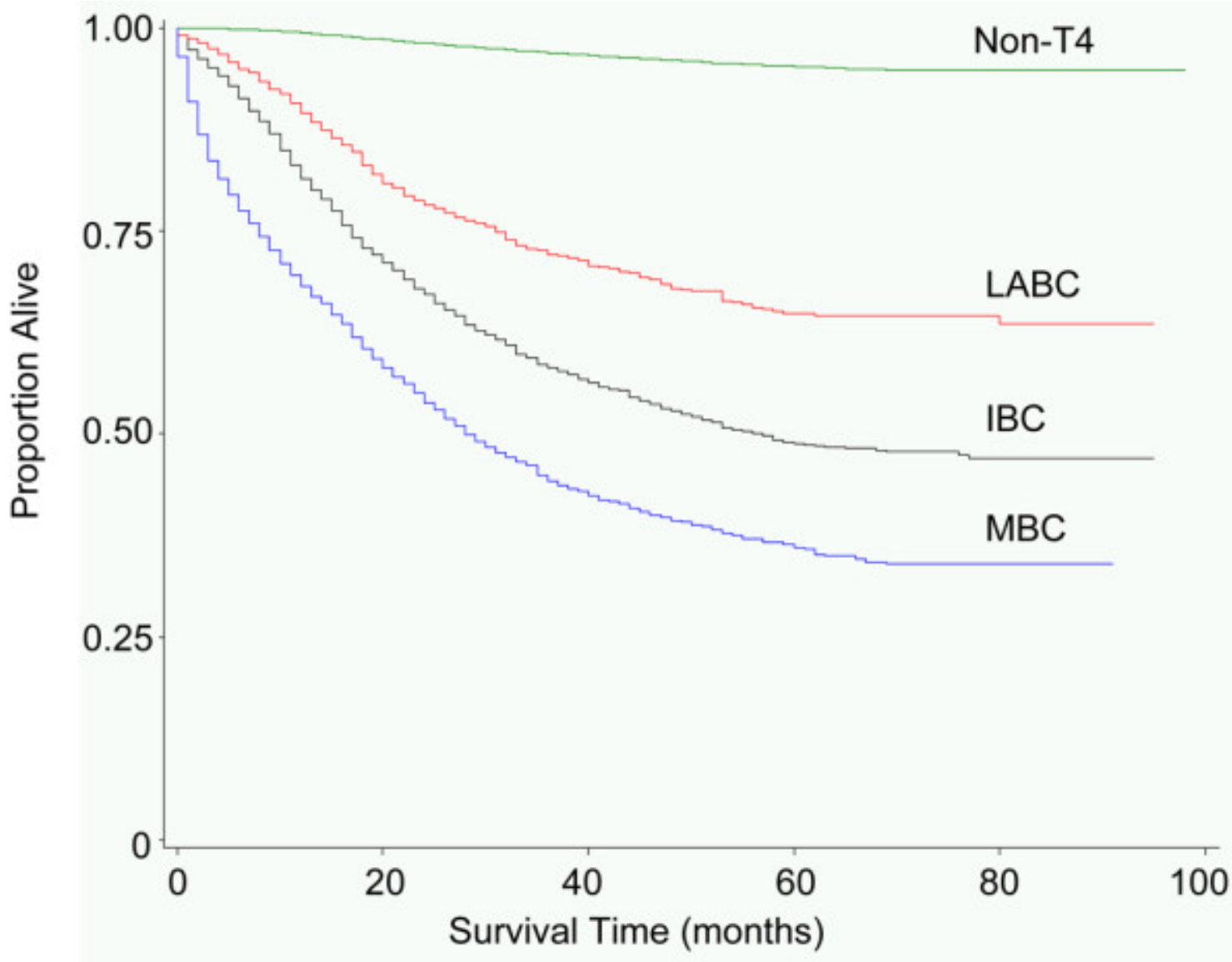
Cancer du sein inflammatoire

M. Espié

Définition, épidémiologie

- Cancer de survenue brutale qui s'accompagne de phénomènes inflammatoires localisés à une partie du sein ou généralisés
  - 1 à 6% de tous les cancers du sein
  - 7 à 10% de la mortalité par cancer du sein
  - Âge moyen de 50 à 52 ans
  - Élévation rapide de l'incidence jusqu'à 60 ans puis stabilisation au-delà
  - Cas exceptionnels chez l'enfant / l'homme

Survie spécifique en fonction des différentes présentations



JA Zell, *Breast Cancer Research* 2009, 11:R9

Épidémiologie

- Lien avec un IMC élevé
  - Insulino-résistance (androïde)
- Lien avec une intoxication tabagique?
- Premières règles plus précoces?
- Première grossesse à un âge plus jeune?
- Davantage de femmes pré- ménopausées?
- Plus fréquent chez les afro-américaines

Chang JCO 1998 et BCRT 2000

Facteurs de risque

- 617 cancers du sein inflammatoires comparés à 1151 cancers localement avancés et à 7600 cancer non inflammatoires et à 93654 témoins
- Rôle de l'IMC: IMC> 30 / IMC < 25 RR = 3,90 (1,50-10,14) avant la ménopause et 3,70 (1,98 - 6,94) en péri et post ménopause
- En cas d'IMC élevé: davantage de cancers RH+: RR = 1,4 (1,11-1,76)

Schairer C, JNCI 2013; 105: 1373-1384

CSI facteurs de risque et sous groupes « moléculaires »

	Triple neg	HER2 +	Luminaux
Âge < 26	OR = 3,32 (1,37-8,05)		
Allaitement	OR = 0,30 (0,15-0,62)		
Tabac			OR = 2,37 (1,24-4,52)
IMC	OR = 5,13 (2,04-12,10)	OR = 4,33 (2,18-8,62)	OR = 3,54 (1,65-7,64)

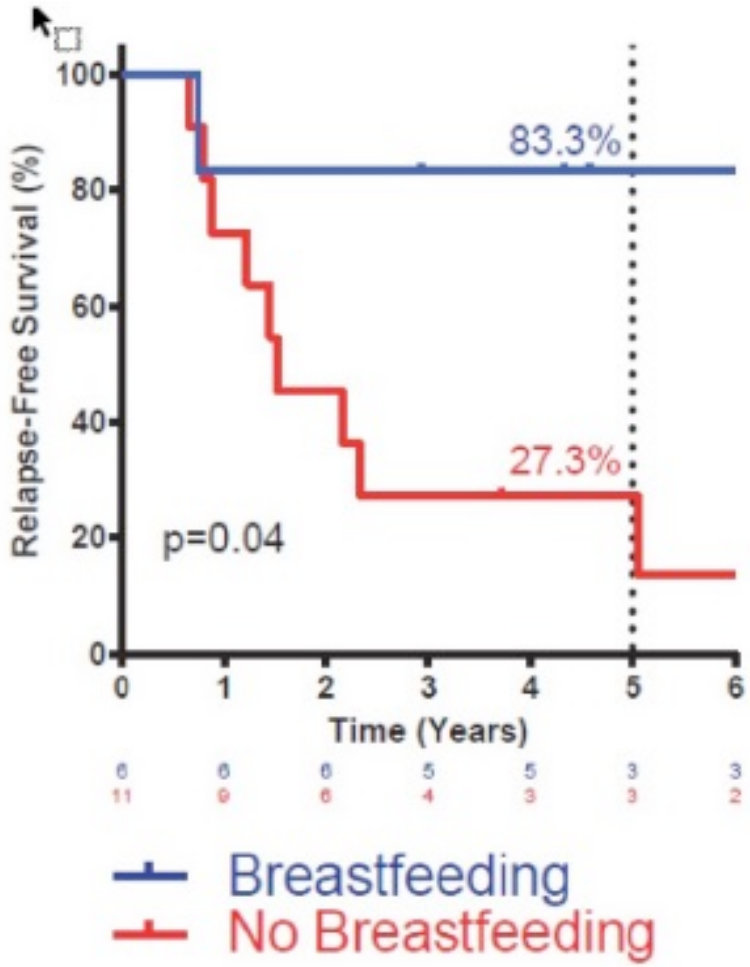
Atkinson R, CCC, 2016; 27: 359-366

Allaitement et CSI

- En cas d'allaitement:
  - Réduction du risque de rechute locale
  - Réduction du risque de survenue de métastases
  - Amélioration de la SSR à 5 ans: 73,1% vs 48,1% (p = 0,006)
  - Tendance (NS) à l'amélioration de la survie globale
  - Amélioration de la SSR retrouvée en analyse multivariée: HT = 0,37 (0,15-0,93) p = 0,04
  - Réduction du risque de survenue de métastases: HR = 0,38 (0,15-0,97)

SR Stecklein, Journal of cancer 2017

SSR, Allaitement et CSI triple neg



Expansion des cellules souches pendant la grossesse, une involution brutale s'accompagne de phénomènes pro-inflammatoires. L'allaitement modulerait le risque en influençant les cellules souches

BRCA et KS inflammatoire

- 1789 patientes testées (1684 non inflammatoire et 105 avec un KS inflammatoire)
- En cas de mutation apparition à un âge plus jeune des cancers inflammatoires (p = 0,0244)
- Pas de différence par ailleurs

Angelica M. Gutierrez Barrera, Cancer 2018;124:466-74.

Survie et KS inflammatoire

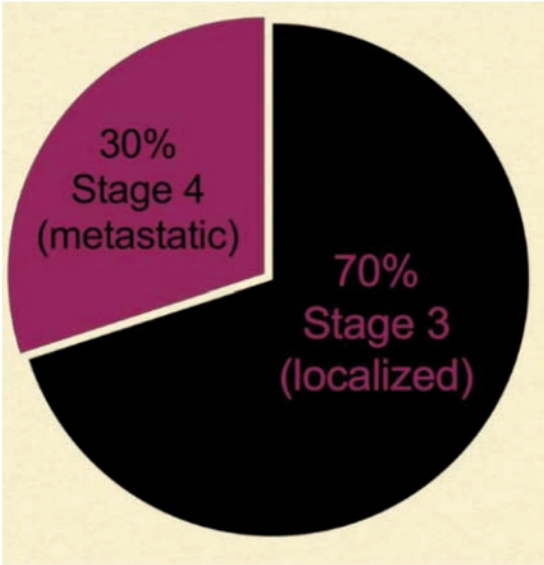
- Stade III (médiane de survie)
  - Inflammatoire: 4,75 ans
  - Non inflammatoire: 13,40 ans
- Stade IV:
  - Inflammatoire: 2,27 ans
  - Non inflammatoire: 3,40 ans
- Augmentation de la fréquence aux USA entre 1973 et 2002 de 1,23-4,35% par an versus 0,42% pour les non inflammatoires

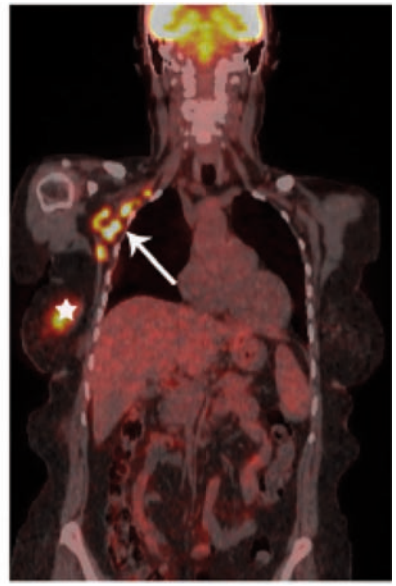
Schlichting, J. A., *Breast Cancer Res. Treat.* **134**, 1257–1268 (2012).
Fouad, T. *Lancet Oncol.* **18**, e228–e232 (2017)
Anderson, W. F., *Breast Dis.* **22**, 9–23 (2005)

Bilan d'extension CSI vs CSNI: Importance TEP-TDM ++

Au diagnostic :

- 85% d'atteinte ganglionnaire
- > 30% d'atteinte métastatique systémique





Carkaci S. et al., Retrospective Study of 18 F-FDG PET/CT in the Diagnosis of Inflammatory Breast Cancer: Preliminary Data, Selin J Nucl Med, 2009
Walshe M. et al., Clinical aspects of inflammatory breast cancer, Breast Dis, 2006

Données SEER 1990-2010

- 7679 patientes dont 1084 patientes (14,1%) diagnostiquées entre 1990-1995, 1614 (21%) entre 1996-2000, 2683 (34,9%) entre 2001-2005 et 2298 (29,9%) entre 2006-2010.
- Survie spécifique de la cohorte à 2 ans :71%
- Amélioration de la survie en fonction de la période de prise en charge: 62%, 67%, 72%, et 76% respectivement 1990-1995, 1996-2000, 2001-2005 et 2006-2010 ($p<0,0001$)
- En analyse multivariée: HR=0,98, IC: 0,97-0,99, $p< 0,0001$)

S Dawood, Ann Oncol 2014

STADE III

- IIIA:
  - T0, T1, T2 N2 M0
  - T3 N1, N2 M0
- IIIB: T4 N0, N1, N2 M0
- IIIC: quelle que soit T, N3 M0

- Stade IV: quels que soit T, N, M1

Cancer inflammatoire: données du National Comprehensive cancer network (NCCN)

- Étude rétrospective entre 1999 et 2009, 673 patientes
- Âge médian 53 ans (22-91), 41% ménopausées
  - Autopalpation d'une masse: 34%
  - Douleur, gène: 19%
  - Dépistage radiologique: 7%
- Stades au diagnostic:
  - IIIb: 57%, 81% de N1 à N3
  - IV: 29%
- CCI: 84%, RE+ 44%; PR+ 34%, HER2 +: 32%, triple nég: 26%, emboles: 53%

Matro JN, Clinical Breast Cancer 2014

Cancer inflammatoire: données du National Comprehensive cancer network (NCCN)

- Pour les stades III:
  - Médiane de survie: 66 mois (54-107), meilleure survie si l'ensemble des modalités thérapeutiques ont été utilisées (107 mois)
  - Survie à 5 ans: 62% (55-67)
  - Survie à 10 ans: 47% (37-55)
- Pour les stades IV:
  - Médiane de survie de 26 mois (22-33)

Matro JN, Clinical Breast Cancer 2014

Cancer du sein inflammatoire (NCCN): site des rechutes

Table 2 Sites of First Relapse in Stage III Patients With Recurrence (N = 203) and of Metastatic Disease in Patients With Stage IV Disease at Diagnosis (N = 195)[a]

Site	Stage III With Recurrence		Stage IV	
	N	%	N	%
Bone/bone marrow	57	28	97	50
Brain/CNS/meninges	43	21	4	2
Lung/pleural effusion	43	21	56	29
Liver	42	21	62	32
Chest wall	32	16	N/A	
Regional lymph nodes[b]	16	8	21	11
Contralateral locoregional lymph nodes[c]	10	5	28	14
Skin	9	4	8	4
Ipsilateral breast	7	3	N/A	
Other[d]	40	20	69	35

Matro JN, Clinical Breast Cancer 2014

Survie en fonction du sous-type moléculaire

- Étude rétrospective, 2010-2013, 403 patientes
- Survie globale à 20 mois:
  - RH+/HER2-: 79,6%
  - RH+/HER2+: 89%
  - RH-/HER2+: 76,8%
  - Triple-négatif 62,9%
- Mortalité par cancer du sein: RH+/HER2- : 16,3%, RH+/HER2+: 9,8%, RH-/HER2+: 21,7%; TN: 30,5%

Juanjuan Li, Oncotarget 2017

CTC valeur pronostique?

- 137 patientes T4dM0
- 55 avec des CTC (39%) décelables
- Après 4 cures de chimiothérapie: 9%
- pCR 40% pas de corrélation entre les CTC et la pCR
- Médiane de suivi 43 mois
- La mise en évidence initiale d'une CTC ou plus est associée à une SSR à 3 ans plus courte (39% vs 70% $p < 0,01$)
- Valeur maintenue en multivariée avec les RH et l'absence de RC histo
- Si pas de CTC et RC histo: 94% de SG à 3 ans

Pierga JY, Annals of Oncology 28: 103–109, 2017

Clinique

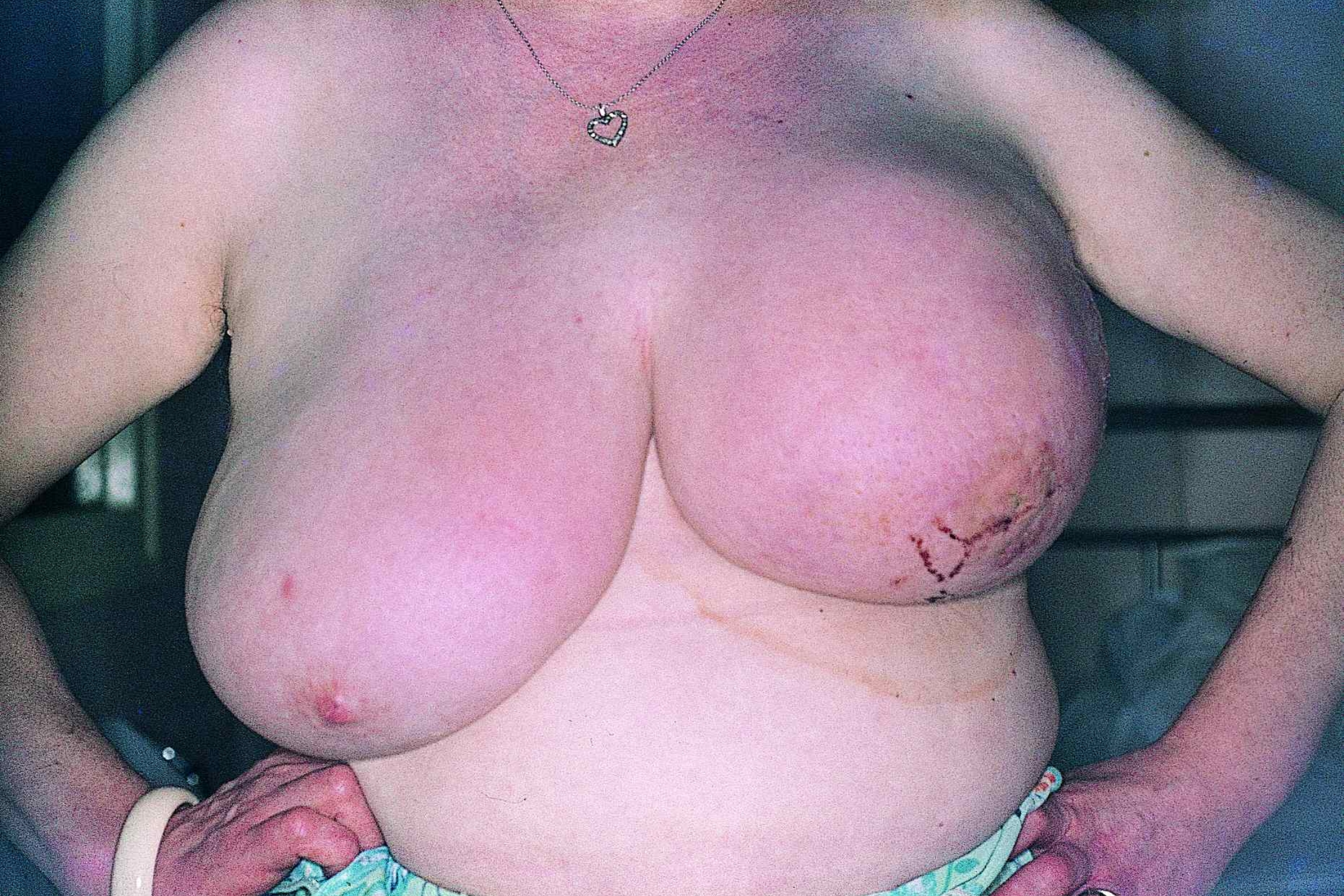
- Asymétrie mammaire
- Sein parfois volumineux, oedémateux
- Plaque aréolomamelonnaire parfois rétractée, croûteuse
- Rougeur, érythème cutané en regard de la tumeur ou étendu à l'ensemble du sein. L'œdème prédomine au niveau des quadrants inférieurs et au niveau de l'aréole
- La coloration rouge peut varier d'un discret érythème à un aspect violacé parfois brunâtre
- Il n'y a généralement pas de fièvre associée

Clinique

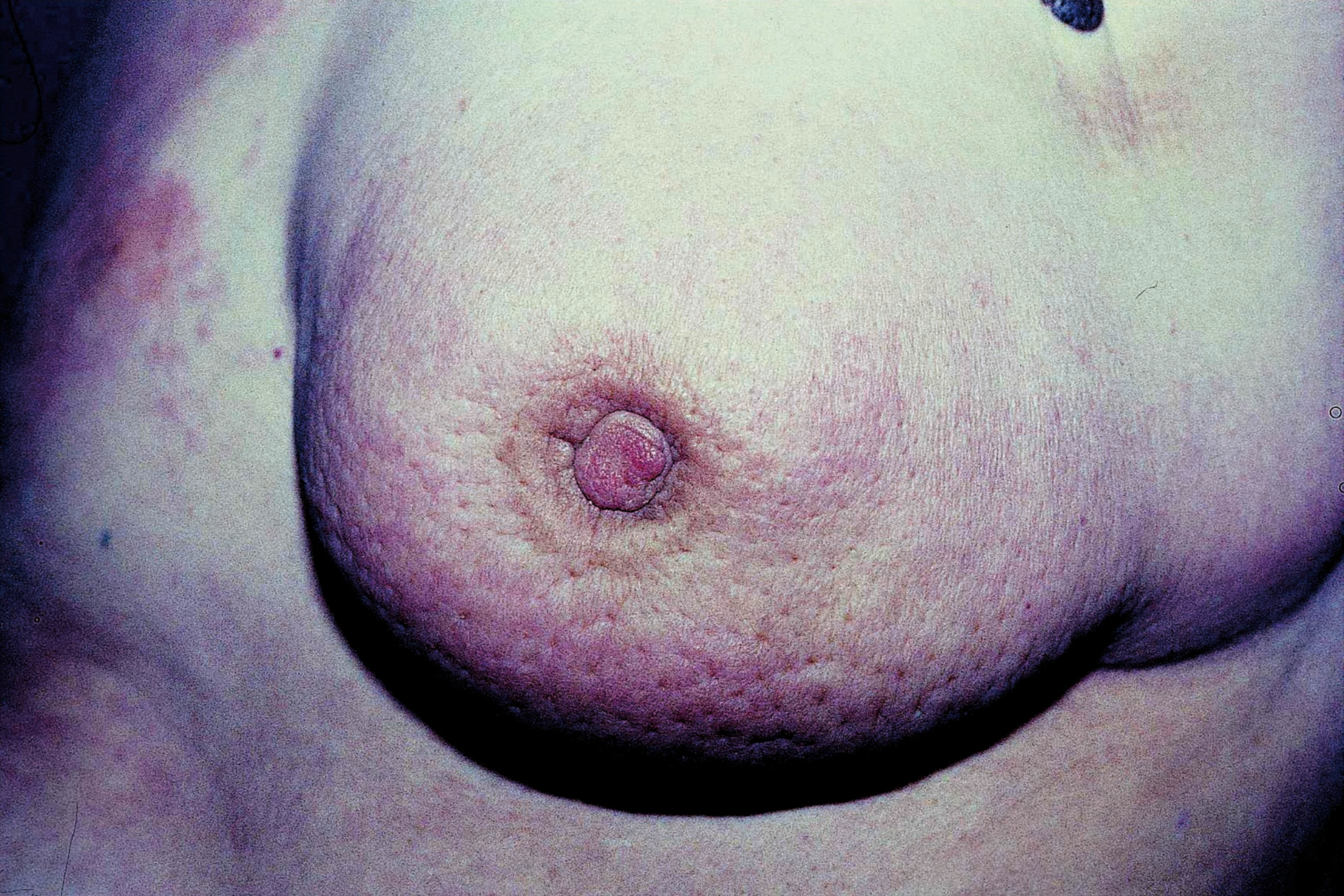
- Le sein tout entier peut être rétracté
- La circulation veineuse est augmentée avec des vaisseaux dilatés
- Il existe une chaleur locale
- Le sein est sensible, légèrement douloureux
- La tumeur est difficile à identifier, noyée dans l'œdème
- Il existe fréquemment des adénopathies axillaires et plus rarement sus claviculaires
- Les formes métastatiques d'emblée ne sont pas exceptionnelles

Clinique

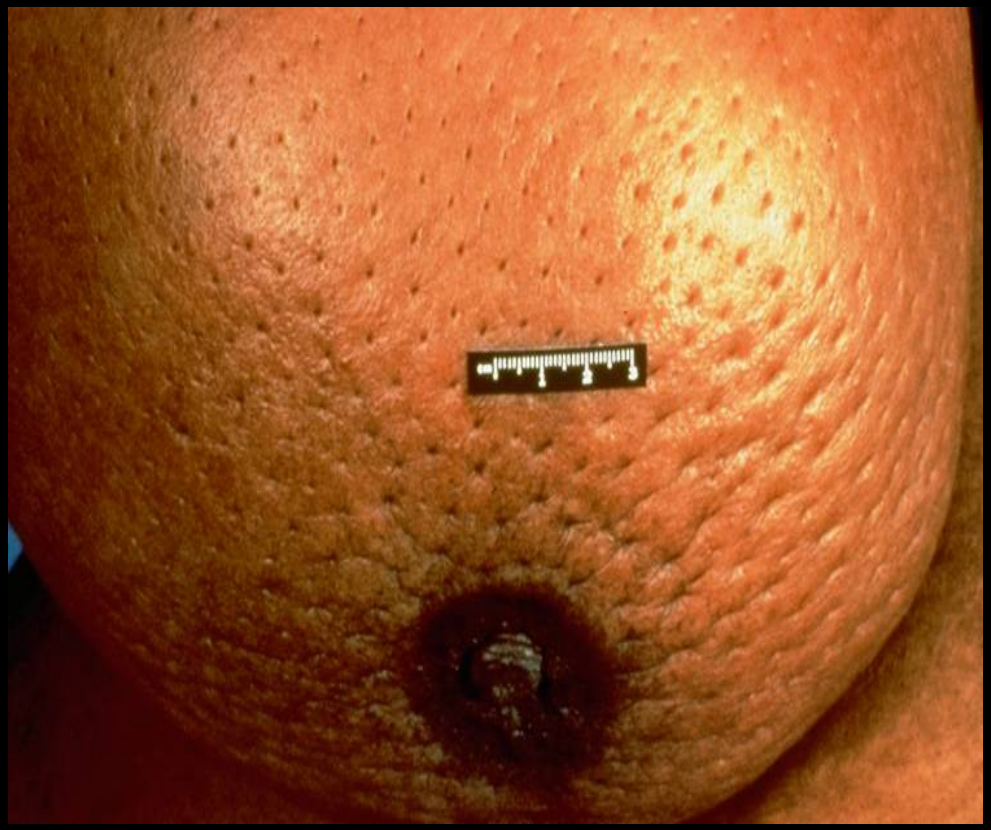
- Les symptômes évoluent rapidement
- En l'absence de traitement l'inflammation et l'œdème gagnent tout le sein, parfois l'autre sein et les aires ganglionnaires pouvant évoluer vers les mastites carcinomateuses en cuirasse
- Plus grande fréquence des métastases au niveau des parties molles et cérébrales. Plus souvent poly-métastatique (Uemura 2018, Fouad 2015)

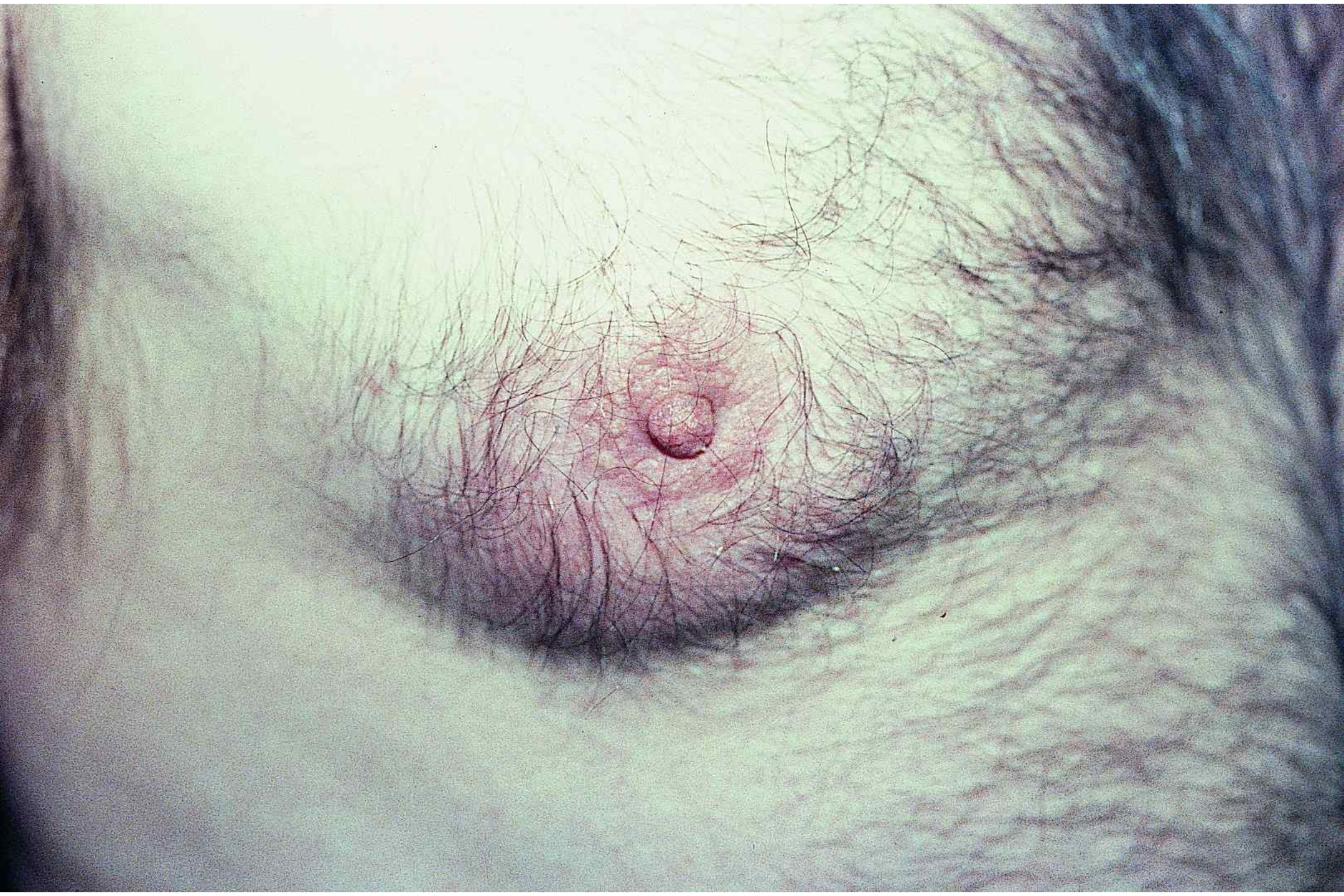


Peau d’orange



Cancers du sein inflammatoires





Diagnostics différentiels

- Mastites inflammatoires bénignes
  - Ectasie galactophorique, mastite à plasmocytes: survenue plus brutale (48h), douleur +++, pas d'œdème cutané
  - Dystrophie kystique inflammatoire
  - Abcès de l'allaitement: contexte + fièvre + hyperleucocytose
- Cancers localement avancés « négligés » secondairement inflammatoire

Kyste inflammatoire rétroaréolaire

Ectasie galactophorique,
pertuis

Abcès du sein

Abcès du sein

Cancer localement avancé

Diagnostic

- Le diagnostic est un diagnostic clinique
- L'envahissement des lymphatiques du derme n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic
- La survie à cinq ans est identique quelque soit le mode de diagnostic:
  - Clinique
  - Anatomopathologique
  - Clinique + anatomopathologique (Wilke D 1998)

Classification

- PEV 1: doublement du volume tumoral en moins de six mois
- PEV 2: signes inflammatoires localisés à une partie du sein
- PEV3: signes inflammatoires diffus à l'ensemble du sein (≈ 30% des cancers inflammatoires)
- T4d = stade 3 quelque soit le N (1/3 du sein atteint), stade 4 si M+

Classification

- Si M+ stade 4, mais plus mauvais pronostic des stades 4 inflammatoires que des autres non inflammatoires
- Proposition d'individualiser les stades IV inflammatoire:

Stade	T	N	M	Grade	HER2	RE	RP
4 non Inf	T1-T4c	N0-N3	M1	1-3	Qq soit	Qq soit	Qq soit
4 inf	T4d	Tous N	M1	1-3	Qq soit	Qq soit	Qq soit

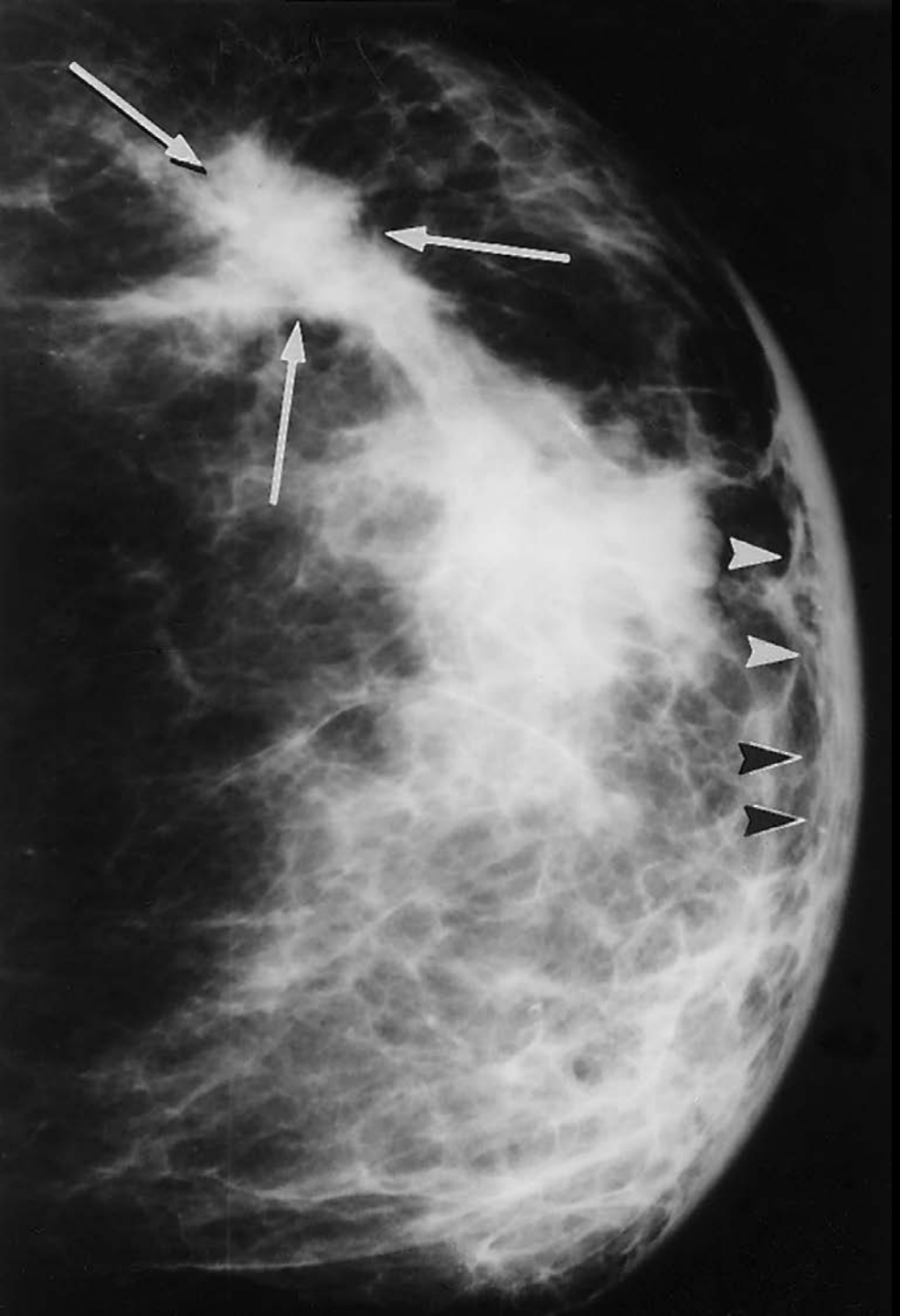
Fouad T, Lancet Oncol 2017

Mammographie

- Souvent décevante
- Elle va traduire l'épaississement cutané
- Opacité diffuse gommant les structures internes du sein
- Les signes tumoraux classiques: opacité stellaire, microcalcifications peuvent bien sûr être visualisés
- Ne pas être rassuré par un compte rendu radiologique rassurant mentionnant l'absence d'opacité tumorale
- La clinique prime!

Imagerie

- Pas de spécificité de l'échographie
- Scanner: objective l'épaississement cutané et l'infiltration diffuse du tissu mammaire, permet de mettre en évidence l'atteinte ganglionnaire y compris au niveau CMI/médiastin
- IRM: prise de contraste plus rapide que dans les mastites « bénignes » mais spécificité insuffisante, utile pour apprécier la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante
- TEP-TDM: utile pour apprécier l'extension locorégionale et métastatique (17% métas d'emblée) ainsi que pour « prédire » la réponse à la chimiothérapie

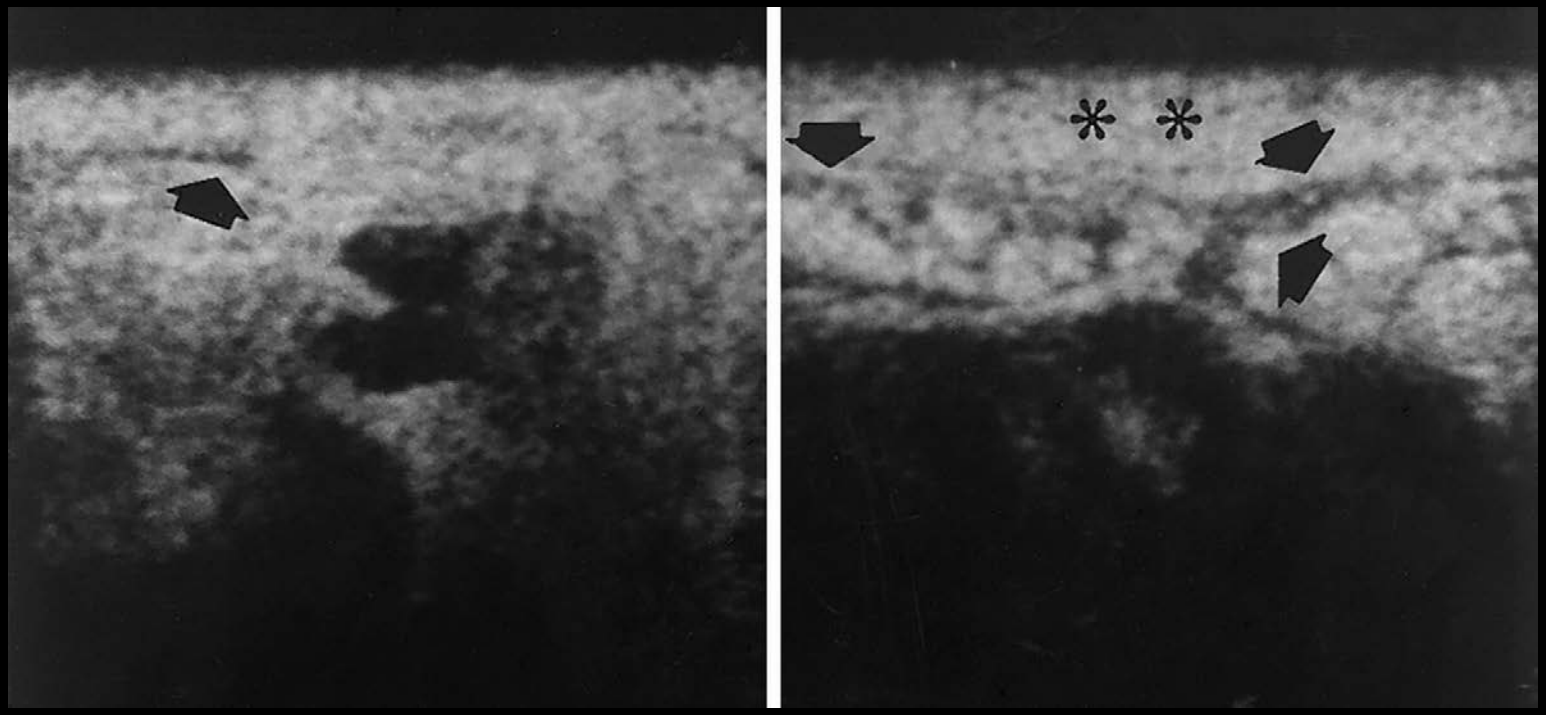


Patiente de 64 ans,
masse de 6 cm QSE SG,
peau d'orange,
rétraction mamelon

Épaississement cutané,
masse spiculée

Masse
hypoéchogène

Épaississement cutané *
vaisseaux lymphatiques
dilatés ➡



Cancer du sein inflammatoire: échographie

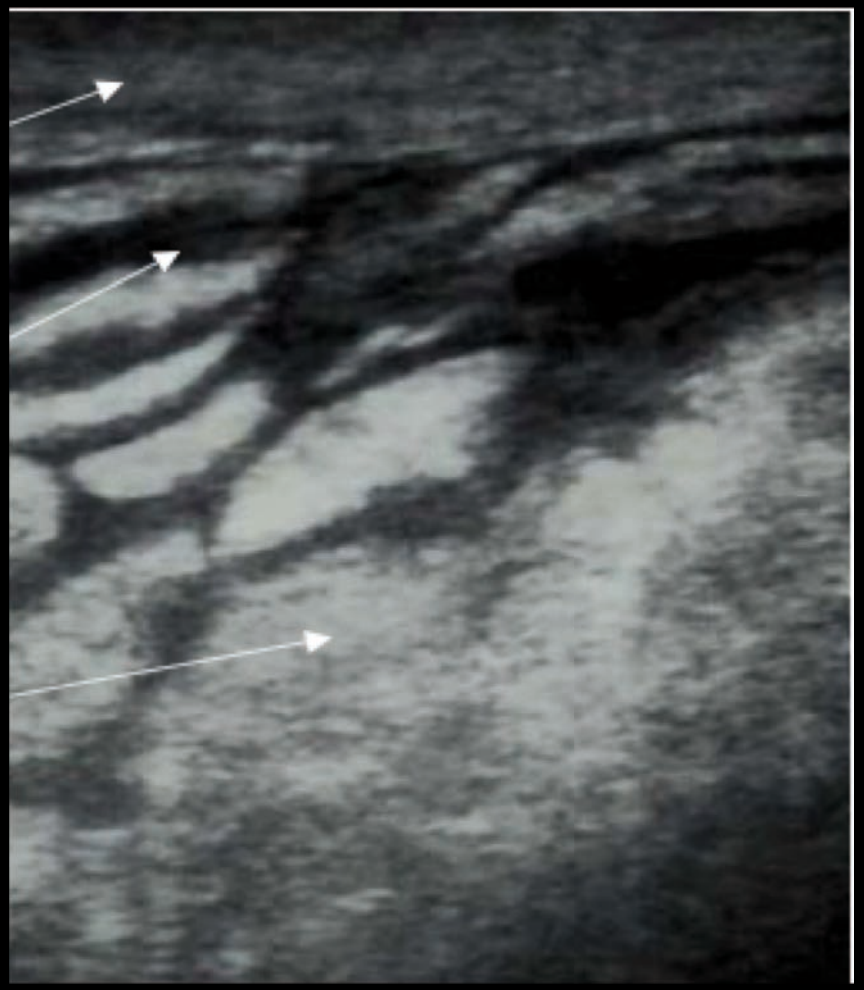
Imagerie : échographie

Signes indirects :

Épaississement cutané

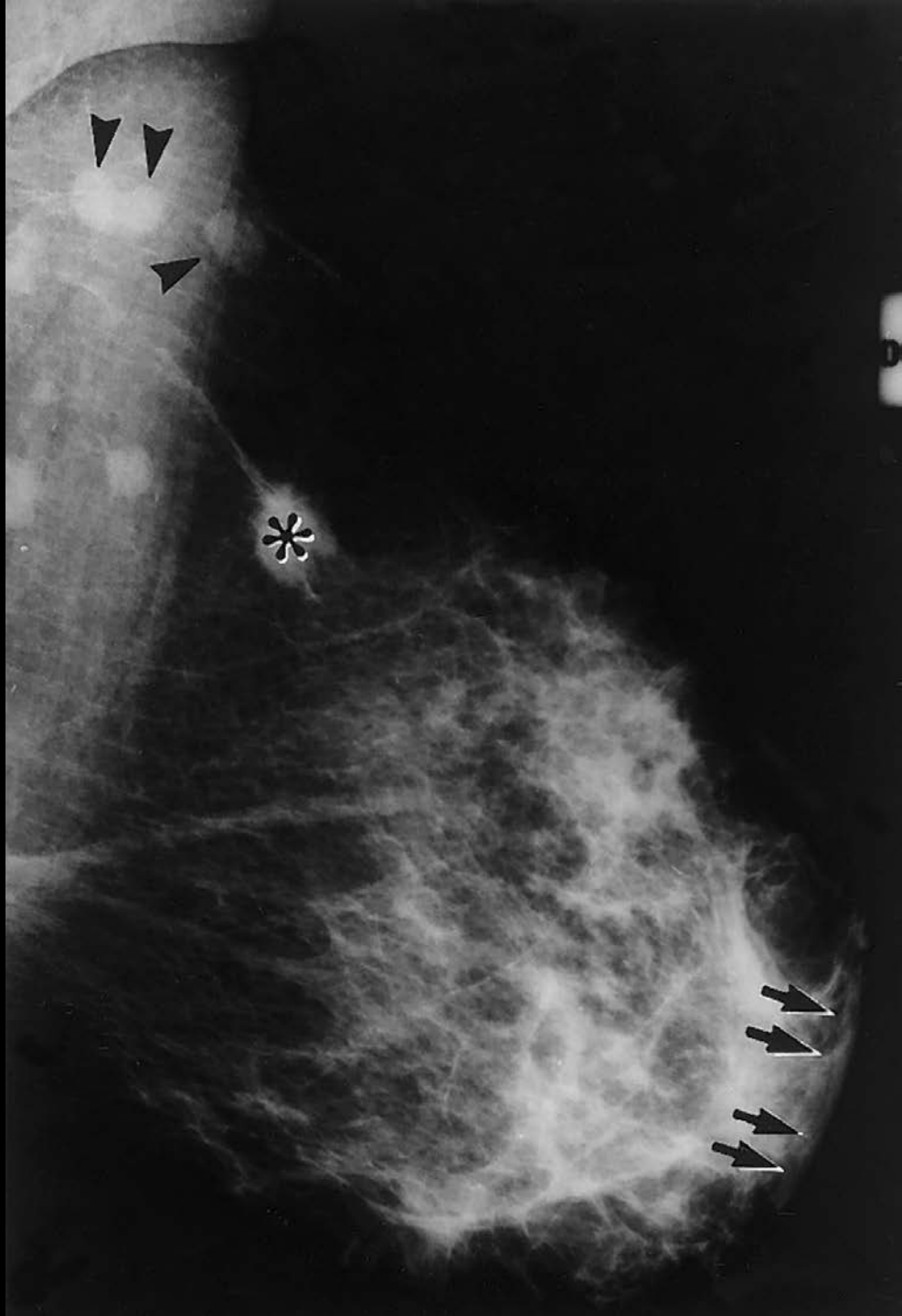
Dilatation lymphatique

Hyperéchogénécité sous dermique



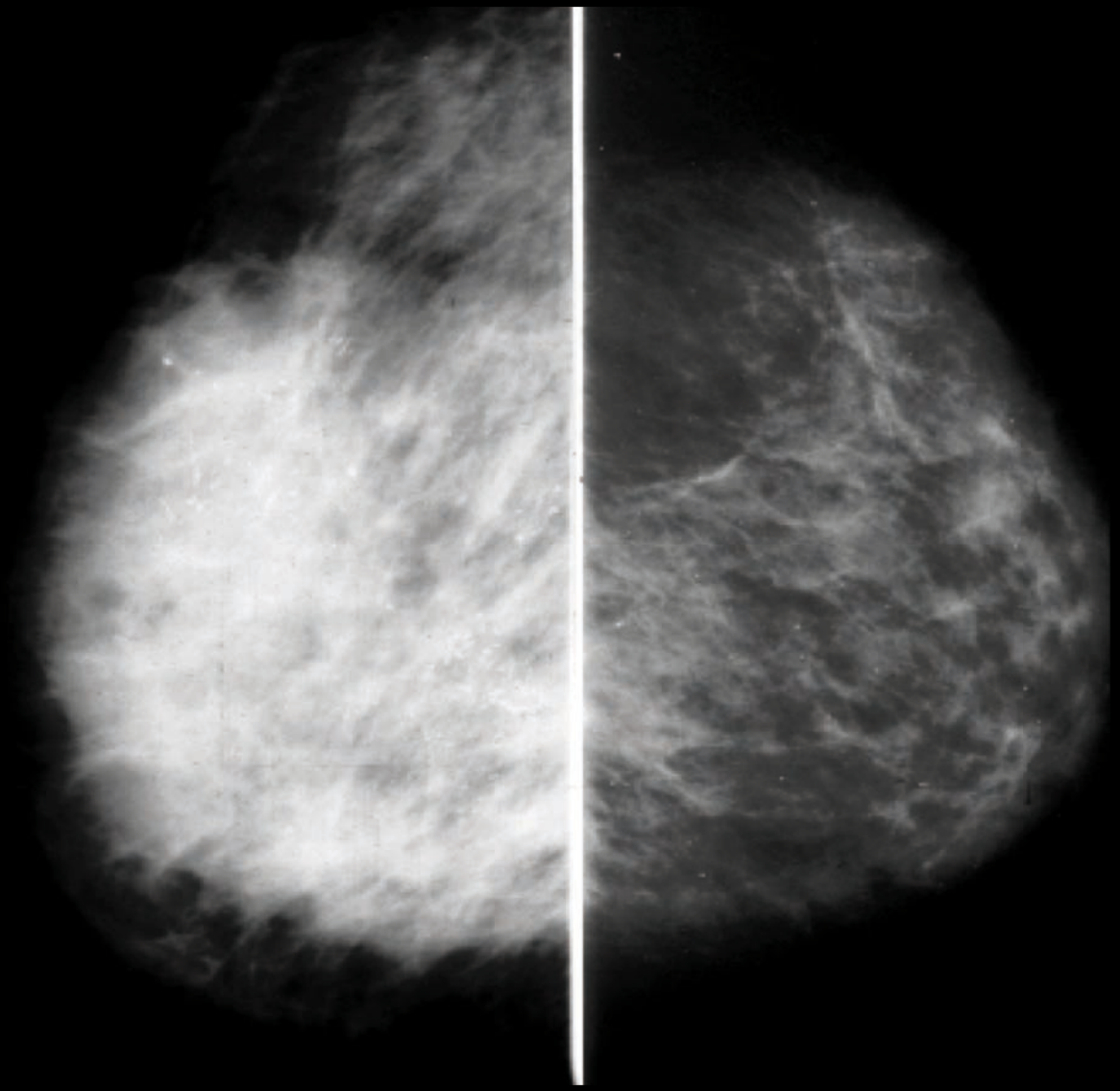
Patiente de 66 ans, masse palpable, érythème cutané, épaississement cutané, opacité spiculée * 15 mm microcalcifications

Adénopathies arrondies, denses, pas de hile clair



Microcalcifications mieux mises en évidence sur un cliché en agrandissement

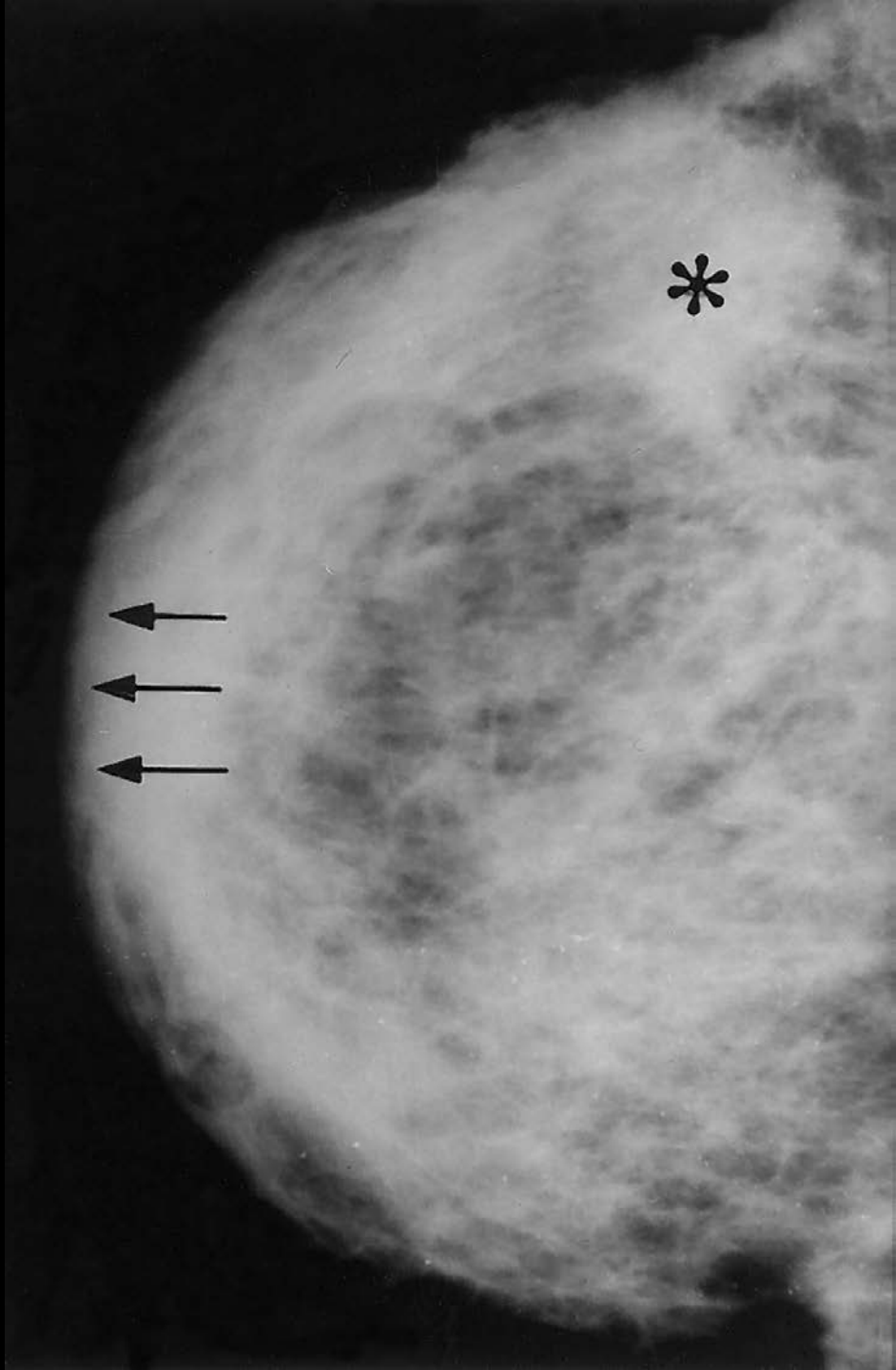
Mammographie

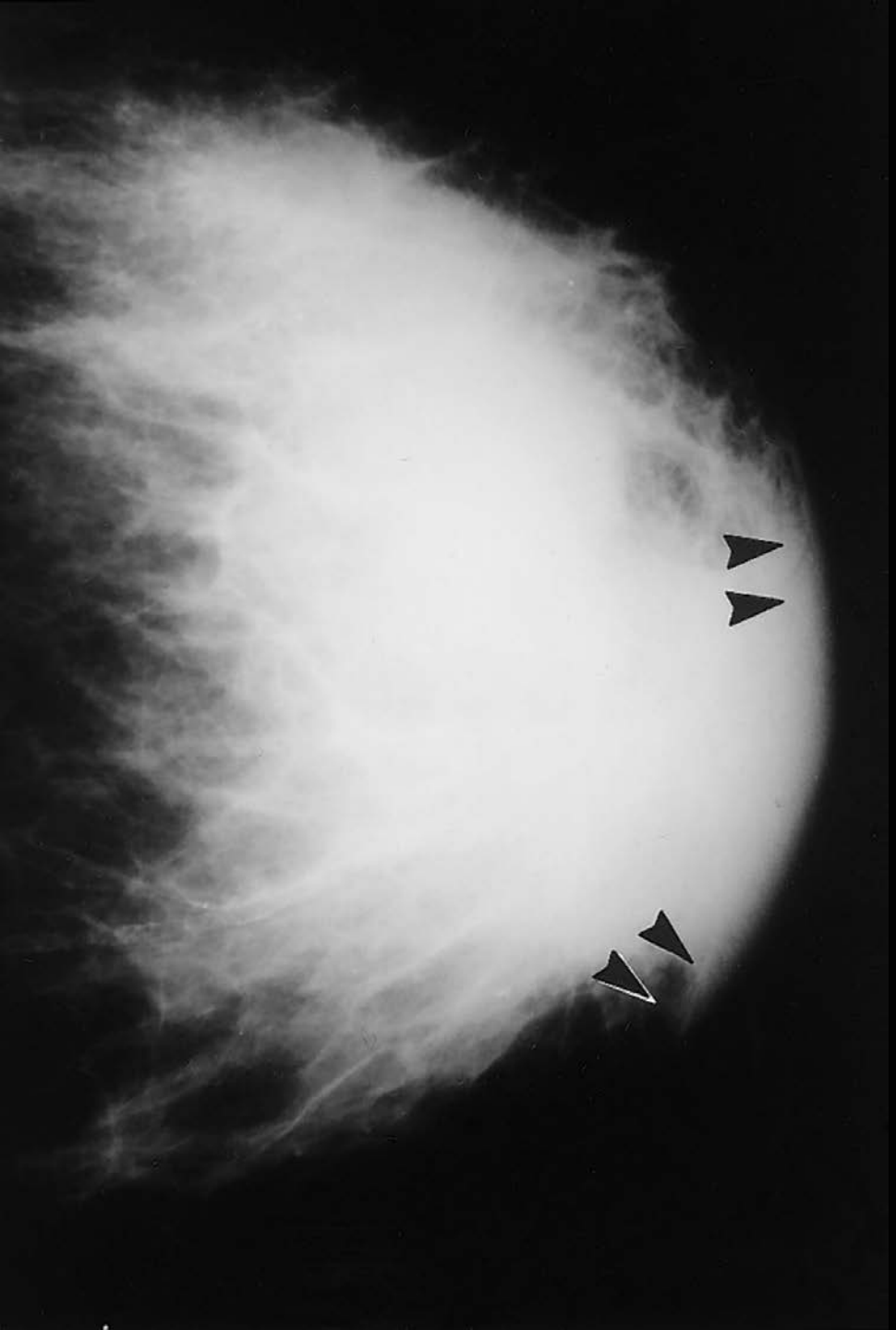


- Calcifications diffuses suspectes, différence de densité

Anglade 2010

Patiente de 47 ans
cancer inflammatoire
avec peau d'orange:
épaississement
cutané, œdème,
opacité spiculée QSE





Patiente de 60 ans
masse sus aréolaire
de 3 cm, peau
d'orange

Épaississement
cutanée, sein dense
sans opacité
individualisable

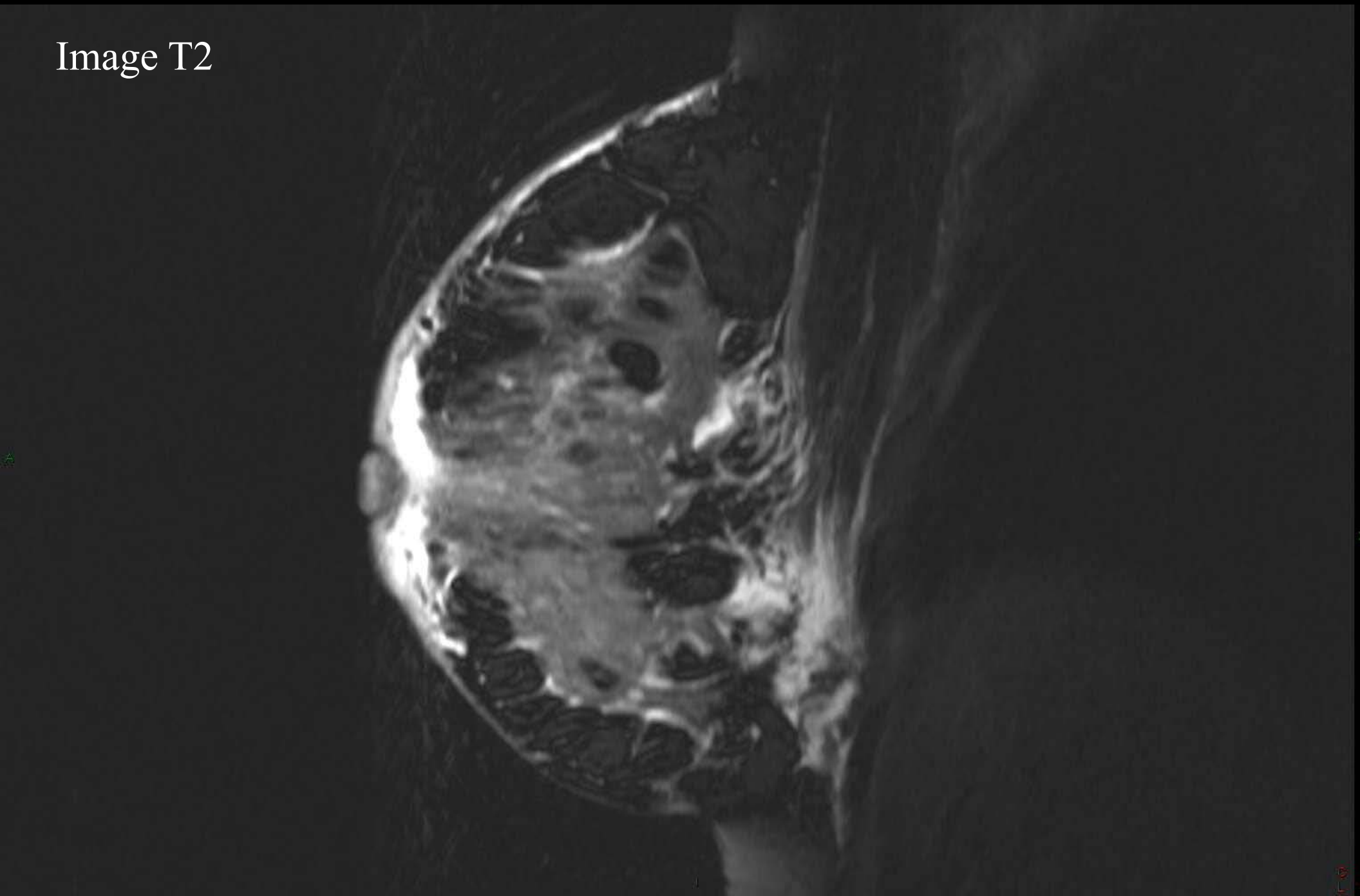


Image T2
3 cm
415
1154

Image injectée

soustraction

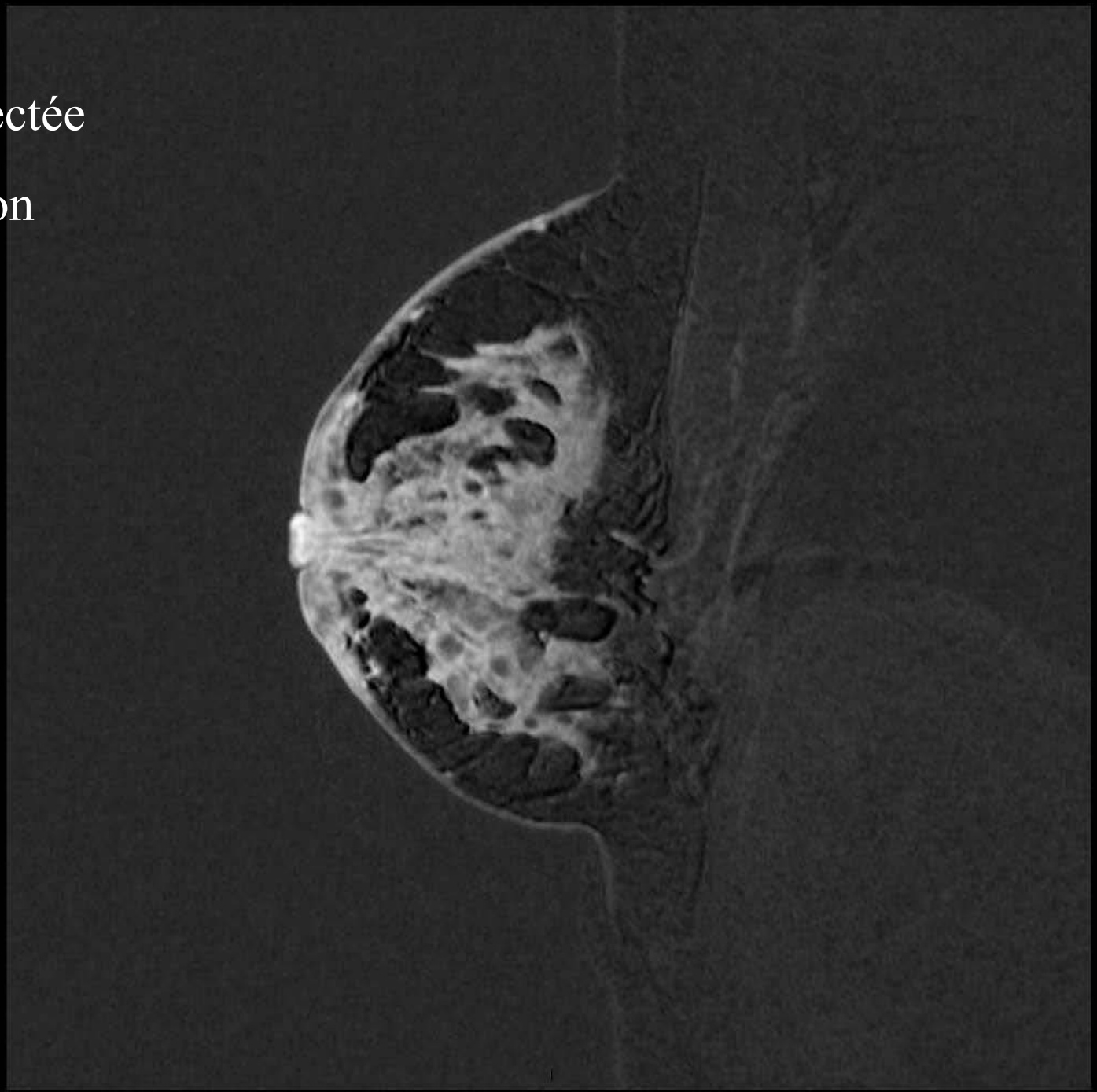
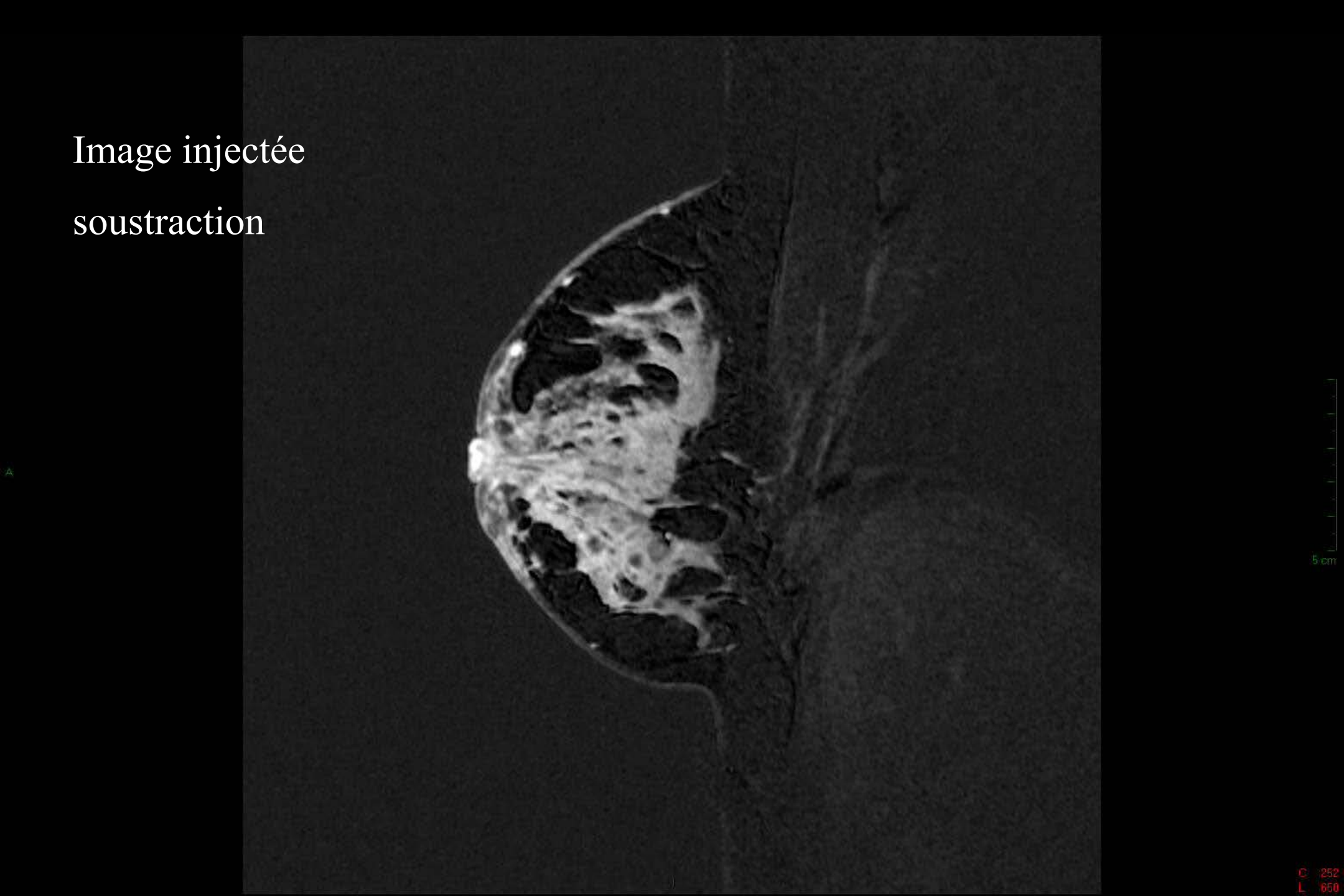
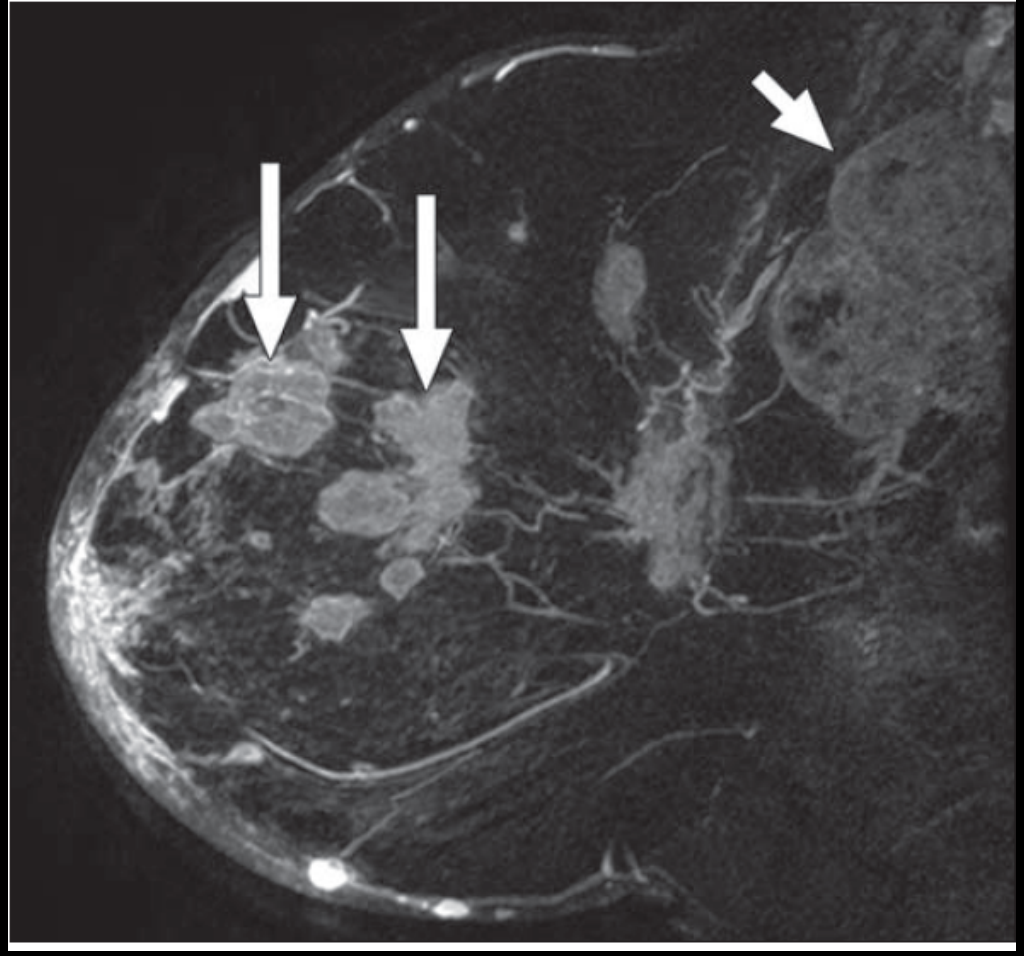


Image injectée

soustraction



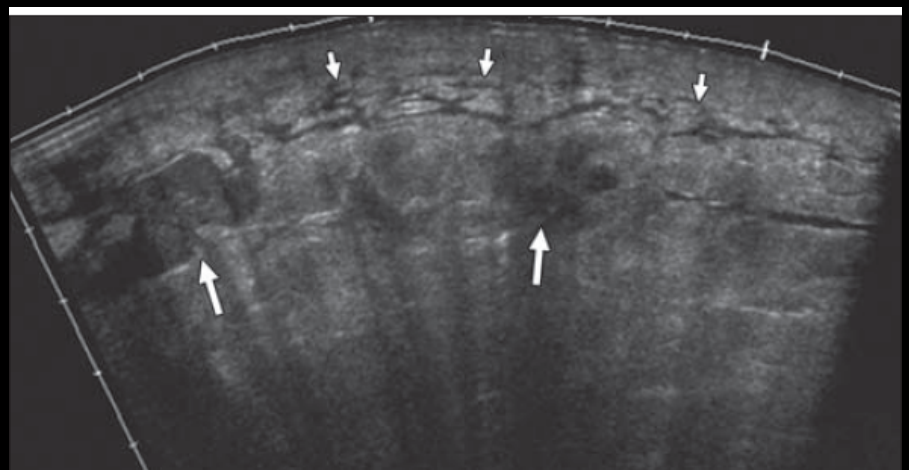


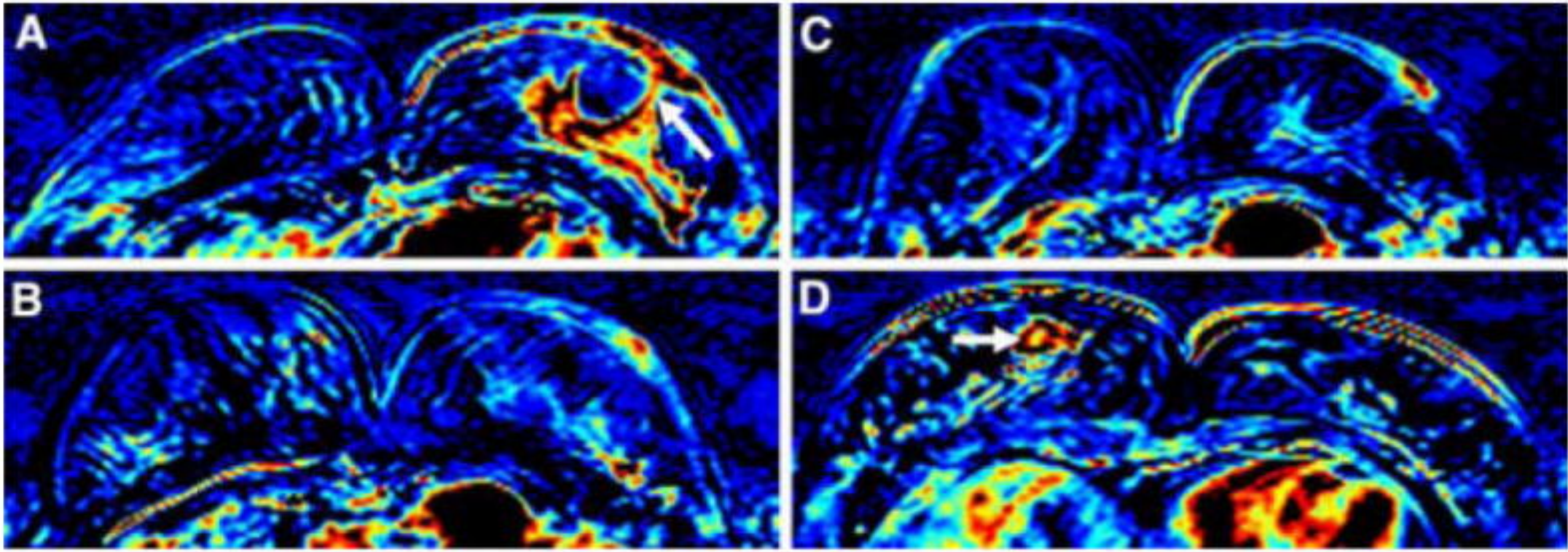
Pas d'anomalie mammo

Multiples rehaussements de type masse et adénopathies

Masses hypoéchogènes et œdème cutané

Le-Petross AJR 2011





A: volumineuse tumeur inflammatoire avec envahissement cutané
B: après une cure d'AC régression majeure
C: réponse encore plus importante après 4 cures
D: réponse complète après 4 cycles de TCH, lésion bénigne à droite
Histo: petits îlots résiduels épars sur 4,7 cm

Imagerie

- IRM : examen de choix pour l'extension locale et donne des informations sur l'extension ganglionnaire

- TEP-TDM : rôle important pour évaluer l'atteinte ganglionnaire et notamment pour rechercher des adénopathies extra-axillaires ; rôle primordial pour détecter des métastases occultes et apprécier la réponse à la chimiothérapie

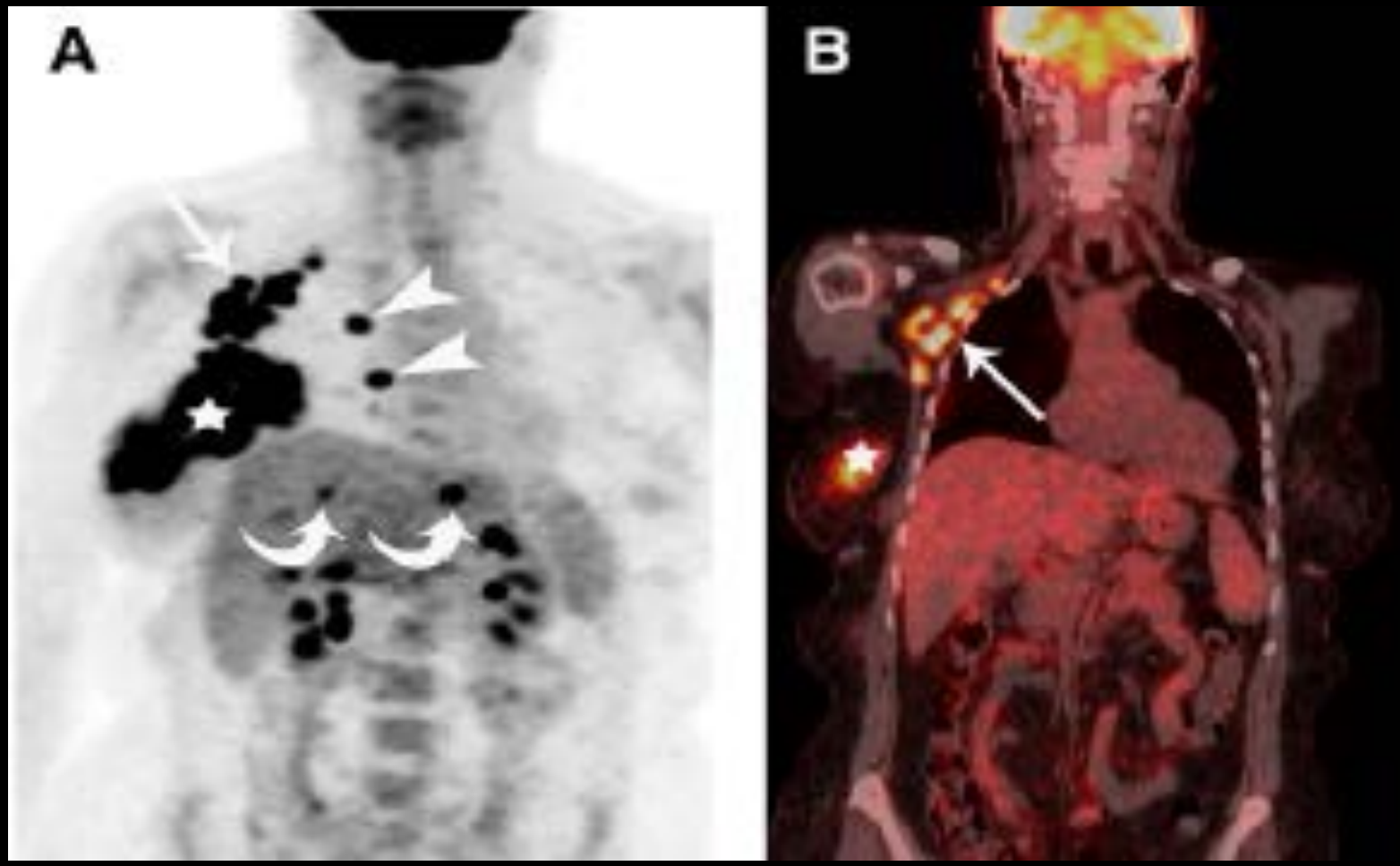
Wei T. Yang *et al*. Breast Cancer Res Treat (2008) 109:417-426

Étude rétrospective du ^{18}F-FDG PET/CT dans le diagnostic des cancers du sein inflammatoires

- 41 patientes
- Détection de la tumeur primitive : 98% des femmes
- PET/CT:
  - atteinte axillaire 90% des femmes
  - atteinte sous pectorale 44%
  - atteinte de la CMI 22%
  - atteinte sus claviculaire 15%
  - métastases à distance 49% (17% non détectées par le bilan conventionnel)

Carkaci S. *et al.* Journal of Nuclear Medecine February 2009

Étude rétrospective du ^{18}F-FDG PET/CT dans le diagnostic des cancers du sein inflammatoires



Carkaci S, *et al.* Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data.
J Nucl Med. 2009 Feb; 50(2):231-8.

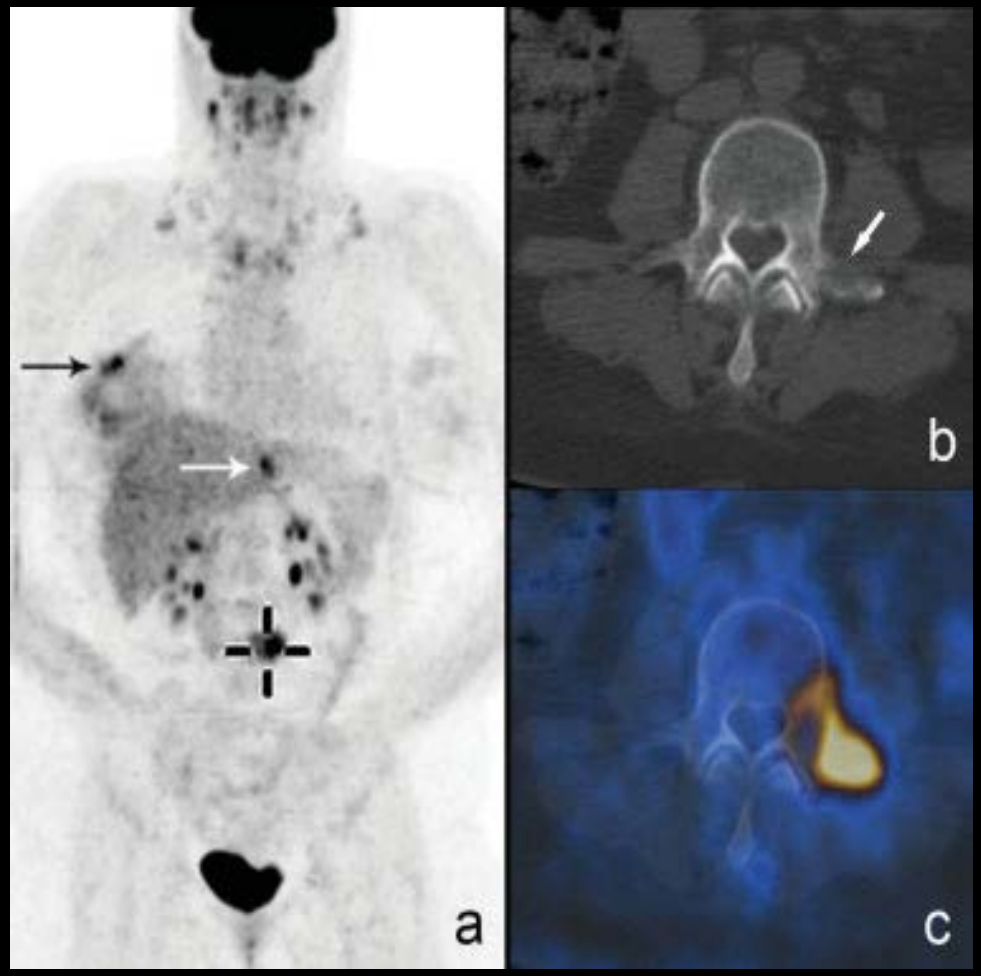
FDG-PET/CT dans le bilan et le pronostic des CSI

- 62 patientes (59 K inflammatoires et 3 mastites)
- Tumeur primitive : Se TEP=100% (2 FP parmi les 3 mastites)
- Atteinte axillaire : Se TEP >> Examen clinique
- Atteinte ganglionnaire extra-axillaire : détectée chez 33 patientes par la TEP contre 5 par l'EC

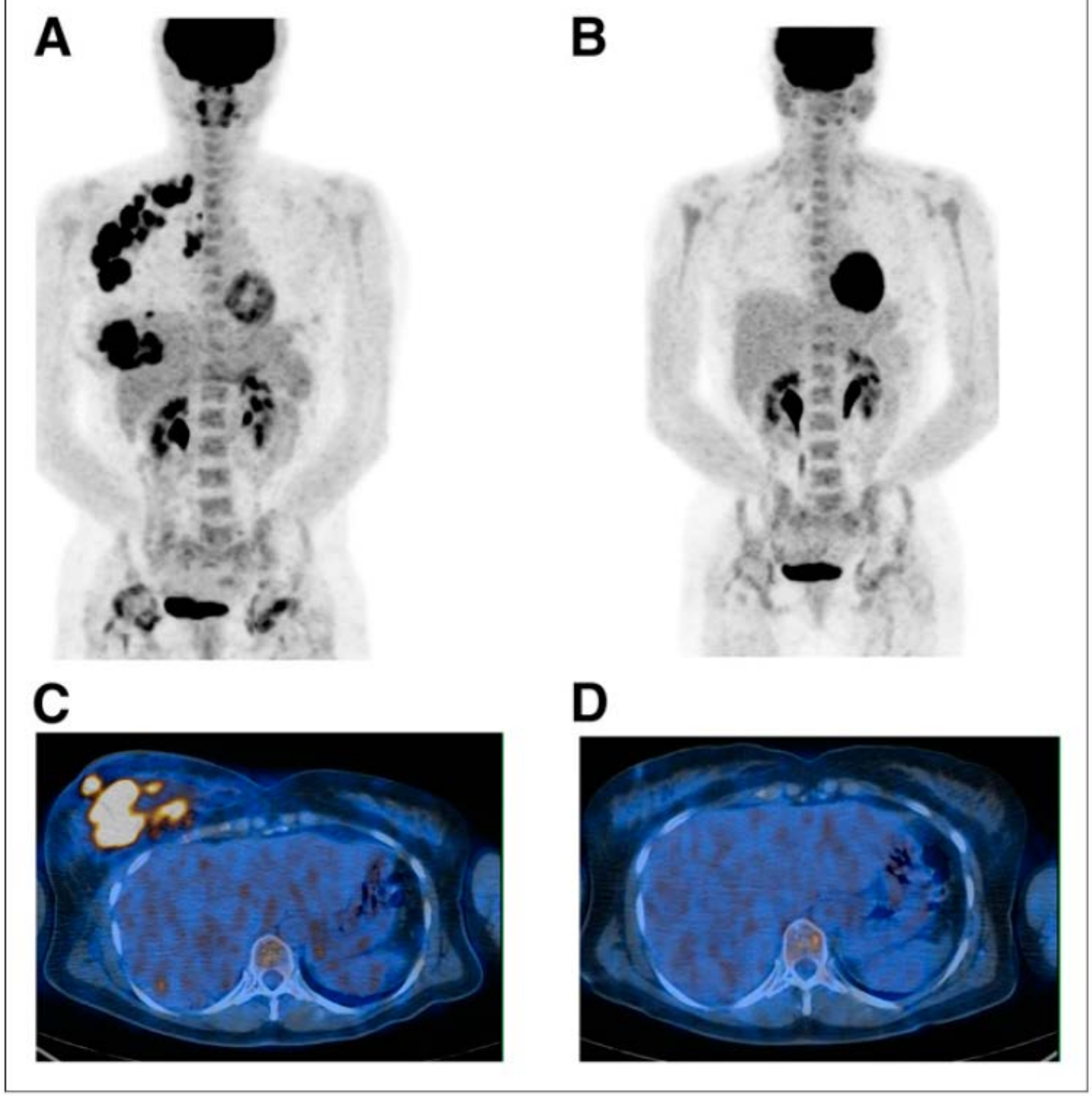
Alberini J-L. *et al.* Cancer November 1, 2009

- Métastases à distance détectées par la TEP chez 18 patientes (6 pour le bilan conventionnel)

- Possible intérêt pronostic => survie globale diminuée chez les patientes qui associent : fixation élevée du FDG par la tumeur primitive et localisations secondaires



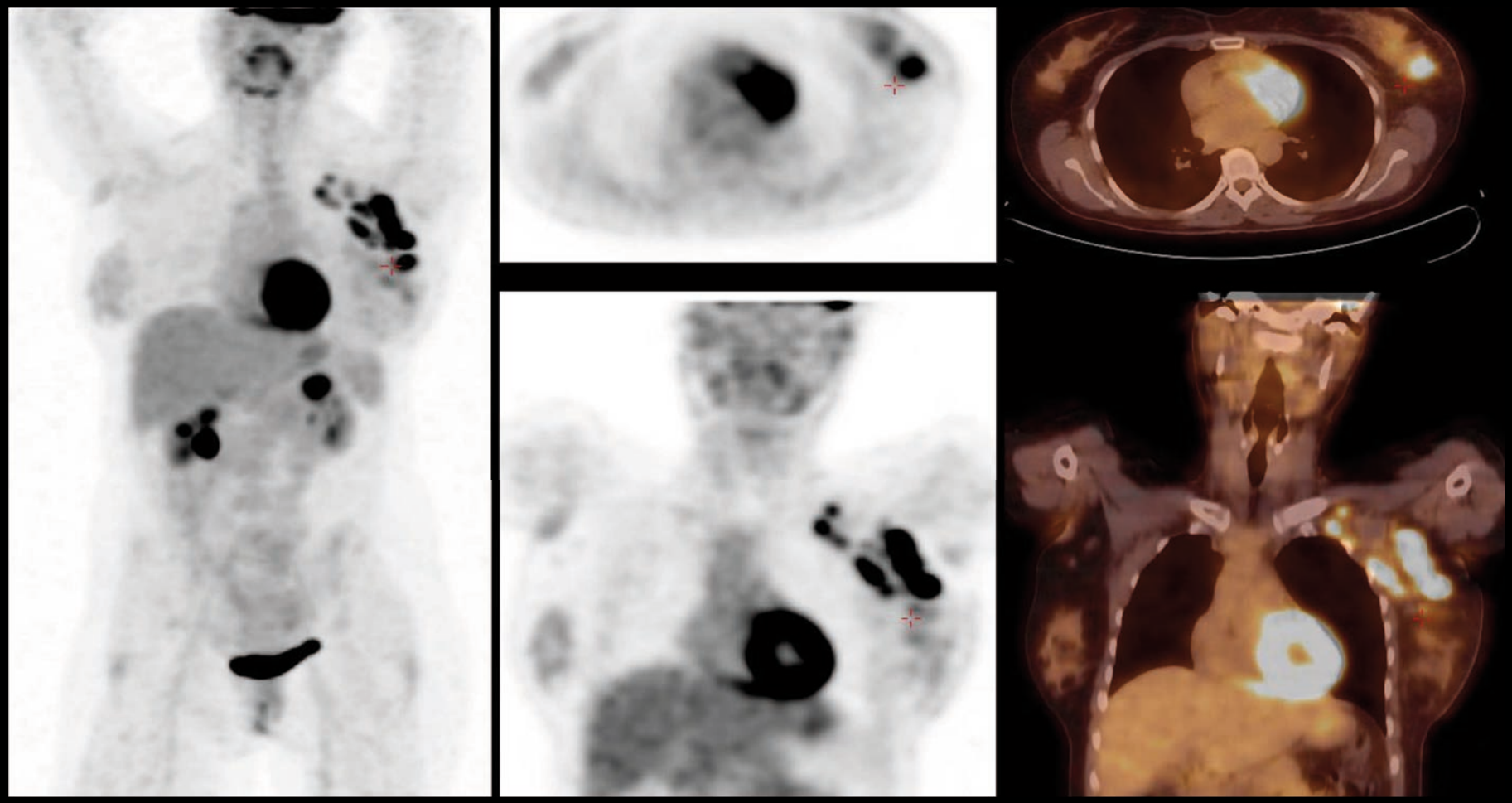
Alberini J-L. *et al.* Cancer November 1, 2009



CSI chez une patiente de 51 ans grade III HER2 +++, atteinte ganglionnaire, TEP TDM avant et après 3 cures de chimiothérapie
RC complète à l'histologie

Champion L, JNM 2015; 56: 1315-1321

TEP-TDM et cancer du sein inflammatoire : expérience Hôpital Saint-Louis

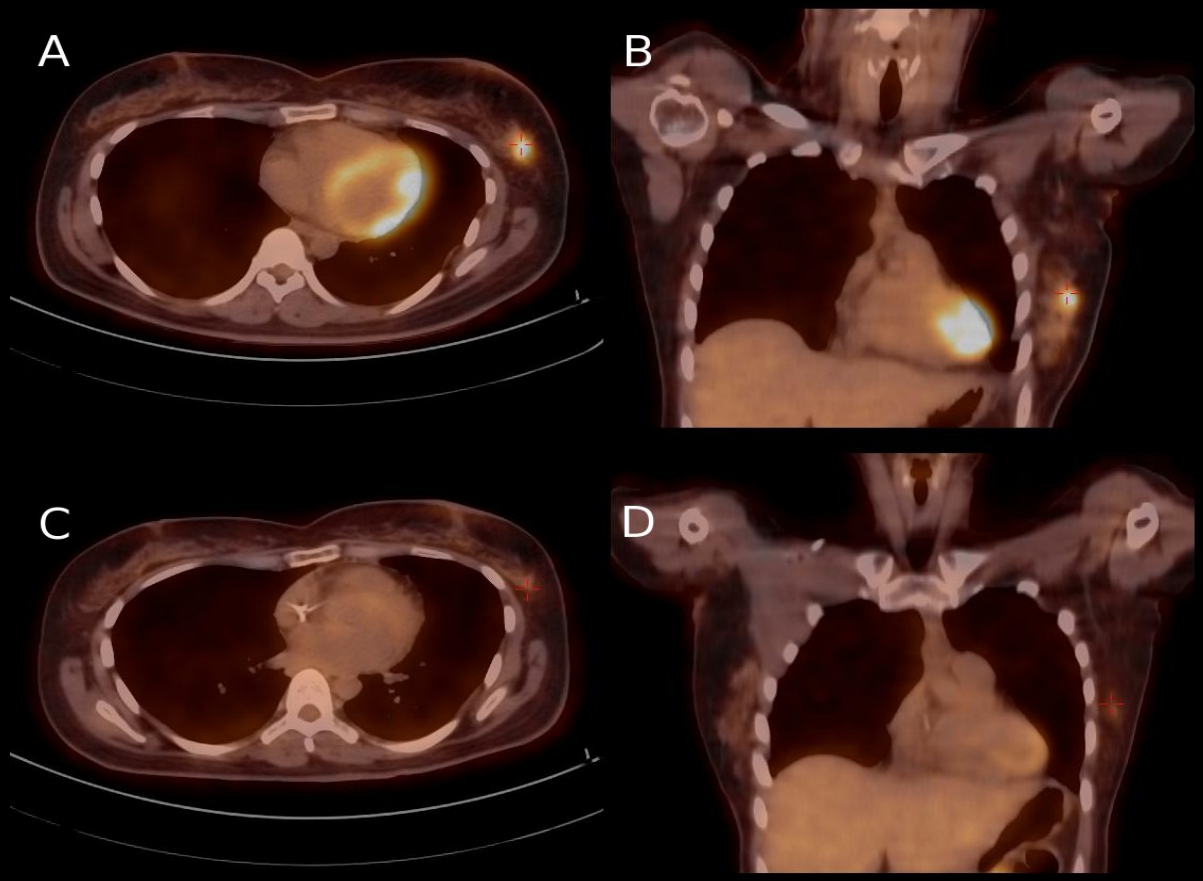


CCI du sein gauche, grade 3, RE-, RP-, Cerb-B2 nég

Exemple d'un répondeur métabolique

- Femme de 40 ans, cancer du sein gauche (CCI, SBR2, RE+, RP-, c-erbB2+++)
- TEP-TDM initial (ligne du haut) : SUVmax tumoral = 6.7
- Après 2 cycles (ligne du bas) : SUVmax = 1.8 (delta SUV = 73%)

=> Réponse histologique complète (Sataloff A)



Prélèvements

- Microbiopsies nécessaire pour avoir un diagnostic histologique et des facteurs pronostiques (grade, récepteurs, cerbB2…)
- Cytoponction: permet de différencier des mastites bénignes, souvent difficile en raison de la difficulté à localiser la tumeur.
- Il est nécessaire de microbiopsier les adénopathies axillaires (p. cytologique possible)

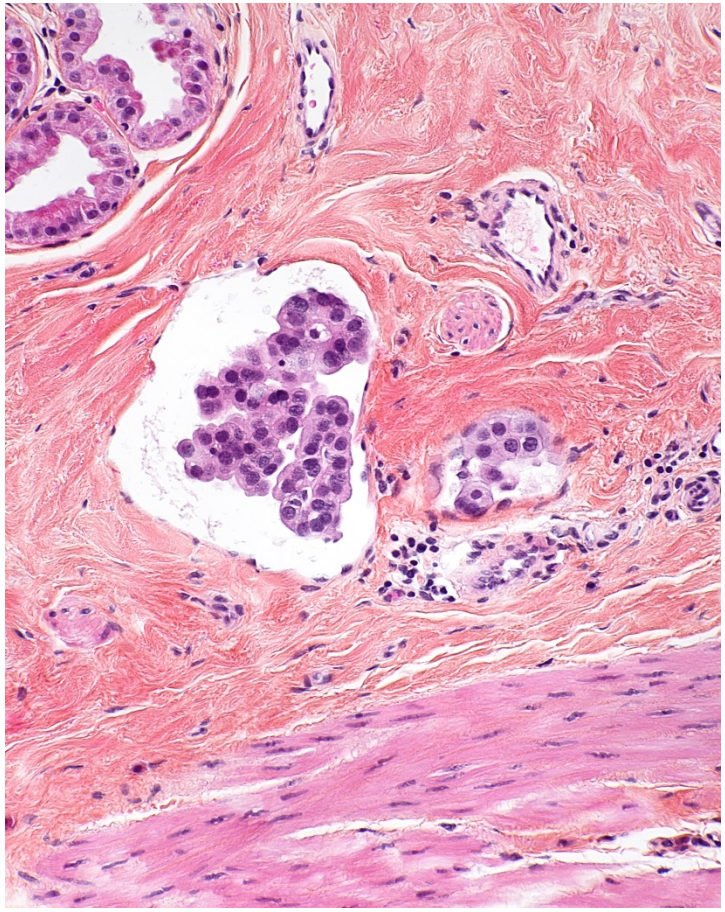
Caractéristiques anatomopathologiques

Emboles lymphatiques cutanés dermiques

Mais:

- Absents dans 25% des cancers inflammatoires
- Observés dans des cancers non inflammatoires

Plus grande densité des microvaisseaux et de la vascularisation



McCarthy N 2002, Colpaert CG 2003, Amparo RS 2000

Anatomopathologie

- Composante in situ absente ou minime
- Mode de croissance différent: moins compacte

  zones non continues d'infiltration tumorale, cellularité réduite, larges secteurs dépourvus de tumeur
- Généralement de type NS (canalaire), rarement lobulaire (5%) ou d'autres types spécifiques (4%).

  Pas d'influence sur la survie.
- En majorité de grade SBR modifié III
- Un infiltrat inflammatoire identique à celui des cancers non-inflammatoires (% de TILs comparable)

Immunohistochimie

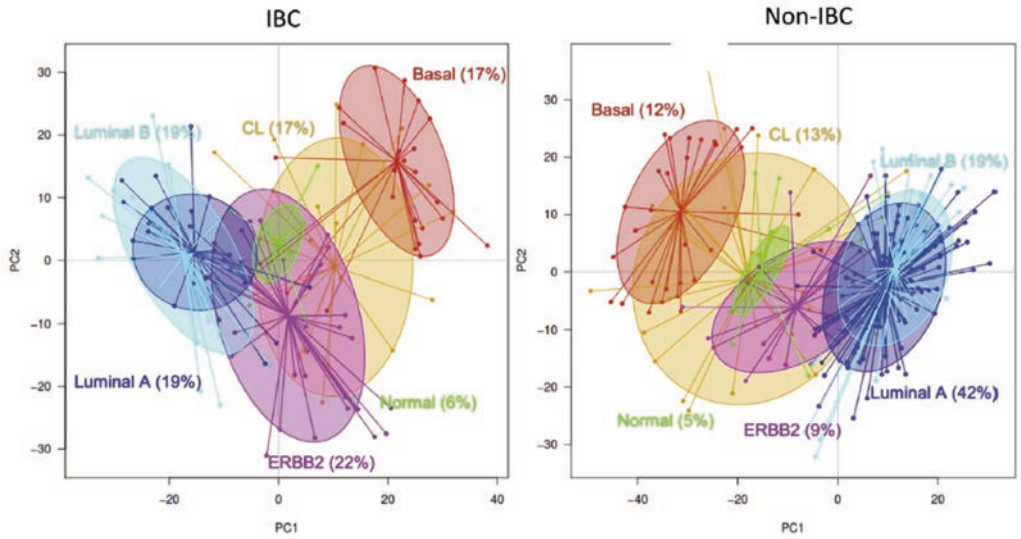
- **Tous les sous-types moléculaires intrinsèques** peuvent être rencontrés mais:
- La répartition est différente des cancers non inflammatoires.

Sous-type	Cancer inflammatoire	Cancer non inflammatoire
RH-positif	30%	60-80%
HER2-positif	40%	25%
TN	30%	10-15%

Masuda, H. (2014); Kertmen, N.. (2015); Zell.2009; Parton, M.. (2004); Hance, K. W. (2005).

Biologie moléculaire

- **Tous les sous-types moléculaires sont représentés.**
- Une répartition différente:
  - Sous types agressifs sur-représentés (Basal-like, ErbB2-enrichi, Claudin-low,Luminal B) : 75% versus 54%
  - Luminal A peu fréquents : 19% versus 42%
  - HER2-enrichi plus fréquents : 22% versus 9%



Van Laere SJ 2013

Biologie moléculaire

Pas de signature génomique spécifique des cancers inflammatoires: pas de claire différence génomique entre les cancers inflammatoires et non inflammatoires

- **Etude ADN**

Les altérations génomiques retrouvées ne sont pas spécifiques des cancers inflammatoires.

Les plus fréquentes:

- Mutations: TP 53 (62%) BRCA2 (15%) PTEN (15%)
- Amplification MYC (32%), PIK3CA (28%), HER2 (26%), FGFR1 (17%)

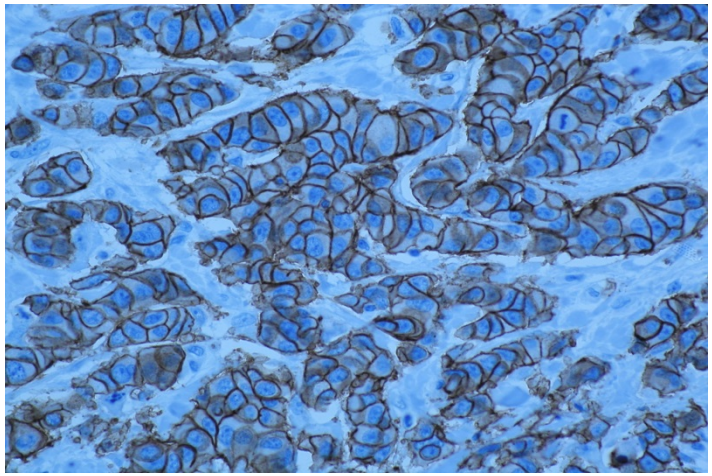
Van Laere SJ 2013

Histologie/Biologie

- Fréquemment de grade III
- Emboles vasculaires fréquents (Van der Auwera I 2005)
- Fréquemment RH négatifs (60%)
- Labeling index plus élevé (Paradisio 1989)
- Ki 67 plus élevé
- Phase S plus haute
- Amplification et surexpression de CerbB2 plus importante (Guérin 1989, Prost 1994, Turpin 2002, Zell 2009) de 30 à 50%

Caractéristiques : Her2

	HER2 +	HER2 -	inconnu	n
Parton 2004	**52%**	**48%**		**49**
Sawaki 2006	**50%**	**50%**		**46**
Ben Hamida 2008	**33%**	**67%**		**72**
Alberini 2008	**54%**	**46%**		**59**
Sutherland 2010	**38%**	**38%**	**24%**	**155**



Imunohistochimie

Profil moléculaire

- Triple négatif: 30% versus 10-15%
- HER2: 40% versus 25%
- RH+: 30% versus 60-80%
  - Même dans ce sous groupe: mauvais pronostic et faible hormono-sensibilité

Li, J. *Oncologist* **16**,1675–1683 (2011)
Masuda, H. *Ann. Oncol.* **25**, 384–391 (2014)
Kertmen, N. *J. BUON* **20**, 35–39 (2015)
Parton, M. *Breast* **13**, 97–103 (2004).

Profil génomique

- Pas d'expression génomique spécifique des cancers inflammatoires mise en évidence
- L'expression des gènes au niveau du stroma serait fondamental

Van Laere, S. J. *Clin. Cancer Res.* **19**, 4685–4696 (2013)
Boersma, B. J. *Int. J. Cancer* **122**, 1324–1332 (2008)

Voies de signalisation impliquées

- JAK-STAT
- COX2
- EGFR
- PI3K AKT
- RAS RHOC
- PDGFR
- IL6
- TGFβ…

Bora Lim, Nature Reviews Cancer 2018

Signature moléculaire

- Signature de 79 gènes semblant discriminer les cancers inflammatoires avec notamment:
  - Des altérations dans la voie TGF-β
  - Des altérations dans la réponse immunitaire
  - Importance des échanges avec le stroma

Van Laere SJ 2013
Rybczynska AA, 2018

PD1

- Les cellules cancéreuses créent un environnement immuno suppresseur qui favorise la progression tumorale
- PD1 est une voie inhibitrice majeure
- PDL1 est l'un des ligands de PD1 et est exprimé à la surface de nombreuses cellules cancéreuses et du système immunitaire telles que les cellules présentatrices d'antigènes
- Sa liaison à PD1 supprime la migration des cellules T, la prolifération et la sécrétion de médiateurs cytotoxiques, et limite les cellules tueuses
- PDL1 est sur exprimée dans de nombreux cancers et son blocage augmente l'immunité anti-tumorale

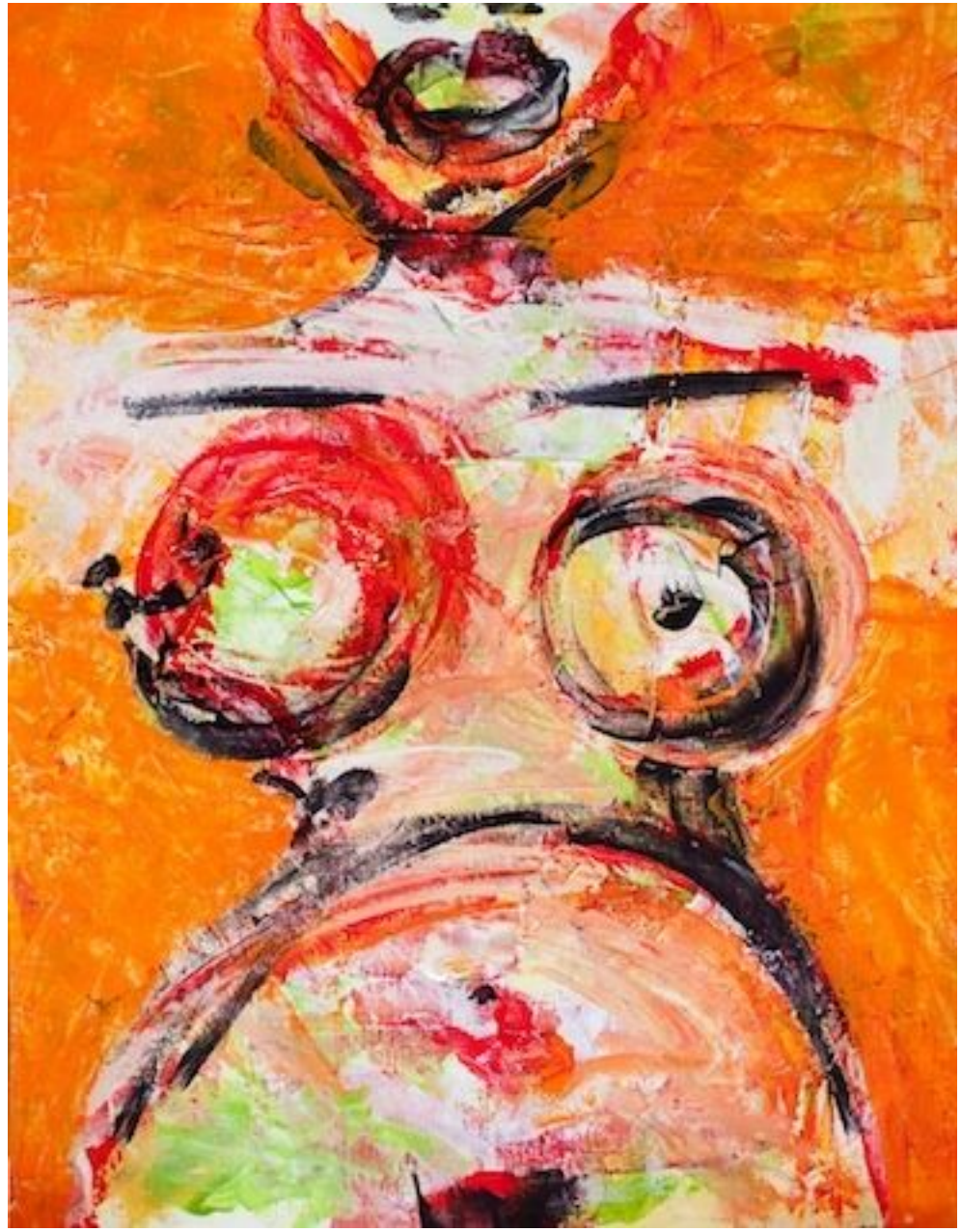
PDL1 (programmed celle death one) et cancer inflammatoire

- Analyse rétrospective de l'expression de PDL1 de 112 cancers inflammatoires versus 194 non inflammatoire
- Surexpression plus fréquente: 38%
  - Associée aux RH –
  - Aux cancers basaux et surexprimant HER2
- Surexpression associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie indépendamment des autres facteurs clinico-biologiques
- Pas de corrélation avec la survie et la survie sans rechute
- PDL1 marqueur d'une forte réponse immunitaire anti tumorale chez des patientes traitées par chimiothérapie?
- Les anti PDL1 pourraient augmenter la réponse en ayant un effet protecteur contre les cellules T activées ?

➢ Protocoles en cours

Bertucci F, Oncotarget 2015

Traitements



Contrôle locorégional: historique

- Chirurgie exclusive:
  - Taux de survie à 5 ans: 15% pour les PEV2, entre 0 et 5% pour les PEV 3
  - Médiane de survie: 15-25 mois
- Radiothérapie:
  - Taux de survie à 5 ans: 0 à 28%
  - Médiane de survie: 18 mois
- « Efficacité » identique de la chirurgie et de la radiothérapie

Contrôle locorégional après chimiothérapie

- 30 à 50% de rechute locale en cas de radiothérapie exclusive
- 10% après mastectomie + radiothérapie
- La mastectomie participe du contrôle de la maladie y compris en terme de survie (Perez, Cancer 1994; 74: 466-476) et en situation métastatique (van Uden 2020)
- Elle permet d'apprécier la réponse histologique à la chimiothérapie
- Traiter en intention de guérir et non faire le minimum car « les rechutes sont inéluctables »
- Possibilité de conservation si RC histo sein + GG ?? (Hennessy BT Cancer 2006) **non consensuel**
- Pas de ganglion sentinelle (DeSnyder SM 2017)
- Radiothérapie systématique (Jardel 2018)

Contrôle loco-régional

- Amélioration du contrôle locorégional grâce aux trois modalités thérapeutiques (chimiothérapie, mastectomie avec berges saines, radiothérapie)
- 114 patientes entre 2007 et 2015
- Âge médian: 52 ans
- Médiane de suivi: 3,6 ans
- Probabilité de rechute locale à 2 ans: 3,19%, à 4 ans: 5,65%
- SG à 5 ans: 69,14%

K.J. Rosso, Ann Surg Oncol (2017) 24:2981–2988

Contrôle locorégional

- Facteurs favorisant:
  - Sous type HER2
  - Réponse radiologique partielle ou complète
  - Réponse anatomopathologique complète
  - Faible envahissement ganglionnaire initial

K.J. Rosso, Ann Surg Oncol (2017) 24:2981–2988

Chimiothérapie néo-adjuvante toujours ++. Standard de traitement

- En dehors d'essais, chimiothérapie néo-adjuvante ne diffère pas du traitement des CSNI (ECdd - Taxane)
- Agent anti HER2 et hormonothérapie selon la surexpression de HER2 et/ou RE RP
- Chirurgie mammaire et du creux axillaire
- Radiothérapie loco-régionale
- La survie a augmenté même si la médiane est de 2,5 ans et la survie à 5 ans de 30 à 40 %

Traitements médicaux

- Les anthracyclines
- Les taxanes
- Les intensifications thérapeutiques
- Les thérapies ciblées…
  - Bevacizumab
  - Agents anti-HER2
  - Immunothérapie

Chimiothérapie à base d'anthracyclines

Études	Nbre de patients	CT	% RO	SG 5 ans
Ueno et al*	178	Anthra	71	40%
Harris et al**	54	CMF ou CAF	52	56%
Baldini et al***	68	CEF ou CAF	73,6	44%
Low et al****	46	CAFM	57	26,7% (10 ans)
Veyret et al*****	120	FEC-HD	91,1%	41,2% (10 ans)

Réponse à la chimiothérapie initiale = facteur pronostique +++

* Ueno et al. Combined modality treatment of inflammatory breast carcinoma : twenty years of experience at MD Anderson Center. Cancer Chemother Pharmacol . 1997;40:321-9

**Harris et al Ten-years outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:1200-8

*** Baldini et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast cancer. Clin Breast Cancer. 2004;5:358-63

**** Low et al. Long-term follow upfor locally advanced and inflammotory breast cancer patients treated with multimodality therapy. J Clin Oncol. 2004; 22:4067-74

***** Veyret et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenace chemotherapy : ten-year results from the french Adjuvant Study Group GETIS 02 trial. Cancer 2006;107:2535-44

Les anthracyclines

- Taux de réponse clinique important de 60% (40-90%)
- Réponse complète histologique (sein + ganglions): 10-15%
- Doublement de la médiane de survie (40-50 mois)
- Survie à 5 ans de 10 à 63%
  - Fonction de la proportion de PEV2 ou PEV3, de l'âge…

Facteurs pronostiques

- PEV2/PEV3
- Réponse clinique complète
- Réponse anatomopathologique complète
  - (définition de cette RCh : sein, sein + gg, in situ résiduel…)
- Rapidité de la réponse

➢ Nécessité d'augmenter le taux de RC histo
  - ➢ Nouvelles molécules
  - ➢ Intensification thérapeutique

Apport des taxanes

- Données du MD Anderson:
- L'ajout du paclitaxel a permis d'augmenter le taux de RC histo par rapport au FAC (25% versus 10%)
- Bénéfice statistiquement significatif que pour les patientes avec une tumeur RH-:
- SG médiane: groupe sans paclitaxel: 32 mois groupe avec paclitaxel: 54 mois ($p = 0.03$)
- PFS médiane : groupe 1:18 mois, groupe 2: 27 mois ($p = 0.04$)

Cristofanilli M, Clin Breast Cancer. 2004; 4:415-9

Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante des CSI

Le CSI est il moins sensible à la chimiothérapie que les CSNI ?

- 450 ptes (144 IBC)
- 1992 – 2015
- pCR: 30 % (IBC et CSNI)

Suivi de 52 mois

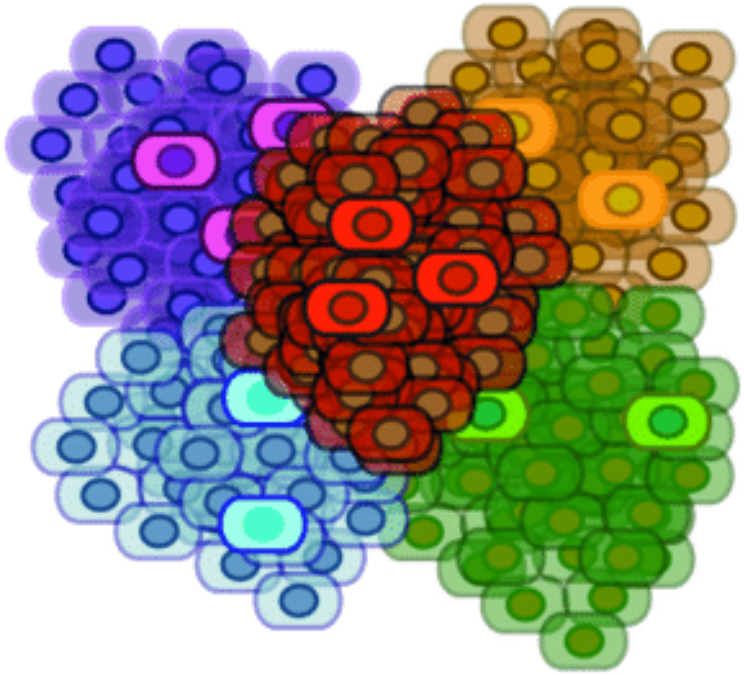
	IBC (%)	Non IBC
pCR (all)	30	30
RH+	17	14
HER2 +++	43	49
TN	40	43

	IBC (%)	Non IBC
Rechute	64 (45 %)	76 (25 %)
Survie sans métastases à 5 ans	57 %	74 %

CSI pas moins chimio-sensible

Monneur A et al, oncotarget 2017

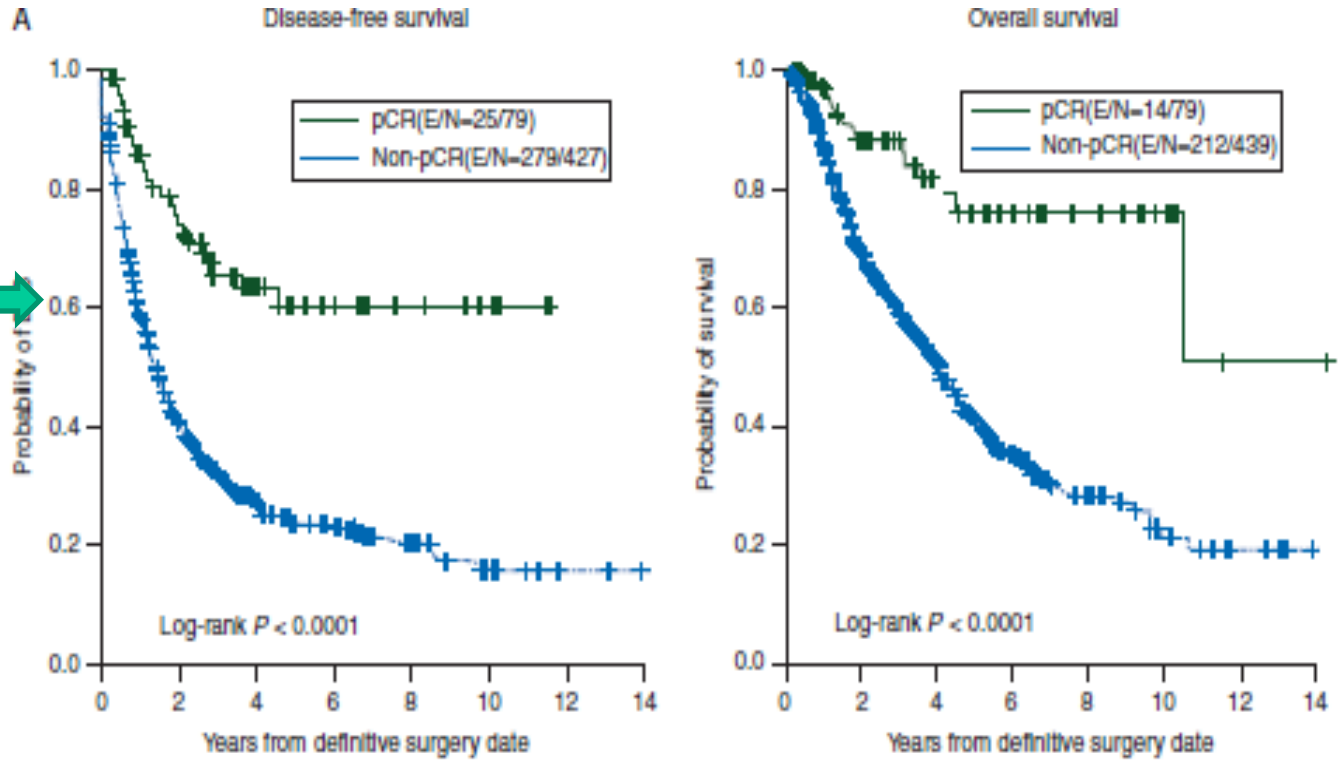
Hétérogénéité des cancers inflammatoires



Série de CSI MD Anderson

- 527 patientes traitées entre 1989 et 2011, médiane de suivi 38,4 mois
- Taux de RC histo :15,2%,
  - RH positif/HER2 négatif :7,5%
  - RH négatif/HER2 positif :30,6%

SSR en fonction de la RCH



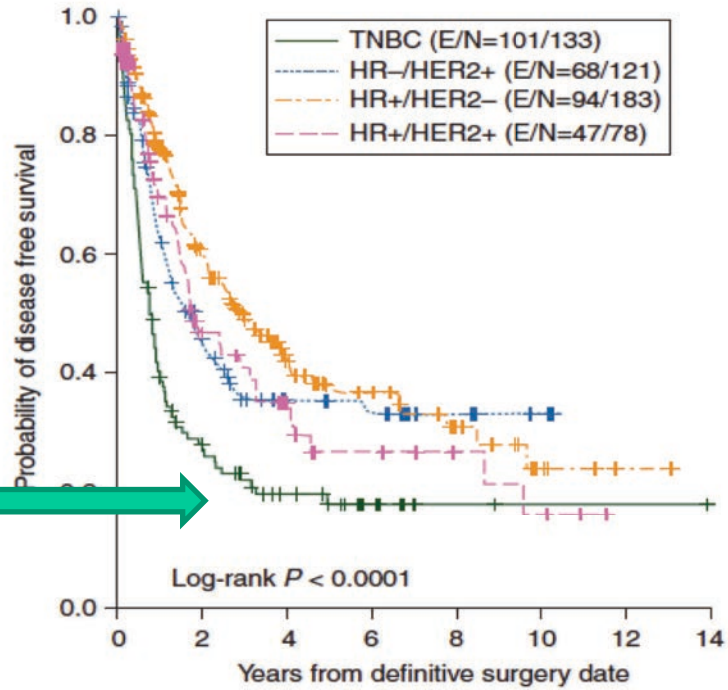
SG en fonction de la RCH

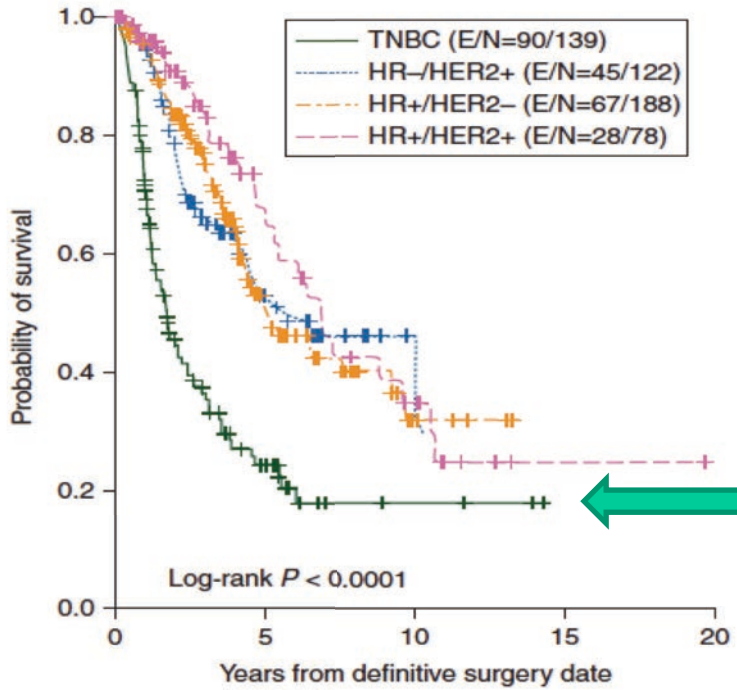
Masuda H; Ann Oncol 2014

Survie sans progression (SSP) et SG des CSI en fonction du sous-type

SSR

TN





SG

TN

55 % des patientes ont reçu du trastuzumab en néoadjuvant et 64,5 % en NAC ou adjuvant. 72% des RH+ avait reçu une hormonothérapie en adjuvant

Masuda H; Ann Oncol 2014

Conclusion

- Dans cette cohorte de 527 patientes traitées pour un CSI, le statut HER2 ou RH n'influence pas la survie sans progression et la survie globale

- Les CSI triple négatifs ont le pire pronostic par rapport aux autres types moléculaires, $P < 0.0001$. Les 4 groupes pourraient être séparés en 2 groupes, en ce qui concerne leur devenir : les CSITN et les autres

- La RCH, l'absence d'emboles , les non TN, sont associées à une meilleure SSR et SG

Masuda H; Ann Oncol 2014

CSI ET TRAITEMENT

- Si RCH: amélioration de la survie sans rechute et globale:
  Rationnel pour l'intensification thérapeutique

- Plusieurs études rétrospectives ont évalué l'efficacité (sans bras contrôle) de l'intensification avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)
- Petites cohortes de patientes, résultats très hétérogènes
- RCH: 18 à 39 %

Hoffman HJ et al Am J Clin Oncol. 2014

Traiter en fonction des sous-types moléculaires

- HER2
- Trastuzumab + chimiothérapie
- Essai randomisé NOAH
  - N = 47!
  - Survie sans évènement à 5 ans: 64% vs 24%
  - HR = 0,34 (0,15-0,80)
  - Survie globale à 5 ans: 74% vs 44%
  - HR = 0,38 (0,15-0,95)
- Meilleure efficacité si HER2 + RH-
- Trastuzumab + bevacizumab+ chimiothérapie (52 patientes)
  - pRC = 63,5%

Gianni, Lancet Oncol 2014
Pierga JY Lancet Oncol 2012

Traiter en fonction des sous-types moléculaires

- HER2
- Pertuzumab + Trastuzumab + chimiothérapie
  - Phases 2
  - Néosphère: 29 patientes
    - Docetaxel trastuzumab versus docetaxel + trastuzumab + pertuzumab : pCR = 29% vs 45,8%. SSP à 5 ans 81% vs 86%
  - Tryphaena: 13 patientes
    - FEC + Trastuzumab + pertuzumab: pCR = 50,7%
  - Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (20 patientes)
    - pCR = 56%

Gianni L 2016, Schneeweiss A, 2013, 2018, Overmoyer B 2018

Essai Beverly I

- 100 patientes avec un cancer du sein inflammatoire HER2 neg, essai de phase II
- 4 FEC 100 + Beva puis 4 docetaxel 100 + beva puis chirurgie (mastectomie curage) radiothérapie puis reprise bévacizumab au total pendant un an + hormonothérapie si RH+

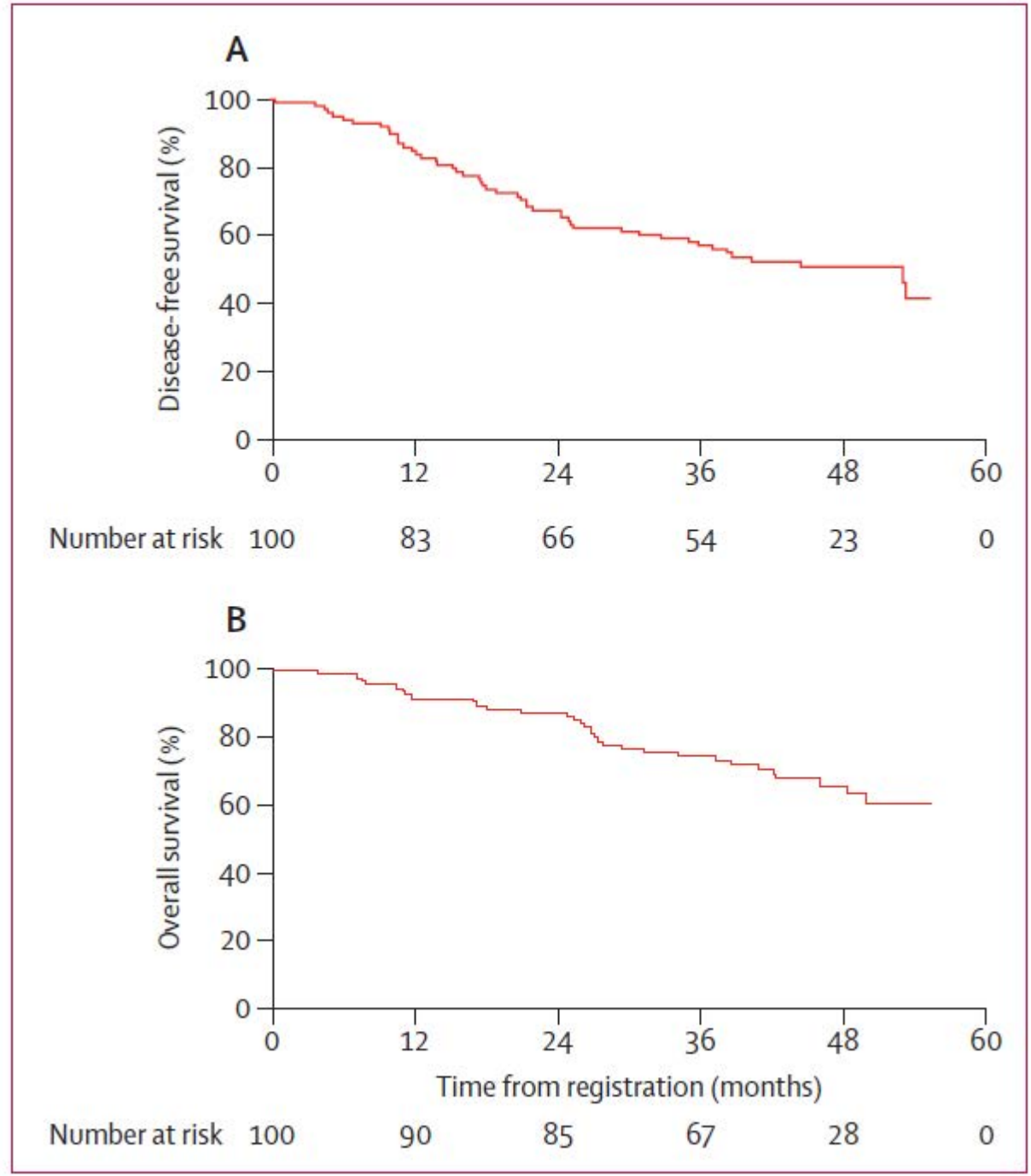
***Bertucci F, Lancet Oncol* 2016; 17: 600–11**

Réponse histologique complète:
19% (sein + ganglions)

45 mois de médiane de suivi

SSR à 3 ans: 57%
Survie globale à 3 ans: 75%

Pas de bénéfice à l'ajout du bévacizumab



Traiter en fonction des sous types moléculaires

- CSI TN
- Chimiothérapie dose dense
  - SIM : RCH: 31% (Campedel 2020)
  - Haute dose avec autogreffe: RCH: 27,8% (Boudin 2016)
- AC anti EGFR
  - Panitumumab + chimio : pCR: 42% (Matsuda 2018)
- Immunothérapie: anti PD-L1 , pembrolizumab essais en cours
  - Pembrolizumab + EC-paclitaxel (essai PELICAN)

Traiter en fonction des sous types moléculaires

- CSI RH+ HER2-
- Chimiothérapie de type Ecdd – taxanes
- Traitement locorégional (mastectomie-curage, radiothérapie)
- Hormonothérapie

NCCN KS inflammatoire 2022

CLINICAL PRESENTATION[a]	WORKUP		
Clinical pathologic diagnosis of IBC →	• History and physical exam by multidisciplinary team and obtain medical photography • CBC • Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase • Pathology review[b] • Determination of tumor ER/PR status and HER2 status[c] • Fertility counseling if premenopausal[d] • Genetic counseling if patient is at risk[e] for hereditary breast cancer • Imaging: ‣ Bilateral diagnostic mammogram, ultrasound as necessary ‣ Chest diagnostic CT ± contrast ‣ Abdominal ± pelvic diagnostic CT with contrast or MRI with contrast ‣ Bone scan or FDG-PET/CT[f,g] ‣ Breast MRI (optional)	→ Preoperative systemic therapy,[h] anthracycline + taxane (preferred).[h] If tumor HER2-positive, HER2-targeted therapy[i]	→ See IBC-2

[a] IBC is a clinical syndrome in patients with invasive breast cancer that is characterized by erythema and edema (peau d'orange) of a third or more of the skin of the breast. The differential diagnosis includes cellulitis of the breast or mastitis. Pathologically, a tumor is typically present in the dermal lymphatics of the involved skin, but dermal lymphatic involvement is neither required, nor sufficient by itself for a diagnosis of IBC.

[b] The panel endorses the College of American Pathologists Protocol for pathology reporting for all invasive and noninvasive carcinomas of the breast. http://www.cap.org.

[c] See Principles of Biomarker Testing (BINV-A).

[d] See Fertility and Birth Control (BINV-C).

[e] For risk criteria, see NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic.

[f] If FDG PET/CT is performed and clearly indicates bone metastasis on both the PET and CT component, bone scan or sodium fluoride PET/CT may not be needed.

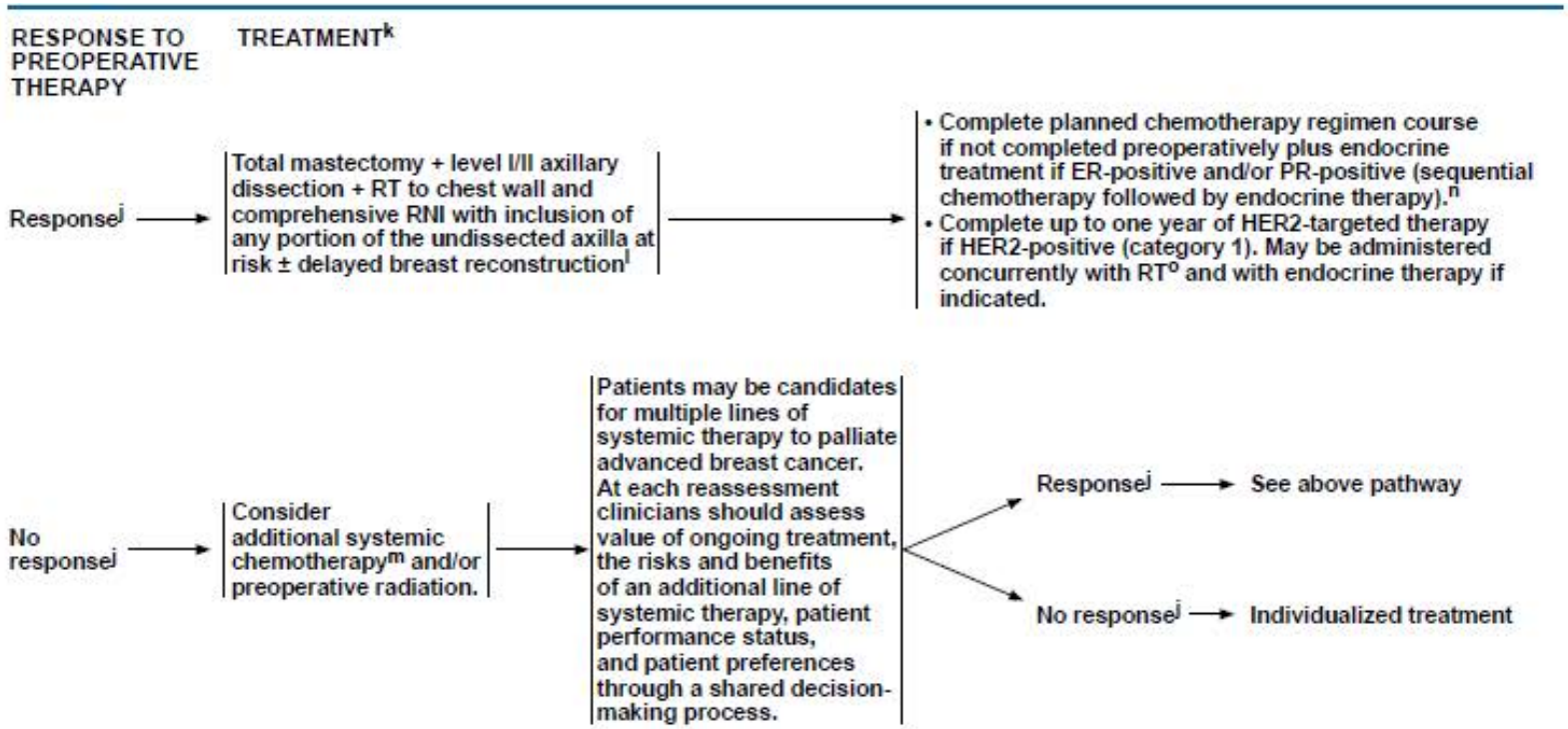
[g] FDG PET/CT can be performed at the same time as diagnostic CT. FDG PET/CT is most helpful in situations where standard staging studies are equivocal or suspicious. FDG PET/CT may also be helpful in identifying unsuspected regional nodal disease and/or distant metastases when used in addition to standard staging studies.

[h] See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).

[i] A pertuzumab-containing regimen may be administered preoperatively to patients with HER2-positive IBC.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN KS inflammatoire 2022



[j] The accurate assessment of in-breast tumor or regional lymph node response to preoperative systemic therapy is difficult, and should include physical examination and performance of imaging studies (mammogram and/or breast MRI) that were abnormal at the time of initial tumor staging. Selection of imaging methods prior to surgery should be determined by the multidisciplinary team.

[k] Patients with recurrent IBC should be treated according to the guideline for recurrence/stage IV (M1) disease (BINV-19).

[l] See Principles of Breast Reconstruction Following Surgery (BINV-H).

[m] See Systemic Therapy Regimens for Recurrent Unresectable (local or regional) or Stage IV (M1) Disease (BINV-Q).

[n] See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).

[o] See Principles of Radiation Therapy (BINV-I).

NCCN néoadjuvant 2022

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS[a]

HER2-Negative[b]	
Preferred Regimens: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks[c] • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel[c] • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • Olaparib, if germline *BRCA1/2* mutations[d,e] • High-risk[f] triple-negative breast cancer (TNBC): Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab • TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:[e] Capecitabine	
Useful in Certain Circumstances: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel[c] • Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)	Other Recommended Regimens: • AC followed by docetaxel every 3 weeks[c] • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Select patients with TNBC:[g] ‣ Paclitaxel + carboplatin[g] (various schedules) ‣ Docetaxel + carboplatin[g] (preoperative setting only)

See Additional Considerations for Those Receiving Preoperative/Adjuvant Therapy (BINV-L, 3 of 9)

[a] Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m2.

[b] The regimens listed in the table for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting.

[c] It is acceptable to change the administration sequence to taxane (with or without HER2-targeted therapy) followed by AC.

[d] Consider addition of adjuvant olaparib for 1 y for those with germline BRCA1/2 mutations and:
- TNBC, if 1) ≥pT2 or ≥pN1 disease after adjuvant chemotherapy, or 2) residual disease after preoperative chemotherapy
- HR-positive, HER2-negative tumors, if 1) ≥4 positive lymph nodes after adjuvant chemotherapy (category 2A), or 2) residual disease after preoperative therapy and a clinical stage, pathologic stage, estrogen receptor status, and tumor grade (CPS+EG) score ≥3 (category 2A).

Adjuvant olaparib can be used concurrently with endocrine therapy.

[e] Patients in the OlympiA trial did not receive capecitabine; thus, there are no data on sequencing or to guide selection of one agent over the other.

[f] High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.

[g] The inclusion of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy for TNBC remains controversial. Several studies have shown improved pCR rates with incorporation of platinum. However, long-term outcomes remain unknown. The routine use of platinum agents as part of neoadjuvant therapy for TNBC is not recommended for most patients (including BRCA mutation carriers), but it may be considered in select patients (such as those for whom achieving better local control is necessary). The use of platinum agents in the adjuvant setting is not recommended. If platinum agents are included in an anthracycline-based regimen, the optimal sequence of chemotherapy and choice of taxane agent is not established.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NCCN néoadj 2022 HER2+++

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS[a]

HER2-Positive	
Preferred Regimens: • Paclitaxel + trastuzumab[h] • TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) • TCHP (docetaxel/carboplatin/trastuzumab/pertuzumab) • If no residual disease after preoperative therapy or no preoperative therapy: Complete up to one year of HER2-targeted therapy with trastuzumab[j] (category 1) ± pertuzumab. • If residual disease after preoperative therapy: Ado-trastuzumab emtansine (category 1) alone. If ado-trastuzumab emtansine discontinued for toxicity, then trastuzumab (category 1) ± pertuzumab to complete one year of therapy.[i,j]	
Useful in Certain Circumstances: • Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab • AC followed by T[c] + trastuzumab[j] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules) • AC followed by T[c] + trastuzumab + pertuzumab[j] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab, various schedules) • Neratinib[i] (adjuvant setting only) • Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab[j] • Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1) (adjuvant setting only)	Other Recommended Regimens: • AC followed by docetaxel[c] + trastuzumab[j] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab) • AC followed by docetaxel[c] + trastuzumab + pertuzumab[j] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)

See Additional Considerations for Those Receiving Preoperative/Adjuvant Therapy (BINV-L, 3 of 9)

[a] Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m2.

[c] It is acceptable to change the administration sequence to taxane (with or without HER2-targeted therapy) followed by AC.

[h] Paclitaxel + trastuzumab may be considered for patients with low-risk T1,N0,M0, HER2-positive disease, particularly those not eligible for other standard adjuvant regimens due to comorbidities.

[i] Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.

[j] Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Conclusion

- Le cancer du sein inflammatoire reste de mauvais pronostic
- La définition est clinique
- La chimiothérapie première est indispensable et la mastectomie suivie de radiothérapie nécessaires
- Nécessité de proposer aux patientes de participer aux essais thérapeutiques
- Nécessité de définir des paramètres biologiques pronostiques et prédictifs pour adapter nos traitements
- Les agents anti HER2 améliorent le taux de réponse complète, le bevacizumab ne semble pas apporter de bénéfice
- Les chimiothérapies dose dense améliorent la RCH des formes TN

Merci pour votre attention