

TRENTE ANS DE PROGRES DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

Leçon Charles-Marie GROS

43^e Journées de la Société Française de Sénologie et Pathologie
Mammaire

LYON 10.11.2021

BRUNO CUTULI
Institut du Cancer Courlancy Reims
bcutuli@iccreims.fr

AUCUN CONFLIT D'INTERET



Un grand scientifique humaniste...et un pionnier visionnaire

Société
Internationale
de Sénologie



Senologic
International
Society

Global Federation of Breast Healthcare Societies

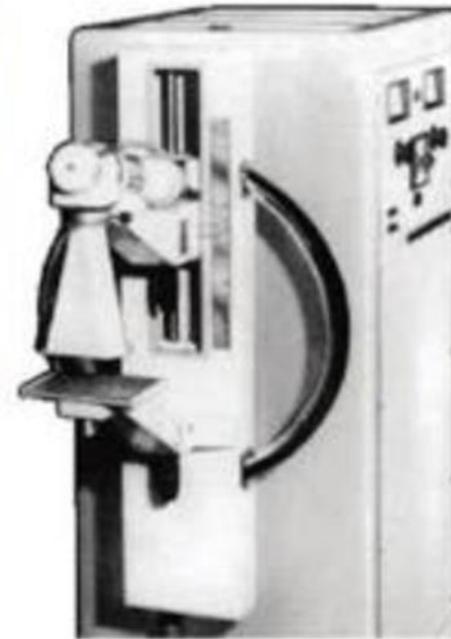
Development of Senologie in France



**PROF. CHARLES
MARIE GROS
(FRANCE)**



Journal



Senograph

- 1963: création de la « SENOLOGIE »
- 1973: CU de SENOLOGIE
- 1976: SIS
- 1981: Revue « SENOLOGIA »

(1910-1984)

Une grande « constellation » multidisciplinaire autour des cancers du sein

EPIDEMIOLOGIE

CHIRURGIE

ANATOMOPATHOLOGIE

IMAGERIE

RADIOTHERAPIE

GENETIQUE

CHIMIOOTHERAPIE

RCP

PLANS
CANCER

HORMONOTHERAPIE

RECOMMANDATIONS
INCA-SFSPM/ASCO/
ST PAUL/
ESMO/NCCN

SOINS DE SUPPORT
APA/NUTRITION/
PSYCHOLOGIE/KINESITH./
SOCIO-ESTHET...

THERAPIES
CIBLEES



DE MULTIPLES CONGRES « dédiés »

ASCO

ASTRO

ESMO

ESTRO

AACR



SFSPM



ST GALLEN

RSNA

SABCS



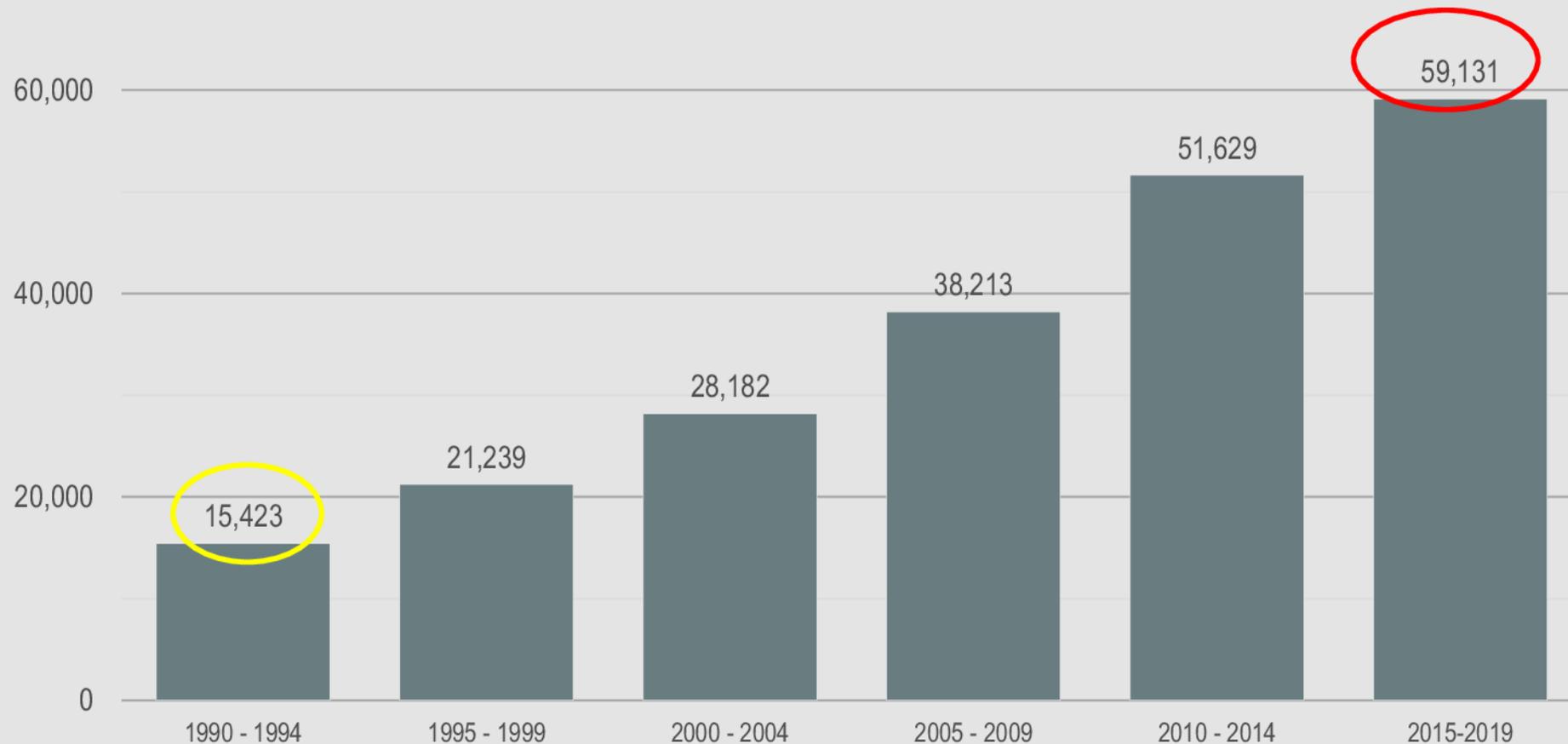
ECR

SIOG

Un « tsunami » d'informations ...

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PUBLICATIONS SUR LE CANCER DU SEIN PAR TRANCHE DE 5 ANS

Recherche PubMed



REMERCIEMENTS: Dr Caroline CHARLES

BEAUCOUP DE QUESTIONS...PEU DE REPONSES

ANALYSE RIGOUREUSE DE L'INFORMATION

- ▶ Garder toujours un esprit critique et indépendant...
- ▶ Evaluer la réelle pertinence des données...
(nombre d'inclusions, critères de sélection et biais possibles, durées de suivi)
- ▶ Tenir compte des facteurs culturels et économiques qui peuvent influencer les choix thérapeutiques
- ▶ Bien distinguer les résultats préliminaires et publications définitives
- ▶ Penser à l'importance des données de vie réelle
- ▶ Se méfier d'internet...

DE NOMBREUSES (TRES) GRANDES POLEMIQUES...

CCIS
BAS GRADE

CHEMOPREVENTION

THS

BIPHOSPHONATES

MASTECTOMIE
PROPHYLACTIQUE

DUREE DE
L'HT

PLACE DE L'IRM

RECONSTRUCTION
IMMEDIATE

RT CMI

SIGNATURES
MOLECULAIRES

BENEFICE
DU
DEPISTAGE

RT pN1

INDICATIONS DE LA
CT NEOADJUVANTE

Et la patiente dans tout cela ??

Le cancer du sein: Rappel général épidémiologique

- ▶ C'est désormais le cancer le plus fréquent au monde (CIRC Lyon 8.10.2021)
- ▶ 2,3 millions de nouveaux cas en 2020 (11.7% de tous les cancers)
- ▶ 530 000 cas en Europe
- ▶ Problème de santé publique majeur en Amérique du Nord, en Europe (Nord et Ouest) et en Australie.
- ▶ Mode de vie «occidental» en partie en cause :
sédentarité, surpoids, suralimentation, alcool, tabagisme,
faible nombre de grossesses.

Le cancer du sein en France

▶ 58500 nouveaux cas en 2018 (invasifs)

▶ 12000 décès

▶ 1/3 de tous les cancers féminins

▶ Touche environ 1 femme sur 8

▶ Age médian: 63 ans (59 pour les CCIS)

Mais: 7% ≤ 40 ans

 25-28% ≤ 50 ans

 23-25% > 70 ans

▶ Incidence standardisée en 2020:

164/100000

NB: 1% des CS surviennent chez l'homme Age médian: 66 ans

DYBAT EJC 2021, 157: 308-347

JUILLET 2021

Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS : TUMEURS SOLIDES ET HÉMOPATHIES MALIGNES

Étude collaborative partenariale entre le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa)

AUTEURS

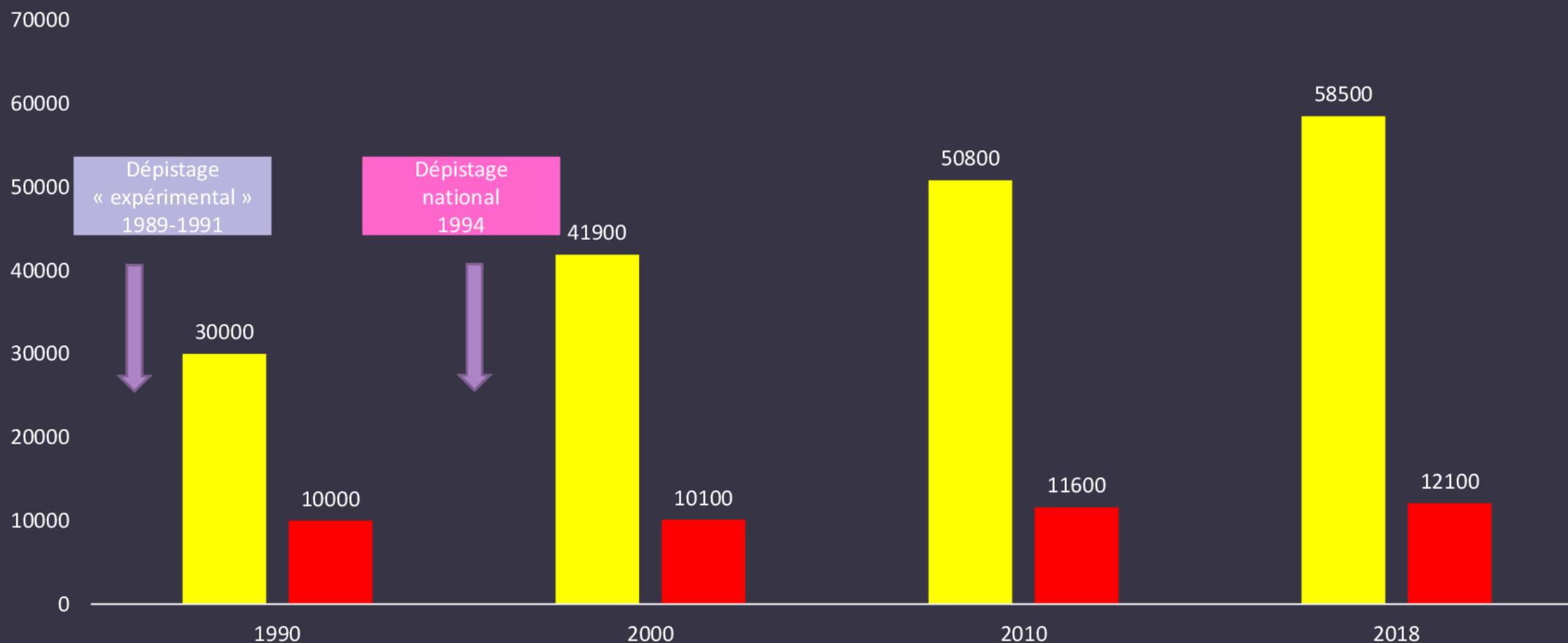
Gaëlle Coureau
Morgane Mounier
Brigitte Trétarre
Emmanuelle Dantony
Zoé Uhry
Alain Monnereau
Anne-Sophie Woronoff
Pascale Grosclaude
Gautier Defosse
Marc Colonna
Camille Lecoffre
Florence de Maria
Camille de Bräuer
Lionel Lafay
Philippe-Jean Bousquet
Nadine Bossard
Laurent Remonet
Florence Molinié

JUILLET 2019

Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

TENDANCE 1990-2018

- doublement des nouveaux cas de CS (+95%)
- diminution progressive de la mortalité



TAUX DE GUERISON: (tous stades confondus)

- 87% à 5 ans (80% en 1990)
- 76% à 10 ans

NB¹: survie à > 95% pour les tumeurs de < 1 cm

NB²: Entre 1990 et 2018 (pour l'ensemble des âges)

- augmentation de l'incidence de 1% par an

- diminution de la mortalité de 1,3% par an

HISTOIRE FAMILIALE ET PREDISPOSITIONS GENETIQUES

- ▶ Environ 30-35% des femmes présentant un CS (infiltrant ou in situ) ont des antécédents familiaux au 1^{er} et/ou 2^{ème} degré mais jusqu'à 45% chez les femmes de moins de 50 ans

AHEM TP et al Cancer Epid B Prev 2017, 26: 934-944

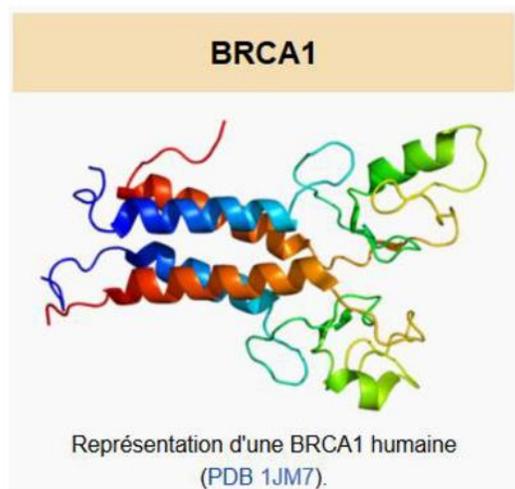
CUTULI B et al Clinical Breast Cancer 2019, 20: e154-72

- ▶ On estime qu'environ 8 à 10% des femmes avec un CS présentent une mutation génétique (BRCA1 - BRCA2 - PALB2 ou autre)
- ▶ Ce taux augmente chez les femmes de < 40 ans et celles avec une tumeur triple négative

GENES BRCA1 / 2

- ▶ 1- 2/1000 dans la population générale
- ▶ Ces gènes participent à la réparation des lésions subies par l'ADN (**maintien de l'intégrité génomique**). Les mutations perturbent cette fonction et augmentent fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire

ANTONIOU AC et al Am J Hum Genet 2003, 72: 117-30



GENETIQUE: 30 ANS DE DECOUVERTES

↗↗ RR CS d'environ 5 à 8

BRCA1

BRCA2

PALB2

AUTRES GENES PLUS RARES
P53, CHEK2, ATM PTEN,
STK11

1990

KING MC Science 1990, 250:1684-89

1995

WOOSTER R Nature 1995, 378: 789-92

2014

ANTONIQU AC NEJM 2014, 371: 497-506

IMAGERIE: 30 ANS DE PROGRES

DEPISTAGE ET AMELIORATION DE LA QUALITE DES MAMMOGRAPHIES

- ▶ **1989:** initiation du dépistage: Fond national de prévention de la CNAM
- ▶ **1989-1991:** Trois puis dix départements pilotes
- ▶ **1994:**
 - début du dépistage national
 - instauration d'un « contrôle qualité »
- ▶ **2001:** cahier des charges du Dépistage National au J.O. du 3.10.2001
(50-74 ans / ex. clinique / 2^{ème} lecture / 2 incidences / tous les 2 ans)
- ▶ **2004:** déploiement national du dépistage

LE DEPISTAGE ET LA PREVENTION A TRAVERS LA PHILATELIE



1995



2005



2018

NB:

MAMMOGRAPHES AUX USA:

1982 : 134

1990: 10 000

BROWN ML, ANN INT MCD 1990, 113: 547- 52

ETUDE MyPeBs

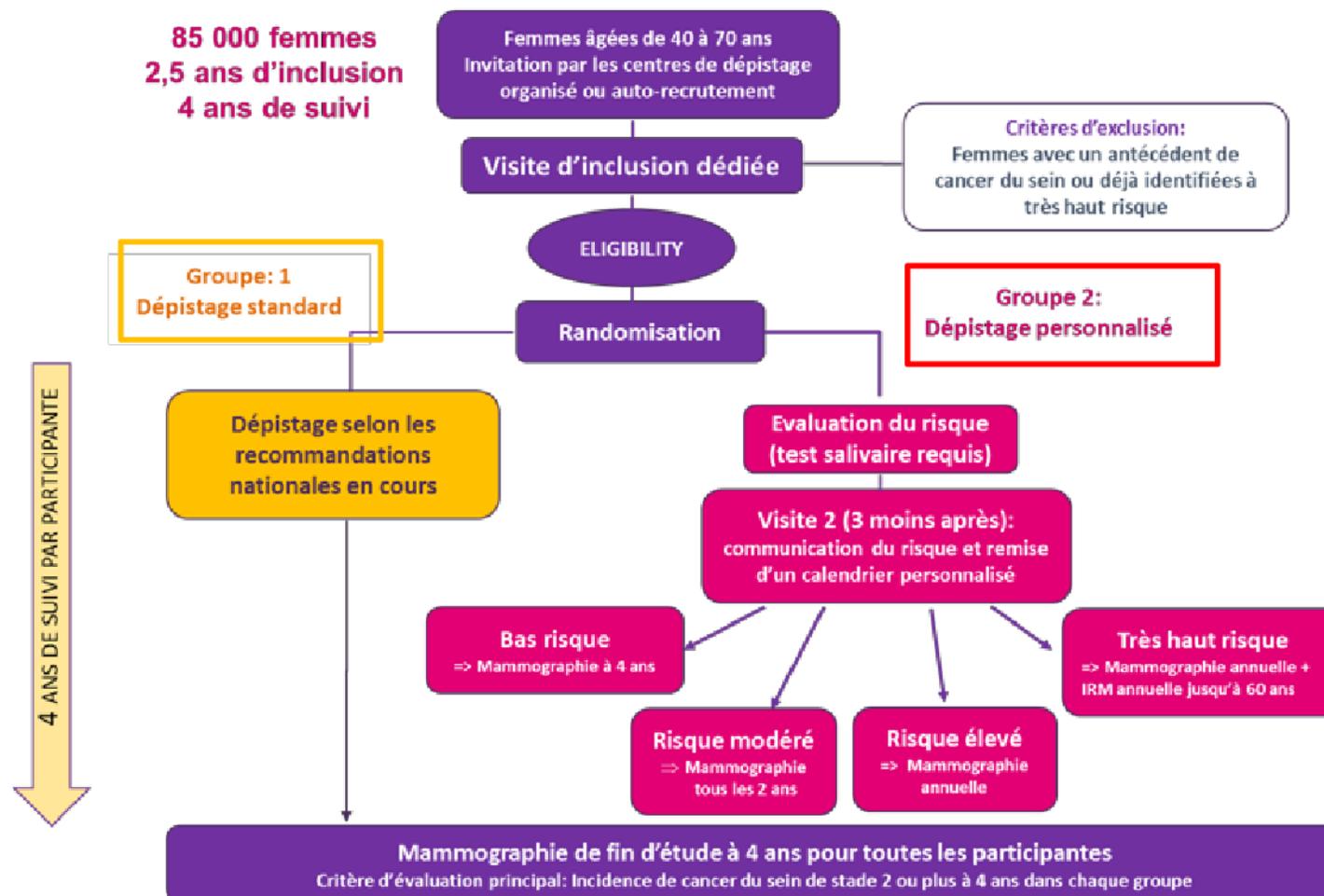
My Personalized Breast Screening

- ▶ Etude interventionnelle randomisée sur 85000 femmes de 40 à 70 ans
- ▶ Début des inclusions: 18.7.2019
- ▶ Fermeture de l'étude: 31.12.2025

▶ 6 pays:



Schéma de l'étude



ANATOMOPATHOLOGIE (I)

► Grandes variations grâce au développement du dépistage:

CCIS

1980-90: \simeq 2%
2010-20: 13-16%

pN +

2001-02: 44% (pN1: 29%; pN2: 15%)
2007-8: 32% (pN1: 23%; pN2: 9%)

- ➡ Etude spécifique des marges d'exérèse
- ➡ analyse des ganglions sentinelles (> 2000)
- ➡ prise de conscience de l'hétérogénéité importante des CS

ANATOMOPATHOLOGIE (II)

- ▶ Les récepteurs hormonaux (RO +/- RP)

du dosage biochimique à l'analyse par immunohistochimie (IHC)

- ▶ Le dosage d'Her2

IHC (surexpression de la protéine)

FISH (amplification du gène)

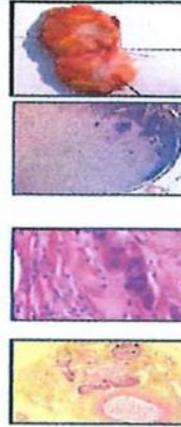
- ▶ Analyse du Ki 67 (cut-off variables)

Paramètres anatomo-cliniques pronostiques et prédictifs

- Taille tumorale
- Statut ganglionnaire axillaire
- Grade Histo-pronostique selon Elston et Ellis
- Emboles vasculaires
- Marqueurs :



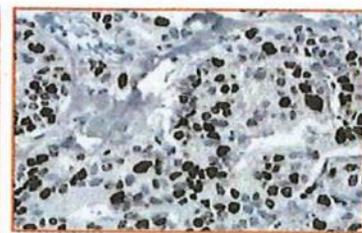
Stade pTNM



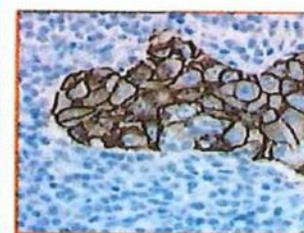
RO



RP



KI67



HER2

AJCC VIII (JANVIER 2018)

Intégration des données de la biologie à la classification pTNM

➤ Définition de deux types de stades

- Stades Anatomiques TNM

- Stades Pronostiques définis par le TNM et:

- *Grade histopronostique de Ellis et Elston*
- *Statut des biomarqueurs: RO, RP, HER2*
- *Recurrence Score Oncotype DX*

Remerciements: Dr Anne Vincent-Salomon

Réf: HORTOBAGY GN, ASCO Ed BOOK 2018, 38: 457-467

SOUS TYPES CLINIQUES DES CANCERS DU SEIN REDEFINIS:

- ▶ **LUMINAL LIKE:** cancers RH+ HER2-
 - **Luminal A:** RH fortement exprimés et prolifération faible (KI67 bas; compte mitotique bas, grade 1 ou 2)
 - **Luminal B:** RH plus faiblement exprimés, prolifération forte (KI67 fort, compte mitotique élevé, grade 3)
- ▶ **HER2 LIKE:** HER positif avec RH- OU Her2 positif et RH+ et de grade 3
- ▶ **BASAL LIKE:** RO- RP- Her2- et grade 3

LA CHIRURGIE... LE SEIN ET L'AISELLE

- ▶ Soixante ans de progrès...
- ▶ De la mastectomie radicale au traitement conservateur...
- ▶ Un conflit idéologique majeur, et une bataille d'hommes...
- ▶ Un énorme progrès pour les femmes... grâce aussi au diagnostic précoce...
- ▶ Evolution du traitement conservateur:
 - en 1978: 15% (S.SCHRAUB, registre du Doubs)
 - en 2007-8: 75% (Ca infiltrant et CCIS)
 - . CUTULI B et al Cancer Radiotherapie 2015, 19: 295-302
 - . CLOUGH KB et al Breast J 2015, 21: 140-146

RATIO MASTECTOMIE/CHIRURGIE CONSERVATRICE

K. B. Clough et al.

BREAST J 2015, 21: 140-146

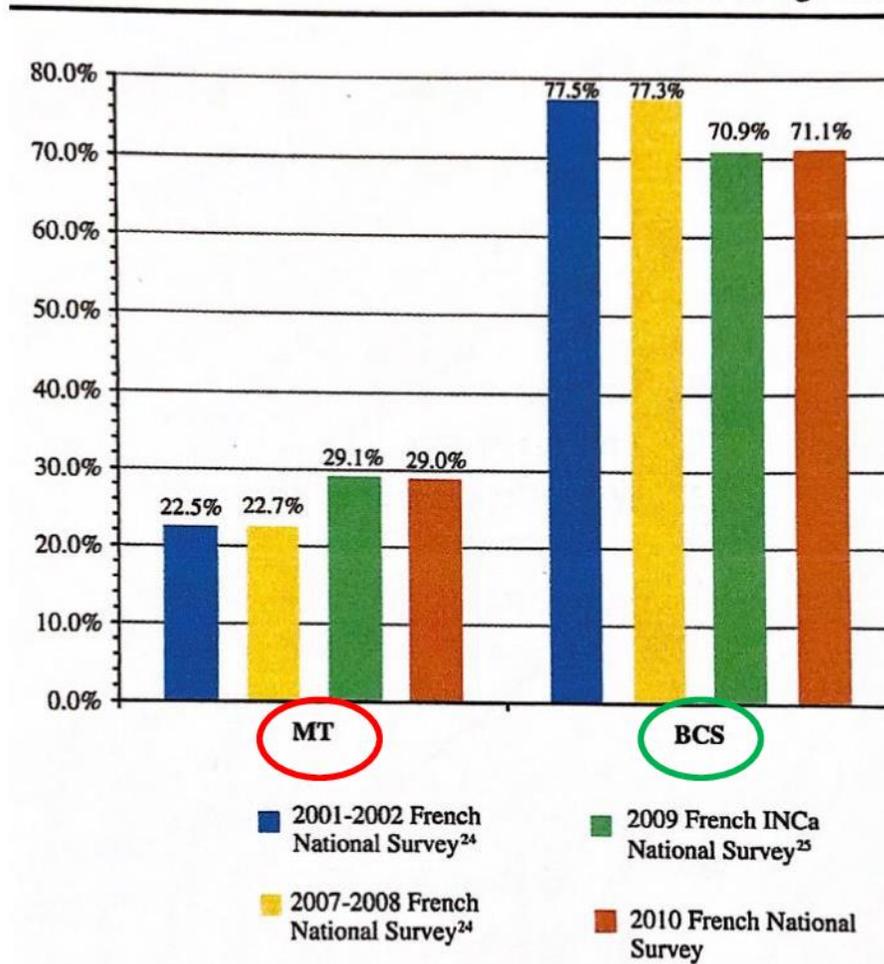
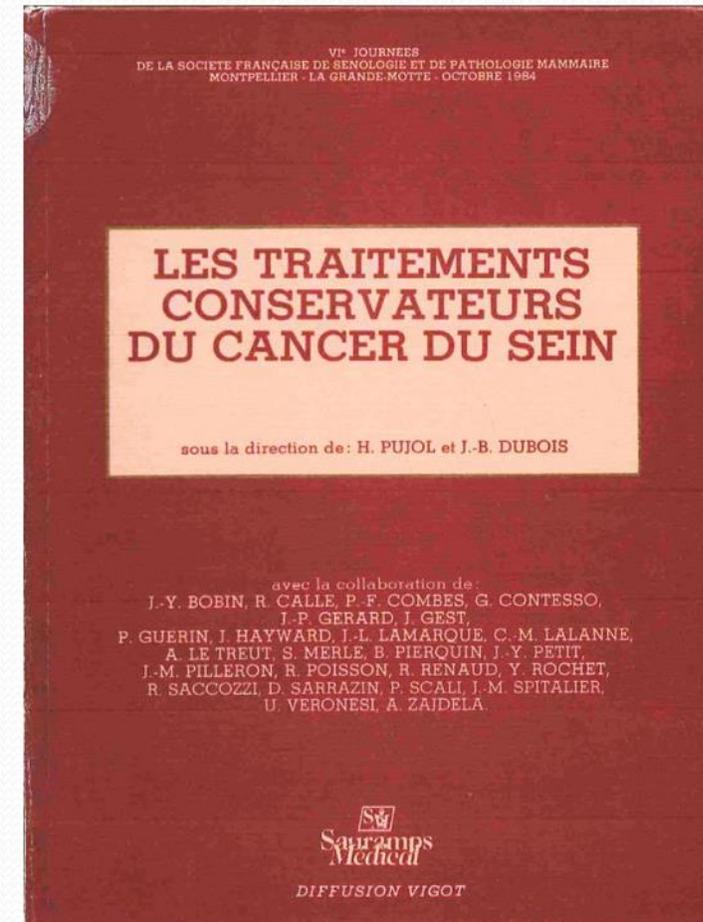
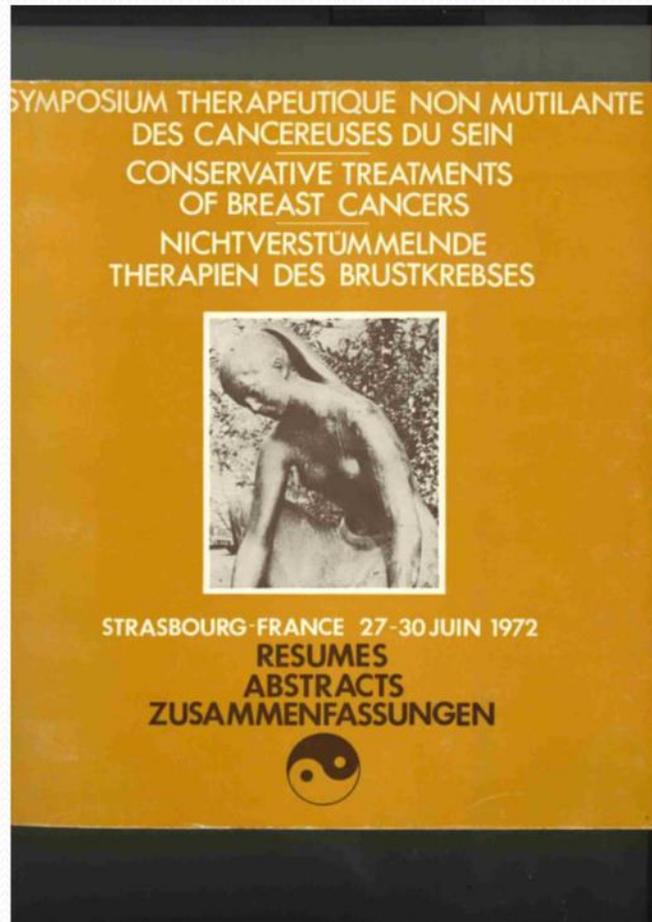


FIG. 2 Rates for breast-conserving surgery (BCS) and mastectomy (MT) in France from 2001 to 2010.^{24,25}

NB: MAYO CLINIC (2006: 43% de mastectomie)
MOFFIT CENTER (2007: 44% de mastectomie)

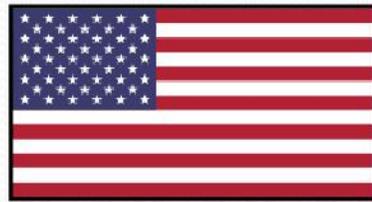
1^{er} symposium européen organisé à Strasbourg en
1972
par Charles-Marie GROS

Vie JOURNEES DE LA SFSPM
MONTPELLIER – OCTOBRE 1984



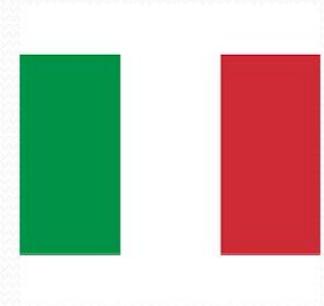
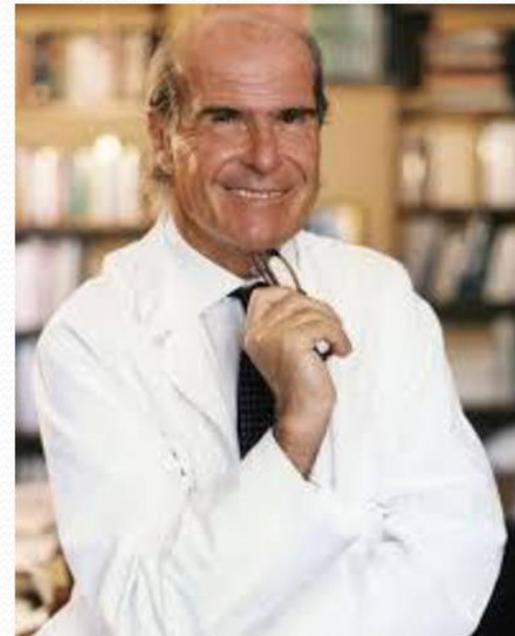
LES GRANDS PIONNIERS DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE ... (The « crazy physicians »)

- **BERNARD FISHER à Pittsburg**
(NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST
AND BOWEL PROJECT - NSABP)



NSABP-o6

- **UMBERTO VERONESI à Milan**
(ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E
LA CURA DEI TUMORI)



MILAN
TRIAL I

BREAST CONSERVING IS THE TREATMENT OF CHOICE IN SMALL BREAST CANCER:
LONG TERM RESULTS OF RANDOMIZED TRIAL

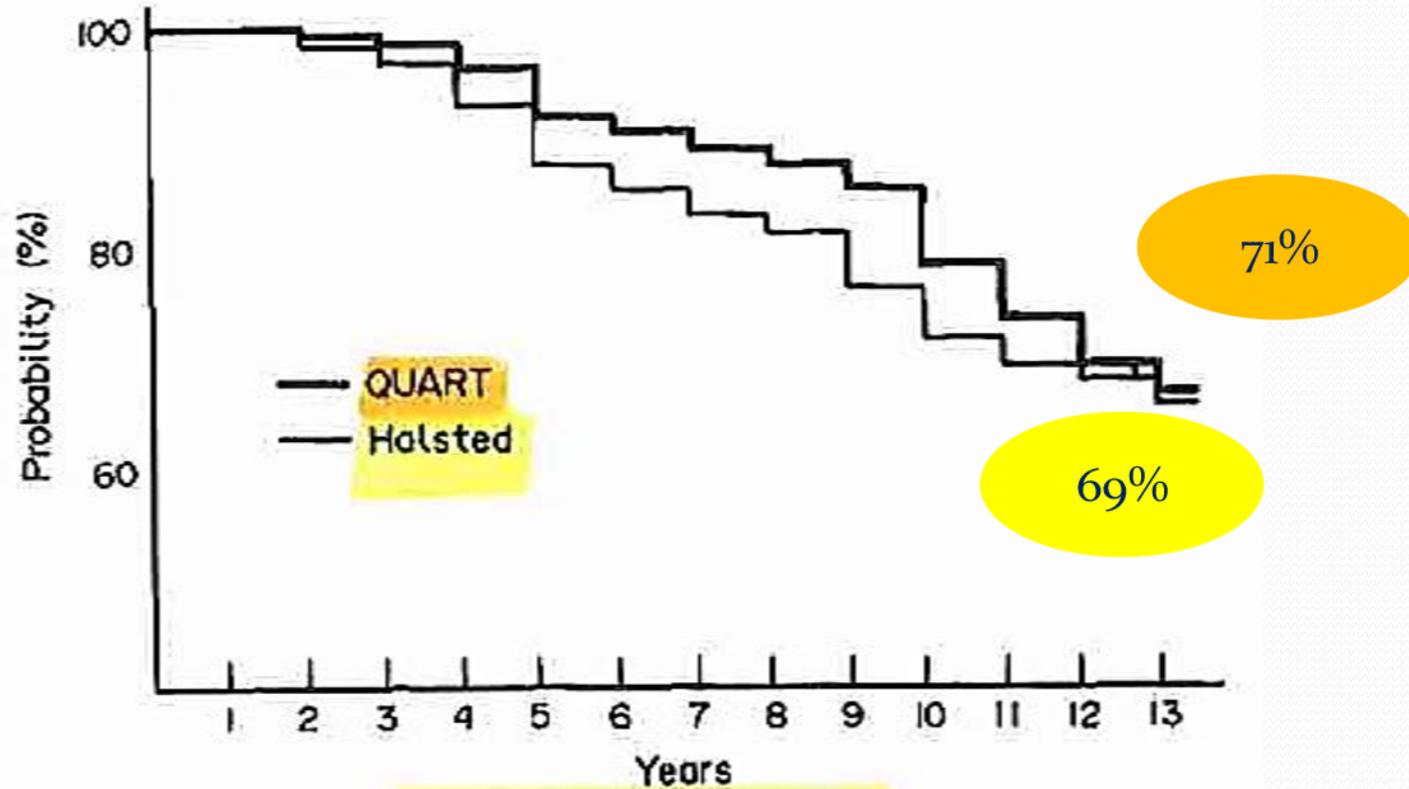


Fig. 1. Overall survival.

MILAN TRIAL I
1973-1980

Réf: VERONESI U EJC 1990, 26: 668-670
NEJM 2002, 347: 1227- 32

RESULTATS DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

- ▶ Amélioration progressive du contrôle local par de multiples facteurs...
- ▶ Optimisation du repérage radiologique
- ▶ Qualité de l'exérèse chirurgicale et analyse anatomopathologique rigoureuse (marge en mm)
- ▶ Utilisation de la surimpression (boost)
- ▶ Adjonction des traitements systémiques (CT/HT)
- ▶ Taux actuels de RL à 10 ans: 5 à 8%
- ▶ Identification de plusieurs « facteurs de risque de RL »

INCIDENCE CUMULEE DE RL en fonction du sous-type moléculaire et de l'âge

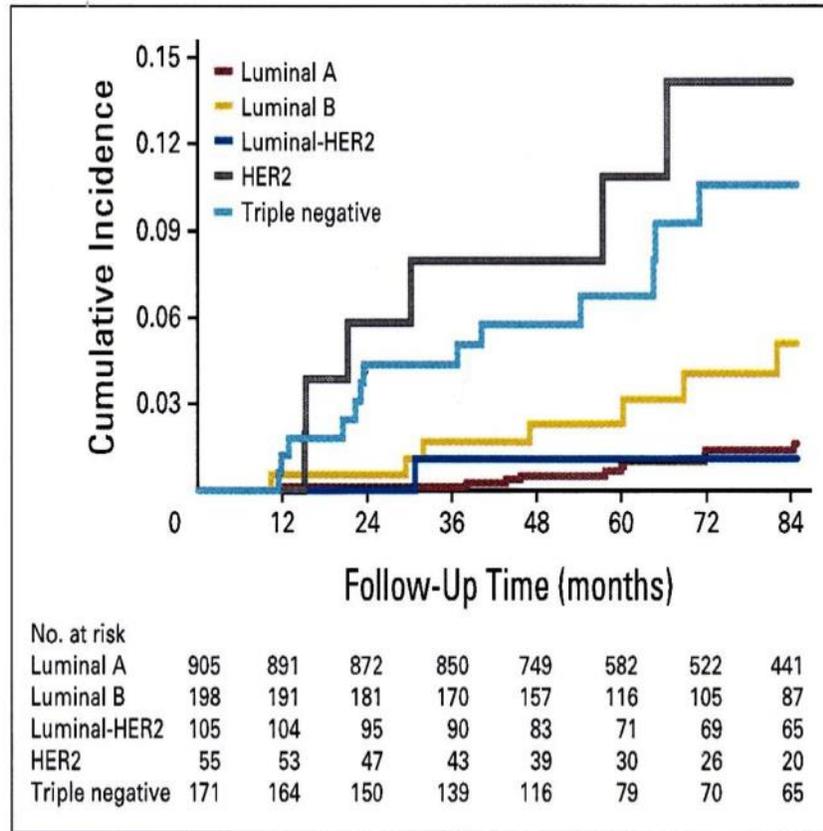


Fig 2. Unadjusted cumulative incidence of local recurrence by breast cancer subtype on the basis of competing risks analysis. HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

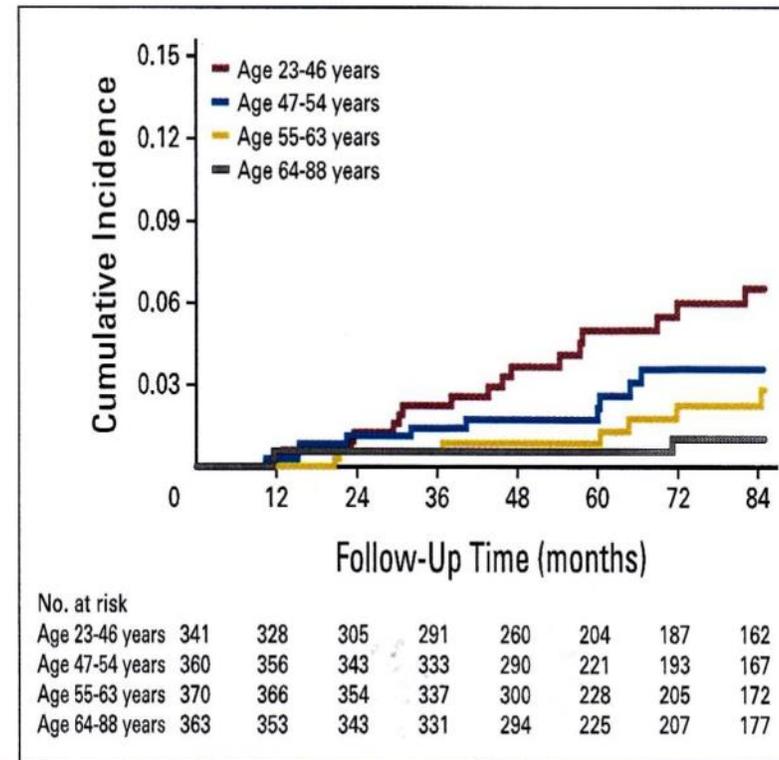


Fig 1. Unadjusted cumulative incidence of local recurrence by age quartile on the basis of competing risks analysis.

LES DEVELOPPEMENTS DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE...

▶ L'ONCOPLASTIE

- Pour CCIS étendu
- Pour CSI (avec très souvent une CT néo-adjuvante)
- Résections de plus en plus étendues...
 - ↓ taux de mastectomies ++
 - ↓ des ré-interventions
 - ↓ des déformations esthétiques

DELAY E, CLOUGH KB, ANN. CHIR PLAST ESTHET 2008, 53: 226-7

CLOUGH KB, ANN SURG ONCOL 2010, 1375-91

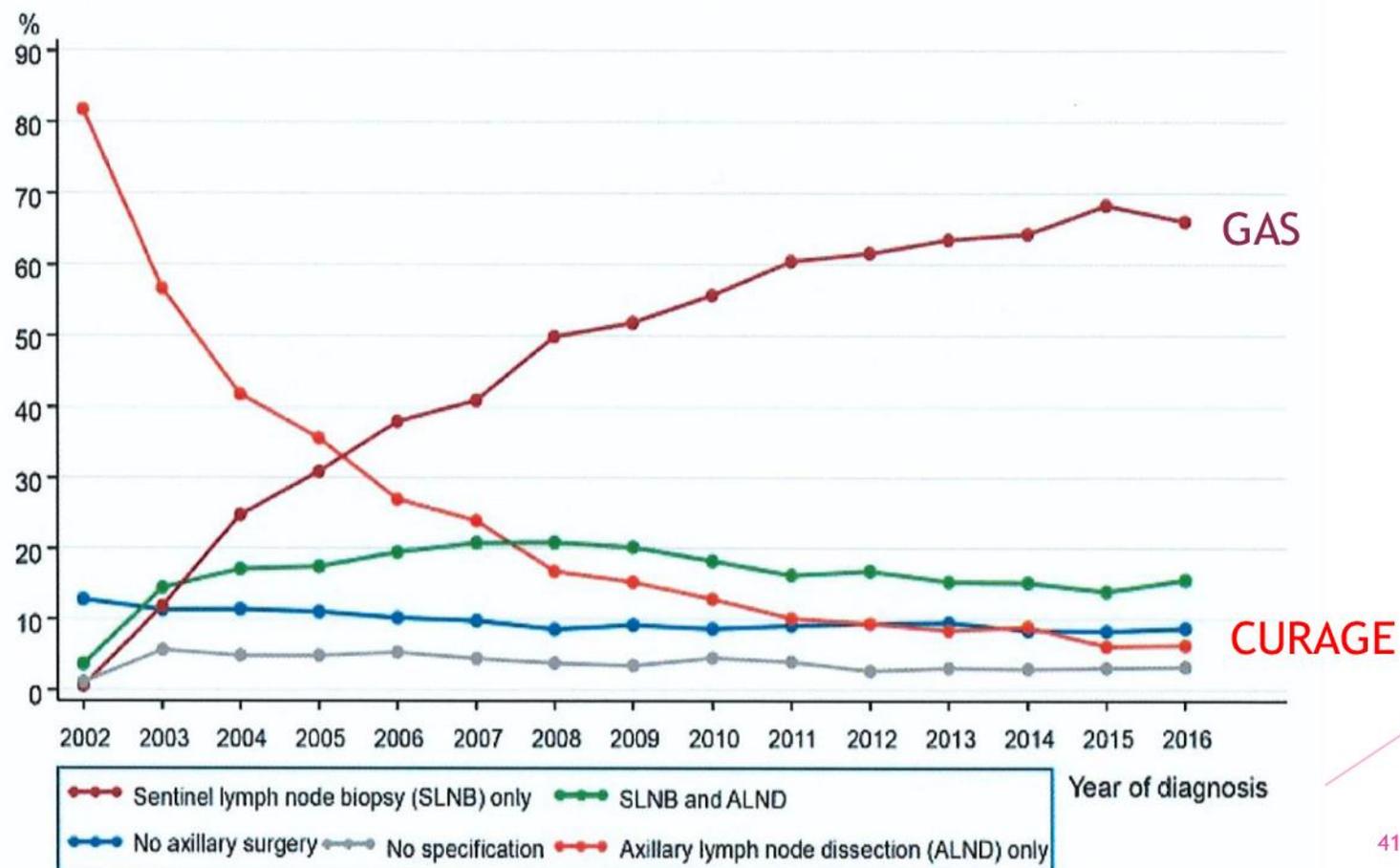
De la reconstruction à la renaissance... physique et psychologique



LA CHIRURGIE AXILLAIRE (I)

- ▶ Désescalade progressive depuis 1985-1990
- ▶ Nombre moyen de ganglions prélevés diminue progressivement (de 16-20 à 10-12 en moyenne)
- ▶ Proposition de l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle (GAS) pour les lésions T1N0 dès 1998
- ▶ Définition anathomopathologique:
 - micrométastases (0.2- 2 mm)
 - macrométastases (> 2 mm)

VARIATIONS DE LA CHIRURGIE AXILLAIRE entre 2002 et 2016 A MUNICH (données du registre sur 43400 patientes)



REIMER T Breast Care 2018, 13:324-330

ATTITUDE PRATIQUE: Que faire en cas de GAS+

► QUESTION TRES DEBATTUE entre:
Chirurgiens, radiothérapeutes et oncologues

Trois essais de base:

- ACOSOG Z0011 (1999-2004 / 891 patientes; 115 sites) (8)
- IBCSG 23-01 (2001-2010 / 934 patientes; 27 sites) (34)
- AMAROS EORTC (2001-2010 / 4823 patientes; 34 centres) (141)

Cf: RECOMMANDATIONS INCA-SFSPM 2021 Jeudi 11.11.2021

AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE

- ▶ Enorme bénéfice pour les patientes +++
- ▶ Réduction du taux de lymphoedème du MS
(de 20-25% à 2-5%, et de moindre importance)
- ▶ Amélioration de la mobilité du MS, avec réduction des douleurs et des troubles de la sensibilité
- ▶ Amélioration des capacités de réinsertion professionnelle et de pratique sportive

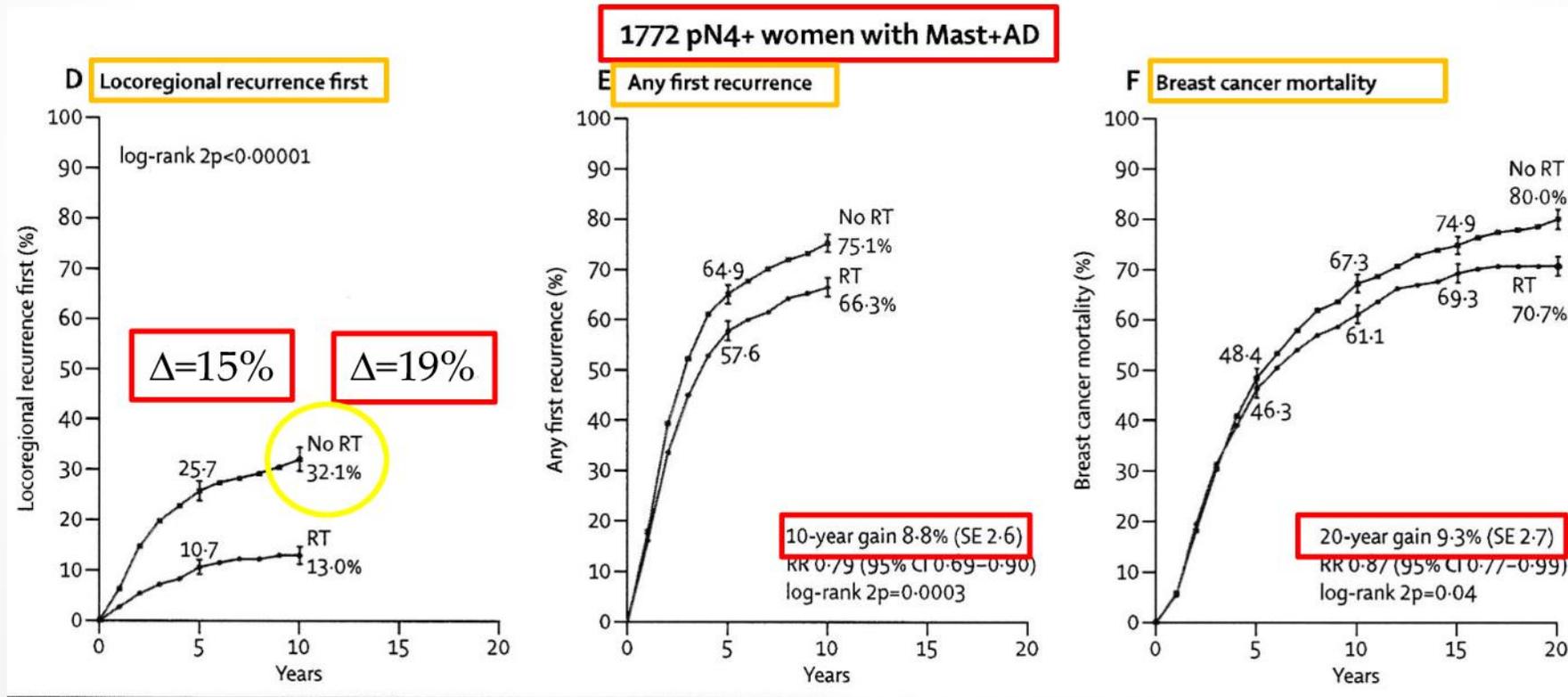
RADIOTHERAPIE

- Place de la RT post-mastectomie (pN2-3 et pN1)
- Place de la RT après chirurgie conservatrice (Ca infiltrant et in situ)
- Rôle de la surimpression (boost)
- Modalités de fractionnement
- Toxicité de la RT

Cf: RECOMMANDATIONS INCA-SFSPM 2021 jeudi 11.11.2021

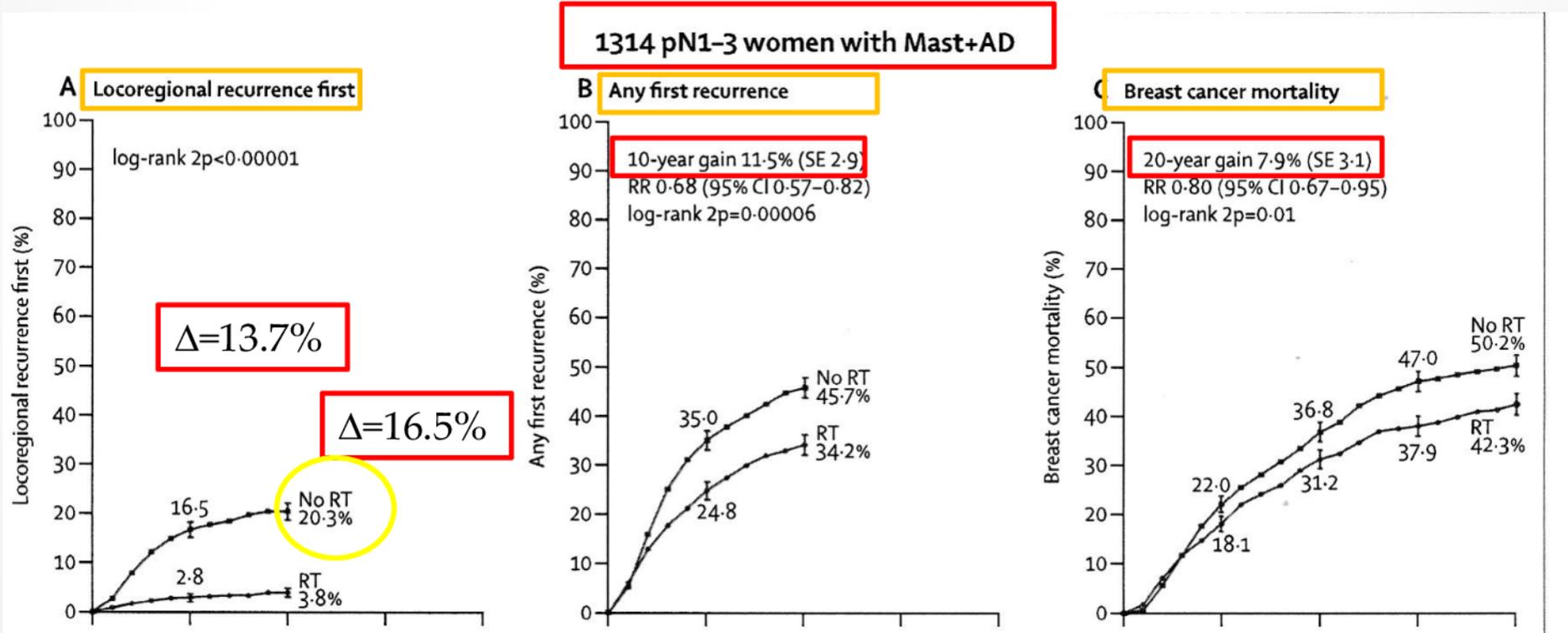
Méta-analyse de l'EBCTCG

Bénéfice de l'irradiation pour les pN2 (pN> 3) (n=1772)



Réf: LANCET 2014, 383: 2127-35

Méta-analyse de l'EBCTCG: bénéfice de l'irradiation pour les pN1 (pN1-3) (n=1314)



Réf: LANCET 2014, 383: 2127-35

IMPACT DE LA RT APRES CHIRURGIE CONSERVATRICE (CS INFILTRANTS) (EBCTCG LANCET 2011, 378: 771-84)

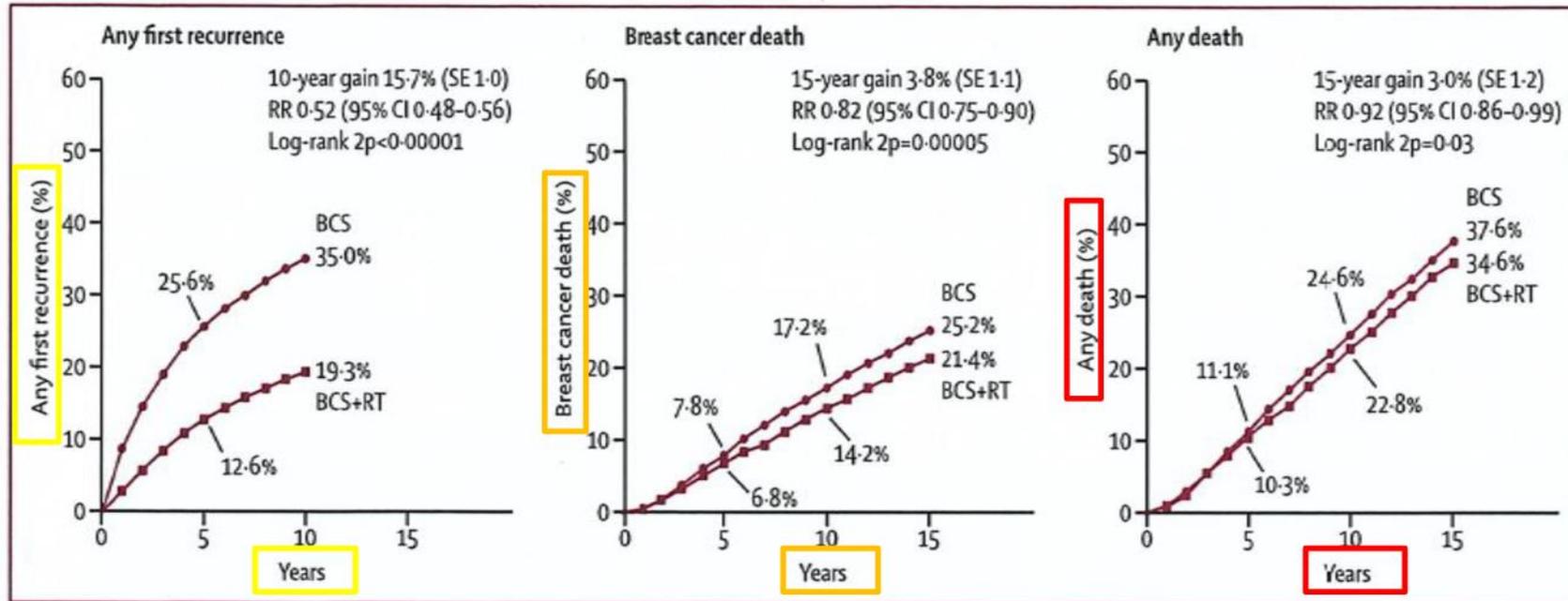


Figure 1: Effect of radiotherapy (RT) after breast-conserving surgery (BCS) on 10-year risk of any (locoregional or distant) first recurrence and on 15-year risks of breast cancer death and death from any cause in 10 801 women (67% with pathologically node-negative disease) in 17 trials. Further details are in webappendix p 5. RR=rate ratio. Rate ratios in this figure include all available years of follow-up.

EORTC boost trial

5318 patientes incluses de 1989 à 1996

Suivi médian: 17 ans

Taux de RL: 13% vs 9% ($p < 0.0001$)

BARTELINK H *Lancet Oncol* 2015, 16: 47-56

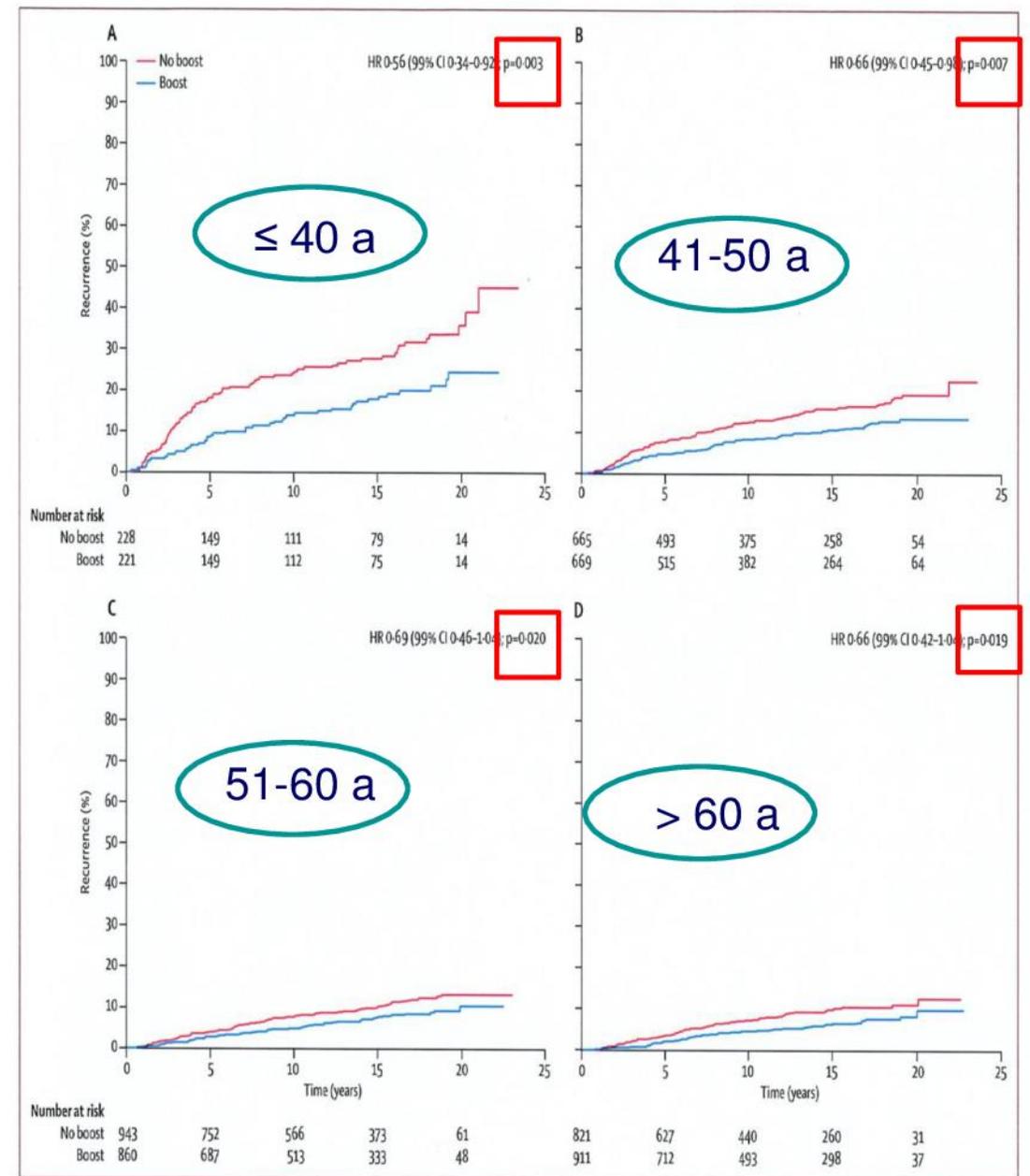
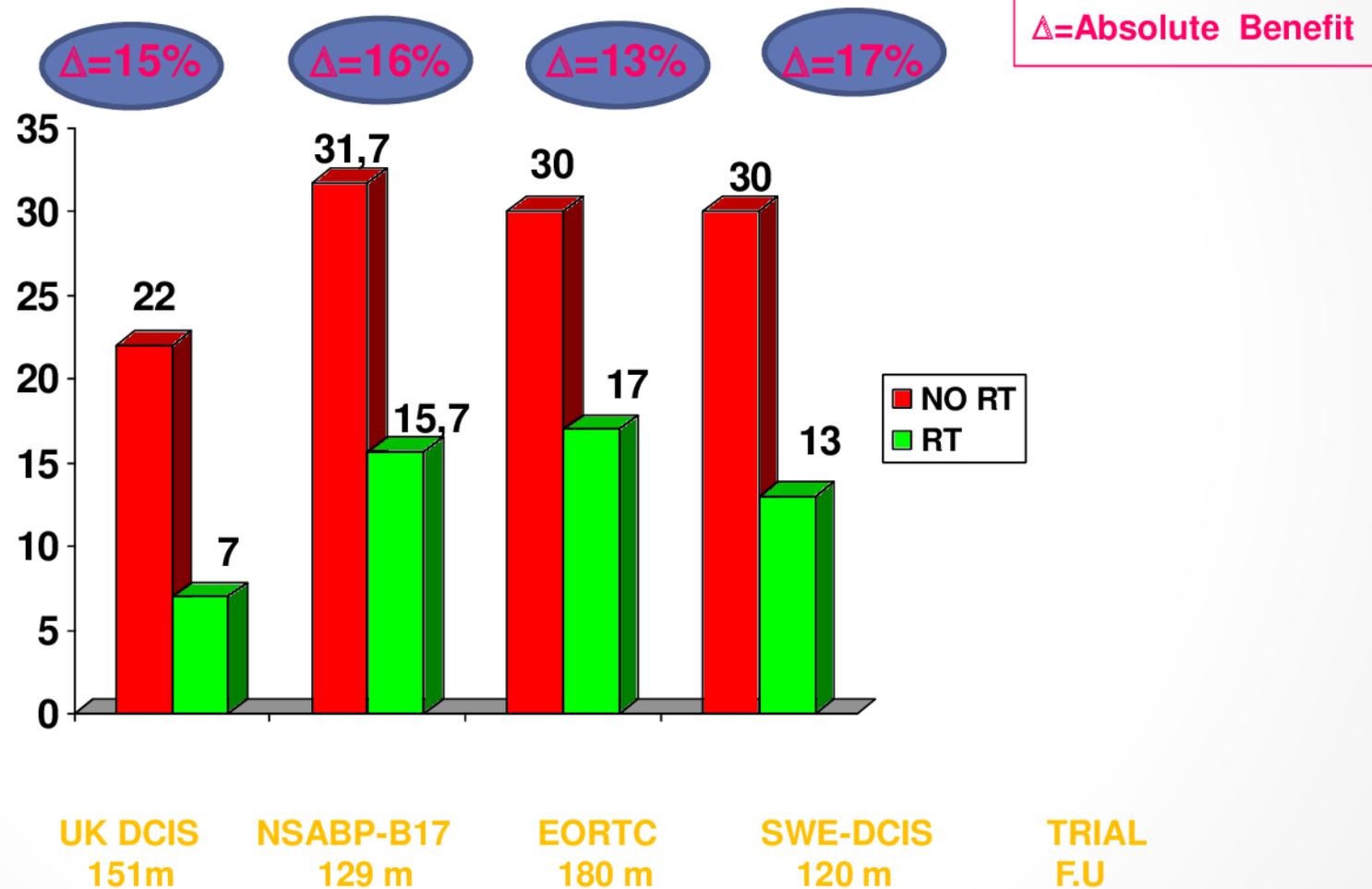


Figure 4: Cumulative incidence of ipsilateral breast tumour recurrence by age

For patients aged ≤ 40 years, 71 patients in the no boost group versus 42 in the boost group had recurrence (A); for patients aged 41-50 years, 108 versus 74 had recurrence (B); for patients aged 51-60 years, 100 versus 64 had recurrence (C); and for patients aged > 60 years, 75 versus 57 had recurrence (D). HR=hazard ratio.

CCIS ET RADIOTHERAPIE

RESULTATS A LONG TERME DE 4 ESSAIS RANDOMISES (> 4500 patientes)



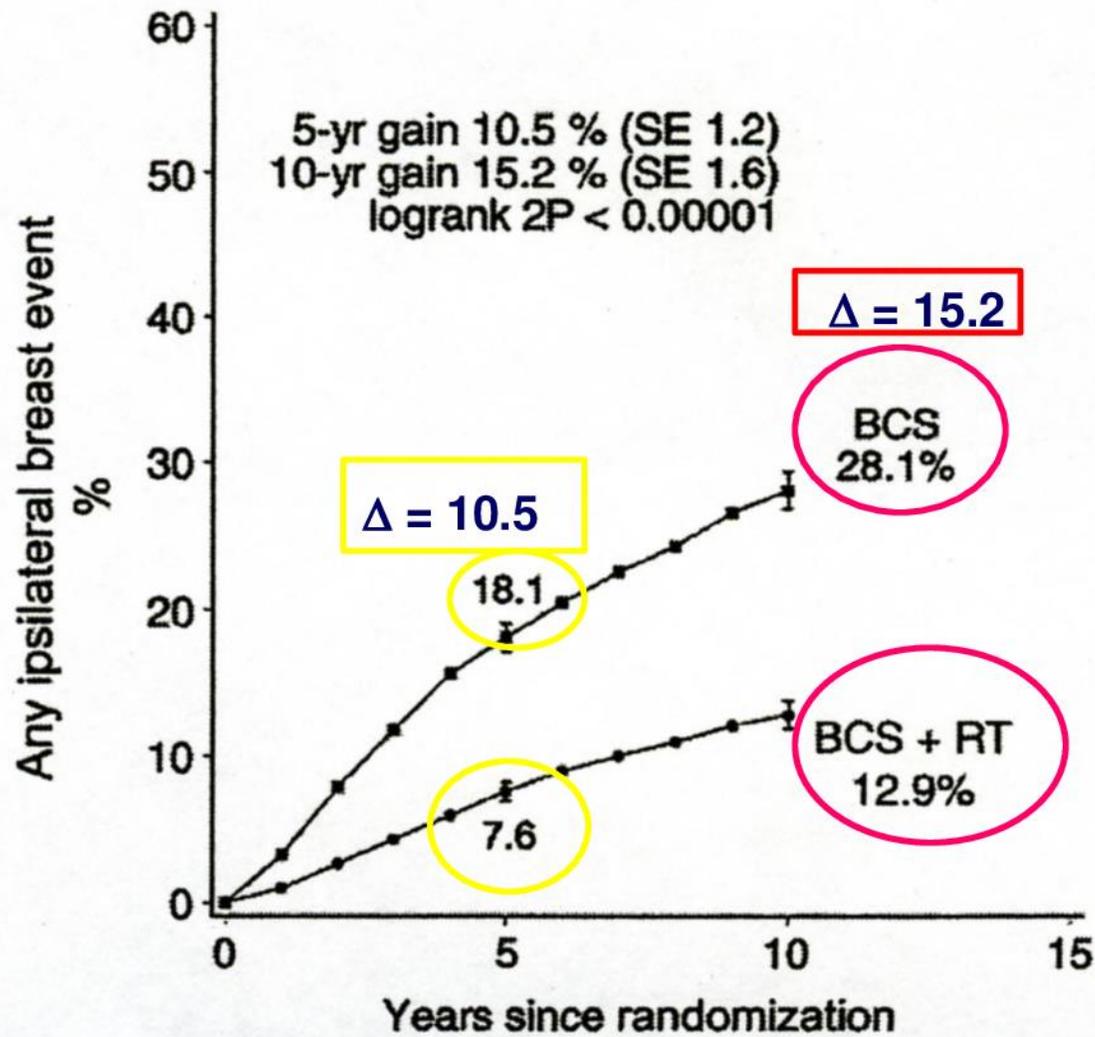


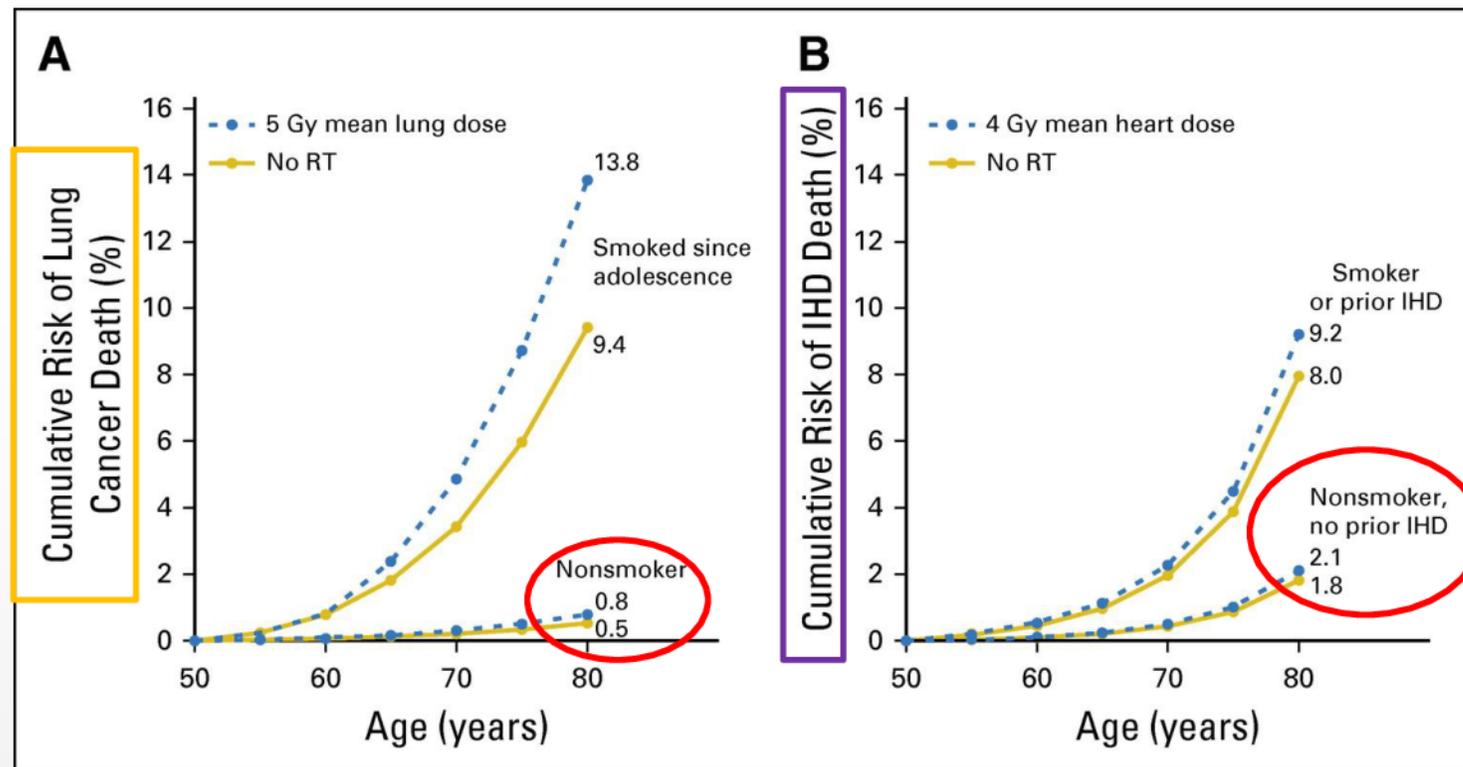
Figure 1. Effect of radiotherapy (RT) after breast-conserving surgery (BCS) (four trials, start dates 1985–1990, 3729 women): 10-year cumulative risks of any ipsilateral breast event (ie recurrent DCIS or invasive cancer).

Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5 and 10 year percentages.

IS MODERN WHOLE BREAST RADIOTHERAPY SAFE?

- Analysis of randomized trials for lung cancer and heart mortality risk
CORRELATION with tobacco +++

Taylor C JCO 2017, 35: 1641-9



LES SCHEMAS HYPOFRACTIONNES « MODERES »

Depuis 1985 des schémas « alternatifs » au fractionnement classique de 50 Gy / 25 fr / 5 sem. ont été proposés et 3 grands essais randomisés ont confirmé la possibilité d'utiliser des schémas « raccourcis » pour des patients sélectionnés :

- START A



Lancet Oncol 2008, 9 : 331-41

- START B



Lancet 2008, 371 : 1098-1107

- CANADIAN TRIAL



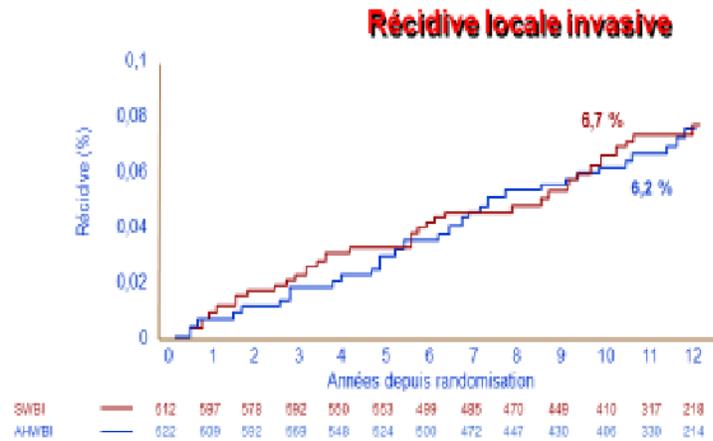
JNCI 2002, 94 : 1143-50
NEJM 2010, 362 : 513-20

ESSAI CANADIEN

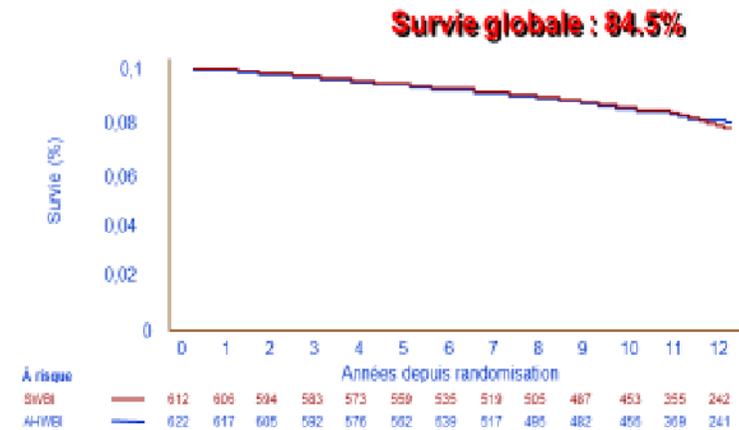


Résultats à long terme de la RT IHF :

42.5 Gy/16f vs 50Gy/25f



Whelan T. NEJM 2010, 362 : 513-20



Whelan T. NEJM 2010, 362 : 513-20

PROTOCOLE START B

- ▶ 2225 patientes (35 centre in UK) incluses de 1999 à 2001

50 Gy/25f vs 40 Gy/15f

RECUL: 10 ans

Taux de RL: (95 cas: 4,26%)

50 Gy/25f: 5.5%

40 Gy/15f: 4.3%

Réf: HAVILAND, LANCET ONCOL 2013, 14: 1086-1094

HORMONOTHERAPIE

- ▶ Environ 75-80% des CS ont des récepteurs hormonaux positifs (RO et/ou RP). Il y a d'importantes variations en fonction de l'âge, du grade SBR, de la taille tumorale.
- ▶ Le tamoxifène (de la classe des SERM) a été utilisé dès 1975 et les premiers résultats publiés au début des années 1980. (RIBEIRO G, EJCCO 1985, 21: 897-900)
- ▶ Les résultats les plus probants ont été publiés en 2005 dans la méta-analyse de l'EBCTCG (Sir Richard PETO)

(EBCTCG Lancet 2005, 365: 1687-1717)

(EBCTCG Lancet 2011, 378:777-784)

EFFICACITE DU TAMOXIFENE (GLOBALE)

▶ TT de 5 ANS > 2 ANS (et éventuellement 10 ans...) ESSAIS ATLAS/ATTOM

▶ FEMMES PRE-MENOPAUSEES RO+

risque de rechute: 34%

risque de décès: 24%

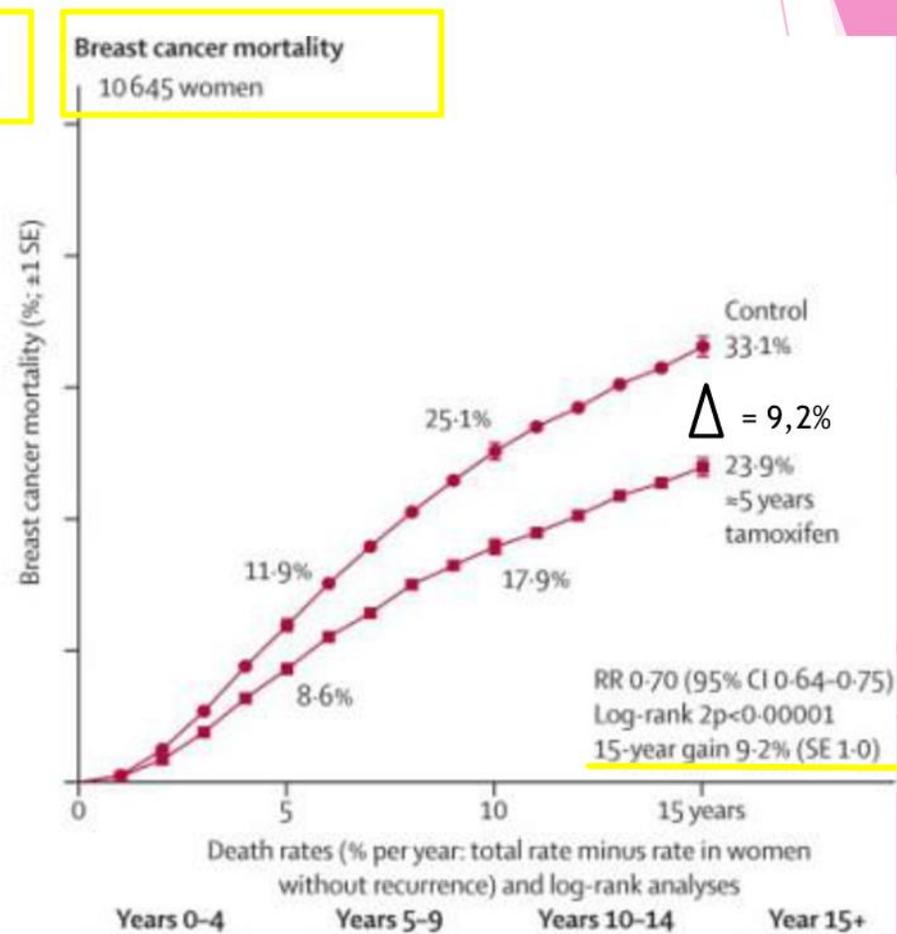
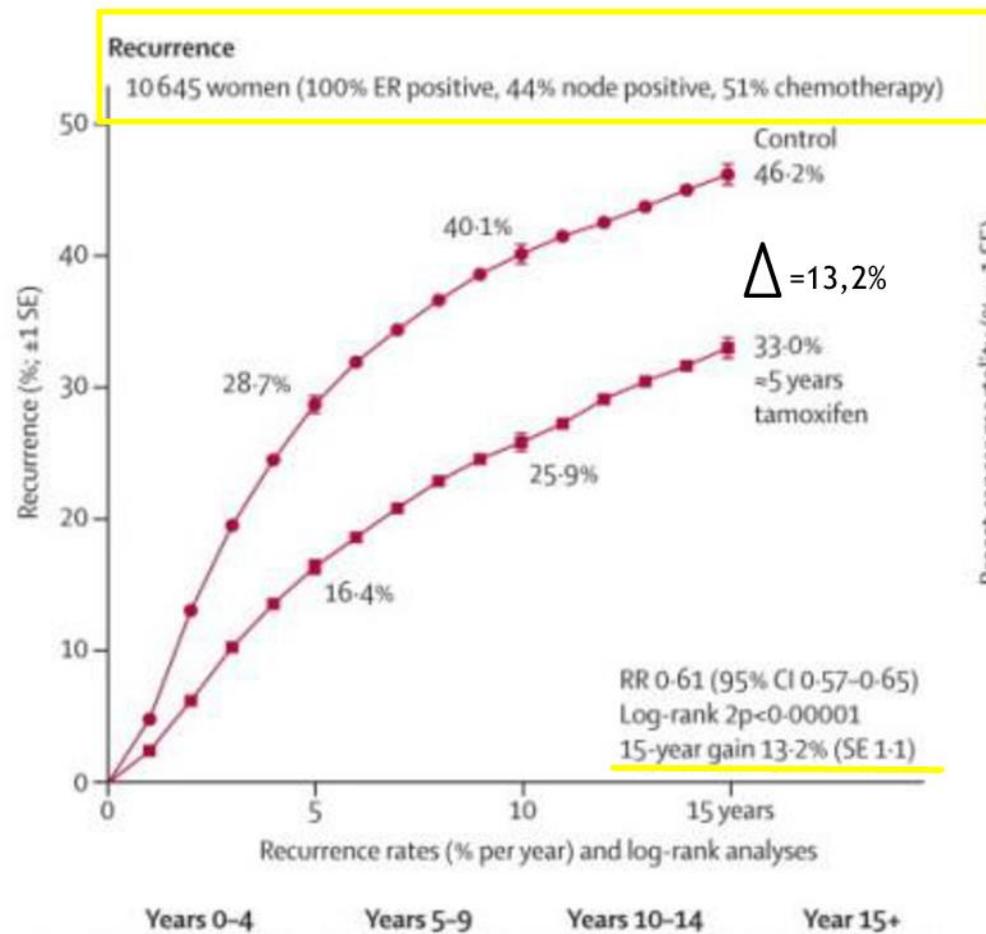
▶ FEMMES MENOPAUSEES RO+

risque de rechute: 31%

risque de décès: 18%

▶ NB: bénéfice plus important pour les p N+
d'après DELOZIER T, Bull Cancer 2005, 92: 142-150
(BURSTEIN HJ JCO, 34: 1689-1701)

EFFICACITE DU TAMOXIFENE



LES ANTI-AROMATASES (AA) (3e GENERATION)

- ▶ Agissent uniquement sur les oestrogènes d'origine extra-ovarienne chez la femme ménopausée
- ▶ D'abord utilisées en situation métastatique, elles ont été testées en adjuvant vers 1990-95

- ▶ 2 catégories:

AA non stéroïdiennes:

- ANASTROZOLE (ARIMIDEX®)
- LETROZOLE (FEMARA®)

AA stéroïdiennes:

- EXEMESTANE (AROMASINE®)

LES GRANDS ESSAIS « PIVOTAL TRIALS »



5A

ATAC

R

- TAM (5)
- ANASTROZOLE (5)
- TAM + ANASTROZOLE (5)

BIG 98 - 1

R

- TAM (5)
- LETROZOLE (5)
- TAM (2) → LETROZOLE (3)
- LETROZOLE (3) → TAM (2)

IES / PACS 02

TAM 2 - 3 a

R

- TAM (2-3)
- EXEMESTANE (2-3)

> 5A

MA 17

TAM 5 a

R

- LETROZOLE (2-3)
- PLACEBO (2-3)

ANALYSE COMPARATIVE DES ESSAIS :

DIFFERENCES DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

LESUR A, CUTULI B JGOBR 2006, 35: 327- 340

	ATAC		BIG 98-1		IES		MA 17	
	ANAS	TAM	LETR.	TAM	EXEM	TAM	LETR.	PLAC
ÂGE	64	64	61	61	64,3	64,2	62,4	62
pT1 (%)	63,9	62,9	63,5	62,7	59		58	58
pT2 (%)	32,6	34,2	36,5	37,7	39		42	42
pT3 (%)	2,7	2,2						
pN0 (%)	60	61,5	52	52,3	51,3	50,9	≈ 50	≈ 50
pN+ (%)	34,9	33,5	41,5	41,2	43,9	43,9	46	46
NP (%)	5	4,9	6,5	6,5	4,7	5,2	≈ 4	≈ 4
RH+ (%)	83,7	83,4	99,7	99,6	81,2 (E)	81,3 (E)	98	98
RH- (%)	8,3	8,7	-	-	1,1 (E)	1,4 (E)	-	-
NS (%)	8	7,9			17 (E)	17 (E)	2	2

DIFFERENCES IMPORTANTES:

% pN +

(en niveau de risque)

% RH +

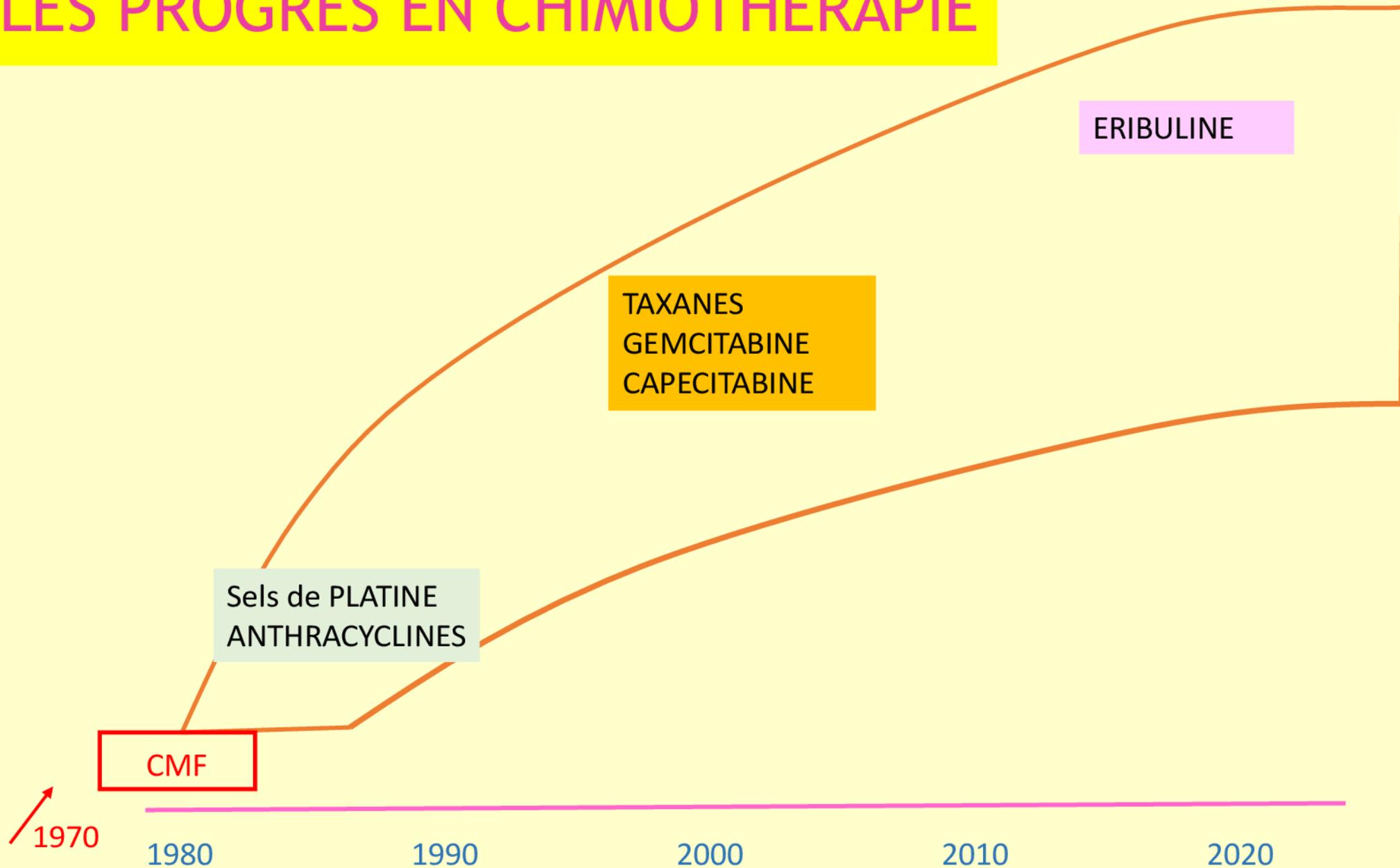
(BIAIS dans les résultats)

NS : non spécifié. E : récepteurs d'œstrogènes. NP : non pratiqué.

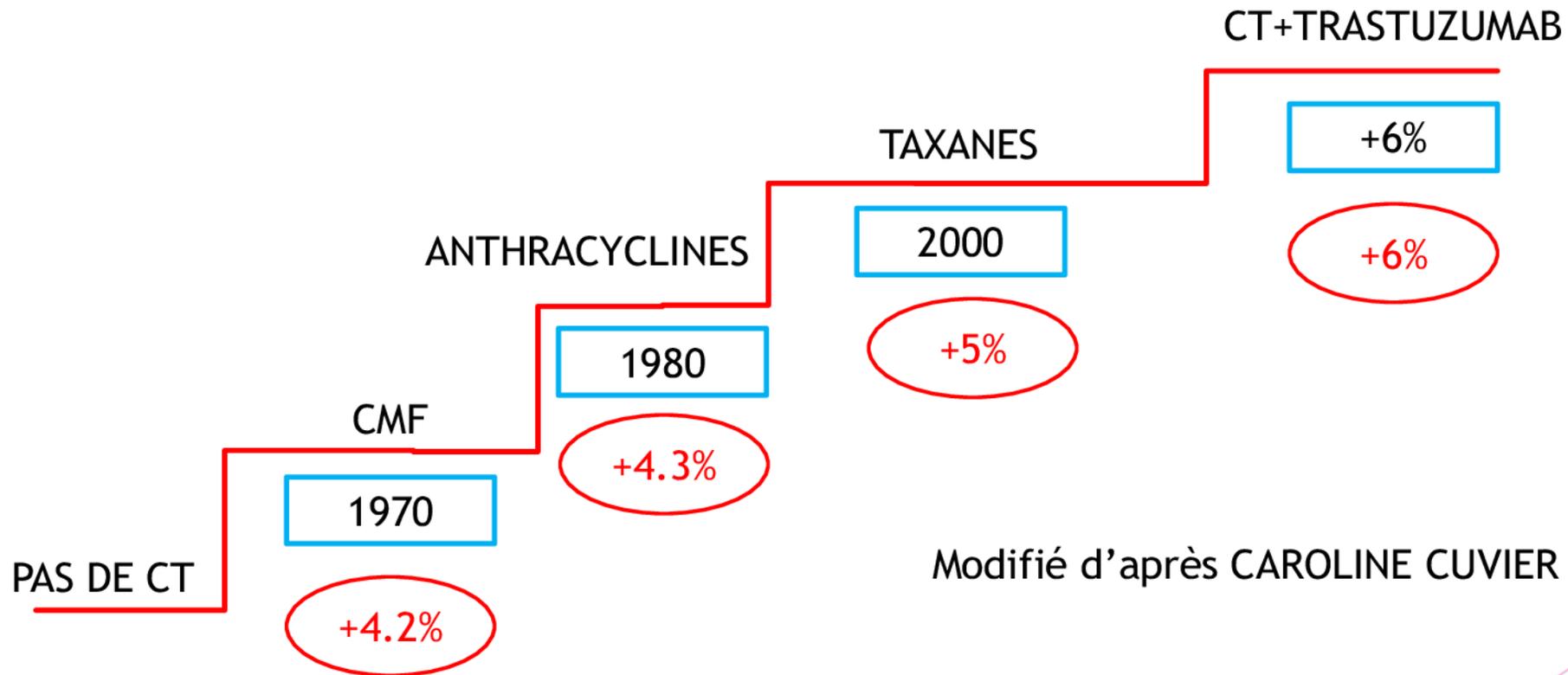
RESULTATS DES ESSAIS AVEC LES AA

- ▶ Légère amélioration de la SSR (3-4%)
- ▶ Pas de différence en survie globale
- ▶ Profil de toxicité différent par rapport au Tamoxifène
- ▶ Effets secondaires importants et taux d'abandon du traitement dans 15 à 25% des cas
- ▶ Nécessité d'adaptation+++ (réduction de posologie??)
- ▶ Ecoute de la patiente et évaluation réelle à long terme
- ▶ Pour quelles patientes y-a-t-il un réel bénéfice à poursuivre le traitement au delà de 5 ans? pN+?

LES PROGRES EN CHIMIOTHERAPIE



CT ADJUVANTE QUELS BENEFICES?



LES ANNEES 80: LE REGNE DES ANTHRACYCLINES

▶ DOXORUBICINE

▶ EPIRUBICINE

AC / FAC / FEC (doses et durées variables)

META+ANALYSE D'OXFORD 2005

(*EBCTCG LANCET 2005, 365: 1687-1617*)

→ Réduction à 10 ans:

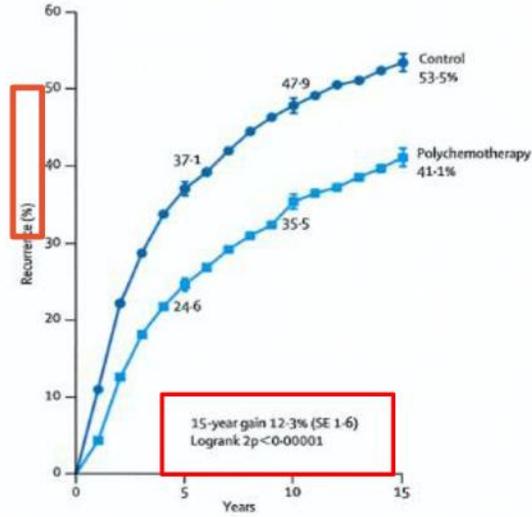
12% des rechutes

10% des décès (4% en absolu)

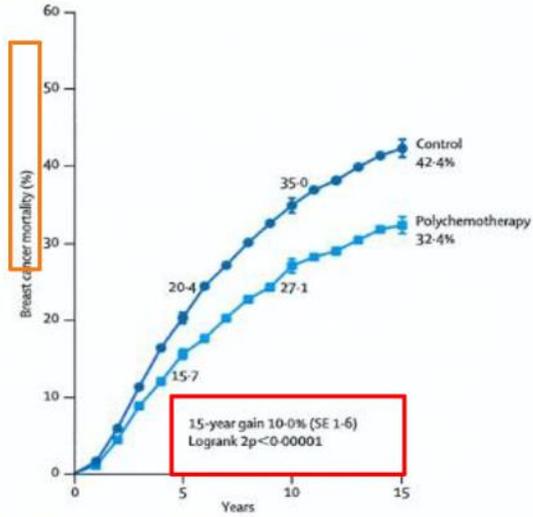
Bénéfice plus important < 50 ans

BENEFICE A 15 ANS DE LA CT EN FONCTION DE L'AGE

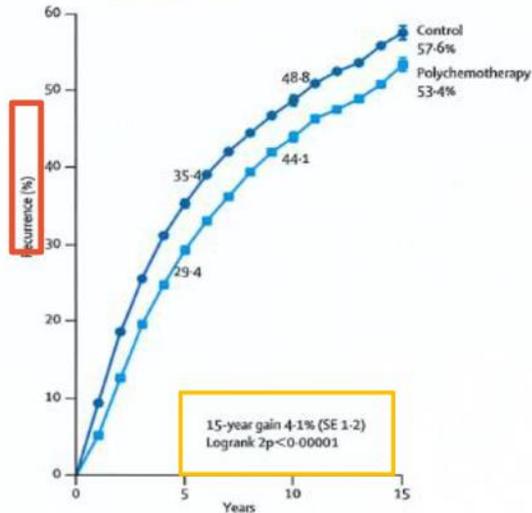
Entry age <50 years: recurrence



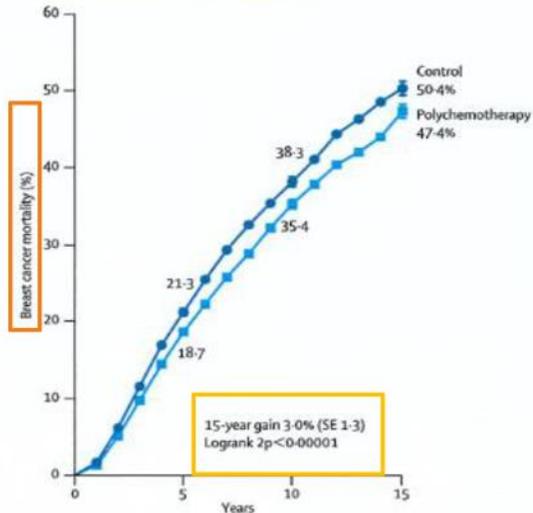
Entry age <50 years: breast cancer mortality



Entry age 50-69 years: recurrence



Entry age 50-69 years: breast cancer mortality



LES ANNEES 2000: LA REVOLUTION DES TAXANES

▶ ETUDES avec le PACLITAXEL (TAXOL®)

- NSABP B-28 (*MAMOUNAS EP, JCO 2005, 23: 3686-96*)
- CALGB 9344 (*HENDERSON IC, JCO 2003, 21: 976-83*)

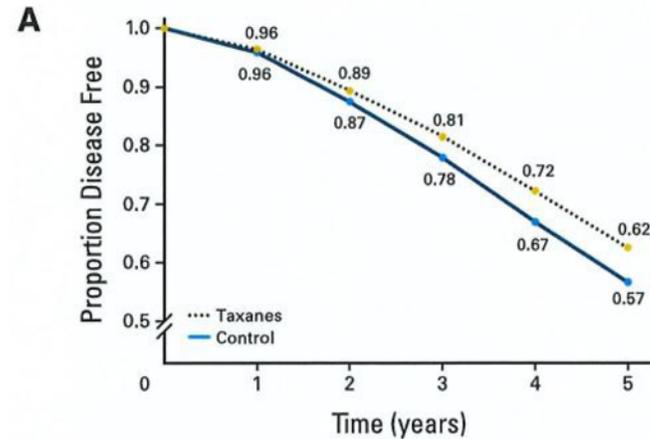
▶ ETUDES avec le DOCETAXEL (TAXOTERE®)

- BCIRG 001 (*MACKEY JR, LANCET ONCOL 2013, 14: 72-80*)
- PACS 01 (*ROCHE H, JCO 2006, 24: 5664-71*)

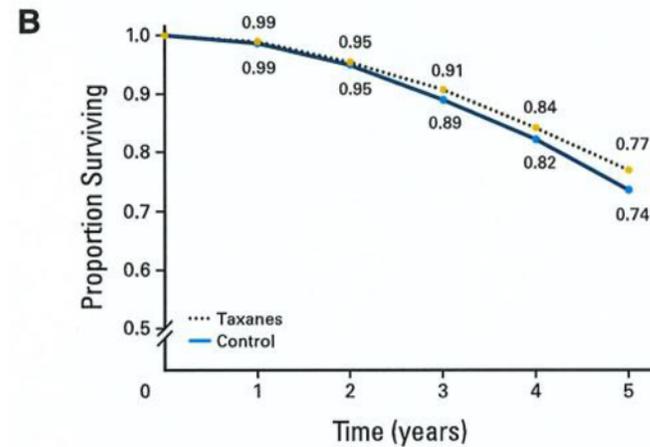
BENEFICE GLOBAL DES TAXANES

META ANALYSE DE DE LAURENTIIS (JCO 2008, 26: 44-53)

Inclusion de 13 études avec 22903 patientes



No. patients at risk	0	1	2	3	4	5
Control	10,164	9,151	7,653	5,767	3,935	1,727
Taxane	11,925	10,740	9,022	6,893	4,798	2,167



No. patients at risk	0	1	2	3	4	5
Control	9,272	8,368	7,248	5,826	4,138	1,921
Taxane	11,497	10,368	9,000	7,231	5,200	2,429

AMELIORATION ABSOLUE:

- De la SSR: 5%
- De la SG: 3%

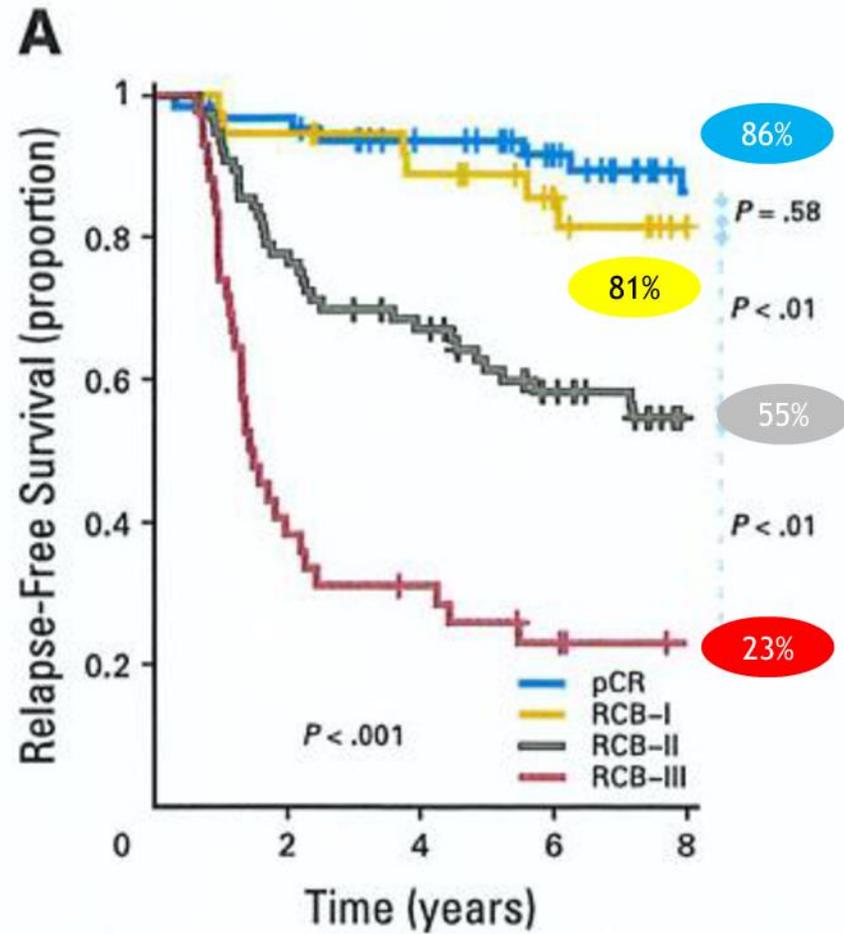
CHIMIOThERAPIE NEO-ADJUVANTE

- ▶ Initialement utilisée pour des lésions T2T3 non accessibles à un traitement conservateur
- ▶ Progressivement «élargie » à des tumeurs plus petites mais « agressives »: TN-, Her2+++ (souvent SBR3 avec EV), avec parfois des schémas de dose intensifiée
- ▶ Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré de différence en terme de survie par rapport au traitement adjuvant classique (NSABP B-18 et B-27)

RASTOGY P, JCO 2008, 26: 778-85

EBCTCG LANCET ONCOL 2018, 19: 27-39

- ▶ La qualité de la réponse histologique, surtout complète (ypT0N0 ou ypTis N0) est un critère pronostique majeur, comme démontré par les études du MD ANDERSON
- ▶ Elle varie fortement en fonction des sous-types moléculaires (LUMINAL A/B, TN-, Her2+++)



INDEX RCB
(Residual cancer Burden)

SYMMANS WF, JCO 2017, 35: 1049-1060)

DESESCALADE ET PERSONNALISATION DE LA CT: LES SIGNATURES MOLECULAIRES

► Adapter l'indication de la CT à chaque patiente... 4 signatures reconnues en France:

- ONCOTYPE DX
- MAMMAPRINT
- PROSIGNA
- ENDOPREDICT

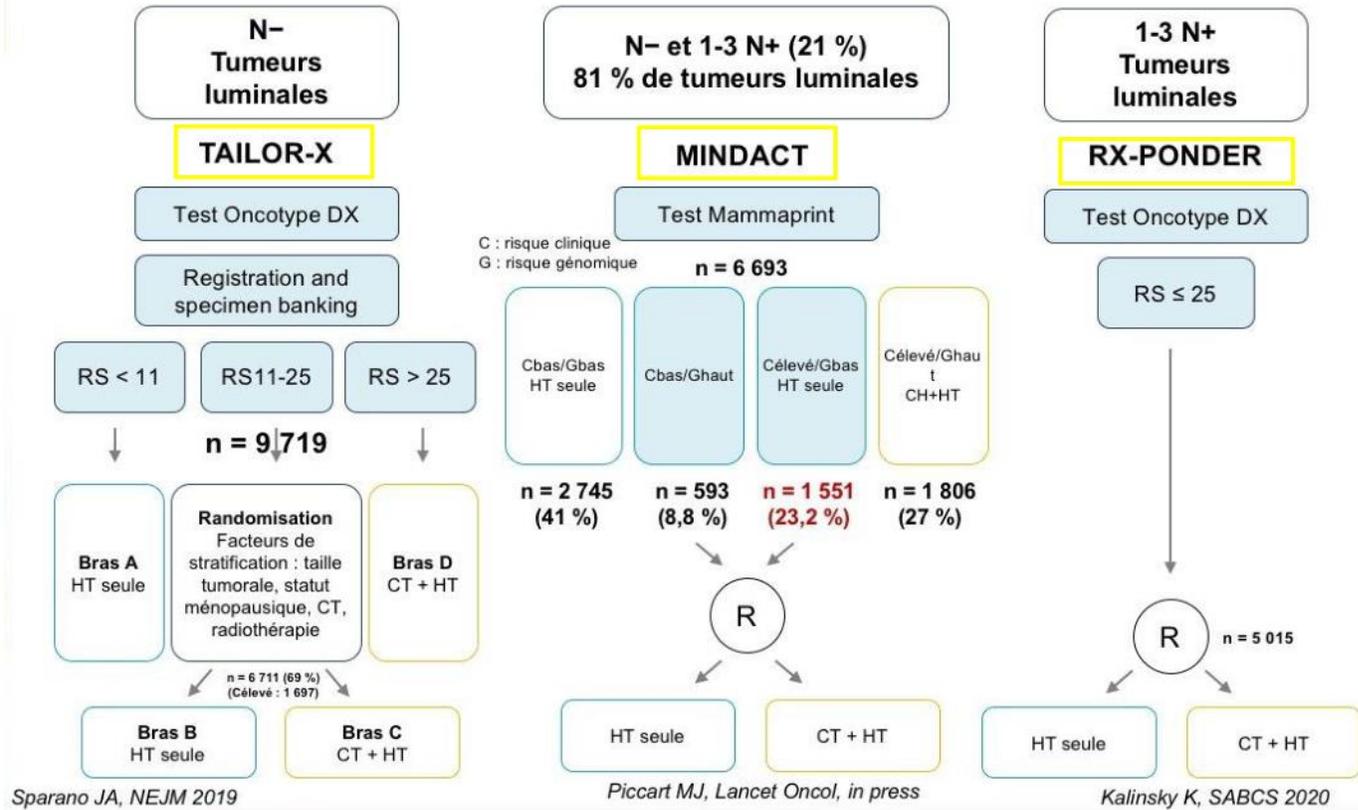
Avec études prospectives d'évaluation

AU TOTAL:

- Pas de bénéfice de la CT chez les femmes ménopausées (> 50a) à risque clinique élevé et SG favorable
- Bénéfice de la CT (5-6%) chez les femmes jeunes (< 50a) à risque clinique élevé et SG favorable

Signatures moléculaires dans le cancer du sein RH+ stade précoce

Schémas des études



L'AUTRE REVOLUTION...L'HERCEPTINE

► La publication princeps de DENNIS SLAMON:

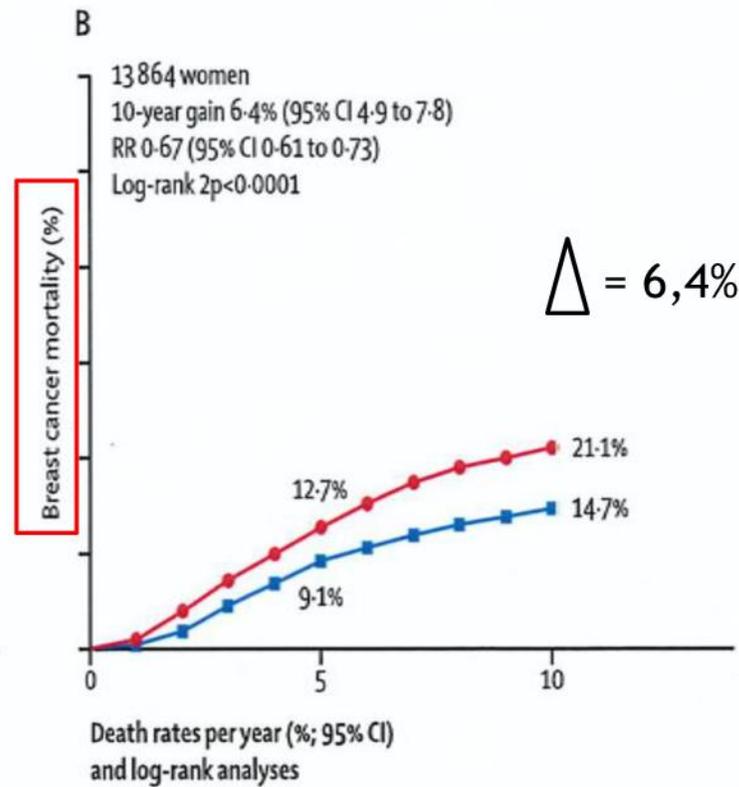
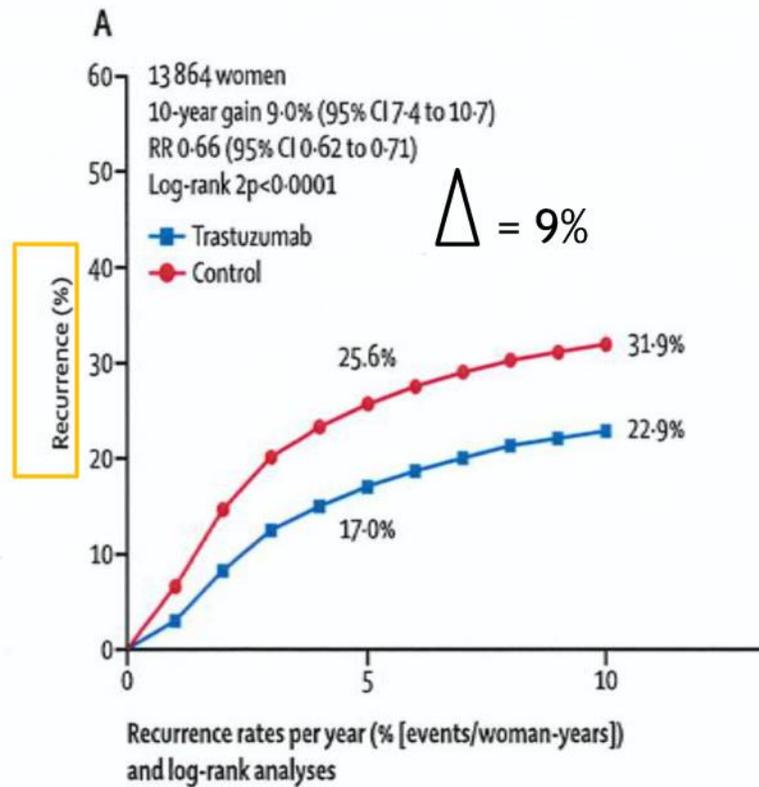
« Human Breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her2/neu oncogen »

Science 1987, 235: 177-82

Développement en métastatique, puis en adjuvant...

- PICCART-GEBHART MJ et al (HERA TRIAL)
NEM 2005, 353: 1659-72
- ROMOND EH et al (NSABP B-31)
NEJM 2005, 353: 1673-84

APPORT DE L'HERCEPTINE: META-ANALYSE DE L'EBCTCG (LANCET ONCOL 2021, 22: 1139-1150)



1990-2020... APRES LA SCIENCE PURE ET DURE LE RETOUR PROGRESSIF A L'HUMANISME

- ▶ Un virage progressif, vers une cancérologie curative et d'accompagnement...
- ▶ Une prise de conscience individuelle et collective, progressive avec un développement d'une « écoute des patientes » de plus en plus importante et un soutien adapté pour la prise en charge de très nombreux symptômes souvent ignorés ou minimisés...
- ▶ Des expériences, des histoires de vie qui ont changé la perception et les rapports entre soignants/soignées
- ▶ Apport fondamental, physique et psychologique de l'activité physique adaptée (APA)

Une alerte donnée par plusieurs enquêtes...

- ▶ PARCOURS DE FEMMES 1993-1995

(SERIN D et al BULL CANCER 1998, 85: 578-88)

- ▶ CARING ABOUT WOMEN AND CANCER (CAWAC) AN EUROPEAN SURVEY...

(VERONESI U et al EJC 1999, 35: 1667-75)

- ▶ PARCOURS DE FEMME 2001

(SERIN D, ONCOLOGIE 2004, 6: 494-504)

... nécessité impérative d'une approche globale de la personne pour une meilleure qualité de vie (physique, psychologique, sociale) ... intégrant les « supportive care » ou soins de support pendant et après la maladie

- ▶ INTEGRATION DANS LE 1^{er} PLAN CANCER 2003-2007 CIRCULAIRE DU 22.05.2005

**BREAST CANCER SYMPOSIUM 2007 7-9 SEPTEMBRE-SAN FRANCISCO:
UNE REVELATION...
IMPACT DE L'AP ET DE « L'HYGIENE ALIMENTAIRE » APRES TT D'UN CS**

L'activité physique (AP) est un complément important aux traitements spécifiques de la maladie, elle améliore :

- La qualité de vie
- L'état psychologique (dépression)
- Les capacités physiques (fatigue)
- Le maintien de l'indépendance (mobilité du MS)

De plus combinée à l'hygiène alimentaire, elle :

- Diminue la prise de poids
- Réduit les risques d'ostéoporose
- Réduit les risques de rechute
- Augmente la survie

TYPES D'APA (OU SPORT) POUVANT ETRE REALISEES

Yoga
Tai-chi
Chi-Kong
Karaté (kata)

Aquagym
aquabike
Natation

Aérobic
Gymnastique
Pilates

Vélo de route
Vélo d'appartement

Marche (randonnée)
Marche nordique

Escrime

Boxe

Dragon Boat

Rugby adapté

Mens sana in corpore sano...

LE DRAGON BOAT... UNE EXPERIENCE IMPROBABLE...

JEUDI 4 DÉCEMBRE 2008

De 19h à 21h - Hotel de Ville de REIMS

CONFÉRENCE - DÉBAT SUR LE CANCER DU SEIN
gratuite - ouverte à tous

Osons ensemble !

Des femmes italiennes à la rencontre
des femmes françaises.
Information - Témoignages - Questions

Intervenants :

- .Dr. B. CUTULI [cancerologue]
- .Dr. A.M MOULET [radiologue]
- .Dr. A. CHARBONNEL [gynécologue]
- .Mme CAPPELLONE [psychologue]
- .Les Femmes Florentines
- .Les Femmes Remoises

ORGANISATION :
Bruno Cutuli - Sylvie Cappellone
Service de Radiothérapie et Oncologie
Polyclinique Courlancy



Comité de jumelage
REIMS - FLORENCE



Institut du Sein
Champagne - Ardenne
ISCA
Institut du Sein de Champagne-Ardenne

Roche

Il y a
UNE VIE PENDANT ET APRES
le cancer du sein

Ensemble pour Elles



*Association de femmes atteintes d'un
cancer du sein*

Rejoignez-nous !

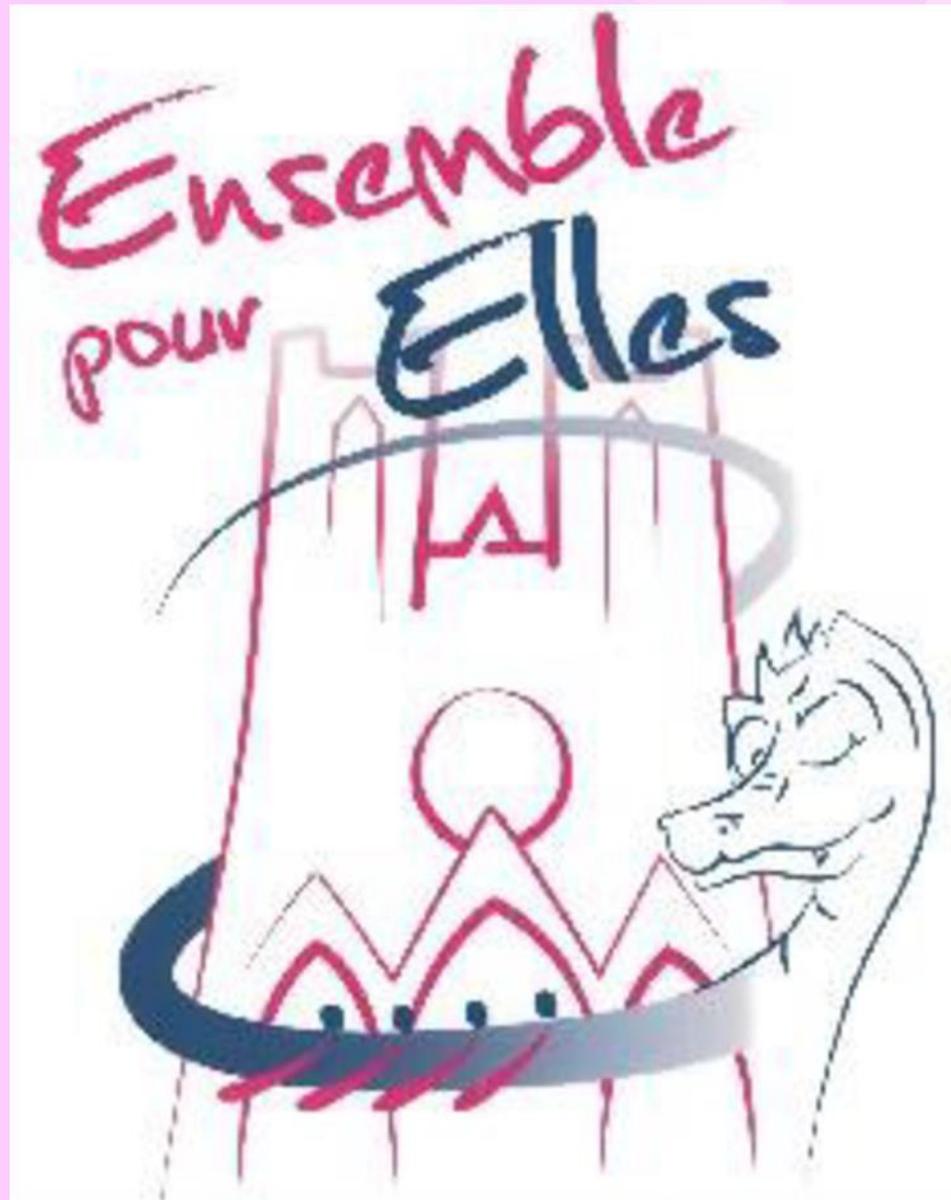


Florence *Dragon Lady*

Fare squadra
per battere il tumore al seno



in collaborazione con



► Pour les femmes traitées le Dragon boat permet de :

- Ramer ensemble
- Surmonter leurs peurs
- Apprendre de chacune
- Se soutenir, s'encourager
- Reprendre la barre de leur vie
- Créer de véritables amitiés
- Briser les tabous
- Et surtout S'AMUSER

Il y a « une autre vie » après
le cancer...



Cancer du sein : la liberté par le sport



© Docside production

Pour la première fois en France, des femmes opérées d'un cancer du sein se sont rassemblées pour participer à une régates célèbre qui a lieu chaque année à Venise, la *VogaLonga* ». Une équipe de l'émission *Thalassa* pour France 3, les a suivies. Diffusion ce soir, à partir de 20h35.

« *NOUS IRONS A VENISE* » 17 mars 2011

CONCLUSIONS: (I)

- ▶ De très grand progrès « techniques » ont été réalisés ces trente dernières années, tant du point de vue diagnostique que thérapeutique
- ▶ L'amélioration de la prise en charge des femmes est indiscutable, axée sur la découverte la plus précoce possible grâce au dépistage et la personnalisation des traitements
- ▶ La prise de conscience de la nécessité d'un « accompagnement » et d'un soutien pendant et après la maladie avec un maintien optimal de la qualité de vie est devenu également une préoccupation quotidienne



CONCLUSIONS: (II)

- ▶ Depuis le 21 juillet 1977, la SFSPM se bat pour vaincre cette maladie qui nous touche tous de près ou de loin
- ▶ Nous allons poursuivre tous ensemble ce chemin en unissant nos efforts, partageant nos connaissances et nos expériences dans l'esprit d'échange et de multidisciplinarité qui nous caractérise
- ▶ D'importants changements sont en cours, beaucoup de jeunes collègues nous ont rejoint... et le futur est chargé d'espoir..., pour poursuivre des grands projets de recherche clinique, prévention, formation et information...



MERCI POUR VOTRE ATTENTION!

Merci à tous ceux qui m'ont aidé à réaliser cette présentation, à tous les amis du Bureau et du CA.

A Esther et Caroline,

Et merci à Béatrice, Michèle et Laurence pour leur fidèle présence et leur dévouement

