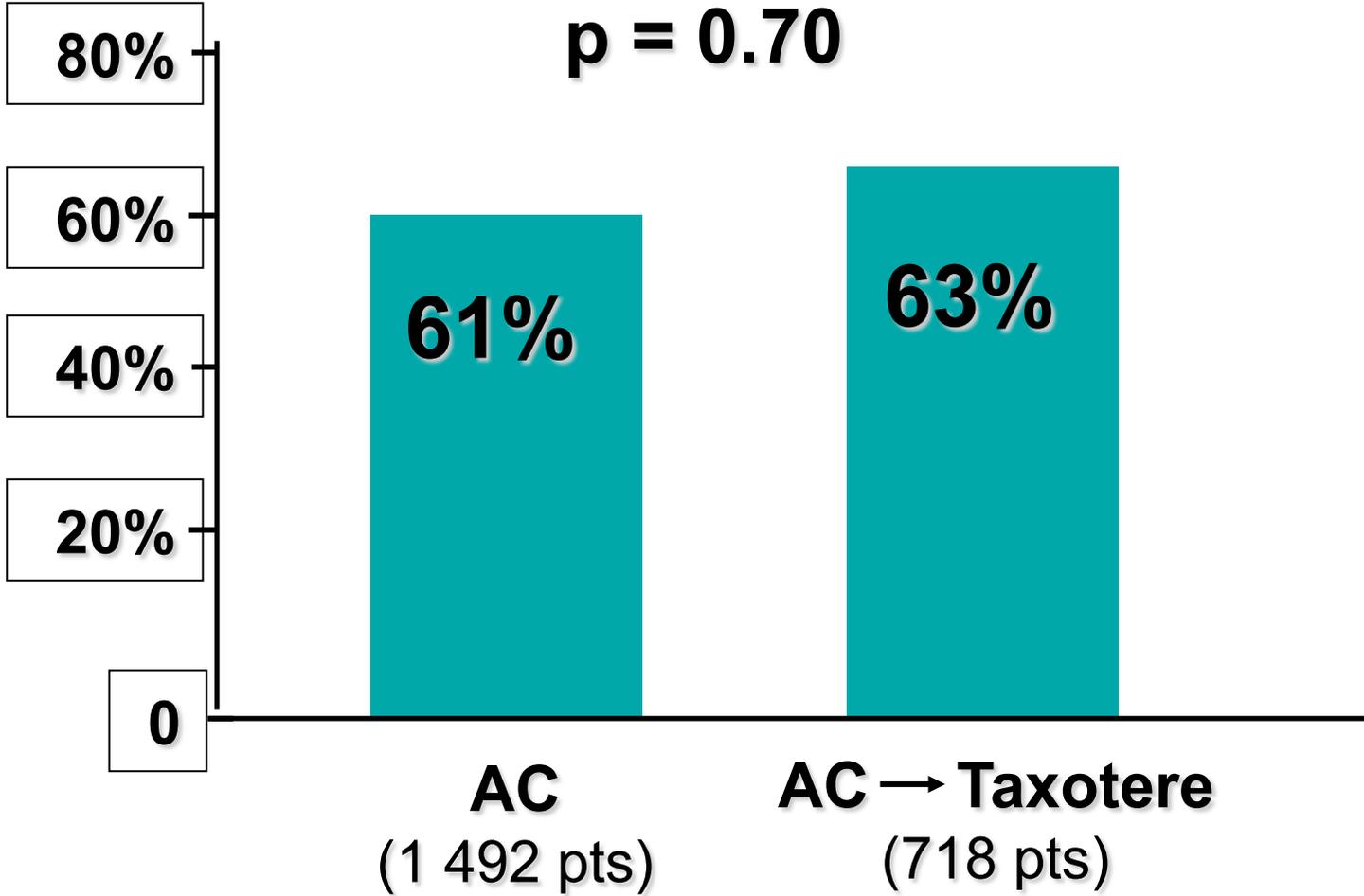
- Réserver la chimiothérapie préopératoire aux tumeurs de plus de cinq centimètres
- Pas de démonstration que la survie sans rechute ou globale soit améliorée par la chimiothérapie préopératoire

NSABP B27

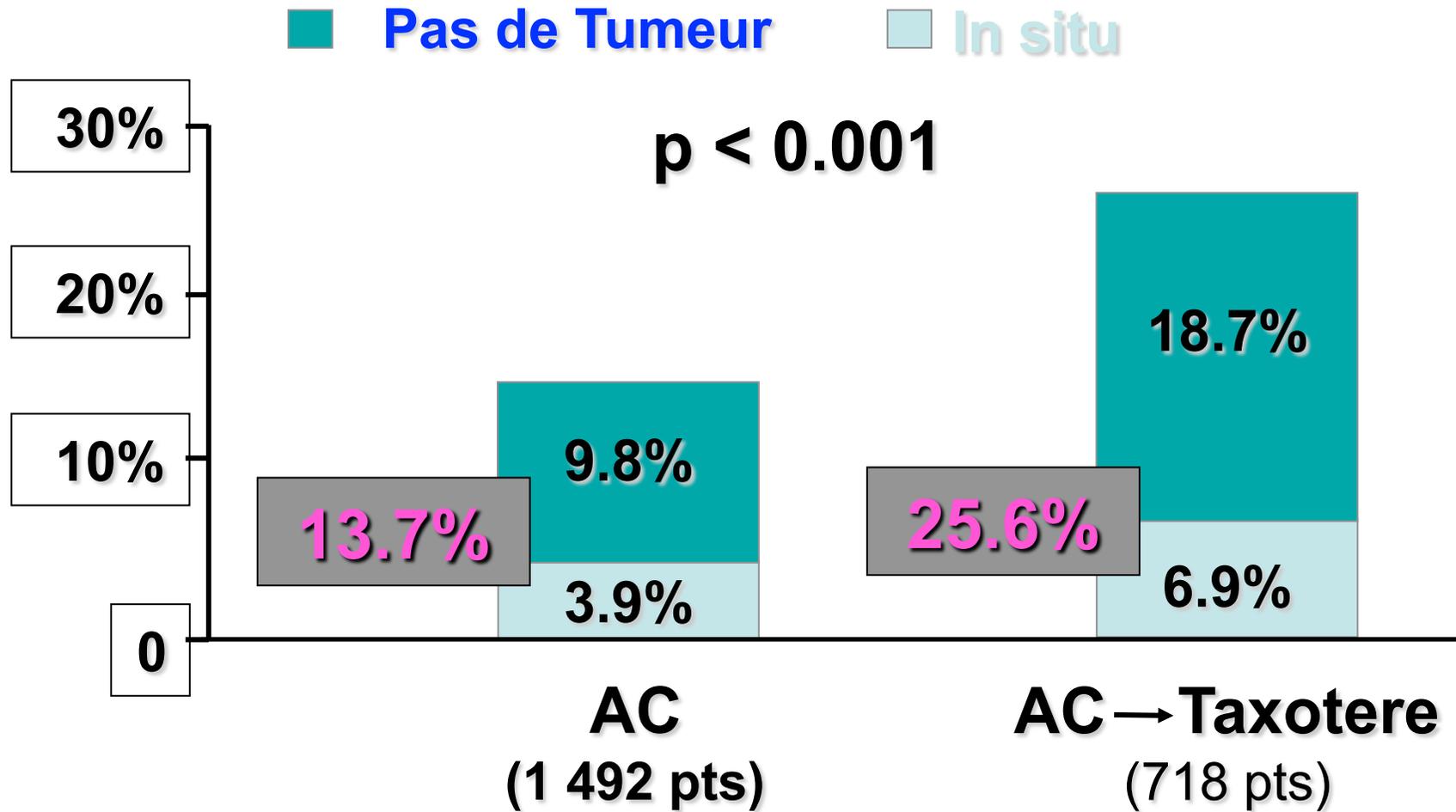
- 4 AC + Tamoxifène puis chirurgie
- 4 AC + 4 Docetaxel + Tamoxifène puis chirurgie
- 4 AC + Tamoxifène puis chirurgie puis 4 Docetaxel



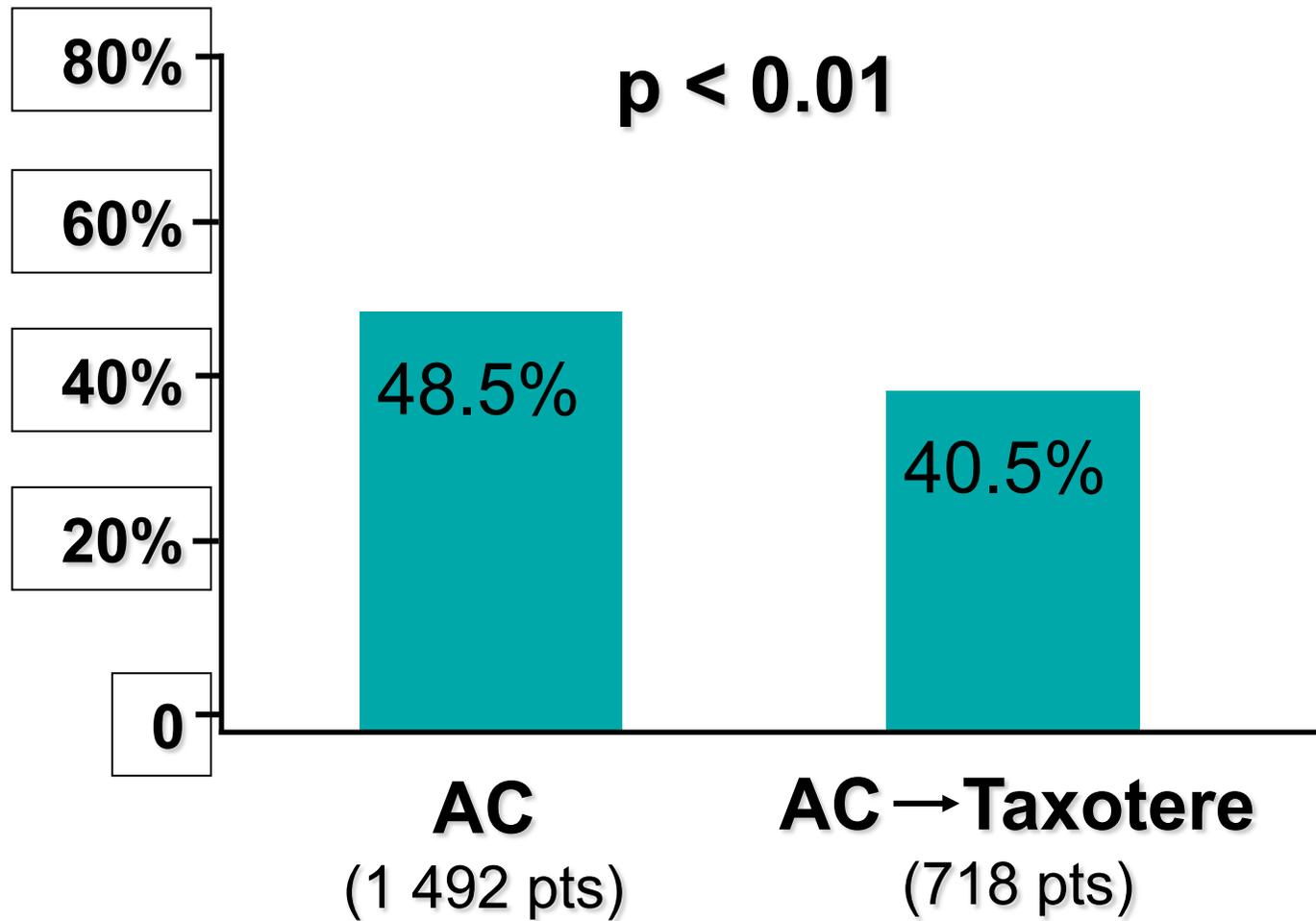
NSABP B-27 : Chirurgie Conservatrice



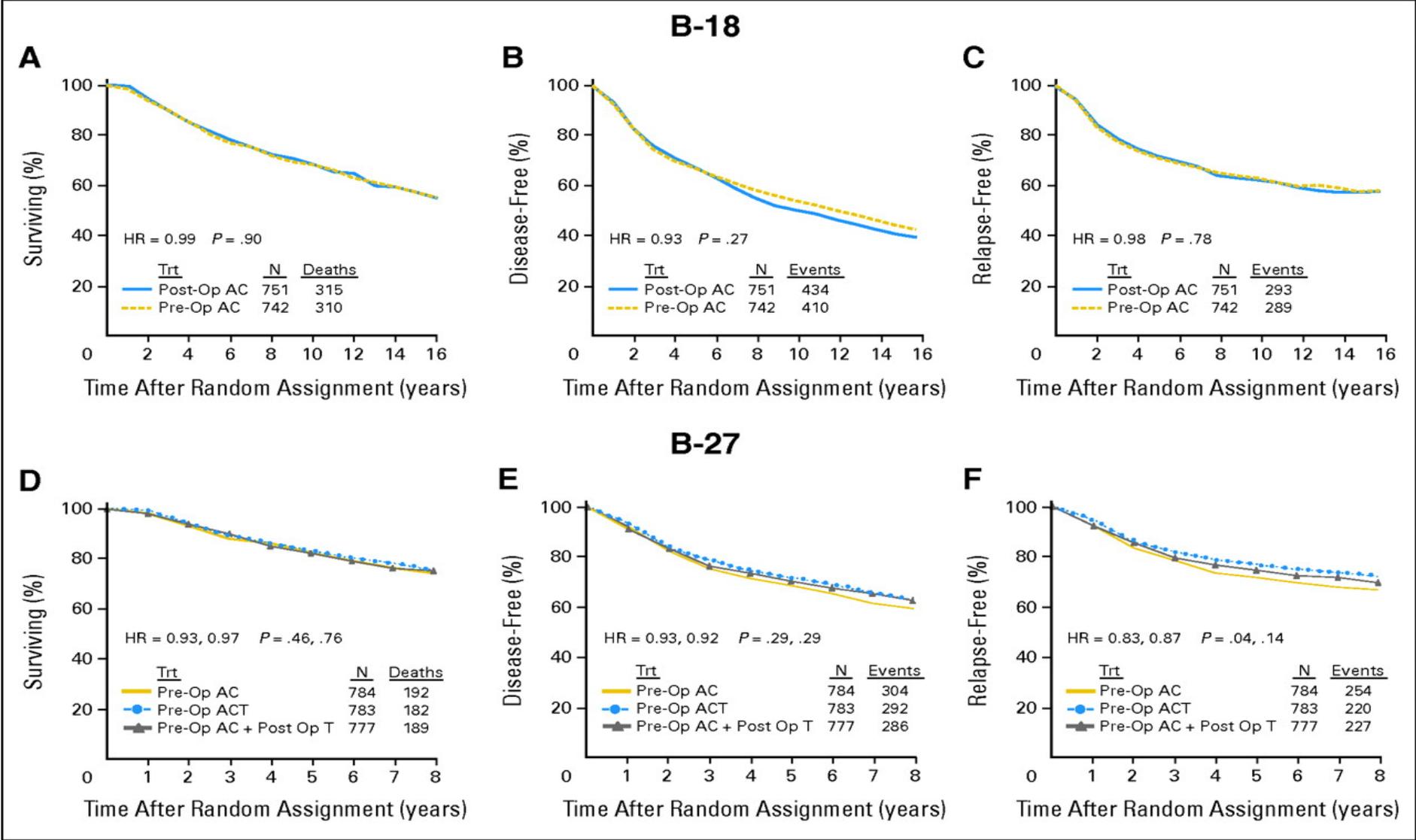
NSABP B-27 : Réponse histologique (pCR)



NSABP B-27 : Ganglions Positifs

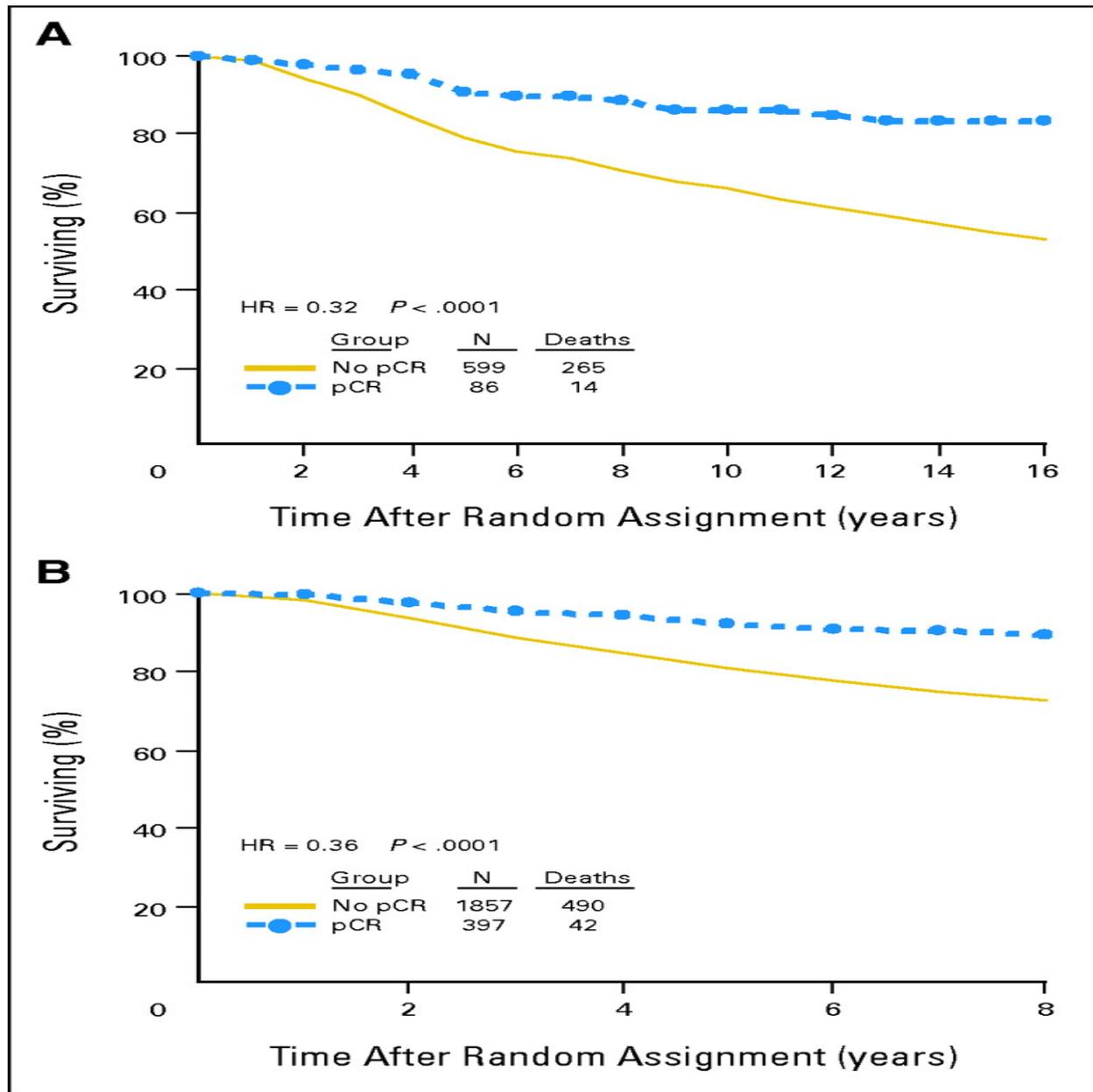


Résultats sur la survie à 16 ans des études B-18 et B-27



Rastogi, P. et al. J Clin Oncol, 26778-785, 2008

Survie selon la réponse complète histologique (NSABP B18 et B27)



Rastogi, P. et al. *J Clin Oncol*; 26:778-785, 2008

Réponse complète histologique

- La réponse complète histologique est corrélée à la survie,



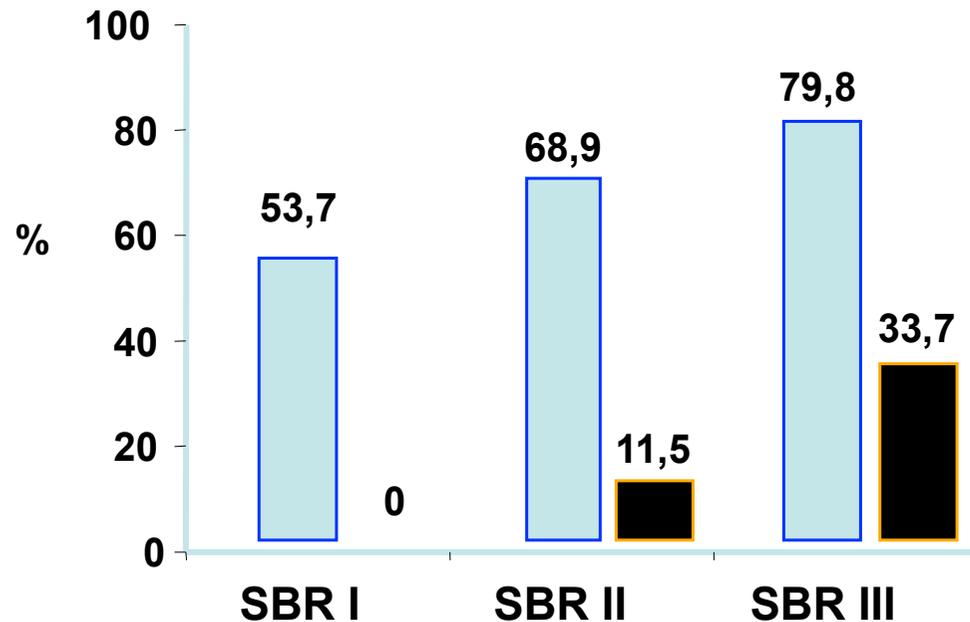
Définition optimale de la pCR (absence de cancer infiltrant dans le sein **et les ganglions) ?**

Facteurs prédictifs de la réponse histologique complète

- Histologie: canalaire > lobulaire
- Grade SBR 3 > 1-2
- RE - > RE+
- L'équipe du MD Anderson ¹: analyse rétrospective de 1731 cancers du sein traité entre 1988 et 1995
 - 67% (1163) RH positifs
 - Réponse histologique complète chez 225/ 1731 patientes (13 %)
 - 24 % RH négatifs
 - 8 % RH positifs ($p < 0,001$).
- Sous type moléculaire
 - basal, triple négatif, HER2 > luminal

Facteurs prédictifs de réponse

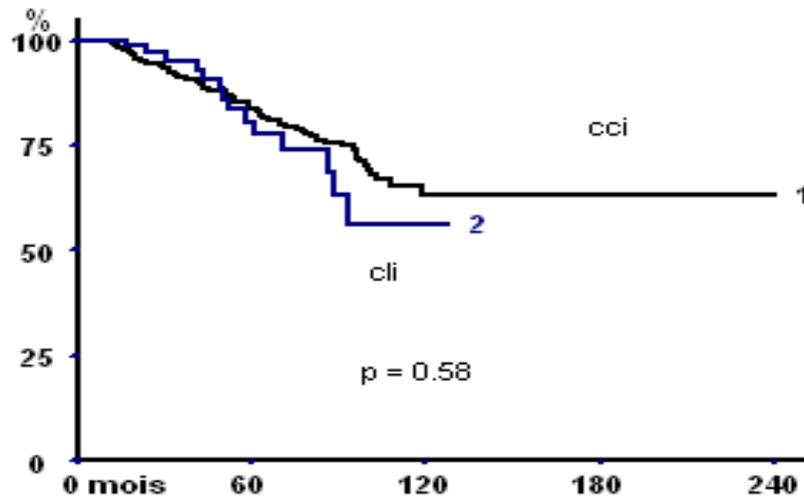
- Réponse clinique ($p=1.10^{-3}$)
- Réponse pathologique ($p=9.10^{-6}$)



- Le grade SBR est significativement lié à la réponse au traitement ;
- Il y a d'avantage de tumeurs bien différenciées après chimio néoadjuvante :
 - 25.2% vs 14.8% ; $p = 7.10^{-3}$

Il existe une corrélation significative entre l'évolution du SBR et la réponse au traitement ($p=2.10^{-2}$)

Facteurs prédictifs de réponse



Survie globale (patientes diagnostiquées à partir de 1993)

- Carcinomes lobulaires invasifs
- Série du Centre Jean Perrin:
 - Différence significative taux de pCR et la taille pathologique résiduelle
 - Pas de différence de DFS ou OS ni de taux de conservation mammaire

	global	CLI	CCI	P
RCC	30.5%	21.3%	32%	NS
pCR	13.5%	5%	15%	0.03
Conservation	74%	67%	75%	NS
pT		22.5mm	17.8mm	0.01
pN+	49%	47.5%	49%	NS

Expérience St Louis

- Elle part des cancers du sein inflammatoires:
- À partir de 1985: schéma de chimiothérapie semi-intensive « dose dense »:
 - Cyclophosphamide 1200 mg/m² + 4' épidoxorubicine 75 mg/m² tous les 15 jours 6 cures en pré-opératoire puis après la chirurgie 3 cures de « rotation »
 - Doublement de la médiane de survie par rapport à nos schémas antérieurs
 - 12% de RC Histo (sein + ganglion, sans in situ)

Expérience St LOUIS

- À partir de 2003 : protocole EC-T:
 - 4'épidoxorubicine 75 mg/m² + cyclophosphamide 750 mg/m² 4 cures toutes les trois semaines puis
 - Docetaxel 100 mg/m² 4 cures toutes les trois semaines
- Majoritairement pour des patientes T > 3 cm ou
∇ T si ≥ N2

Expérience St Louis

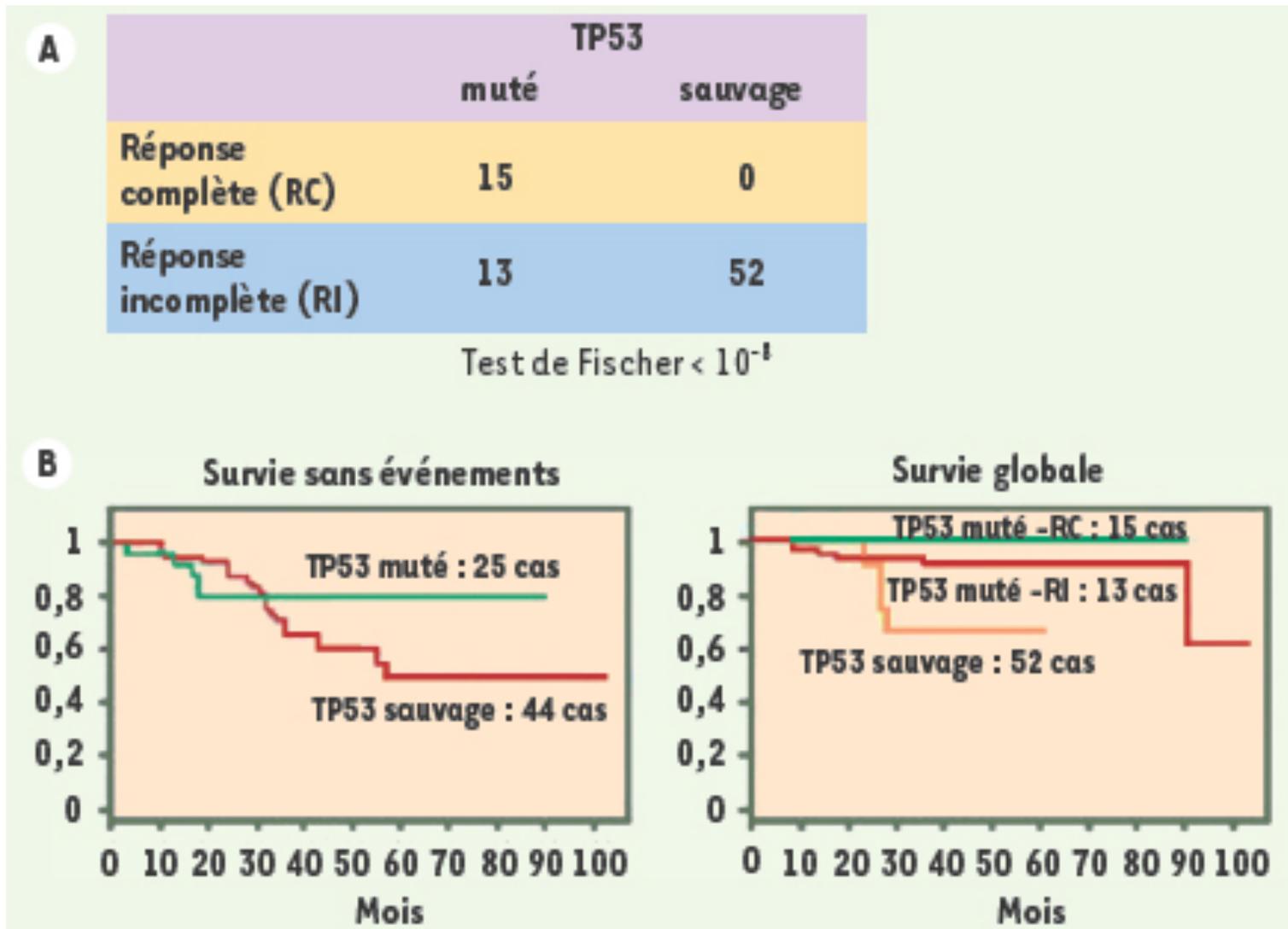


- Nous avons décidé de comparer les résultats des deux protocoles pour les patientes dont nous avons du « matériel » tumoral congelé en étudiant la réponse en fonction du statut P 53 et de CerbB2

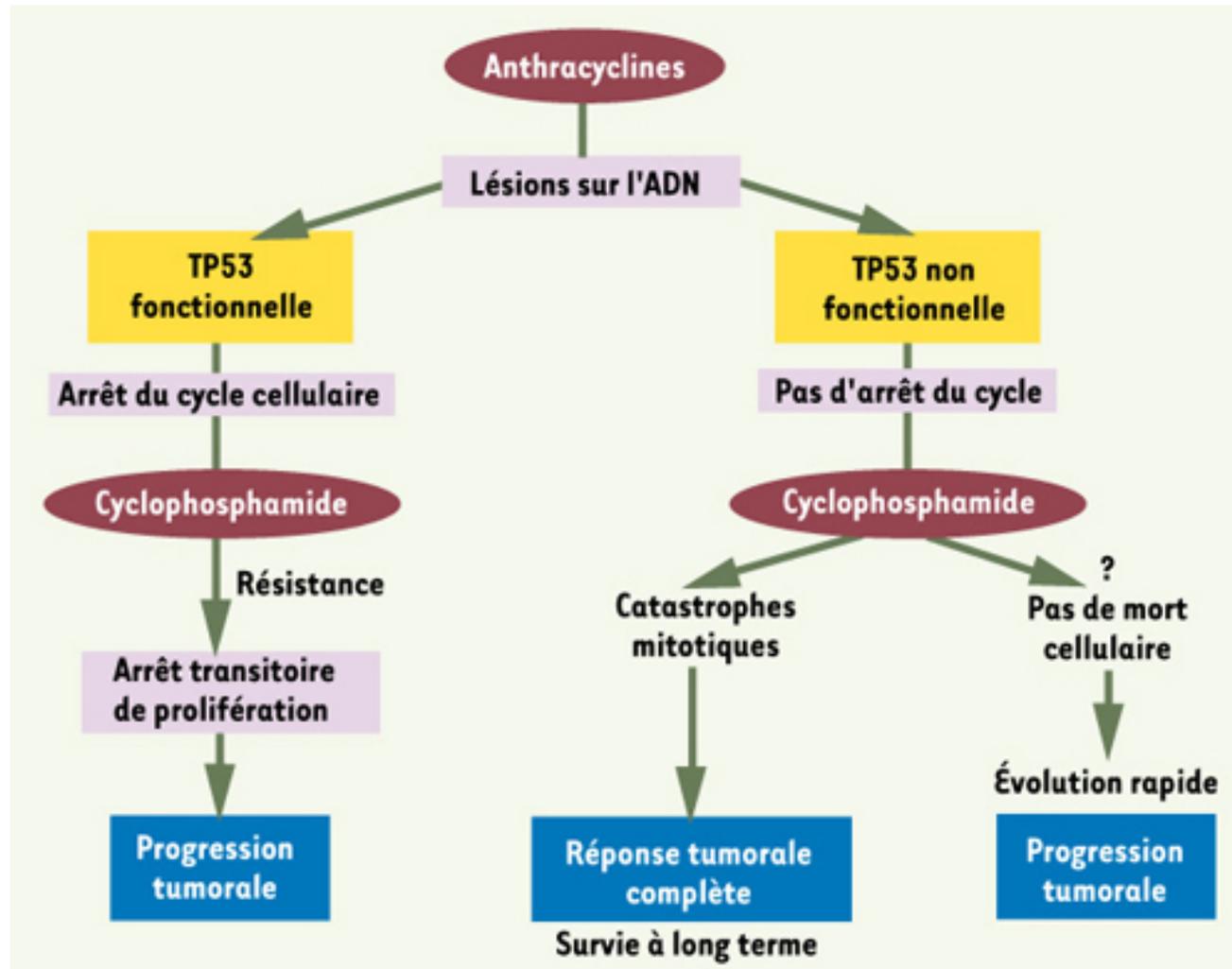
Traiter les patientes à la carte

- Déterminer le profil génique des tumeurs pour traiter uniquement les patientes pour qui c'est nécessaire
- Choisir les médicaments en fonction du profil de chaque tumeur (pharmacogénomique)
 - RH
 - CerbB2
 - P53.....

Mutation P53 et efficacité de la chimiothérapie



Efficacité de la chimiothérapie en fonction de P53



Schémas thérapeutiques

	1990-2003	2003-2008
N	133	97
Traitements	SIM - Cyclophosphamide : 1.2g/m ² J1+ - Epirubicin 75mg/m ² J1 /2sem, 6 cycles	ECT -Cyclophosphamide 750mg/ m ² J1 + - Epirubicin 75mg/m ² J1, 4c suivies par 4c de docetaxel 100mg/m ² /3sem

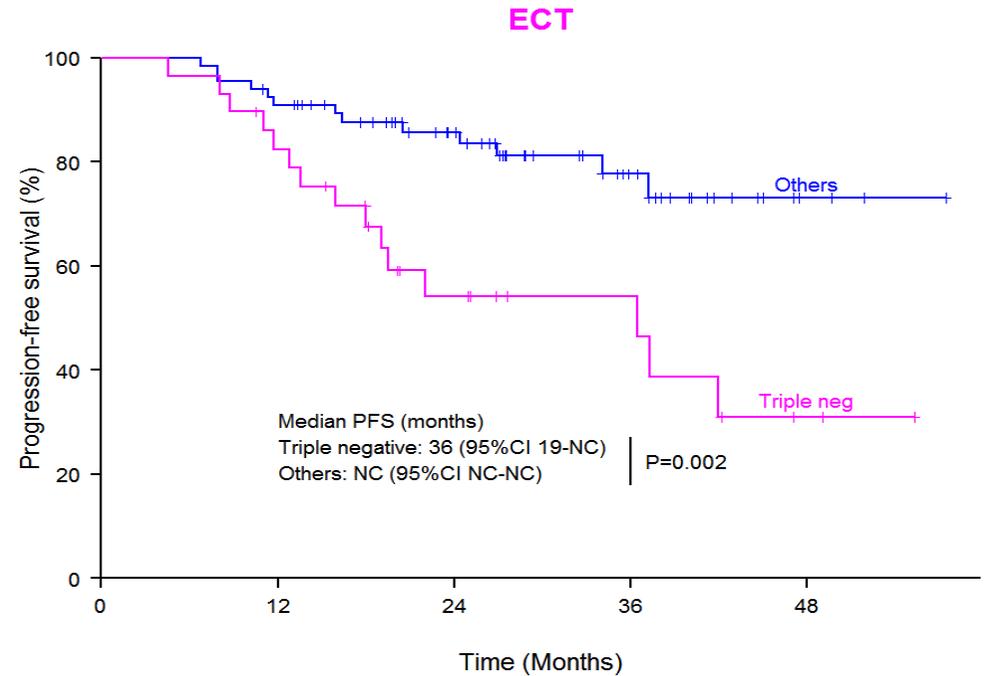
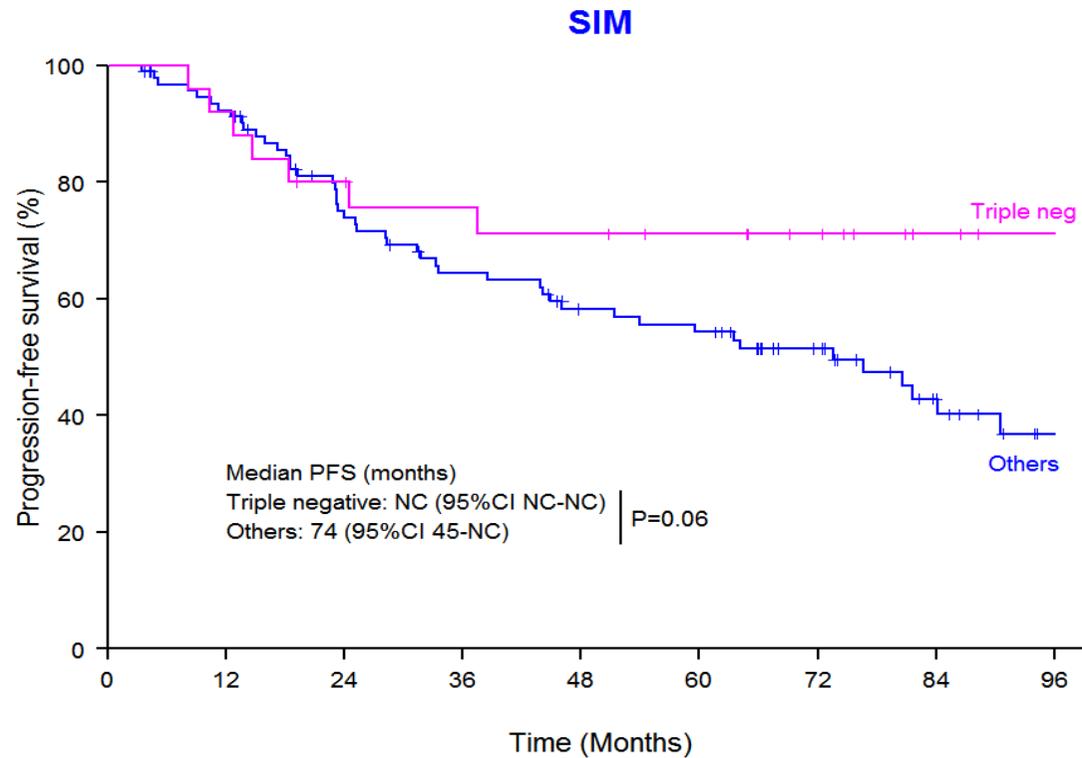
Caractéristiques des patientes SIM/EC-T

	1990-2003 SIM (N=139)	2003-2008 ECT (N=96)
	%	%
T>3 cm/Inflammatoires	58.2 / 41.8	81.2 / 18.8
RE neg	39.4	37.9
RP pos	60.6	62.1
C-erbB2 neg	38.4	77.4
C-erbB2 pos	16.6	22.6
inconnus	44.9	/
p53 sauvages	49.7	59.3
p53 mutées	50.3	40

Résultats

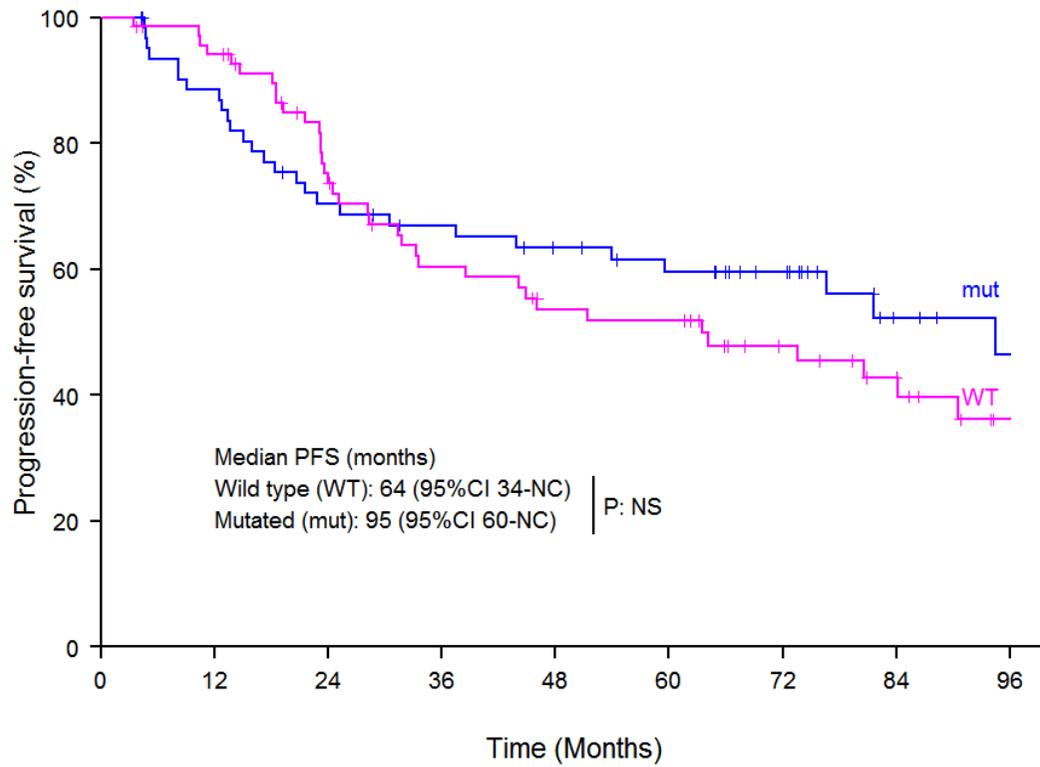
	SIM		ECT	
	N	p RC (%)	N	p RC (%)
P53				
muté	63	23 (37%)*	39	9 (23%)
sauvage	70	0 (0%)*	58	1 (2%)
Triple négatives	25	15 (60%)*	29	5 (17%)
Autres	95	8 (8%)*	67	5 (8%)

Tumeurs triples négatives, Survie sans progression et type de chimiothérapie

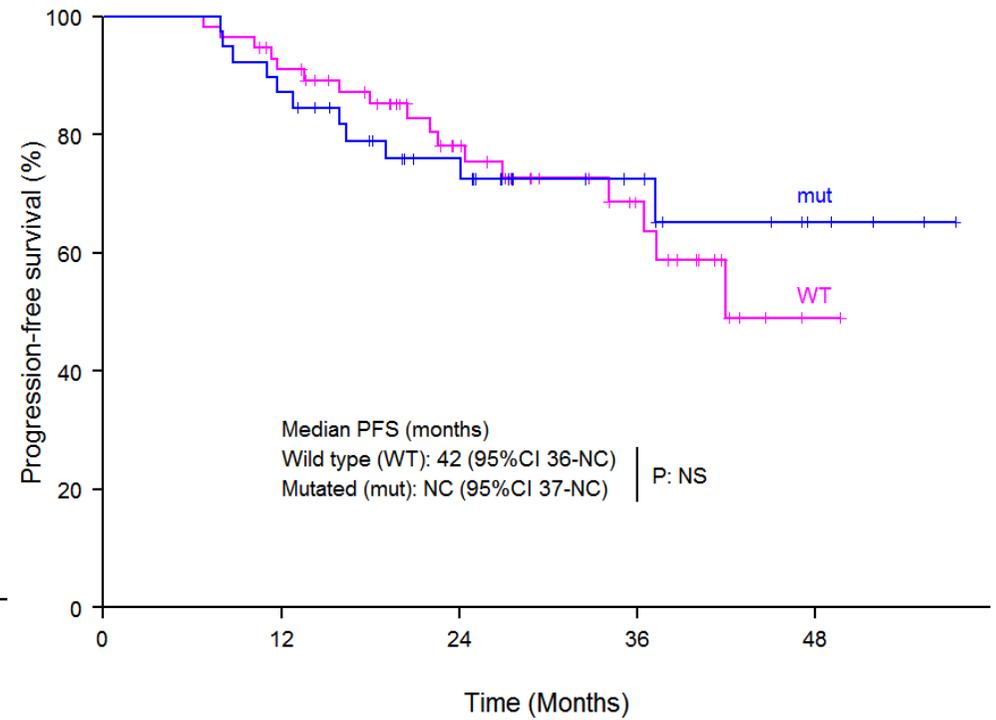


SSR en fonction de P53

SIM



ECT



Interprétations

- La mutation du gène P 53 est un facteur prédictif puissant d'une réponse histologique complète à la chimiothérapie de type SIM et/ou EC-T
- La réponse histologique complète est associée à une survie sans progression plus importante
- Nous n'avons pas observé d'amélioration de la survie sans progression en cas de mutation P 53, en dépit d'un taux de RC histologique plus important, probablement par manque de puissance statistique

Interprétations (2)

- Sous SIM, pour les tumeurs triple négatives, le taux de RC histo est élevé (60%) et il existe une tendance à une amélioration de la SSP ($p = 0,06$) à contrario avec le protocole EC-T malgré un bon taux de réponse histologique complète (17%) la SSP est plus mauvaise ($p = 0,002$)
- Nous comptons monter une étude prospective avec le protocole SIM dans cette population

Conclusion

- L'amélioration de nos connaissances de la biologie de la tumeur nous permet (va nous permettre) de mieux traiter les patientes au cas par cas
- Nous quittons l'ère du prêt-à-porter pour entrer dans l'ère du sur-mesure

Je vous remercie

LE SEIN

DU NORMAL
AU PATHOLOGIQUE :
ÉTAT DE L'ART



3^e édition

Sous la direction de
Marc ESPIÉ et André GORINS

