

Actualités et controverses en gynécologie et en sénologie, le 17 mai 2013



CAT face aux petites
tumeurs (T1a,b):
trop ou pas assez traiter ?

Dr Christophe Perrin, Rennes
le CONTRE

Dr Florence Dalenc, Toulouse
le POUR



Exclusion du traitement loco-régional
(modalités de la radiothérapie)

➔ **Traitements systémiques des
pT1a,b et pN0**

Environ 25 % des cancers du sein
au diagnostic



Des considérations générales mais importantes !

- Passage de « non guérie » à « guérie » = intérêt MAJEUR
Ne pas sous-traiter.
- Tout traitement systémique adjuvant =
Risque de surtraitement
d'autant plus que le pronostic d'ensemble est bon
- Inconvénients des traitements systémiques >
Rapport bénéfice/risque très étroit quand le bénéfice absolu est faible.

Les risques de sur-traitement et de sous-traitement

« The earliest report of outcome for patients with stage T1a,bNOMO breast cancer treated with local therapy alone suggested 10-year RFS rates of **more than 90%** (Rosen PP and al., 1981-1989 and 1993).

Considering the risk reductions described by the EBCTCG, we can estimate that the absolute benefit in terms of 10-year RFS in these patients would only be about **2.5%** with chemotherapy. For a patient with an ER-positive tumor, the absolute benefit with 5 years of tamoxifen alone would be approximately 4% with only a small additional increase in absolute benefit (approximately **2%**) if chemotherapy were be added.

If we accept that the 10-year RFS rate for these patients is truly more than 90%, many would not advocate adjuvant systemic therapy with its associated toxicities for such small absolute differences in outcome.

However, a number of subsequent publications reported lower RFS at 10 years
..... »

Hanrahan et al., JCO 2006

← **Ce qui laisse de la place à une discussion ... !!!**



Les petites tumeurs triples négatives
chimiothérapie : sur ou sous traitement ?

Pour le traitement par chimiothérapie !

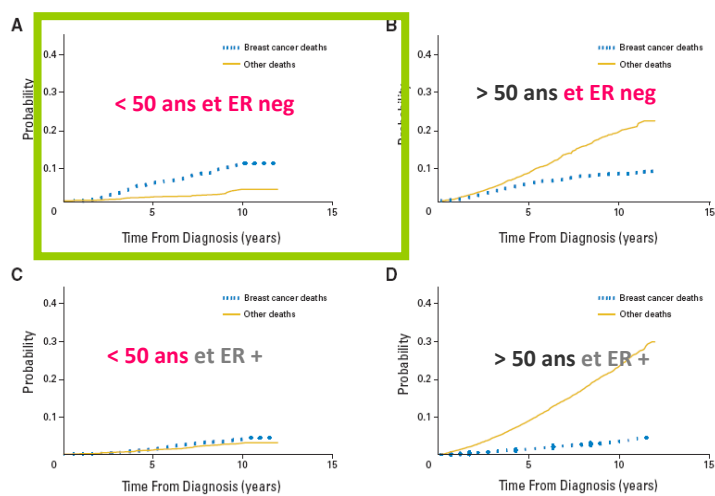
⇒ **Avant tout: LES GUIDELINES**

⇒ L'histoire naturelle des pT1a,b RE neg +++

⇒ Faculté biologique à métastaser très
précocement ?

Telle	T1a					T1b				
	Her2+ / IGH-	Her2+ enrichie	Luminale A	Luminale B	Inple neg	Her2+ / IGH-	Her2+ enrichie	Luminale A	Luminale B	Inple neg
NCCN 2012	Pas de traitement sauf	IIT locale sauf	IIT ⁺	IIT ⁺	Pas de traitement ⁺	T7 + CT	IIT T7+CT	IIT CT selon oncoType	IIT CT selon OncoType	CT
Saint Gallen 2011	I2 + C1	I2 + C1 - HI	HI	HI	C1	I2 + C1	HI I2 + C1	HI C1 selon oncoType et UIA/R11	HI C1 selon oncoType et UIA/R11	C1
Consensus Francais Personal Horca 2011	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, Ki67, IM, SFR et embolo			Pas de traitement	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, Ki67, IM, SFR et embolo			CT

Cohorte du programme SEER, n= 51.246 pT1a,b NO 1988 → 2001
 Médiane de suivi de 64 mois - % de patientes traitées en adjuvant inconnu
 ⇒ Comparaison de la mortalité lié au cancer du sein vs autres causes



Hanrahan et al., JCO 2007

Table 1. Analysis of Outcome in Patients With Stage T1a,b No-Mx Breast Cancer: In chronological order of publication

Article	No. of Patients	Patients Included†	Outcome	Factors Associated With Worse Outcome
Rosen ^{1,15,16}	171	1964-1970, institution-based; no ADCT	10-year RFS 81%; 20-year RFS 86%	Non-favorable histology types; poorly differentiated tumors; lymphoid reaction to tumor; metastatic to 12 years, >3
Moon ¹⁸	154	1964-1980, from two separate institutions in two countries; no ADCT	5-year RFS 87%; 10-year RFS 82%	
Rosner and Lann ^{19,20}	42	1976-1986, institution-based; no ADCT	7-year DFS: T1a 92%, T1b 90%	Poorly differentiated tumors; age < 50 years; tamoxifen and multivariate analysis for all 407 node-negative patients; specific analyses for T1a,b was

!!!Pas d'analyse du statut HER2 dans ces séries

Quand on considère la littérature la plus ancienne (séries rétrospectives monocentriques institutionnelles, séries du NSABP et des registres nationaux de cancers du sein), le haut grade et la prolifération élevée (KI67), la présence d'EV, le caractère ER neg et le jeune âge sont des facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée mais aussi le plus souvent en multivariée

!!! Dans ces séries bcp de femmes non ménopausées ne recevaient pas de Tamoxifène

Extrait de Hanrahan EO and al., JCO 2006

Ex de séries rétrospectives institutionnelles : Gonzalez-Angulo, et al. JCO 2009

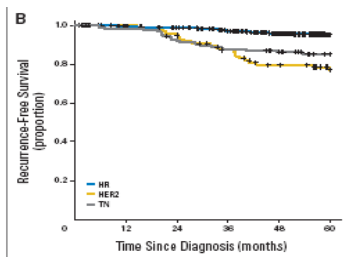


Fig 1. Recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 status and (B) breast cancer subtype.

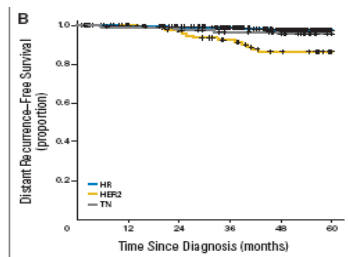


Fig 2. Distant recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status and (B) breast cancer subtype. HR, hormone receptor-positive status; HER2, HER2-positive status; TN, triple-receptor-negative status.

RFS à 5 ans

77.1% HER2+ (21 evt/98)
85.2% TTN (18 evt/125)
95.2% RH+ et HER2- (33 evt/742)

DRFS à 5 ans

86.4% HER2+ (12 evt/98)
95.6% TTN (5 evt /125)
97.5% RH+ et HER2- (17 evt/742)

n = 965 pT1a,b (pas de ttt adj par CT ou TTZ)
Suivi médian = 74 mois

Série élargie du MD-Anderson : Theriault et al., CL Br Cancer 2011

n = 1012 pT1a,b pN0

!! Biais +++. Monocentrique. Des pT1b ont été exclues car CT adjuvante donc série enrichie en pT1a / T1b pour les tumeurs « agressives ».

	RFS (5 ans)		DRFS (5 ans)	
	HR (95%IC)	P	HR (95%IC)	P
RH+ HER2 neg	1		1	
HER2+	4.98 (2.91-8.53)	<0.01	4.70 (2.51-8.79)	<0.01
TTN	2.71 (1.59-4.59)	<0.01	2.08 (1.04-4.17)	0.039
	HR (95%IC)	P	HR (95% IC)	P
Age > 50 ans	1		1	
Age ≤ 35 ans	2.51 (1.21-5.22)	0.013	2.60 (1.05-6.46)	0.04
Age [36-50]	1.53 (1.01-2.33)	0.45	2.01 (1.20-3.37)	0.008



Dans cette cohorte de pT1a,b : l'âge jeune (< 35 ans) et 2 les phénotypes immunohistochimiques (TTN et HER2+) sont associés à la RFS et DRFS (*Idem Kwon et al; BMC Cancer 2010*)

Il a été pendant un moment considéré qu'une tumeur acquérait son pouvoir métastatique au travers d'une accumulation de mutations géniques dont le nombre augmente avec la taille de la tumeur.

Or, plusieurs travaux viennent contre dire cette théorie et démontrent que certaines tumeurs de petite taille peuvent avoir un potentiel métastatique fort :

- Wo et al (JCO 2011) : des tumeurs de taille ≤ 5 mm et pN+ ont un pronostic moins bon que des tumeurs un peu plus volumineuses (T1b) et de même extension lymphatique

- Plusieurs travaux réalisés soutiennent fortement le fait que le potentiel métastatique peut être un évènement très précoce, présent alors même que la tumeur primitive n'est pas détectable par imagerie (*van't Veer et al., Nature 2002, Schmidt-Kittler et al, PNAS 2003, Husemann et al, Cancer cell 2008 etc ..*)

Ex : Kaplan HG et al. Breast J 2009

Table 3. Recurrence Rates by Hormone Receptor/her2 Status by T-stage

	Total N (%)	Local/regional N (%)	Distant N (%)
T1a			
HR+/her2- (n = 81)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TriNeg (n = 7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
T1b			
HR+/her2- (n = 315)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TriNeg (n = 23)	2 (8.7)	0 (0)	2 (8.7)
T1c			
HR+/her2- (n = 523)	11 (2.1)	3 (0.6)	8 (1.5)
TriNeg (n = 80)	7 (8.8)	3 (3.8)	4 (5.0)
T1a-T1c*			
HR+/her2- (n = 919)	11 (1.2)	3 (0.3)	8 (0.9)
TriNeg (n = 110)	9 (8.2)	3 (2.7)	6 (5.5)

*Pearson chi square = 28.52, p < 0.001

La relation entre taille et
taux de rechute n'est donc
pas certaine pour les TTN



T1b : 2 evts dont 2 à distance
taux de rechute 8.27 %

T1c : 7 evts dont 4 à distance
taux de rechute de 8.8%

n = 7 pT1a, n=23 pT1b et n = 80 T1c pN0 TTN
Suivi médian = 4.2 ans (1998 → 2005)
65% T1b et 73% T1c CT (souvent AC + P)

CONTRE chimiothérapie des tumeurs triple négatives

- Hétérogénéité biologique des tumeurs triple négatives
- Données rétrospectives
- Faiblesse des niveaux de preuve

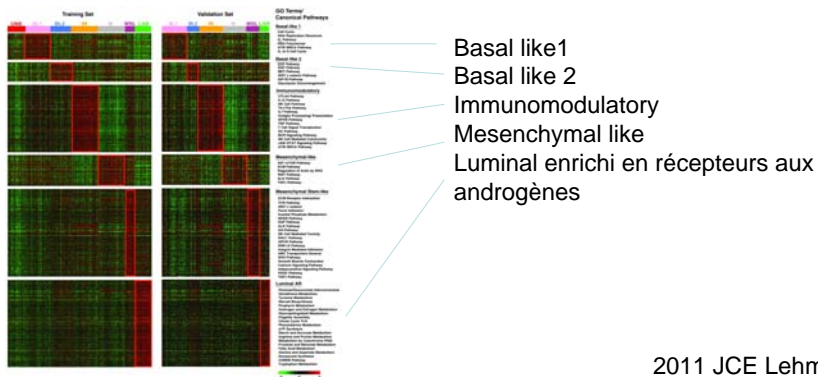
CONTRE Chimiothérapie hétérogénéité des TN

- Hétérogénéité histo-pronotique:

Type histologique	Caractéristiques moléculaires	pronostic
Carcinome canalaire	CK5/6+ et/ou EGFR+ .	Défavorable
Carcinome métaplasique	Différenciation épidermoïde : CK5/6+, EGFR+, CK14+, p63+	Défavorable
Carcinome médullaire	Infiltration lymphoplasmocytaire, P53 et BRCA1 mutation	Pronostic plus favorable
Carcinome apocrine	RA +	Pronostic plus favorable
Carcinome adénoïde kystique	C KIT+, gène fusion MYB-NFIB+	Pronostic très favorable (SSR > 90 % à 10 ans)

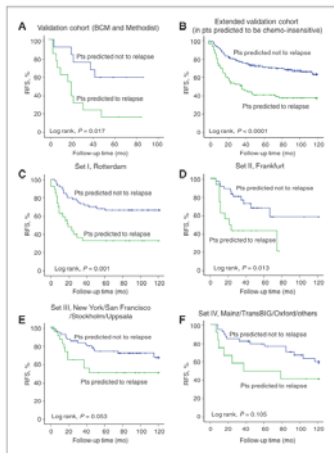
CONTRE Chimiothérapie hétérogénéité des TN

- Hétérogénéité génétique:
> toutes ne sont pas basal-like!



2011 JCE Lehmann

CONTRE Chimiothérapie hétérogénéité des TN



- Hétérogénéité de la sensibilité à la chimiothérapie
- Signature 7 gènes, identification de sous-groupes de TTN chimiorésistants
 - Expression de AR, GATA3 favorable
 - Expression de Wnt11, MMP28 chimiorésistance
- La chimiothérapie peut être une mauvaise réponse dans certains cas.

Yu CCR 2013

CONTRE Chimiothérapie Données rétrospectives

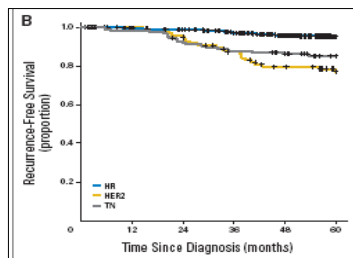


Fig 1. Recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 status and (B) breast cancer subtype.

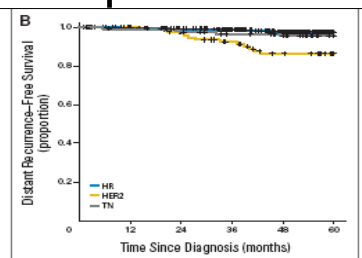


Fig 2. Distant recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status and (B) breast cancer subtype. HR, hormone receptor-positive status; HER2, HER2-positive status; TN, triple-receptor-negative status.

RFS à 5 ans

77.1% HER2+ (21 evt/98)
85.2% TTN (18 evt/125)
95.2% RH+ et HER2- (33 evt/742)

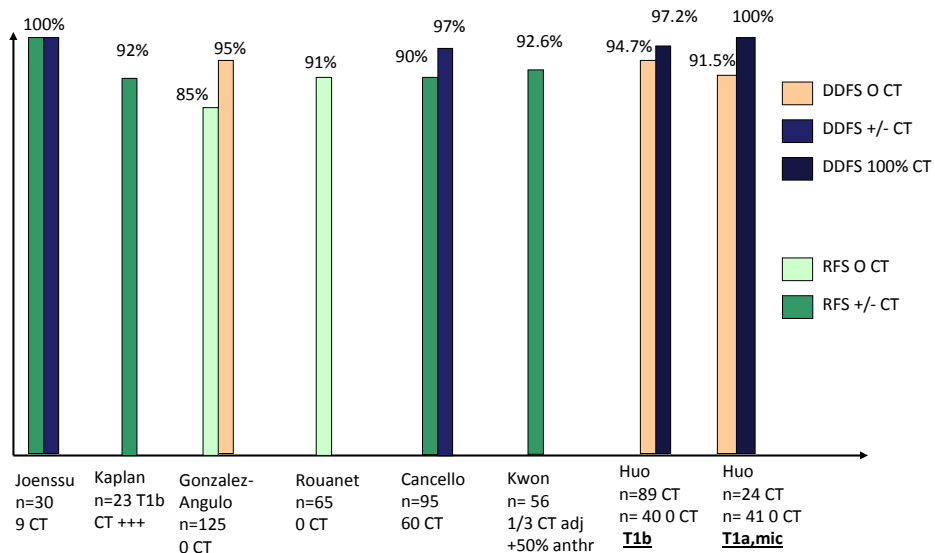
DRFS à 5 ans

86.4% HER2+ (12 evt/98)
95.6% TTN (5 evt /125)
97.5% RH+ et HER2- (17 evt/742)

n = 965 pT1a,b (pas de ttt adj par CT ou TTZ)
Suivi médian = 74 mois

Gonzalez-Angulo, et al. JCO 2009

CONTRE Chimiothérapie Données rétrospectives



CONTRE: Chimiothérapie faiblesse des niveaux de preuve

- La méthodologie critiquable des études:
 - Rétrospectives souvent monocentriques – biais de sélection, qualité des IHC..
 - Impossibilité de confronter les séries entre elles:
 - Avec/sans chimiothérapie
 - Autres traitements adjuvants
 - Hétérogénéité des critères de jugement: RFS, DFS
 - Pas de données de survie globale
- > Pas de conclusion sur le bénéfice réel de la chimiothérapie dans cette population



Les petites tumeurs HER2+
chimiothérapie + trastuzumab: sur ou
sous traitement ?

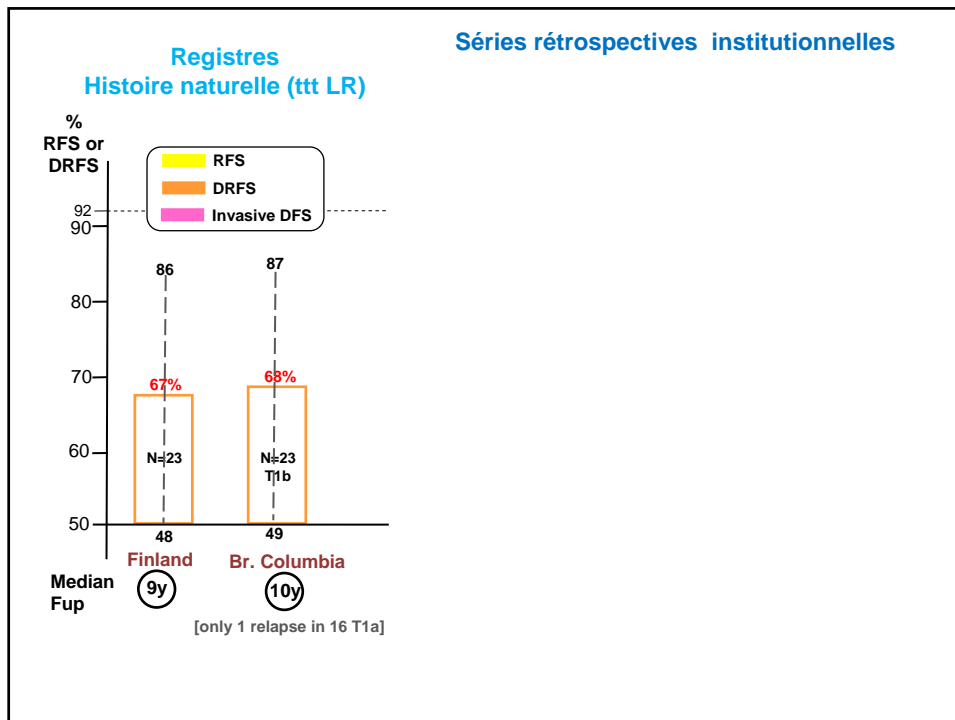
Pour le traitement par chimiothérapie + TTZ !

⇒ Les séries rétrospectives (histoire naturelle
ou avec CT)

⇒ HER2 = F prédictif réponse au TTZ quelque
soit taille

⇒ une étude observationnelle

⇒ mais aussi les guidelines



CT + TTZ pour pT1a HER2+ comme pour les pT1b HER2+ ?

- Gonzalez-Angulo (MD Anderson) :

En analyse multivariée, il existe une indépendance du statut HER2/taille (n=43 T1a HER2+ et 55 T1b HER2+).

	T1a (n= 280)	T1b(n=587)
RFS 5 ans	92.5%	91.8%
DRFS 5 ans	96.6%	95.9%

- Curigliano (cohorte milanaise)

DFS 5 ans	T1a	T1b
HER2+ et RH+	88% (n=34)	95% (n=45)
HER2+ et RH -	93% (n=51)	85% (n=20)

- A priori ... pas d'argument pour faire une distinction entre T1a et b
- Biais !!!! : très petit taille des cohortes
- La taille est une variable continue et on peut douter de l'exactitude des mesures

HER2+ est un facteur prédictif de réponse au TTZ, quelque soit la taille

Ex: les données de l'étude HERA en sous groupe

Population	nbe	nb evts DFS	DFS 3 ans	benef absolu DFS 3 ans	HR (IC95%)
Toutes ptes					
1 An de TTZ	1703	218(12.8%)	80.6%	6.3%	0.64(0.54-0.76)
observation	1698	321(18.9%)	74.3%		
pN-					
1 an de TTZ	544	34(6.3%)	90.8%	5.8%	0.59(0.39-0.91)
observation	555	58(10.5%)	84.9%		
pN- (1.1-2cm)					
1 an de TTZ	252	12(4.8%)	91.3%	4.6%	0.53(0.26-1.07)
observation	258	23(8.9%)	86.7%		

← Moins d'événements pour le sous groupe pN- pT1c **mais une réduction relative du risque comparable (bénéfice absolu qui diminue)**

Untch, Annals of Oncol 2008

Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series[†]

M. J. Rodrigues^{1,2}, J. Peron^{3,4}, J.-S. Frénel⁵, Y.-A. Vano⁶, J. Wassermann^{7,8}, M. Debled⁹, F. Picaud¹⁰, L. Albiges¹¹, A. Vincent-Salomon^{12,13} & P. H. Cottu^{1*}

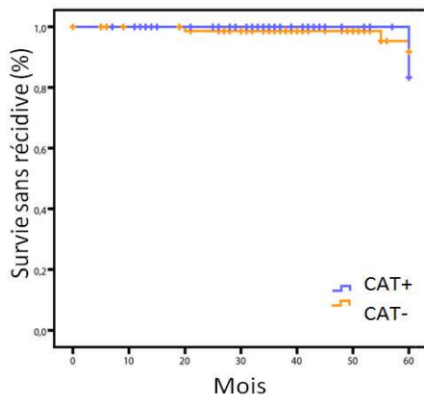
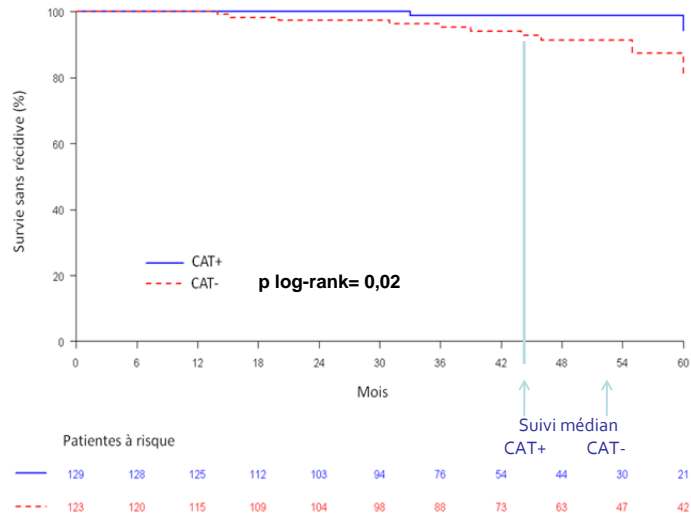
Ann Oncol, 2012

Adjuvant Trastuzumab With Chemotherapy Is Effective in Women With Small, Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer

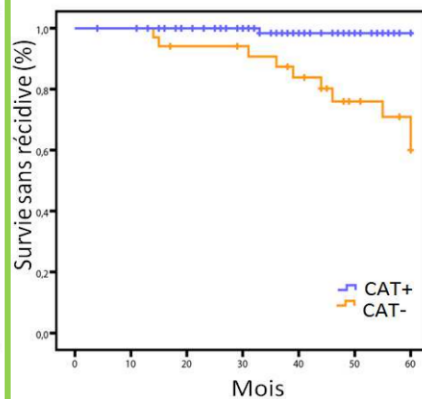
Heather L. McArthur, MD, MPH¹; Kathleen M. Mahoney, MD, PhD²; Patrick G. Morris, MD³; Sujata Patil, PhD⁴; Lindsay M. Jacks, MSc⁵; Jane Howard⁶; Larry Norton, MD⁷; and Clifford A. Hudis, MD⁸

Cancer, 2011

Bénéfice du traitement par CT + TTZ



RH+ et ELV-



RH- et/ou ELV+

Taille	T1a					T1b				
	Her2+ / IGH-	Her2+ enrichie	Luminale A	Luminale B	Loiné neo	Her2+ / IGH-	Her2+ enrichie	Luminale A	Luminale B	Loiné neo
NOON 2012	Pas de traitement sauf	IIT seule sauf	IIT ⁺	IIT ⁺	Pas de traitement ⁺	T7 + CT	IIT T7+CT	IIT CT selon oncoType	IIT CT selon OncoType	CT
Saint Gallen 2011	C1 + IZ	C1 + IZ + HI	HI	HI	C1	IZ + C1	HI IZ + C1	HI C1 selon oncoType et UIA011	HI C1 selon oncoType et UIA011	C1
Consensus Français Pérensis Horca 2011	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, K067, IM, SDR et embolo			Pas de traitement	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, K067, IM, SDR et embolo			CT

CONTRE chimiothérapie + TTZ

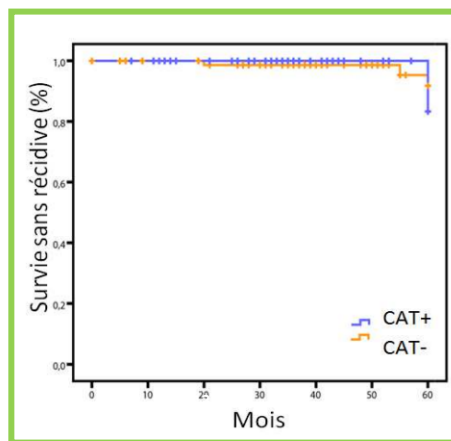
- Incertitude sur le seuil de taille T1a vs T1b
« 3mm? 4mm? 5mm? »
- Tumeurs T1a avec expression des RH?
- Certains guidelines

CONTRE : chimiothérapie + TTZ
Incertitude de seuil de taille T1a vs T1b

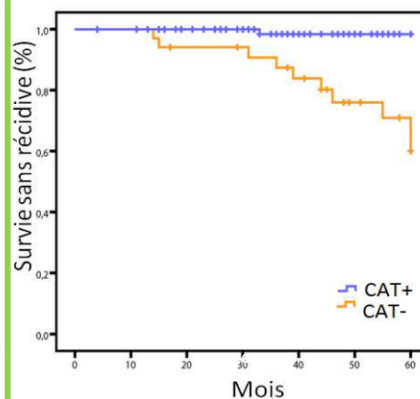
- Peu de T1a dans les séries rétrospectives

Etude	n	Taille tum	Endpoint	HER2+/ HER2-	p
Gonzalez-Angulo (2009)	965 T1a,b pas ttt a ou TTZ	98 T1a,b 2+	RFS 5 ans DRFS 5 ans	77.1% vs 93.7% 86.4% vs 97.2%	<0.0001 <0.0001
Kwon (2010)	375 mi	93 T1a	RFS 5 ans	97.9 vs 97.4 %	NR
Chia (2008)	268 T1a,b pas ttt a	113 T1a 2+	RFS 10 ans T1b	68.4% vs 81.8 %	0.312
Rodrigues(2010)	97 T1a HER2+	22 T1a	RFS 29 mois	Trastu 100% Pas trastu 93%	

- T1a représentent moins d'un tiers de population des séries
 - Mesure taille ana-path = reproductibilité?
- > Peut on extrapoler le pronostic des T1b au T1a?



RH+ et ELV-



RH- et/ou ELV+

- Tumeurs HER 2+ et RH+ bénéficient elles du trastuzumab?

CONTRE : chimiothérapie + TTZ Guidelines

Telle	T1a					T1b				
	Her2+ / I/II-	Her2- enrichie	Luminale A	Luminale B	Triple neg	Her2+ / I/II-	Her2- enrichie	Luminale A	Luminale B	Triple neg
NCCN 2012	Pas de traitement surf	IIT surale surf	IIT ⁺	IIT ⁺	Pas de traitement ⁺	T7 + CT	IIT T7+CT	IIT CT selon oncoType	IIT CT selon OncoType	CT
Saint Gallen 2011	C1 + IZ	C1 + IZ + HI	HI	HI	C1	IZ + C1	HI IZ + C1	HI C1 selon oncoType et UIA/R11	HI C1 selon oncoType et UIA/R11	C1
Carte de niveau Francois Perreuil Floresca 2011	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, KIB7, IM, SDR et embolo			Pas de traitement	T7 + CT	IIT T7 + CT Selon age, KIB7, IM, SDR et embolo			CT



Les petites tumeurs RH+ et HER2 neg:
Chimiothérapie : sur ou sous traitement ?
Hormonothérapie : sur ou sous traitement ?

Contre la chimiothérapie

- Bon pronostic global favorable sans chimiothérapie
- Efficacité de l'hormonothérapie
- Toxicités des chimiothérapies

Contre la chimiothérapie

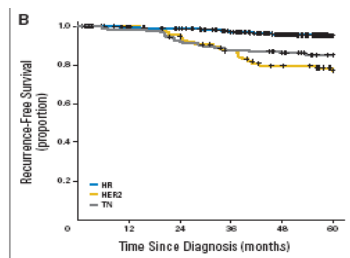


Fig 1. Recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 status and (B) breast cancer subtype.

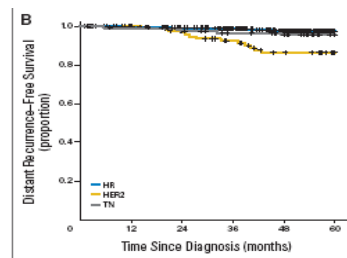


Fig 2. Distant recurrence-free survival by (A) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status and (B) breast cancer subtype. HR, hormone receptor-positive status; HER2, HER2-positive status; TN, triple-receptor-negative status.

RFS à 5 ans

77.1% HER2+ (21 evt/98)

85.2% TTN (18 evt/125)

95.2% RH+ et HER2- (33 evt/742)

DRFS à 5 ans

86.4% HER2+ (12 evt/98)

95.6% TTN (5 evt/125)

97.5% RH+ et HER2- (17 evt/742)

- Bon pronostic en l'absence de ttt systémique adjuvant

Globalement, ce sont des tumeurs de très bon pronostic après traitement locorégional

La probabilité de **décéder** d'un cancer du sein pT1a,b N0 à 10 ans est inférieure (**4%**) à celle de **décéder d'autres causes** (**24%**), en particulier chez les femmes de plus de 50 ans à fortiori si tumeur RE+

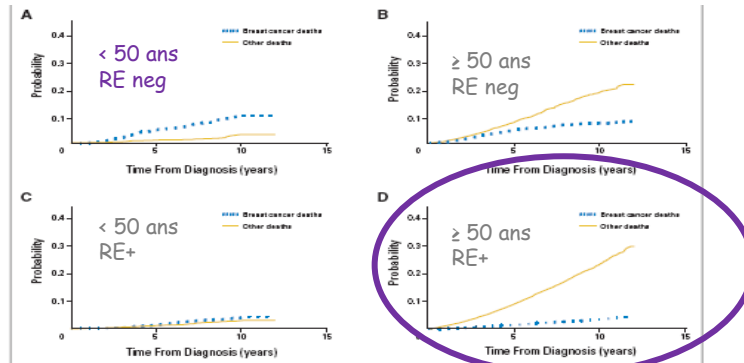


Fig 2. Probability of death from breast cancer and death from other causes by age and estrogen receptor (ER) status. (A) Age < 50 years and ER negative; (B) age ≥ 50 years and ER negative; (C) age < 50 years and ER positive; (D) age ≥ 50 years and ER positive.

Hanrahan et al., JCO 2007

Contre la chimiothérapie



Contre la chimiothérapie

- Toxicités à plus long terme +/- rares
 - Neuropathie périphérique
 - Insuffisance cardiaque - *2,3% symptomatique*
 - Surrisque leucémogène – *0,37-0,57%*
 - Tox neuro-cognitive – *20%*

VOLUME 30 · NUMBER 29 · OCTOBER 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

Accumulating Evidence for the Effect of Chemotherapy on Cognition

Gary Rodin, Princess Margaret Hospital, University Health Network, and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Tim A. Ahles, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

Pour la chimiothérapie !

- ⇒ Regardons de près le pronostic à long terme
- ⇒ Les signatures génomiques
- ⇒ Les guidelines

Un pronostic BON mais HETEROGENE !

La guérison n'est pas garantie

Car attention , il y a des risques de récurrence tardive non négligeables



..... le TRUAND !

Kwon (BMC Cancer 2010) → pas de ttt adjuvant systémique	n = 375 T1mic, a,b n=93 T1a ; n= 162 T1b n = 220 T1a,b RH+ HER2-	RFS 5 ans = 98.6% (4 évènements/220)
Theriault (Cl Br Cancer 2011) → pas de ttt adjuvant systémique	n = 1012 T1a,b n = 771 RH+	RFS 5 ans = 94.5% (RH+) DFRS 5 ans = 97.7% (RH+)
Chia (JCO 2008) → pas de ttt adjuvant systémique	n = 268 T1a,b	RFS 10 ans = 94% T1a,b (HER2 -) RFS 10 ans = 81% T1b (HER2-)
Joensuu (Cancer 1999) → rechutes et DC tardifs → pas de stratification selon RH et HER2	n = 265 T1	BCSS 20 ans = 92 % T1a,b BCSS 20 ans = 81% T1a,b et de grade 2-3
Hanrahan (JCO 2007) → pas de ttt adjuvant systémique	+ 50.000 ptes T1a,b	BCSS 10 ans = 96% mais grade 3 et EV = FDR chez les ptes ayant une tum RH+ . SSR 70- 75% à 10 ans

← Risque de rechute (tardive +++) pour les tumeurs de grade élevé, de prolifération élevée, et/ou avec des EV....

!!! Les femmes non ménopausées de recevaient pas d'HT dans ces séries

Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

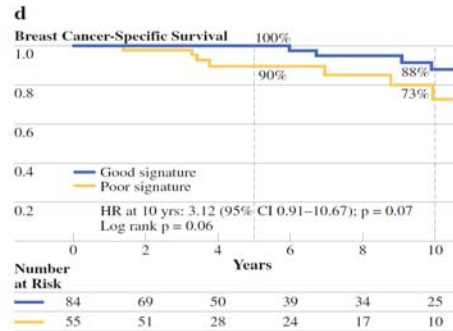
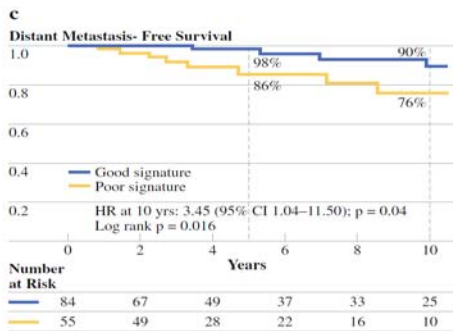
Seonmyung Paik, Gong Tang, Steven Shak, Chungyeal Kim, Joffre Baker, Wansoo Kim, Maureen Cronin, Frederick L. Baehner, Drew Watson, John Bryant, Joseph P. Costantino, Charles E. Geyer Jr, D. Lawrence Wickerham, and Norman Wolmark

N = 110 tumeurs pT1ab pN0 (RH+, HER2 neg et traitées par TAM (représentant 17 % de l'effectif globale).

Jusqu'à 36 % des patientes pourrait justifier d'une chimiothérapie adjuvante (16 % avec RS élevé, et 20 % avec RS intermédiaire).

Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature

Stella Mook, MD¹, Michael Knauer, MD, PhD¹, Jollen M. Bueno-de-Mesquita, MD, PhD¹, Valeria P. Retel, MSc¹, Jelle Wesseling, MD, PhD¹, Sabine C. Linn, MD, PhD¹, Laura J. van't Veer, PhD^{1,2}, and Emiel J. Rutgers, MD, PhD¹



N = 139 tumeurs pT1ab pN0 (RH+, HER2 neg)

40 % ont une signature de mauvais pronostic (DMFS ou BCSS) soit 55 sur 139 patiente

Pour le traitement par Hormonothérapie !

⇒ **Les données répétitives de la méta-analyse de l'EBCTG** : la réduction relative du risque de rechute ou de décès par l'HT est la même pour tous les sous groupes (quelque soit les facteurs pronostiques) pourvu que RH+

⇒ **les guidelines** : Saint Gallen, NCCN

Taille	T1a					T1b				
	Her 2+ / R11	Her 2+ enrichio	Lumirédo Δ	Lumirédo Π	Tripleneg	Her 2+ / R11	Her 2+ enrichio	Lumirédo Δ	Lumirédo Π	Tripleneg
NCCN 2012	l'as de traitement seul...	H1 seule seul...	H1 *	H1 *	l'as de traitement *	I2+ C1	H1 I2+C1	H1 C1 selon onco type	H1 C1 selon Onco type	C1
Saint Gallen 2011	CT + T7	CT + T7 + IIT	IIT Δ / CT	IIT Π / CT	CT	T7 + CT	IIT T7 + CT	IIT CT selon onco type et IPR/VR1	IIT CT selon onco type et IPR/VR1	CT
Consensus Français / Venise / Liège 2011	I2+ C1	H1 I2+ C1 selon SGA, KIG / IM, SBR et embols			l'as de traitement	I2+ C1	H1 I2+ C1 selon SGA, KIG / IM, SBR et embols			C1

Contre l'hormonothérapie

- Données de registre
- *Cohorte rennaise*
- Guidelines

Contre l'hormonothérapie Données de registre

Mortality Rates Among Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study in Denmark

Peer Christiansen, Karsten Bjerre, Bent Ejlersen, Maj-Britt Jensen, Birgitte B. Rasmussen, Anne-Vibeke Lænkholm, Niels Kroman, Marianne Ewertz, Birgitte Offersen, Dorte B. Toftdahl, Susanne Møller, Henning T. Mouridsen; on behalf of the Danish Breast Cancer Cooperative Group

- **La mortalité** des femmes porteuses de carcinomes pT1a,bN0M0 CCI grade 1 ou CLI grade1-2
- **n'est pas différente** des patientes sans cancer du sein
- **Absence de bénéfice** de l'hormonothérapie en SG chez ces patientes.

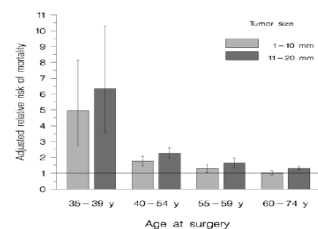
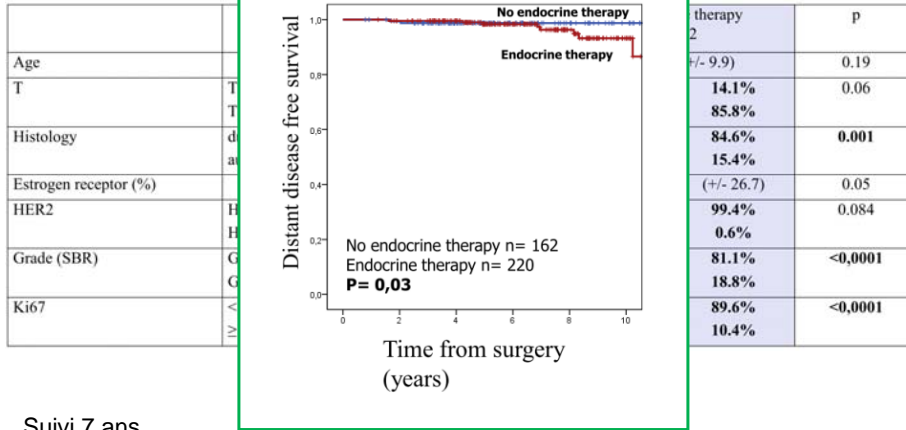


Figure 2. Association between adjusted relative risk (RR) of mortality and age at surgery and tumor size in the final multivariable model. The referent histopathology is grade 1 ductal carcinoma and grade 1 or 2 lobular carcinoma. For patients of referent histopathology, the horizontal line (adjusted RR = 1) is equivalent of a mortality similar to the mortality of women of the general population of women matched by age and calendar year. The error bars represent 95% confidence intervals. The median potential follow-up was 14.8 years after surgery.

Contre l'hormonothérapie Cohorte rennaise

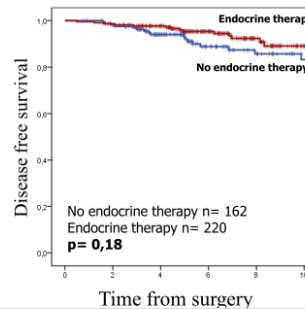


Suivi 7 ans
DDFS favorable chez les patientes non traitées (dont les facteurs pronostiques initiaux étaient favorables)

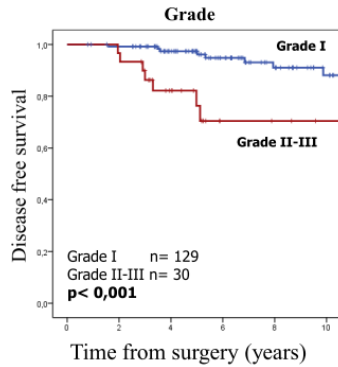
Contre l'hormonothérapie Cohorte rennaise

Events	Endocrine therapy (n 220)	No endocrine therapy (n 162)
Local relapse	2	9
Distant relapse	9	3 (including one local relapse)
Controlateral relapse	0	8
Total	11	19

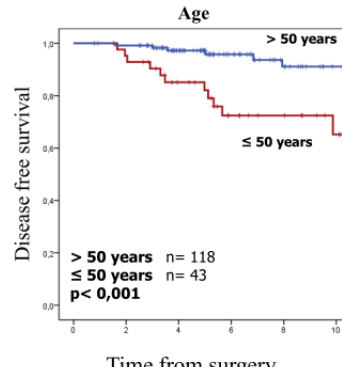
- En DFS: 19 événements chez non traitées vs 11 événements (NS)



Contre l'hormonothérapie Cohorte rennaise



Time from surgery (years)
SSR 5 ans 98,4% vs 85%



Time from surgery
SSR 5 ans 98,5% vs 85,6%

- Faible nombre d'événements dans le groupe grade 1 et plus de 50 ans non traitées
- Limite: suivi 7 ans

Contre l'hormonothérapie guidelines

Taille	T1a					T1b				
	Her 2+ / RII	Her 2+ ericicho	Luminole A	Luminole B	Triplereg	Her 2+ / RII	Her 2+ ericicho	Luminole A	Luminole B	Triplereg
NCCN 2012	l'as de traitement seul...	H1 seule seul...	H1 *	H1 *	l'as de traitement *	LZ + C1	H1 LZ + C1	H1 C1 selon onco type	H1 C1 selon Onco type	C1
Saint Gallen 2011	CT + T7	CT + T7 + IIT	IIT + CT	IIT + CT	CT	T7 + CT	IIT T7 + CT	IIT CT selon onco type et IPR/PI1	IIT CT selon onco type et IPR/PI1	CT
Consensus Français l'enseuit Liorea 2011	LZ + C1	H1 LZ + C1 selon s04, KIG/, IM, SBR et embolis			l'as de traitement	LZ + C1	H1 LZ + C1 selon s04, KIG/, IM, SBR et embolis			C1

NCCN « Consider adjuvant endocrine therapy »

Conclusion (1)

⇒ Pronostic est difficile à apprécier car

- séries rétrospectives
- biais +++
- petit nombre de patientes le plus souvent (séries institutionnelles)
- pas de relecture centralisée ni de caractérisation précise sur le plan anatomopathologique

⇒ Cependant, le pronostic est très hétérogène (tout comme pour des tumeurs plus volumineuses)

⇒ Les tumeurs pT1a,b pN0 sont exclues des études cliniques prospectives avec CT +/- TTZ : donc bénéfice inconnu

Conclusion (2)

