CHIMIOTHERAPIE NEO-ADJUVANTE DANS LE CANCER DU SEIN: QUELLES IMPLICATIONS CHIRURGICALES ?

Anne-Sophie AZUAR

GynAzur
www.gynazur.eu

Problématique

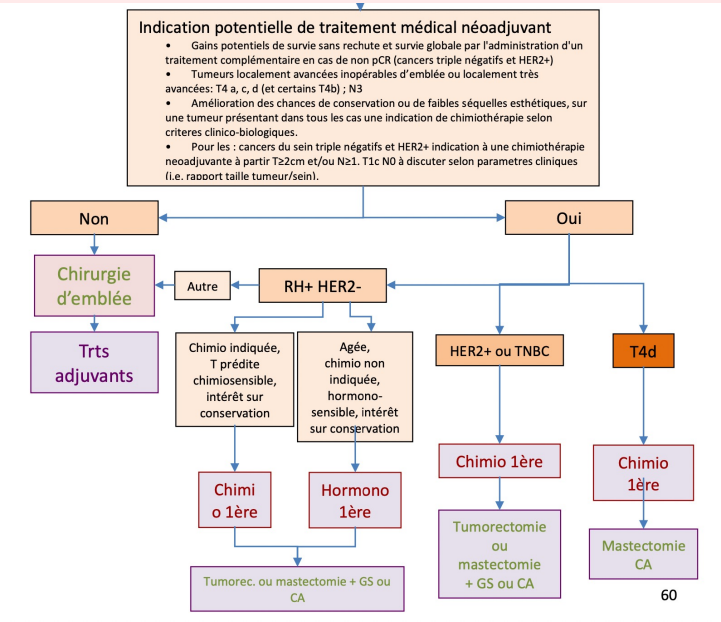
- Tumeurs éligibles à une CT
- Deux arguments pour CTNA :

- Convertir en traitement conservateur
- Repérer les mauvaises répondeuses et bénéficier d'une ligne II

Problématique

- **Elément crucial** : réponse complète histologique = absence de résidu carcinomateux invasif au niveau mammaire et ganglionnaire sur la pièce opératoire après traitement néoadjuvant

Indications de CTNA



Décision multidisciplinaire +++

- T localement avancées inopérables d'emblée ou localement très avancées : T4, N3

- Cancers TN et HER2+

-T> ou =2 cm e/o N>=1

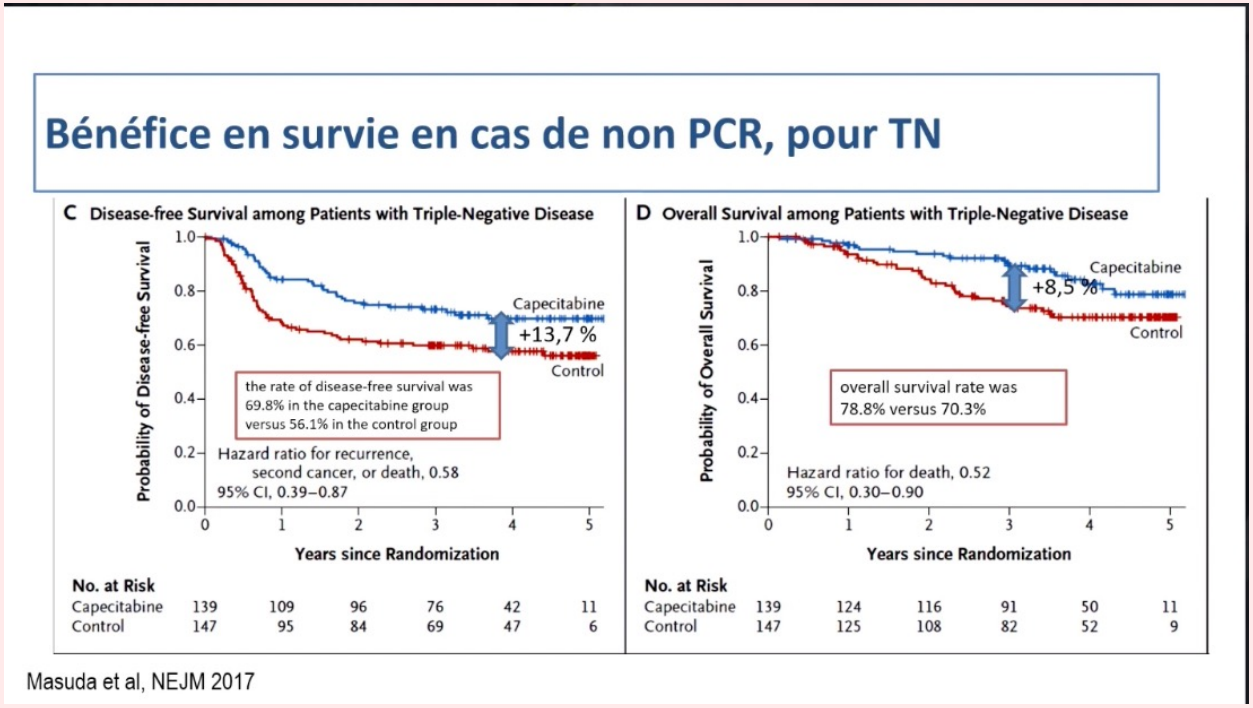
-T1cN0 à discuter selon paramètres cliniques (rapport T/ sein)

- **Pas de CTNA** pour les CLI et les RH+/ HER2- peu proliférant N0, non T4

CTNA et TN

CTNA dans les TN : rationnel

- Capecitabine :

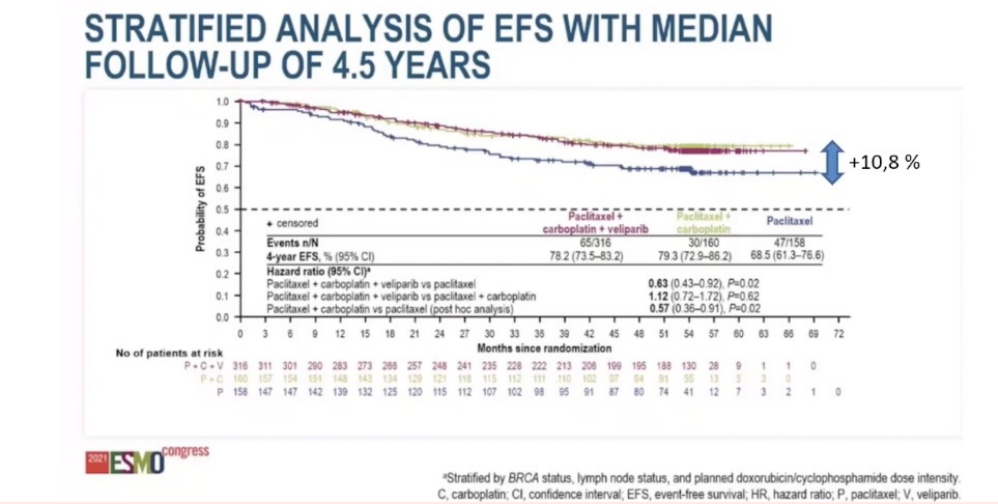


Masuda et al, NEJM 2017

Etude createX: N. Masuda et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. NEJM 2017

CTNA dans les TN : rationnel

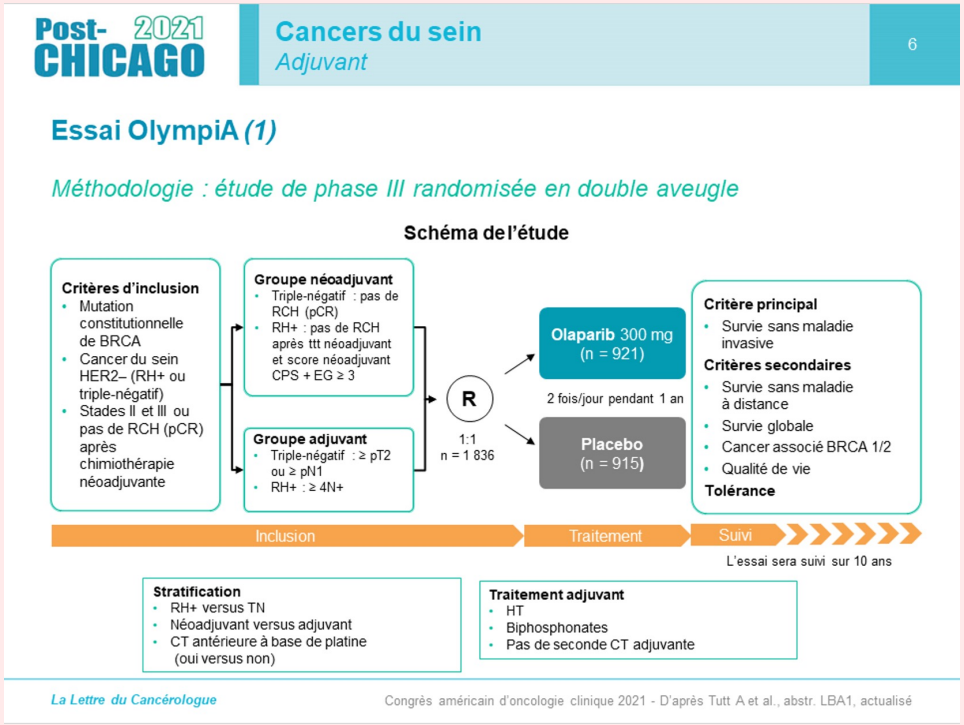
ETUDE BRIGHTNESS (ESMO 21) BRCA + et - : Carboplatine NA améliore la SSR à 4A+ TXL après Anthra



- TN : Carboplatine en NA > Diminution des rechutes à distance de 10% à 4 ans

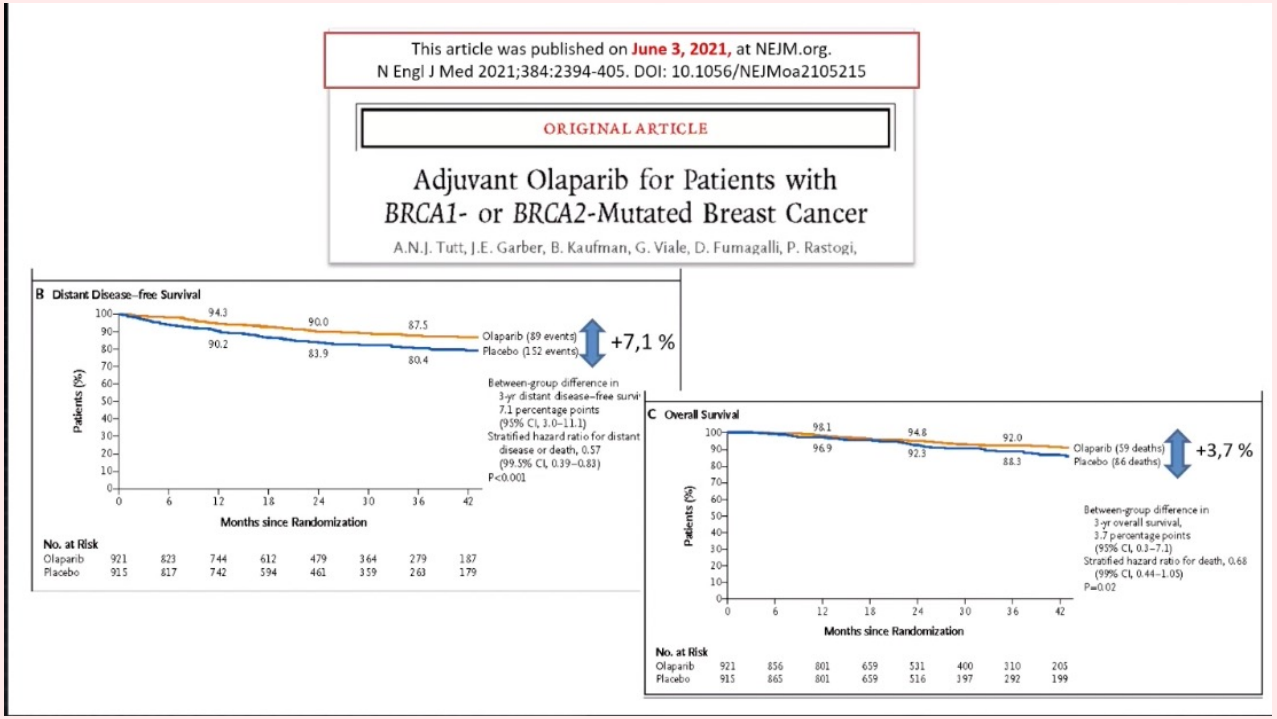
CTNA dans les TN : rationnel

OLYMPIA: olaparib en adjuvant chez patientes mutées selon critères d'agressivité ou de pCR



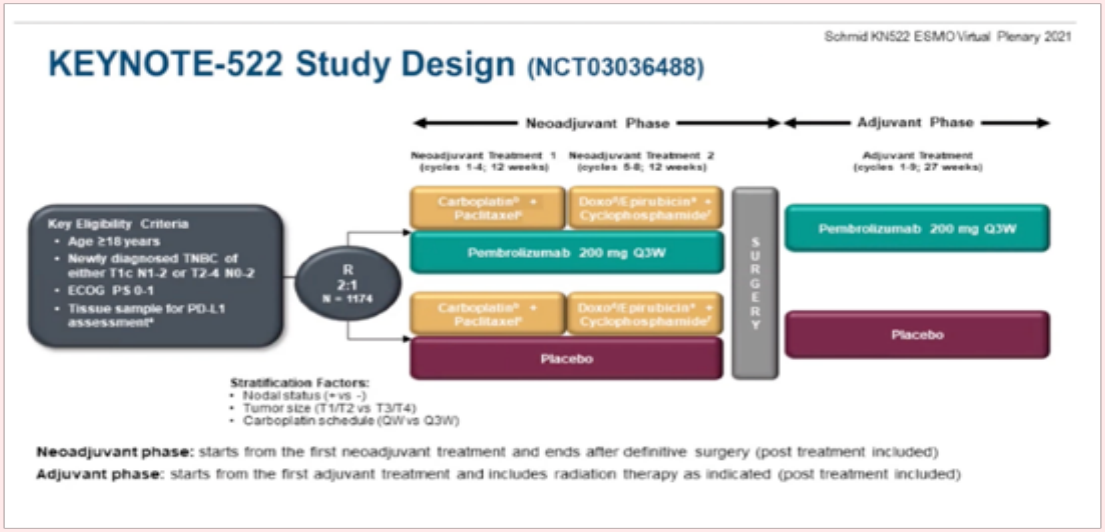
CTNA dans les TN : rationnel

OLYMPIA: olaparib en adjuvant chez patientes mutées selon critères d'agressivité ou de pCR



CTNA dans les TN : rationnel

ETUDE KEY NOTE 522 : CT/Pembro en NA: pCR+7.7% et tendance OS



- TN plus immunogènes à un stade précoce : Immunothérapie NA, indépendance par rapport score CPS
- Dossier d'accès précoce

ESMO 21

CTNA et TTN : quelles indications

- **Le seul consensus vrai : Au-delà de 20 mm et/ou N+**

- **POUR les T1a (< 5 mm) :**

- Seules **recommandations ESMO recommandent une CTNA**,

- Le REMAGUS, l'ASCO® 2021 et le NCCN le déconseillent

- **Saint-Gallen module** la décision selon âge

Triple negative breast cancer and platinum- based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer 2019. Pandy et al

Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After **Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2016. Baron PP

CTNA et TTN : quelles indications

- **Pour les T1b/c : débat ++**

- Traitement conservateur souvent possible d'emblée
- Rattrapage mauvaises répondeuses : analyse en **sous-groupe de CREATE-X** (bénéfice capécitabine)
- Etude de Baron et al : petites tumeurs chimiorésistantes, bénéfice stratégie adjuvante-post CTNA

Etude createX: N. Masuda et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. NEJM 2017; 376: 2147-59
Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After **Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2016. Baron PP

CTNA et TTN : quelles indications

- **Pour les T1b/c : débat ++**

- **Pour T moins de 10 mm : chirurgie d'emblée (recommandations de l'ASCO® 2021)**

- Entre **10-15 mm et 20 mm, :** discussion selon l'**âge**, **sous-type histologique** ou le **Ki67** %

- Mais rattrapage par capécitabine : **CTNA dès que possible, amélioration SSR et SG 8%**

Etude createX: N. Masuda et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. NEJM 2017; 376: 2147-59

Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After **Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2016. Baron PP

CTNA et TTN : quelles indications

- Distinguer certaines TN
- Histologies **pronostic favorable d'emblée** : tumeurs *adénoïdes kystiques* ou les médullaires
- **Réponse défavorable** à CTNA : *apocrines* (0 % réponse), *métaplasiques* (11 % réponse)

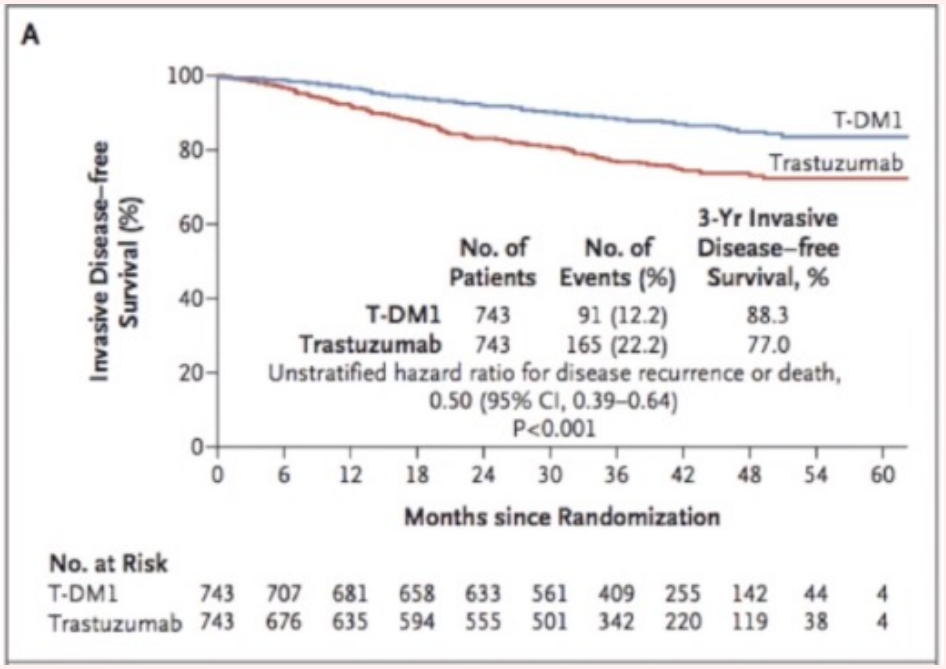
- Donc, **sauf N+ : CTNA pas conseillée pour ces sous-types histologiques.**

CTNA et HER2+

CTNA et HER2 : rationnel

ETUDE KATHERINE

- TDM-1 en cas de reliquat tumoral
- Le risque de récidive et de mortalité diminue de 50%
- Inclusion T1-T4 (**12% de T1**, 50% de T2, 32% N+)
- Exclusions T1a, T1b, N0 (< 10mm)



•Mamounas EP & al. Ann Oncol. 28 avr. 2021

CTNA et HER2 : des points de discussion

- **Faut-il faire une CTNA à toutes les HER2+**

- En cas de mauvaise réponse : TDM1 **améliore la SG**, mais **persiste 12% de rechutes à 5 ans** sous TDM1

- Risque de **sur-traiter les petites tumeurs**

- **T1a-bN0 RH+** : excellent pronostic avec le **schéma Tolaney**

CTNA et HER2 : des points de discussion

- Schéma Tolaney

Desescalade dans une étude de phase II, actualisée en 2019

TXL Herceptine 12 semaines et Herceptine 9 mois

T1b-c majoritairement

SSR 7 ans de 93%

SG 7 ans de 95%

Tolaney et al, JCO 2019

CTNA et HER2 : des points de discussion

- Schéma Tolaney

Argument pour <u>abaisser le seuil de CTNA 1 cm</u>

2 options :

- **CTNA avec renforcement tt adjuvant si non pCR** ou

- **Chirurgie** d'emblée avec **désescalade de CT adjuvante**

Tolaney et al, JCO 2019

CTNA et HER2 : quelles indications

- **Le seul consensus vrai : Au-delà de 20 mm et/ou N+**
- **POUR les T1a (< 5 mm) :** non

Triple negative breast cancer and platinum- based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer 2019. Pandy et al

Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After **Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2016. Baron PP

CTNA et HER2 : quelles indications

- **Pour les T1b/c : débat ++**

- Traitement conservateur souvent possible d'emblée

- Rattrapage mauvaises répondeuses bénéfice moins évident

- **Pour T moins de 10 mm : chirurgie d'emblée (recommandations de l'ASCO® 2021) et Taulaney**

- Entre **10-15 mm et 20 mm, :** discussion selon l'**âge**, **sous-type histologique** ou le **Ki67** %

Etude createX: N. Masuda et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. NEJM 2017; 376: 2147-59

Etude Katherine: G.Von Minckwitz et al Trastuzumab emtasine for residual invasive HER-2 positive breast cancer.NEJM 2019; 380: 617-28

Impact of Tumor Size on Probability of Pathologic Complete Response After **Neoadjuvant Chemotherapy.** Ann Surg Oncol. 2016. Baron PP

CTNA et HER2 : quelles indications

- HER2 positif ≥ 2 cm et/ou un envahissement ganglionnaire,
- HER2 positif N+ : double blocage par trastuzumab/pertuzumab (AMM européenne)

CTNA et HER2 : synthèse

- RCP
- **Prudence** dans l'extension des indications aux **T de moins de 2 cm**
- **Bénéfice de la CTNA** *SSR et SG sur petites T HER2 reste à prouver : s*ur traitement

Tolaney et al, JCO 2019

CTNA et HER2 : synthèse

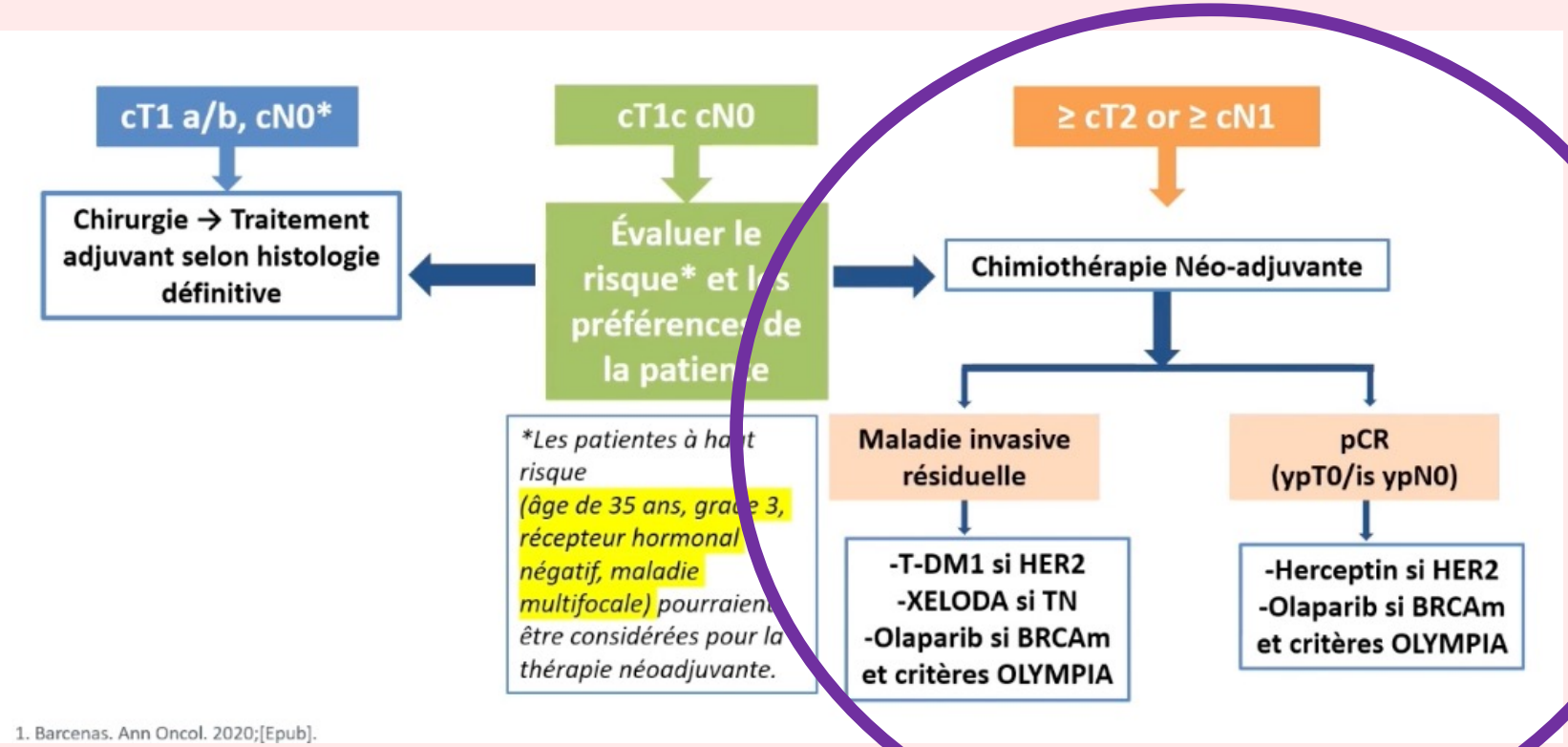
Par contre :

- Risque augmenté de perdre la cible : **clipper petites T** plus aléatoires, hématome et migration clip
- **Localisation inexacte initiale** = empêcher élimination complète de la cible
- CTNA = **augmentation de la récidive locale à 10 A de 3% (groupe collaboratif britannique en 2018)**

Tolaney et al, JCO 2019

Traitements systémiques post CTNA

Stratégie pour PEC T1-T3 TN ou HER2+



1. Barcenas. Ann Oncol. 2020;[Epub].

Post CTNA : traitement systémique

- **Pour les tumeurs HER2 positif :**

- pCR après traitement néoadjuvant pour HER2+ : trastuzumab seul si stade initial N0

- Rattrapage post-opératoire en cas d'absence de pCR: TDM1 14 cycles selon AMM

- **Pour les tumeurs triple négatives** : capécitabine 6 à 8 cycles après la radiothérapie et après vérification de statut fonctionnel DPD

- Place demain pour immunothérapie / CTNA

Etude createX: N. Masuda et al Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. NEJM 2017
Etude Katherine: G.Von Minckwitz et al Trastuzumab emtasine for residual invasive HER-2 positive breast cancer.NEJM 2019
Event free survival with pemprolizumab in early triple-negative breast cancer P Schmid, J Cortes, R Dent et al. N Engl J Med. 2022
Huo et al. BMC Cancer (2021)

GynAzur
www.gynazur.eu

Chirurgie post CTNA

Evolution des paradigmes

- T non opérables > T volumineuses> Bénéfice thérapeutique SSR/SG
- Monitorer et adapter traitements si non pCR

Chirurgie : problématiques

- A qui proposer **CTNA quand intervention première faisable**
- Implications sur la **reconstruction**
- Quelles perspectives de **désescalade chirurgie sein**
- Quelle **implication dans la chirurgie du ganglion**

Post-CTNA : quelle chirurgie

- Consultation chirurgien avant chimiothérapie +++
- **Exhaustivité du staging** de la lésion avant CT (unifocalité, cytologie ganglionnaire voire biopsie des adénopathies axillaires suspectes...)
- IRM, PET, Clips intratumoral ou N
- N1 confirmé par biopsie/cytologie préthérapeutique : CA post CT ou GG clippé
- Identifier **enquête oncogénétique en urgence** et avant la chirurgie

Post-CTNA : quelle chirurgie

- Quid des marges, quelle cible, pb des réponses fragmentées, extempo macroscopique aidante
- Le traitement conservateur quoi qu'il en coûte ?? Acceptable pour les patientes
- Consentement eclairé des patientes
- Simplification de la surveillance et diminution du risque de RC locale
- Augmentation du taux de mastectomies de 34% en 8 ans chez des patientes éligibles à un traitement conservateur

Kristy L Kummerow. **Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer** JAMA Surg. 2015 Jan

Post-CTNA : quelle chirurgie mammaire

- RMI non influencée par CTNA
- Pas de majoration des complications post opératoires si 3 semaines autour
- Importance de l'anticipation
- En cas de mastectomie totale post CTNA, RM influencée par âge, stade, nécessité d'une mastectomie bilatérale mais pas CTNA

Breast J. 2018 July. Does Response to Neoadjuvant Chemotherapy Impact Breast Reconstruction? Michael R. Cassidy

Collaboration chirurgiens-pathologistes

- Réponse histologique complète : pas de reliquat cellulaire et N0
- RCB (Residual Cancer Burden) : valeur pronostique +++
- Standardisation +++
- Rôle de l'interaction chirurgiens- pathologistes
- Taille avant et après connue (IRM)
- Importance du clip pour orientation des prélévements

Post CTNA : une chirurgie si pRC ??

- Si réponse complète apparente : macrobiopsie de cloture

• Heil J, Ann Oncol, 2020 • Multicentrique • Macrobiopsie sous écho • 164 patientes • Taux de FN 49%	• Rauch • Monocentrique (MDA) • Macrobiopsie sous écho ou stéréotaxique • 40 patientes • Taux de FN 5%	• Tasoulis K, JAMA Surg, 2020 • Multicentrique • Macrobiopsie sous écho ou stéréotaxique • 166 patientes • Taux de FN 18%
		Sous groupe: cible de 2cm max , bonne réponse clinique, 6 prélèvements minimum Taux de FN: 3%

Post CTNA : une chirurgie si pRC ??

- **Imagerie actuelle : mauvais pouvoir prédictif** > FN 15%
- Taux de **FN de macrobiopsies de 5-49%**
- Quelle surveillance ultérieure
- Biopsies itératives, climat anxiogène >> QUEL VÉCU
- Quels traitements adjuvants

Post-CTNA : quelle chirurgie ganglionnaire

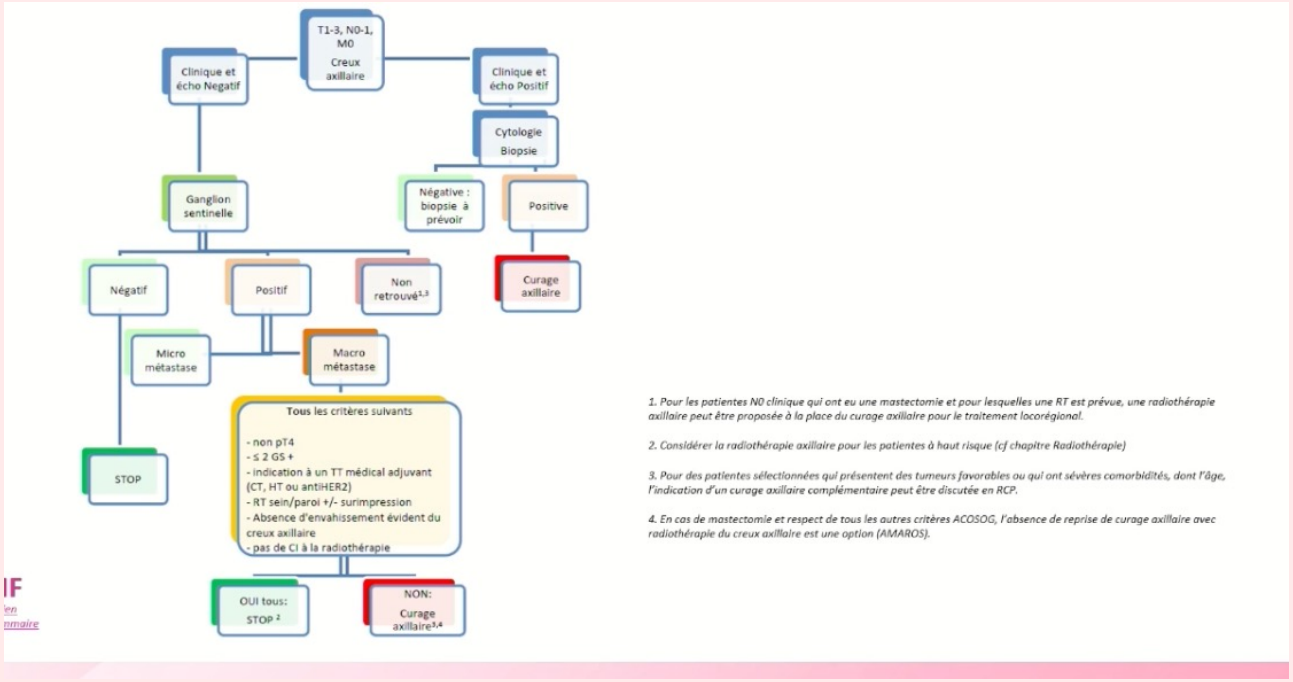
- Recherche du **GS avant ou après la chimiothérapie**
- **Taux FN moins élevé** en cas de **GS pré CT**
- **Post CTNA : FN 11.5% et non corrigé par CT**
- Deux situations lors **évaluation axillaire préthérapeutique avant CTNA**

- **N0** (GANEA 2 : **0.2% de RA à 3A**)

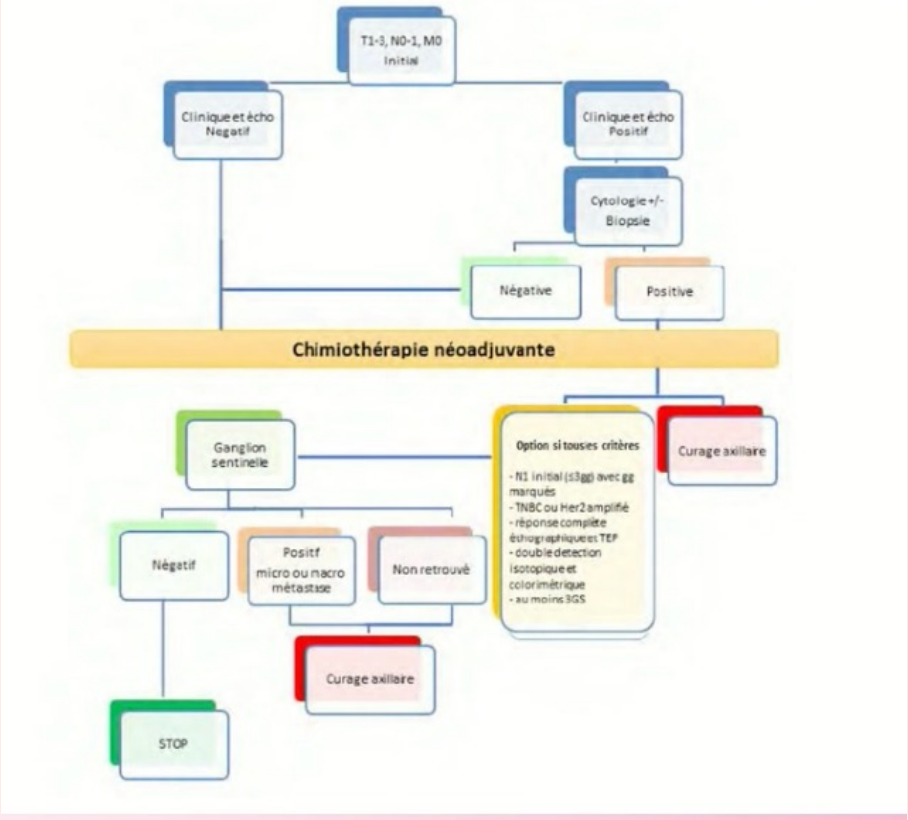
- Preuve **N+ avant CTNA** (biopsie) : ETUDE SENTINA GS/CA post CTNA : FN 24% si 1GG, si 2 18%

CLIPPER le gg : diminution du FN

Avant CTNA : quelle chirurgie ganglionnaire



Post-CTNA : quelle chirurgie ganglionnaire



Post-CTNA : quelle chirurgie axillaire

- Bonne **évaluation clinico radiologique de l'aisselle** avant CTNA
- Perte de chance si sous stadifié au niveau axillaire
- **pN- avant CTNA** : après **CTNA GS >> PAS DE CA**
- **pN+ avant CTNA** : repérage du **gg métastatique>>** après CTNA réséquer ce ganglion et curage, inclusion dans GANEA 3

Nomogramme pour évaluation statut gg aisselle

Post-CTNA : quelle chirurgie axillaire

- **Comment repérer le gg clippé**

- Grain d'iode (mais indisponible en France hors protocole)
- Fil métallique = structures vasculo nerveuses mais repérage 92%
- Charbon : pas AMM en France
- Particule magnétique : 100% de pertinence

Messages

- Bénéfice thérapeutique de la CTNA pour TN et HER2+ >2 cm et/ou N1
- Bénéfice de la CTNA mal évalué pour petites T <2 cm N0
- Abstention chirurgicale si pCR **non envisageable** car limites imagerie, limites macrobiopsie et choix patientes

Messages

- **Meilleure sélection** des patientes pouvant **tirer bénéfice de la CTNA** :

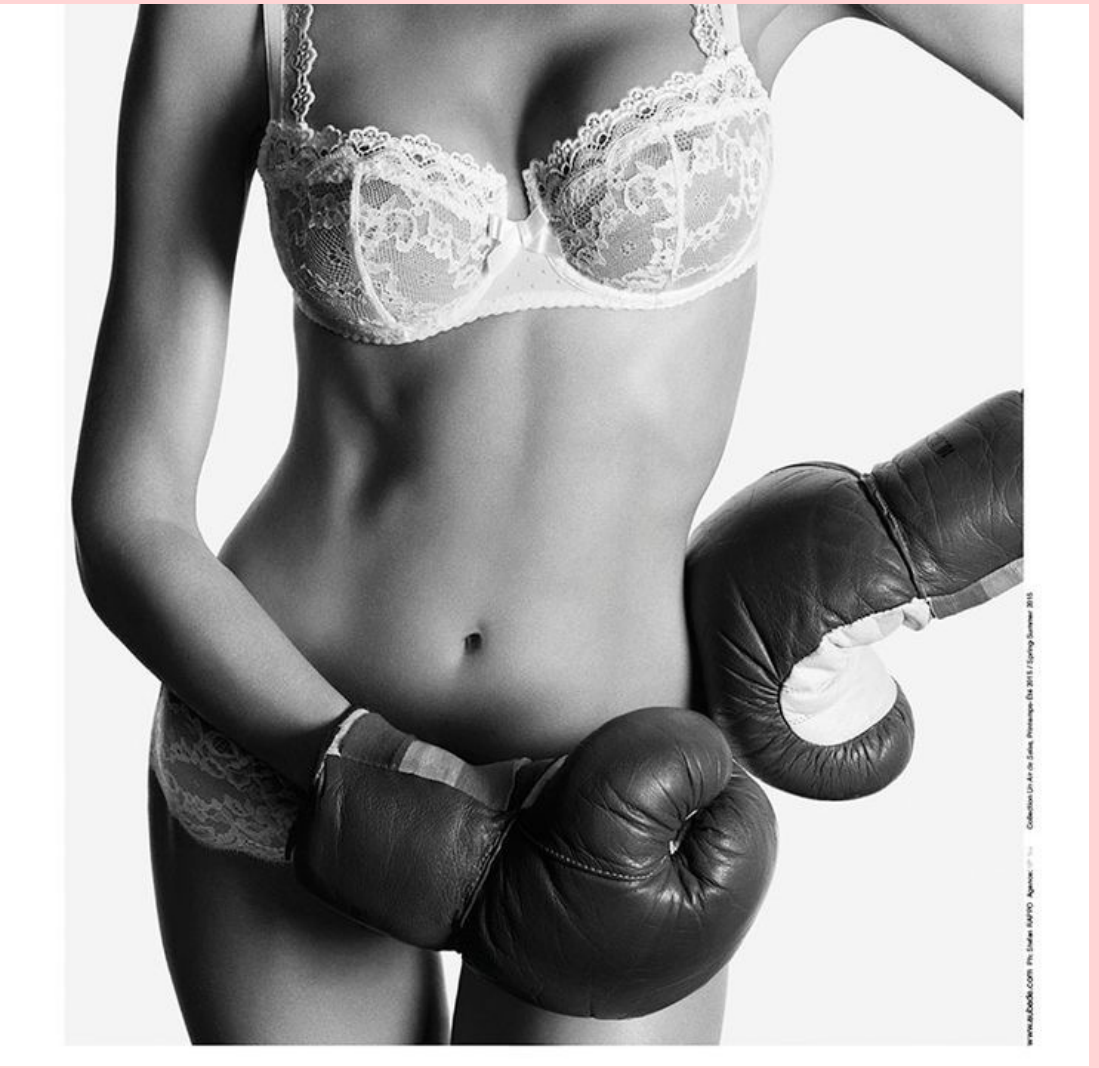
- Sous-types moléculaires TN, biomarqueurs (TIL, PDL1, signature immune, HRD…)

- **Modification du seuil d'indication** CTNA

- Place des **sels de platine**, i**mmunothérapie**, les inhibiteurs de **PARP,** les inhibiteurs aux récepteurs androgènes.. supérieurs à CTNA

- **Place future pour la chirurgie dans rCP**

Merci de votre attention

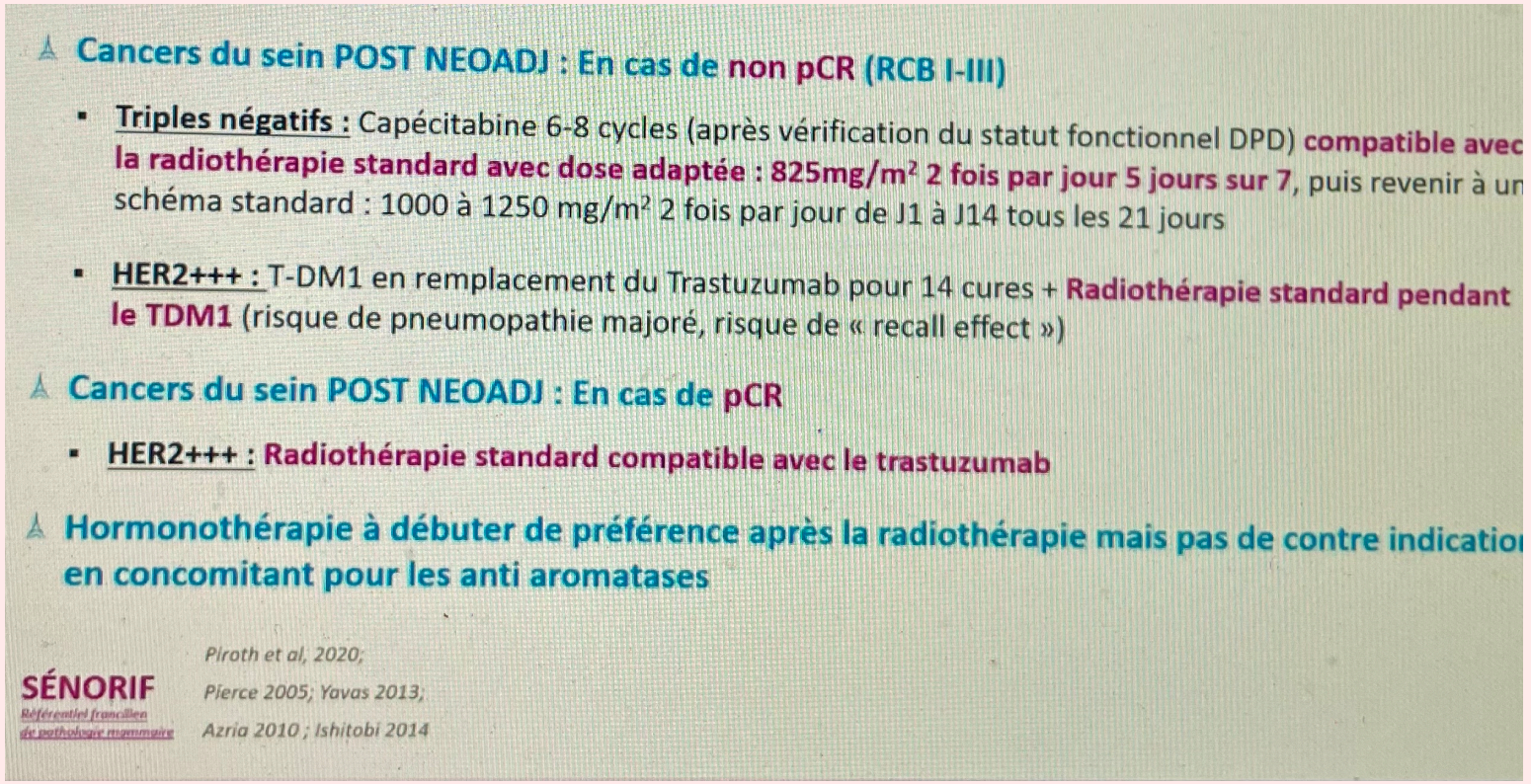


POST CTNA HER

Cancers du sein POST NEOADJ	En cas de non pCR (RCB I-III)
HER2+++	• T-DM1 en remplacement du Trastuzumab (LOE1) pour 14 cures - Radiothérapie standard pendant le TDM1 (TDM1 compatible avec la radiothérapie) - Hormonothérapie doit être débutée pendant le TDM1

Cancers du sein POST NEOADJ	En cas de pCR
HER2+++	• Poursuite Trastuzumab pour 18 cures au total • Option : Double blocage par trastuzumab pertuzumab (14 cures) possible si envahissement ganglionnaire initial (non remboursé) • Radiothérapie si indiquée pendant le trastuzumab

RTE et CTNA


Cancers du sein POST NEOADJ : En cas de non pCR (RCB I-III)
Triples négatifs : Capécitabine 6-8 cycles (après vérification du statut fonctionnel DPD) compatible avec la radiothérapie standard avec dose adaptée : 825mg/m² 2 fois par jour 5 jours sur 7, puis revenir à un schéma standard : 1000 à 1250 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14 tous les 21 jours
HER2+++ : T-DM1 en remplacement du Trastuzumab pour 14 cures + Radiothérapie standard pendant le TDM1 (risque de pneumopathie majoré, risque de « recall effect »)
Cancers du sein POST NEOADJ : En cas de pCR
HER2+++ : Radiothérapie standard compatible avec le trastuzumab
Hormonothérapie à débuter de préférence après la radiothérapie mais pas de contre indicatio
en concomitant pour les anti aromatases
SÉNORIF
Référentiel francilien de pathologie mammaire
Piroth et al, 2020;
Pierce 2005; Yavas 2013;
Azria 2010 ; Ishitobi 2014