

Cancer du sein inflammatoire (IBC)

Particularités

KOUADRI N., DJEDI H

Oncologie Médicale – CLCC Annaba

UBMA – Faculté de Médecine

Introduction :

- CSI (IBC) : entité particulière \neq CSLA-Non Inflammatoire.
- Biologie différente.
- Relativement rare.
- Diagnostic Clinique.

.....

Définition :

CSI

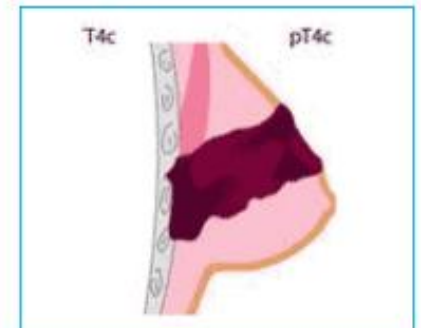
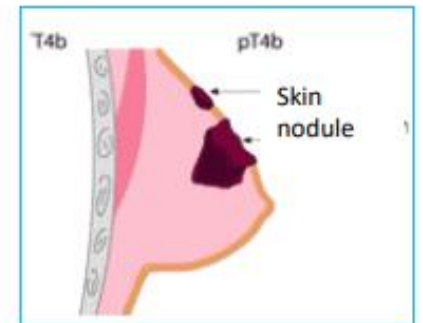
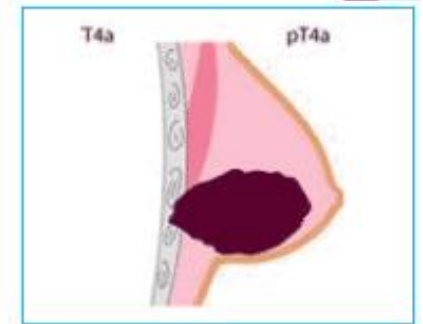
VS

CSLA-NI

– T4a extension to the **chest wall**
(beyond the pectoralis muscle)

– T4b ulceration, ipsilateral satellite **skin** nodules or skin edema (including peau d'orange)

– or both (T4c)



Définition :

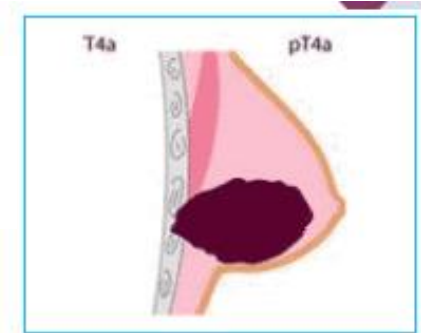
CSI

vs

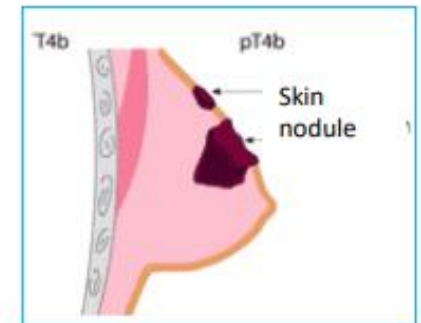
CSLA-NI

- cT4d selon 8^{ème} édition de la classification TNM de l'AJCC.
- ✓ Installation rapide <6 mois
- ✓ d'érythème, œdème et/ou peau d'orange, et/ou chaleur,
- ✓ érythème/œdème intéressant au moins 1/3 du sein ;
- ✓ +/- masse palpable,

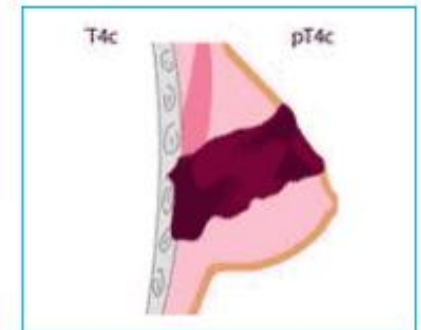
– T4a extension to the **chest wall**
(beyond the pectoralis muscle)



– T4b ulceration, ipsilateral satellite **skin** nodules or skin edema (including peau d'orange)

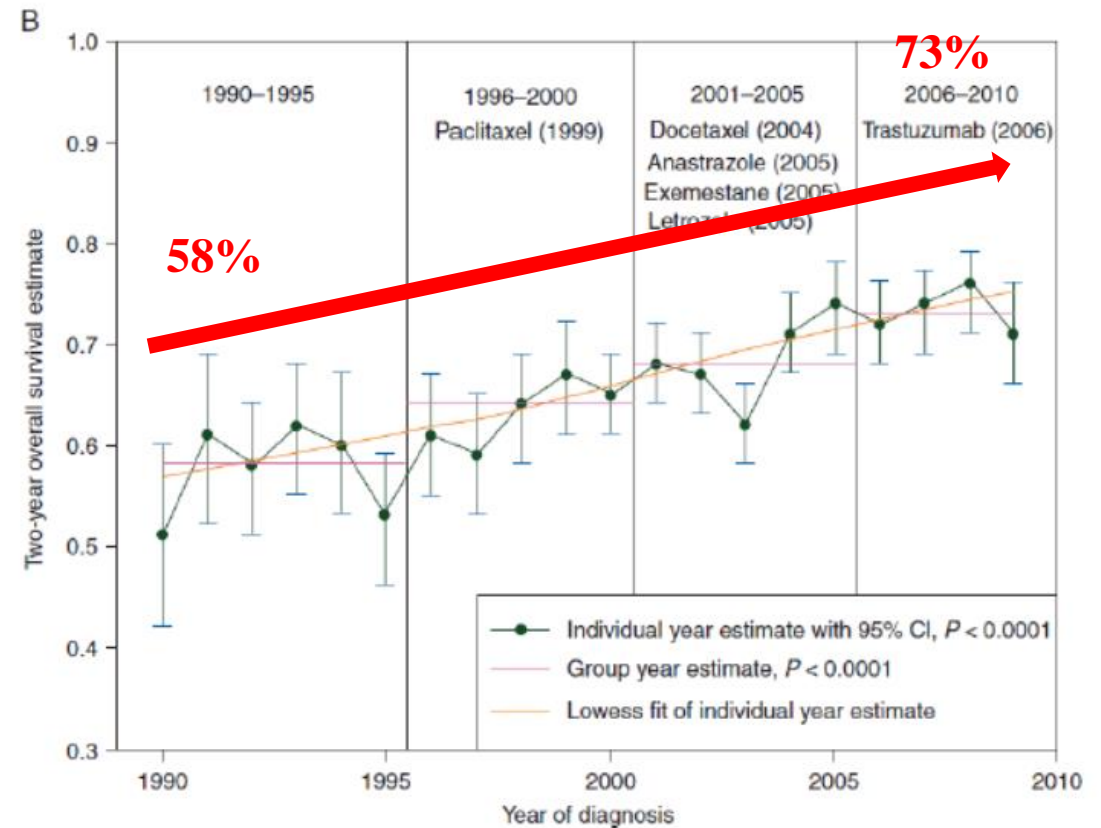


– or both (T4c)



Epidémiologie :

- Rare, fréquence variable :
 - <1% en Europe,
 - 1-5% aux USA,
 - 5-10% en Afrique du nord.
- Patientes plus jeunes :
 - 42 ans zones de haute incidence
 - 57 ans dans les pays occidentaux
 - (8 à 12 ans de moins que le CSNI)
- Mortalité :
 - mOS : **2,9 ans CSI** vs 6,4 ans CSLA-NI ($p < 0,0001$) vs >10ans cancers localisés ($p < 0,0001$).
 - Augmentation des taux de survie (avancées dans le TRT systémique et approche multimodale).



Facteurs de risque :

Risk factors for inflammatory breast cancer.

Younger age at menarche and at the time of first live birth compared to non-IBC

Premenopausal state (higher proportion of IBC patients were premenopausal than their non-IBC)

Ethnicity (independent predictor of elevated risk for breast cancer mortality)

Socioeconomic status (independent predictors of advanced stage at diagnosis in breast cancer)

Body mass index

grossesse et allaitement : controversées

Choix parmi 3 cas cliniques

CAS 1

F 43 ans, nodule du sein
depuis 1 an, Echo-mammo
ACR3
Augmentation du volume
+ Signes inflammatoires
étendus 2 QS
Biopsie : CINS SBR2

CAS 2

F 32 ans, augmentation du
volume du sein entier,
rougeur à l'examen
clinique
Pas de masse palpable
Biopsie : CINS SBR3

CAS 3

F 39 ans, nodule de 5 cm
QSE du sein G, fixé à la
peau.
Biopsie : CINS SBR2 +
emboles lymphatiques
cutanés

Diagnostic : Clinique :

Interrogatoire :
Délai d'évolution.
Antécédents

Inspection des seins :
Volume,
Modifications cutanées.

Palpation :
Seins.
Aires ganglionnaires.

Diagnostic : Clinique :

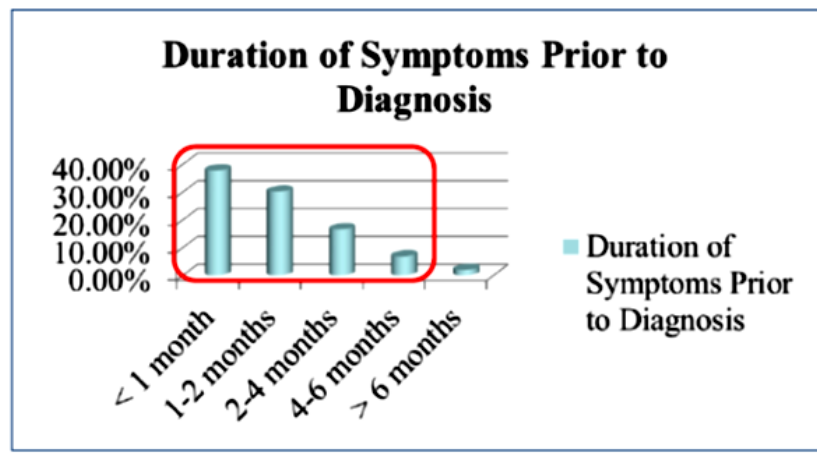
Interrogatoire :

Inspection des seins :

Palpation :

CSI vs CSLA négligé

Apparition rapide des symptômes (<6 mois) \neq CSLA négligé.



noma. A characteristic of inflammatory carcinoma of the breast is its rapid evolution, from first symptom to diagnosis of less than 6 months.³⁶ Thus, the term *inflammatory carcinoma* should not be applied to a patient with neglected locally advanced cancer of the breast presenting late in the course of her disease.

White, SABCS 2014; Rea, BJC 2015

Cancerstaging.org

Diagnostic : Clinique

Interrogatoire :

Inspection des seins :

Palpation :

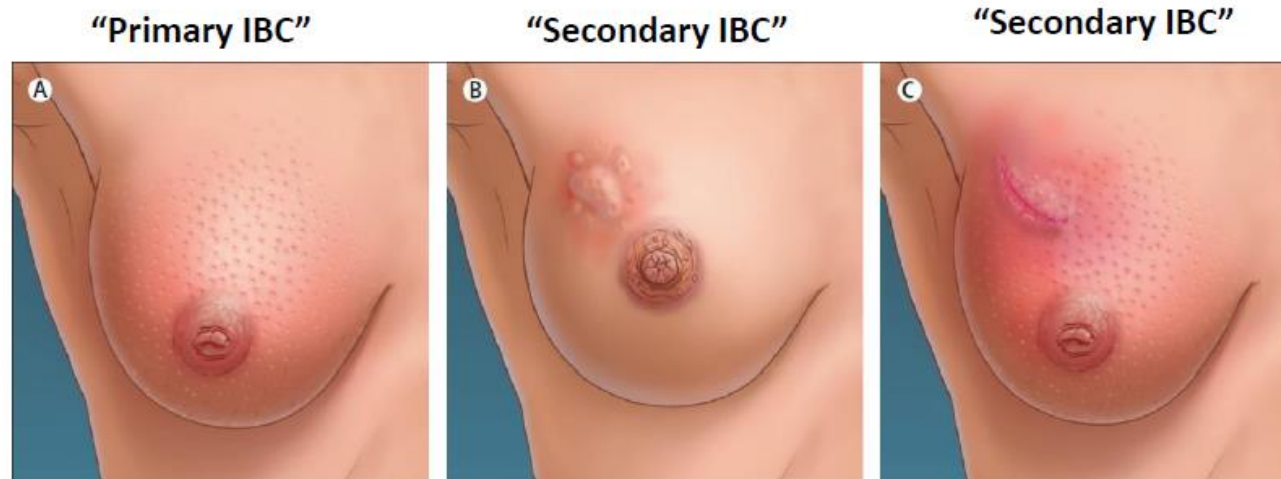
CSI primitif vs CSI secondaire

Apparition d'un CSI « de novo » sur un sein normal auparavant.

Changements inflammatoires cutanés sur :

- Sein tumoral.
- Paroi thoracique après mastectomie.

Modification du tissu mammaire
>> IBC
Inflammation généralisée



Réaction du tissu mammaire au BC
Inflammation localisée

T4b

Choix parmi 3 cas cliniques



CAS 1

F 43 ans, nodule du sein
depuis 1 an, Echo-mammo
ACR3
Augmentation du volume
+ Signes inflammatoires
étendus 2 QS
Biopsie : CINS SBR2

CAS 2

F 32 ans, augmentation du
volume du sein entier,
rougeur à l'examen
clinique
Pas de masse palpable
Biopsie : CINS SBR3

CAS 3

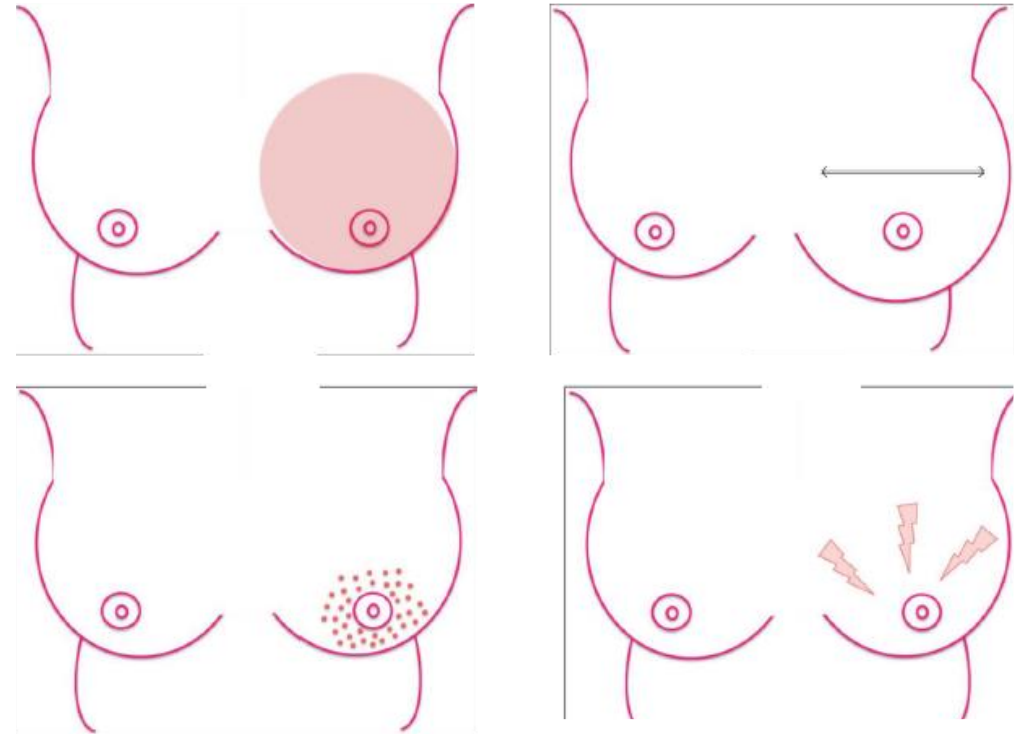
F 39 ans, nodule de 5 cm
QSE du sein G, fixé à la
peau.
Biopsie : CINS SBR2 +
emboles lymphatiques
cutanés

Diagnostic : Clinique

Interrogatoire :

- Diagnostic clinique +++ :
 - ✓ Rougeur – Chaleur.
 - ✓ Peau d'orange.
 - ✓ Augmentation de la taille (œdème).
 - ✓ Douleurs.
- Dans les formes plus agressives :
 - ✓ Peau violacée, rouge foncée ou pourpre,
 - ✓ Mastite touchant l'intégralité du sein.

Inspection des seins :



Palpation :

Diagnostic : Clinique

Interrogatoire :

Inspection des seins :

Palpation :

Palpation difficile :

- Induration cutanée.
- Seins sensibles

Résultats :

- +/- masse palpable : 2/3 des cas.
- Adénopathies axillaires 60-85%.
- +/- Adénopathies sus-claviculaires.

Diagnostic : Clinique :

Interrogatoire :
Délai d'évolution.
Antécédents

Inspection des seins :
Volume,
Modifications cutanées.

Palpation :
Seins.
Aires ganglionnaires.

- Consigner les résultats de l'examen clinique sur schéma : anomalies visibles, lésions palpables.

- Photographies du sein : suivi de l'évolution des anomalies cutanées.

Diagnostic : Imagerie :

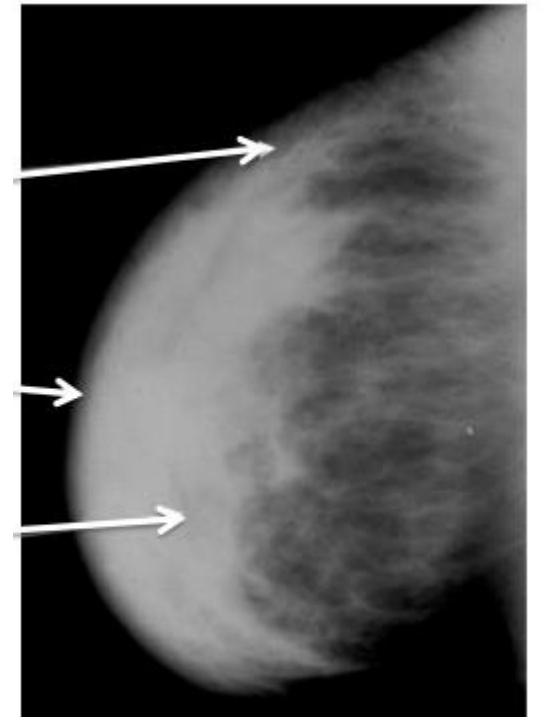
Echo-mammographie bilatérale :

	Echographie	Mammographie
Avantages	<p>Mastite +++</p> <p>Bilan d'extension locorégionale : Plus sensible pour le statut N.</p> <p>Guider les biopsie</p>	<p>> micro-calcifications (Cis).</p>
Limites		<p>Mastite ou d'hémorragie Tissu mammaire profond Parties supérieures des chaînes axillaires Chaîne supra- et sous-claviculaires (77)</p>

Diagnostic : Imagerie :

Aspect Mammographie :

- Modifications aspécifiques de l'inflammation :
 - ✓ Perte de la transparence cutanée
 - ✓ épaissement cutané,
 - ✓ augmentation diffuse de la densité
- Modifications tumorales :



Diagnostic : Imagerie :

Aspect Échographie :

- Modifications non spécifiques :
 - ✓ épaissement cutané > 3mm,
 - ✓ aspect hyperéchogène de la graisse sous-cutanée
 - ✓ dilatation lymphatiques : aspect tubulaire.
 - ✓ œdème interstitiel,
 - ✓ atténuation focale sans masse (infiltration stromale)
- Modifications spécifiques tumorales :
 - ✓ masses souvent irrégulières, hétérogènes et vascularisées,
 - ✓ de détection plus facile qu'en mammographie (surtout si seins denses)

Diagnostic : Imagerie :

IRM mammaire :

Intérêt :

- Détection de foyers infiltrants.
- Extension à la paroi thoracique ++
- Att. ganglionnaire axillaire et MI.
- Att. controlatérale.

Aspects à l'IRM :

- **Modifications non spécifiques inflam.:**
 - épaissement cutané prenant le contraste
 - hypersignal T2 diffus (œdème),
 - hypervascularisation.
- **Modifications spécifiques tumorales :**
 - Prises de contraste focales : masse (70%) ou sans masse = prélèvements.
 - Masses > 10 mm, en hypersignal T2.
 - blooming : rehaussements avec wash-out
 - œdème pré- ou intrapectoral,
 - prises de contraste nodulaires au sein de l'épaississement cutané.

Diagnostic : Histologie :

Biopsie du sein :

- Sur les anomalies nodulaires ou non.
- Idéalement écho-guidée.

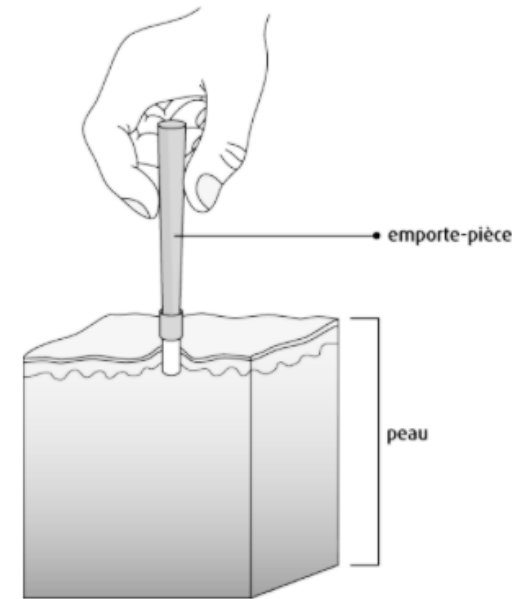
Biopsie cutanée :

- « Punch » : au poinçon (emporte pièce).
- Multiples.
- Car beaucoup de faux (-).

Cyto/histo :

Des adénopathies suspectes.

Biopsie à l'emporte-pièce



Diagnostic : Histologie

- Confirmer le carcinome invasif :
Biopsie d'une masse ou biopsie cutanée.
- IHC :
 - RE, RP, Her2, Ki67.
 - E-cadherin + : 90%.
- Emboles dans les lymphatiques cutanés :
75% de CSI :
Ne sont ni suffisants, ni nécessaires pour le diagnostic.

may or may not be palpable. The skin changes may be due to lymphedema caused by tumor emboli within dermal lymphatics, which may or may not be obvious in a small skin biopsy. Therefore, the pathological finding of tumor in dermal lymphatics is not necessary to assign the diagnosis of inflammatory cancer. A tissue diagnosis is necessary to demonstrate an invasive carcinoma in the underlying breast parenchyma, or at least in the dermal lymphatics, and to determine biologic markers (ER, PR, HER2, and grade).

Tumor emboli in dermal lymphatics without the clinical skin changes described above should be classified according to tumor size (T1, T2, or T3) and do not qualify as inflammatory carcinoma. Locally advanced breast cancers directly

Choix parmi 3 cas cliniques



CAS 1

F 43 ans, nodule du sein depuis 1 an, Echo-mammo ACR3
Augmentation du volume + Signes inflammatoires étendus 2 QS
Biopsie : CINS SBR2

CAS 2

F 32 ans, augmentation du volume du sein entier, rougeur à l'examen clinique
Pas de masse palpable
Biopsie : CINS SBR3



CAS 3

F 39 ans, nodule de 5 cm QSE du sein G, fixé à la peau.
Biopsie : CINS SBR2 + emboles lymphatiques cutanés

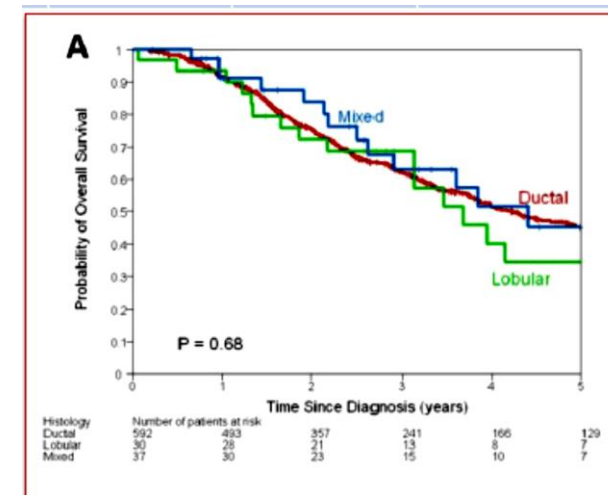
Particularités : Histologie et IHC :

- CCI majoritairement,
- Haut grade.
- Plus de CLI vs CSNI.

Différences significatives : Grade, stade.
Mais l'histologie n'a pas d'impact sur la survie en cas de CSI (Données OS à 3 ans)

- Ki67 souvent élevé.

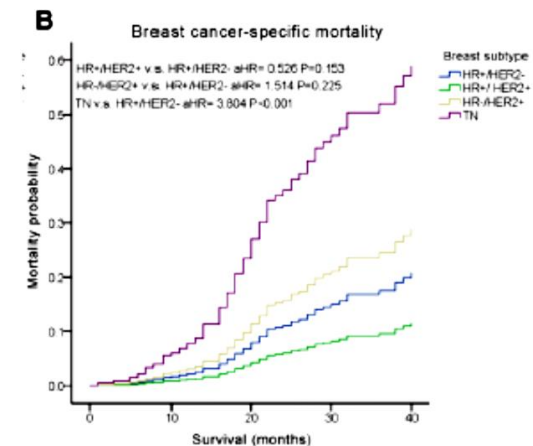
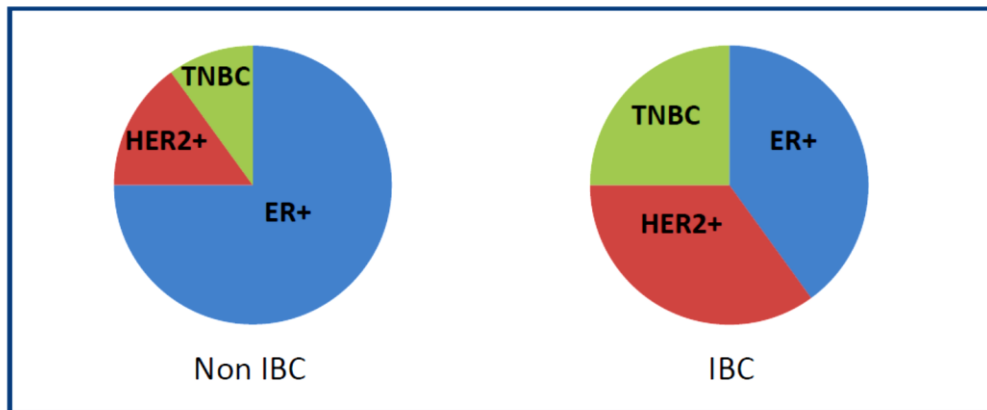
	ILC 30 (4,6%)	Mixed 37 (5,6%)	IDC 592 (89,8%)	
Age	53,5	52	49	
Gr 3	60%	61%	78%	p=0,01
Stage IV	47%	35%	23%	p=0,04
Neoadj	57%	62%	76%	
3yrs OS	68%	64%	62%	



Particularités : Histologie et IHC :

Sous-types agressifs plus fréquents !!!

Groupe	Fréquence	Caractéristiques	BCSM
RH+/HER2-	36.5%	> M+ Osseuse	16.3%
RH+/HER2+	20.5%	> M+ SNC et Foie	9.8%
RH-/HER2+	17%		21.7%
TN	26%	> M+ Pulmonaires	30.5%



Particularités : Biologie :

- **EGFR** : plus exprimé en IBC (Cible potentielle). Mauvais pronostic si HER2 (+).
- Mutation **p53** :
 - Mauvais facteur Pc (RR décès 8,6. Augmente si RH-).
 - Association p53 muté et RH (-) : diminue la réponse au traitement.
- Les marqueurs angiogéniques : **VEGF**
 - Hypervascularisation (caractéristiques du CSI) : fort potentiel métastatique.
 - Potentielle cible des anti-VEGF dans le CSI.
- Mutations **BRCA** : 27.3% vs 18.1% non-IBC.
- **E cadherines** : Etude comparative CSI vs CSLA : association de l'E-cadherine au CSI (dissémination générale due aux emboles tumoraux). Signature moléculaire du CSI +++
- E-cadherine ↑↑, TGFB ↓↓ : moins vulnérables.
- Expression importante de **PD-L1**: 38% des CSI potentielle cible thérapeutique

Hance et al, JNCI 2005; Dawood et al, Ann Oncol 2011

Mamouch et al, World J Oncol 2018; Rana et al, Cancer 2019; Gutierrez Barrera et al, Cancer 2018

INFLAME Dutch registry 2019; Fouad et al, Lancet Oncol 2017

Bilan d'extension : CSLA

Risque métastatique important : au Dc : 85% N+ et 30% M+ vs 5-10% non-IBC.

Clinique :

- ✓ Interrogatoire : Signes évocateurs de métastases : douleurs, ictère, dyspnée, céphalées...
- ✓ Examen physique : somatique : adénopathies à distances, métastases.

Biologique :

Bilan hépatique (TGO, TGP), Calcémie, Ph A

Radiologique :

- ✓ TDM TAP (de préférence en position de RT) et SO.
- ✓ TEP-18FDG : extension à distance et loco-régionale.

**TDM+SO vs PET-scan (CSLA et CSI) : Patients M+ 28/117 vs 43/117
IBC > 90% grande avidité au 18 FDG**

Traitement : Principes généraux :

LABC*	LoE/ GoR	CONSENSUS
Systemic therapy (not surgery or RT) should be the initial treatment	III / A	100%
If LABC remains inoperable after systemic therapy and eventual RT, 'palliative' mastectomy should not be done, unless the surgery is likely to result in an overall improvement in QoL	Expert opinion/D	100%
A combined treatment modality based on a multidisciplinary approach (systemic therapy, surgery and RT) is strongly indicated in the majority of cases	I / A	100%

IBC: inoperable at primary presentation



Traitement : Traitement systémique NA :

Urgence Thérapeutique

INTERET DU TRAITEMENT NEOADJUVANT :

1. Améliorer l'opérabilité :

2. Améliorer le pronostic :

Eradiquer tôt les micro-métastases : Amélioration de la survie.

Taux plus élevé de OS en cas de pCR.

3. Tester la sensibilité aux différents traitements :

Traitement : Traitement systémique NA :

LABC*	LoE/ GoR	CONSENSUS
Options for HR-positive LABC include an anthracycline- and taxane-based ChT regimen, or ET	I / A	85%
The choice of ChT versus ET, as initial treatment, will depend on tumour (grade, biomarker expression) and patient (menopausal status, PS, co-morbidities, preference) considerations	Expert Opinion/A	85%
For triple-negative LABC , anthracycline- and-taxane-based ChT is recommended as initial treatment	I / A	85%
For HER2-positive LABC , concurrent taxane and anti-HER2 therapy is recommended since it increases the rate of pCR	I / A	92%
For HER2-positive LABC , anthracycline-based ChT should be incorporated in the treatment regimen	I / A	72%
When an anthracycline is given, it should be administered sequentially with the anti-HER2 therapy	I / A	87%
INFLAMMATORY LABC		
For inflammatory LABC, overall treatment recommendations are similar to those for non-inflammatory LABC, with systemic therapy as first treatment	I / A	93%

Anthracycline
Taxanes



Traitement : Traitement systémique NA :

CT Classique :

Anthracyclines :

CSLA : pCR : < 15%

Ueno et al. :
SG à 5 ans : 4

Recommandations :

- 6-8 cures
- Toutes en NA indépendamment de la réponse
- AC/EC (pas de 5FU)
- Taxanes en séquentiel
- Dose dense + G-CSF si tumeur Hautement

Schéma

Augmente : pCR
(+) de toxicité

Non

6 > 4,
8 > 6 : ORR pas en pCR.

Ajout taxanes : Cristofanilli et al. :
anthra. et TXL/TXT versus anthracyclines

vs 18 m)

aire :

Augmente pCR (28.2 vs 15.7%)
(-) myélo et neurotoxique

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeurs triple-négatives :

- Environ 11% des TNBC sont BRCA 1/2 mutés.
- Taux plus élevé dans les IBC.
- TNBC sans mutations BRCA ont un profil génétique comparable aux BRCA-mutés : mutation p53, défaut de réparation de l'ADN...
- DONC : peuvent répondre de façon similaire aux traitements :
 - ✓ sels de platine.
 - ✓ Alkylants (exp. Cyclophosphamide).
 - ✓ PARPi
- Autres cibles : PD-L1.

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeurs triple-négatives :

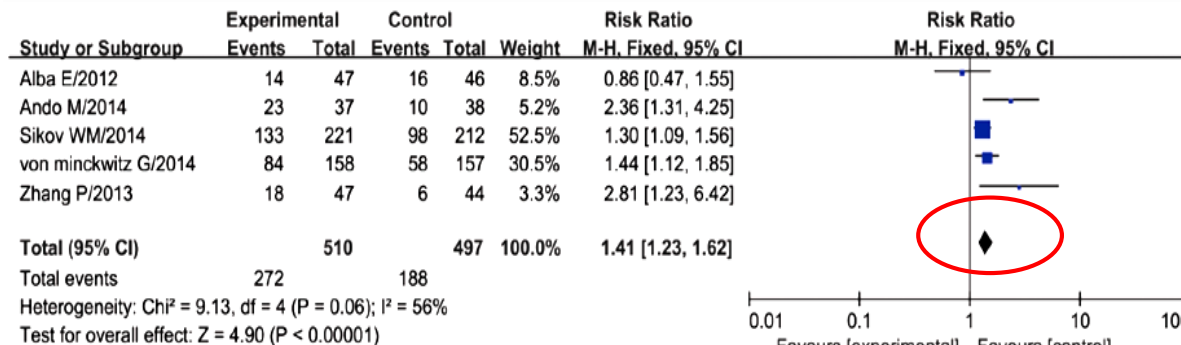
Sels de platine :

	ORR%	cCR%	pCR%
CDDP-taxane	90	18	22
CARBO-taxane	86	32	19.4-35.4

Cisplatine vs Carboplatine : même efficacité, tolérance différente

Carbo-taxane : pCR dans les TN : 57%

Principales toxicités : TP, NP, anémie.



ESMO : CTNA des TNBC : intégration du carboplatine quelque soit le statut BRCA.

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeurs triple-négatives :

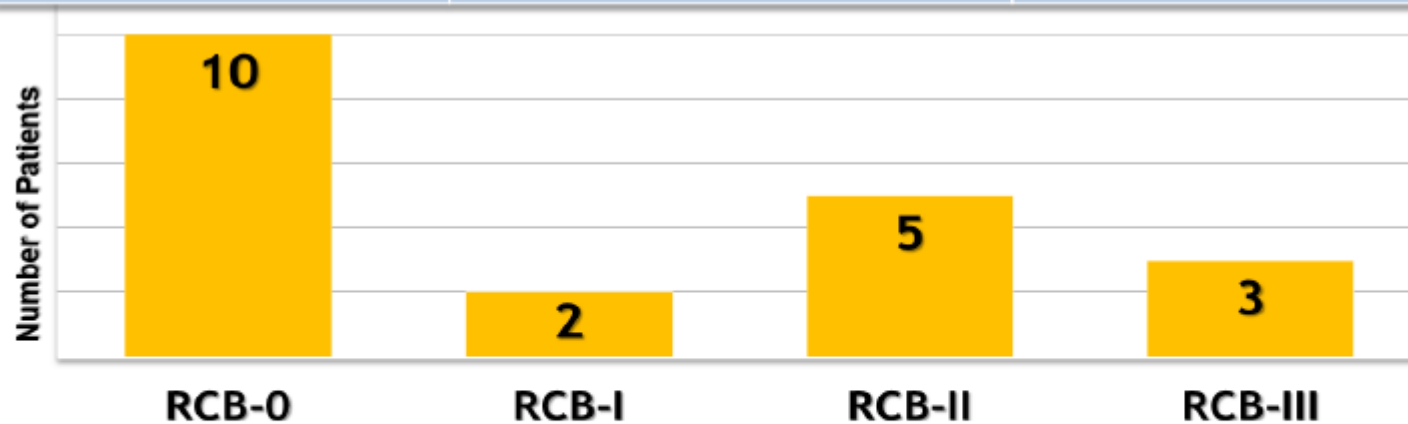
PARPi :

Plusieurs PARPi étudié en M+, actuellement en exploration en NA

- **NeoTala : Talazoparib** : phase II, CS (stade I-III) BRCA muté. :
1xj pdt 6 mois : 53% pCR, et 88% RO en 2 mois. 2ème étude de validation en cours.

PARPi in TNBC: Talazoparib

Characteristics		Number of Patients
BRCA mutation	1	17
	2	3
Tissue Receptor Subtype	TNBC (<10% ER or PR)	15
	Hormone Receptor positive (≥10%)	5



pCR (RCB-0): 10/19 = 53%, 95% CI = 32%, 73%

RCB-0+I: 12/19 = 63%, 95% CI = 41%, 81%

Traitement : Traitement systémique NA :

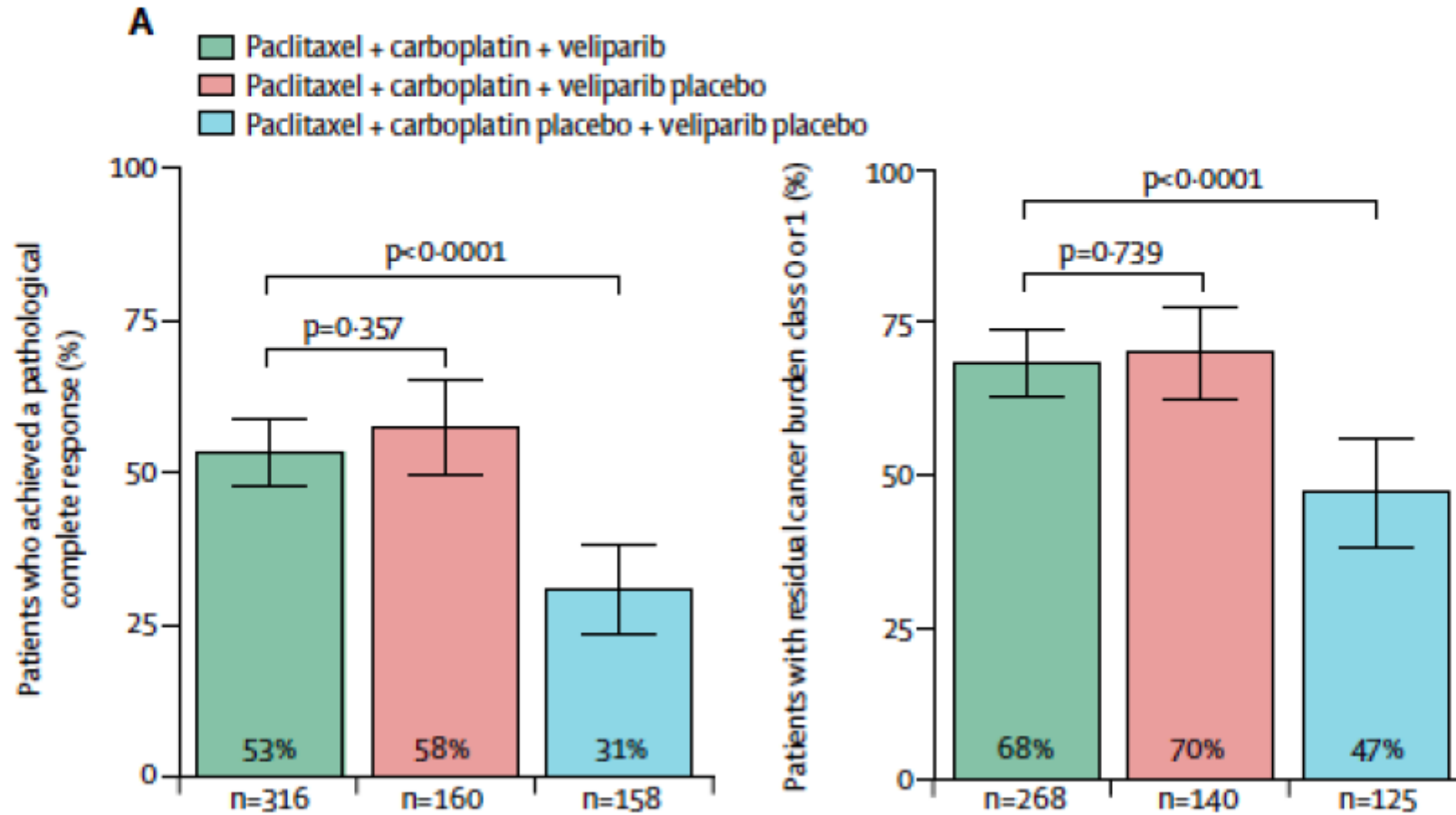
Tumeurs triple-négatives :

PARPi :

Plusieurs PARPi étudié en M+, actuellement en exploration en NA

- **NeoTala : Talazoparib** : phase II, CS (stade I-III) BRCA muté. :
1xj pdt 6 mois : 53% pCR, et 88% RO en 2 mois. 2ème étude de validation en cours.
- **BrighTNess** : carboplatin + paclitaxel +/- **veliparib**, puis AC :
meilleure pCR vs paclitaxel seul (53% vs. 31%; $P < .0001$), mais pas de différence vs TXL-Carbo !!!

BrighTNess Trial: Paclitaxel Alone or with Carboplatin or Carboplatin/Veliparib followed by AC



Loibl S, et al. Lancet Oncol 2018

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeurs triple-négatives :

PARPi :

Plusieurs PARPi étudié en M+, actuellement en exploration en NA

- **NeoTala : Talazoparib** : phase II, CS (stade I-III) BRCA muté. :
1xj pdt 6 mois : 53% pCR, et 88% RO en 2 mois. 2ème étude de validation en cours.
- **BrighTNess** : carboplatin + paclitaxel +/- **veliparib**, puis AC :
meilleure pCR vs paclitaxel seul (53% vs. 31%; $P < .0001$), mais pas de difference vs TXL-Carbo !!!
- **GeparOLA**: phase II, (ASCO 2019) : cT2 - cT4a-d, carboplatin-paclitaxel vs **olaparib**-paclitaxel : pas de difference en pCR si BRCA1/2 muté ou high HRD score.

Traitement : Traitement systémique NA :

PD-L1 (Programmed Death Ligand):

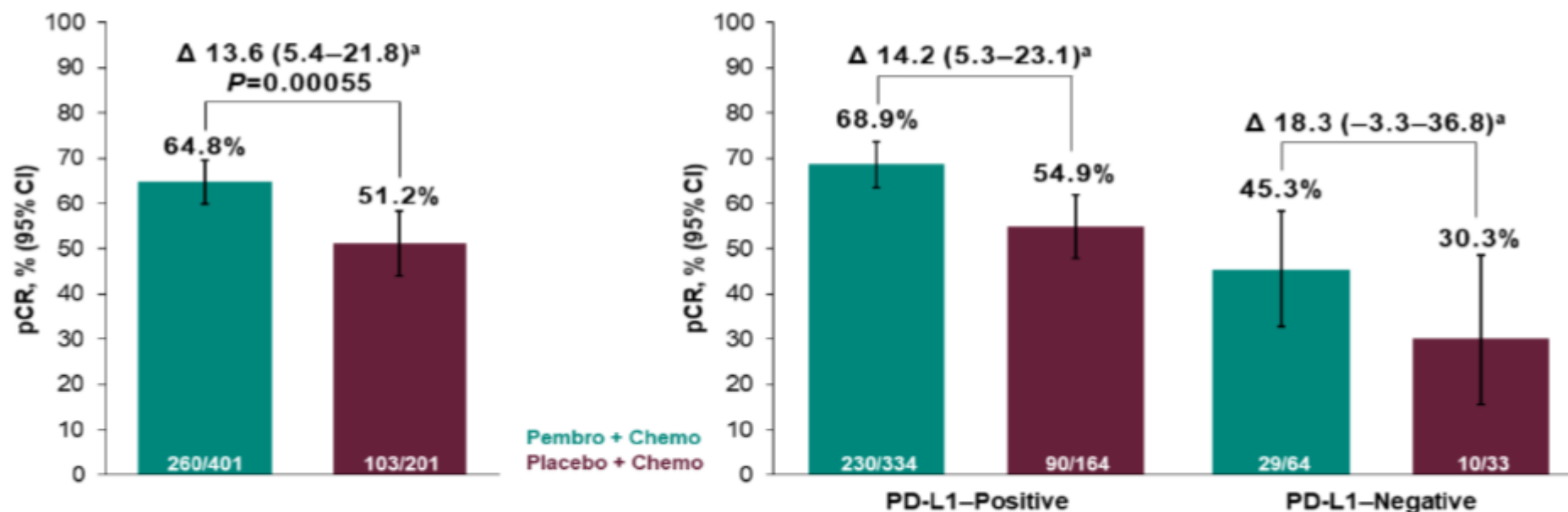
- Surexpression fréquente IBC (38%) :
 - ✓ Amélioration de la réponse à la CT quelque soit la biologie.
 - ✓ Les anti PDL1 pourraient augmenter la réponse.
- Pembrolizumab (KEYNOTE522) : TNBC (T1-T4)
pembro+paclitaxel+carboplatin puis AC, puis pembrolizumab en adjuvant 1 an

Immunotherapy in TNBC

Pathological Complete Response at IA1

Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0

By PD-L1 Status^b: ypT0/Tis ypN0



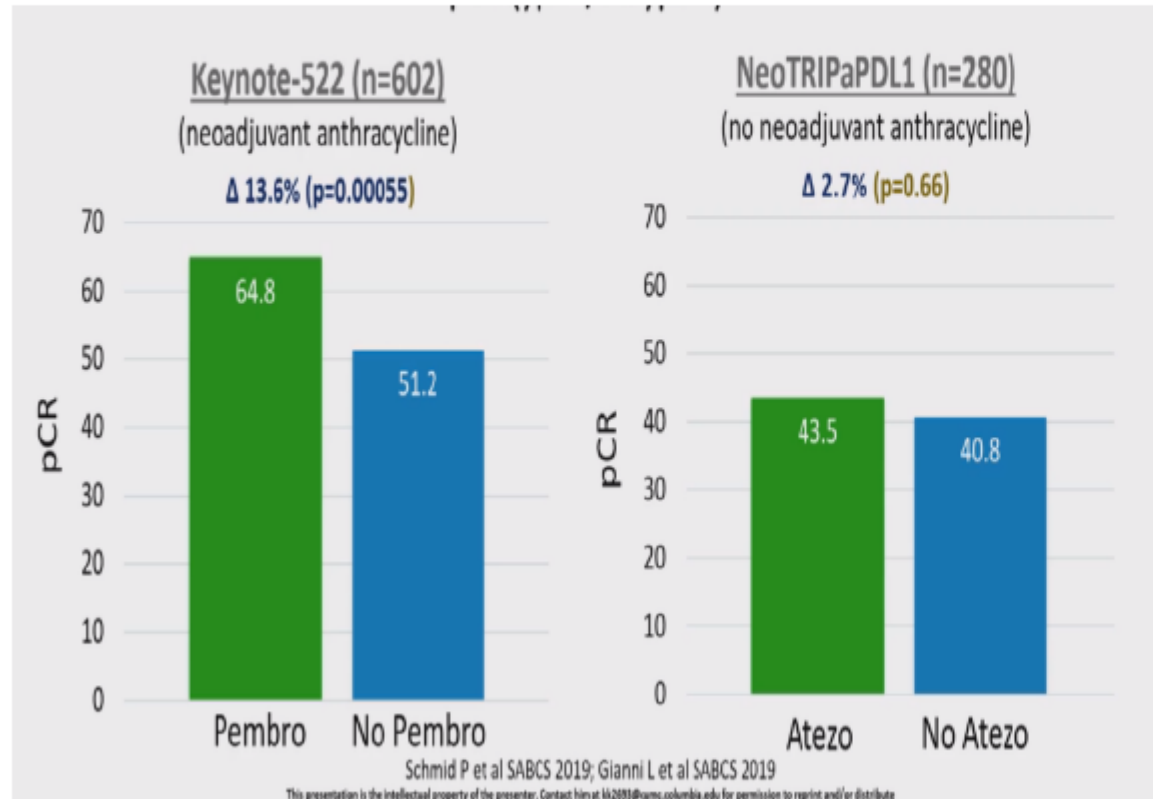
^aEstimated treatment difference based on Miettinen & Nurminen method stratified by randomization stratification factors. ^bPD-L1 assessed at a central laboratory using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay and measured using the combined positive score (CPS; number of PD-L1-positive tumor cells, lymphocytes, and macrophages divided by total number of tumor cells x 100); PD-L1-positive = CPS ≥ 1. Data cutoff date: September 24, 2018.

Traitement : Traitement systémique NA :

PD-L1 (Programmed Death Ligand):

- Surexpression fréquente IBC (38%) :
 - ✓ Amélioration de la réponse à la CT quelque soit la biologie.
 - ✓ Les anti PDL1 pourraient augmenter la réponse.
- Pembrolizumab (KEYNOTE522) : TNBC (T1-T4)
pembro+paclitaxel+carboplatin puis AC, puis pembrolizumab en adjuvant 1 an
- Atezolizumab (NeoTRIPP) : 280 patients TNBC CSLA ou CSI : carboplatin + nab-paclitaxel +/- atezolizumab : pas de différence en pCR.

KN522 and NeoTRIPaPDL1 yCR(ypT0/Tis ypN0)



	KN522	NeoTRIP
% PDL1	83%	56%
LN+	51%	87%
T1-2	74% 56%	56%
Anthracyclin	preop	postop
ICI	Pembro (PD-1)	Atezo (PD L1)

Traitement : Traitement systémique NA :

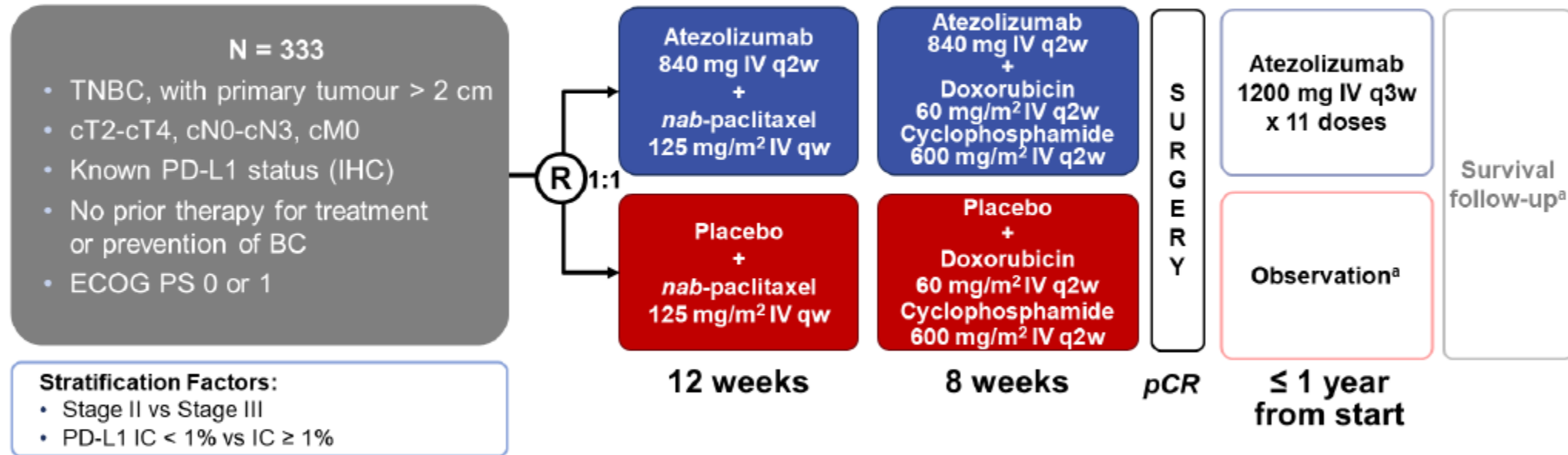
PD-L1 (Programmed Death Ligand):

- Surexpression fréquente IBC (38%) :
 - ✓ Amélioration de la réponse à la CT quelque soit la biologie.
 - ✓ Les anti PDL1 pourraient augmenter la réponse.
- Pembrolizumab (KEYNOTE522) : TNBC (T1-T4)
pembro+paclitaxel+carboplatin puis AC, puis pembrolizumab en adjuvant 1 an
- Atezolizumab (NeoTRIPP) : 280 patients TNBC CSLA ou CSI : carboplatin + nab-paclitaxel +/- atezolizumab : pas de différence en pCR.
- Atezolizumab (Impassion031)

Immunotherapy in TNBC

IMpassion031: Phase III atezolizumab neoadjuvant study in eTNBC^{1,2}

A randomised, multicentre, international, double-blind, placebo-controlled trial



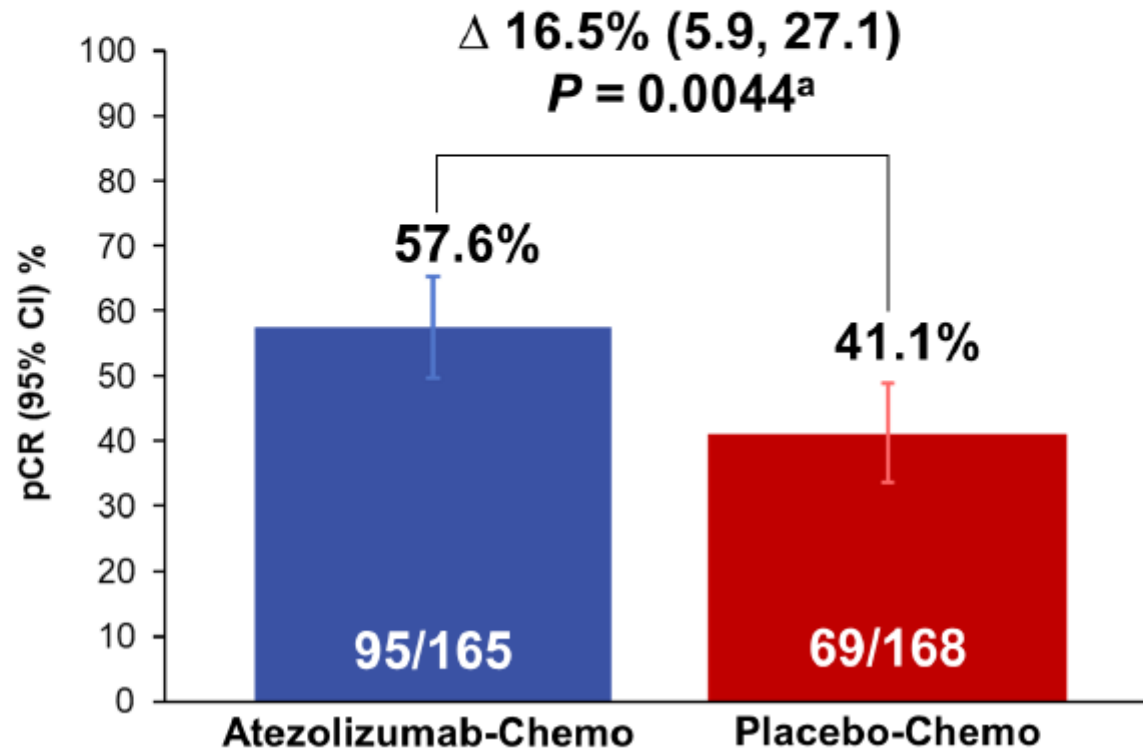
Co-primary endpoints: pathologic complete response (pCR, ypT0/is ypN0) in ITT and PD-L1–positive (IC ≥ 1%) subpopulation

Secondary endpoints: EFS, DFS, and OS in ITT and in PD-L1–positive subpopulation, safety, PROs

Immunotherapy in TNBC

IMpassion031: Co-primary endpoint pathologic complete response (ITT)

pCR (95% CI), ypT0/is ypN0

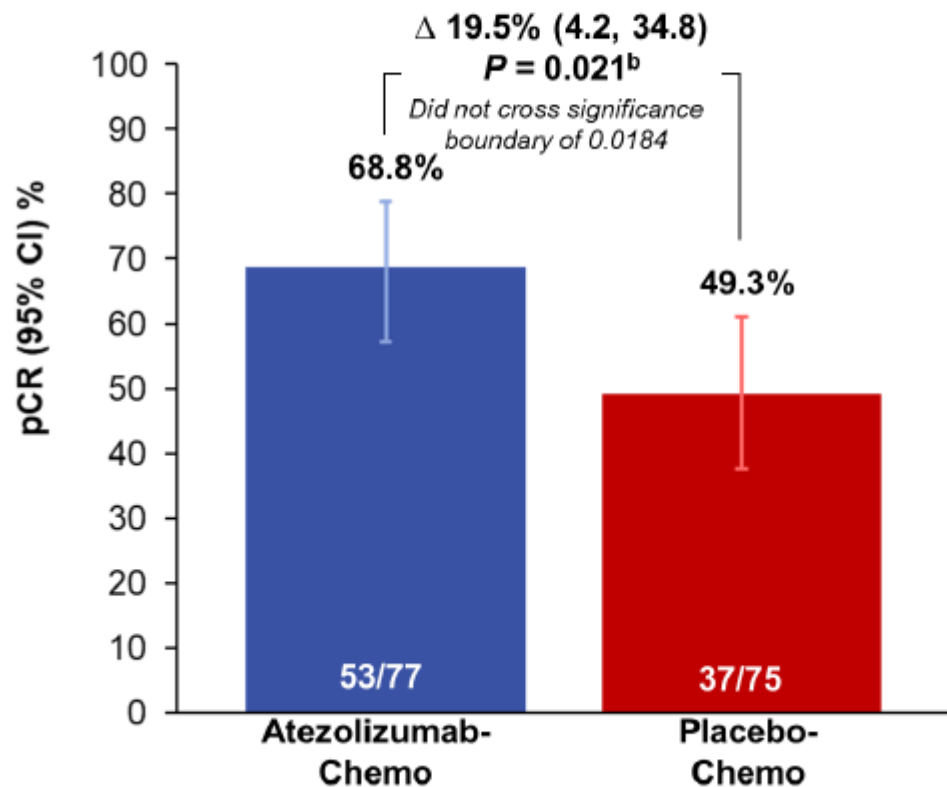


Immunotherapy in TNBC: IMpassion031

Co-primary endpoint pathologic complete response in PD-L1 positive tumours

Secondary time-to-event endpoints

pCR (95% CI), ypT0/is ypN0 (PD-L1-positive)



		Atezolizumab-Chemo	Placebo-Chemo
EFS	Events, n/N (%)	17/165 (10.3%)	22/168 (13.1%)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified HR (95% CI)	0.76 (0.40, 1.44)	
DFS	Events, n/N (%)	10/154 ^b (6.5%)	13/153 ^b (8.5%)
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified HR (95% CI)	0.74 (0.32, 1.70)	
OS	Events, n/N (%)	7/165 (4.2%)	9/168 (5.4%)
	Median (95% CI)	NE (27.40, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified HR (95% CI)	0.69 (0.25, 1.87)	

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeur HER-2-(+) :

Anti-HER-2 :

Trastuzumab :

Essais randomisés :

Etude	Design	ORR %	pCR %	DFS 3ans
MDACC	Tx1-FEC +/- H		66.7 vs 25	100 vs 85.3
NOAH	Atx1-CMF +/- H	87 vs 74		71 vs 56

Recommandé en néoadjuvant
depuis 2006

	Patients with HER2-positive disease	
	Herceptin* (trastuzumab) + chemotherapy (n=117)	Chemotherapy (n=118)
Stage group, %		
T4, non-inflammatory	42	43
Inflammatory disease	27	26
N2 or ipsilateral nodes	31	31
Hormone receptor status, %		
ER- and/or PR-positive	36	36
Both negative	64	64
Age group, %		
<50 years	43	42
≥50 years	57	58

Traitement : Traitement systémique NA :

Double blocage anti-HER2 : Sites ou mécanismes d'action différents.

Trastuzumab-lapatinib :

Etude	N	Protocole	pCR %
NeoALTO	455	L vs H vs L+H	24.7 vs 29.5 vs 51.3
CALGB	305	L vs L+H	46 vs 56
CherLob	121	L vs H vs L+H	16.2 vs 22.2 vs 21.4
NSABP B-41	529	L vs H vs L+H	53.2 vs 52.5 vs 62

PIK3CA-WT : pCR x2 par l'association.

Coût élevé/toxicité (en adjuvant).

trastuzumab-lapatinib
non recommandé
comme traitement de
référence

Traitement : Traitement systémique NA :

Double blocage anti-HER2 : Sites ou mécanismes d'action différents.

Pertuzumab-TDM-1 non
recommandé

Pertuzumab-TDM 1 :

MARIANNE : (-) sur la PFS.

pCR : TDM1-pertuzumab < CT-HP.

KRISTINE : TDM1-pertuz +/- Tcarbo.

pCR > si **CT** associée. Bénéfice si **RH(-)**

Traitement : Traitement systémique NA :

Double blocage anti-HER2 : Sites ou mécanismes d'action différents.

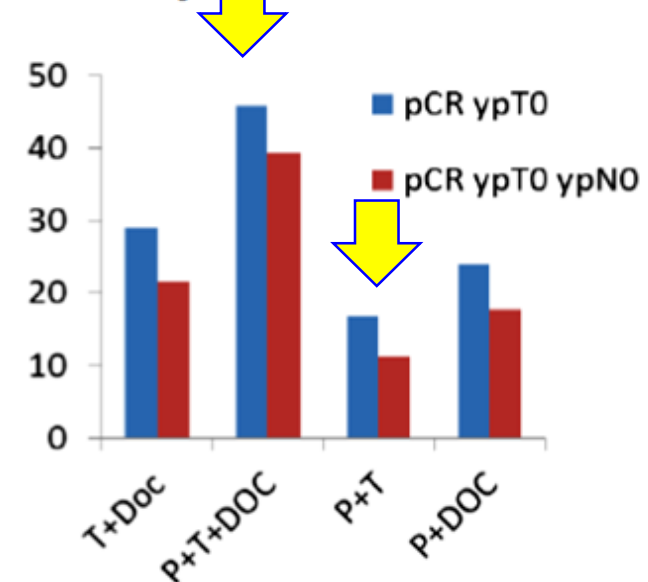
Trastuzumab-pertuzumab :

	TD (n=107)	PTD (n=107)	PT (n=107)	PD (n=96)
Median age, years (range)	50 (32-74)	50 (28-77)	49 (22-80)	49 (27-70)
ECOG PS, %				
0	94.3	89.7	86.0	83.3
1	5.7	10.3	14.0	16.7
HR-positive (ER- and/or PR-positive), %	46.7	46.7	47.7	47.9
HR-negative (ER- and PR-negative), %	53.3	53.3	51.9	52.1
Operable, %	59.8	60.7	60.7	62.5
Locally advanced, %	33.6	29.9	32.7	32.3
Inflammatory, %	6.5	9.3	6.5	5.2

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status;
ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor

Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32

Neoadjuvant- NEOSPHERE



PCR faible sans CT

T, trastuzumab; P, pertuzumab; Doc, docetaxel

**Trastuzumab-Pertuzumab-CT :
Recommandé comme référence.**

Traitement : Traitement systémique NA :

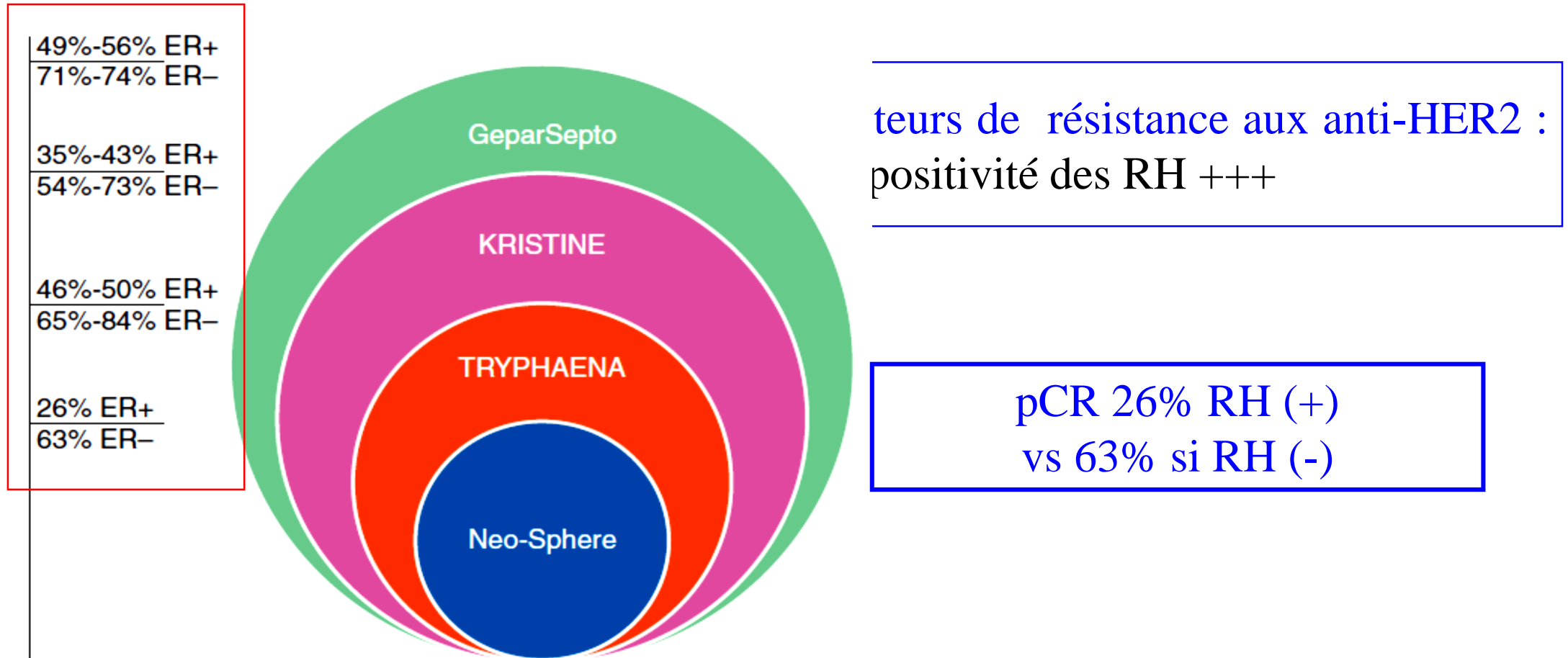


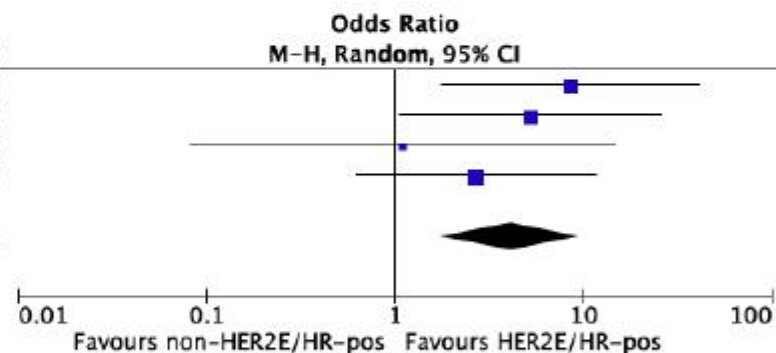
Figure 1. Summary of pCR rates across prospective randomized breast cancer trials.

HER2 blockade, pCR and HR status

In the absence of CT, the HER2 enriched subtype is significantly associated with pCR within HR+ disease

A

Study or Subgroup	HER2E/HR-positive		non-HER2E/HR-positive		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
a PAMELA	12	38	2	39	28.4%	8.54	[1.76, 41.40]
b PerELISA	5	11	4	29	28.1%	5.21	[1.06, 25.50]
c/d TBCRC006	2	13	1	7	10.5%	1.09	[0.08, 14.66]
TBCRC023	8	28	3	23	33.0%	2.67	[0.62, 11.53]
Total (95% CI)		90		98	100.0%	4.08	[1.76, 9.46]
Total events	27		10				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.25, df = 3 (P = 0.52); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)							



- a. Trastu + Lap
- b. Trastu + Pertu
- c/d. Trastu + Lap

Traitement : Traitement systémique NA :

Tumeurs du groupe Luminal :

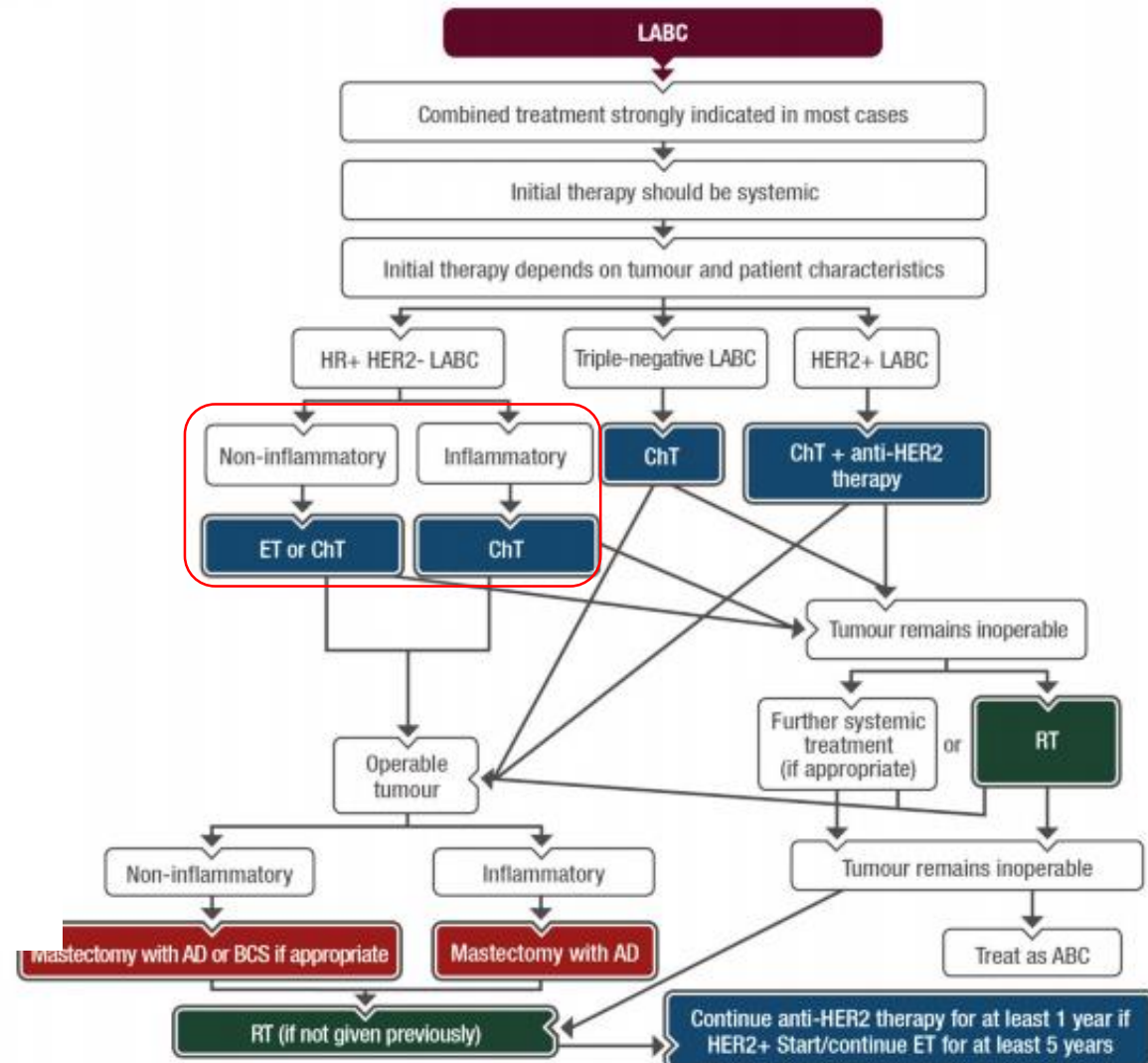
L'hormonothérapie :

CSLA : recommandations : 4-6 mois d'HT par IA chez la F. ménopausée

Pas pour IBC !!!

Maladie agressive
Nécessité de réponse rapide
Ki67 souvent élevé
RH moins exprimés

LABC per ABC 5 definition, i.e. inoperable, locally advanced without distant metastases



Evaluation de la réponse : Pré-opératoire

Printed by Shani Paluch-Shimon on 11/8/2018 2:48:55 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®




NCCN Guidelines Version 3.2018
Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY FOR INOPERABLE OR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER (NON-INFLAMMATORY)
LOCOREGIONAL TREATMENT ADJUVANT TREATMENT

- Examen physique des seins et des aires ganglionnaires.
- Evaluation radiologique : avec la même méthode positive avant CT
 - Echo-mammographie.
 - +/- IRM.
- IRM > Echo-mammographie pour prédire la pCR.

Traitement : Chirurgie :

LABC*	LoE/ GoR	CONSENSUS
 <p>Following effective neoadjuvant systemic therapy with or without RT, surgery will be possible in many patients. This will consist of mastectomy with axillary dissection in the majority of cases, but in selected patients with a good response, BCS may be possible</p>	II / A	98%
 <p>In patients with axillary low burden of disease at presentation (previously cN0-cN1) with complete response after systemic treatment (ycN0), SLNB can be an option, provided all the recommendations for sentinel node after primary systemic treatment are followed (i.e. dual tracer, clipping/markings positive nodes, minimum of three sentinel nodes)</p>	III / B	62%
INFLAMMATORY LABC		
 <p>Mastectomy with axillary dissection is recommended in almost all cases, even when there is good response to primary systemic therapy</p>	I / A	95%
<p>Immediate reconstruction is generally not recommended in patients with inflammatory LABC</p>	IV / E	95%

Traitement : Chirurgie :

Justification :

- La response Clinique et sur écho-mmmographie sous estime l'étendu du résidu tumoral > 60% des cas.
- CSI : taux élevé de marges positives, multifocalité.
- CSI : haut taux de récurrence locale : TC vs Mastectomie, suivi de RT dans les 2 cas : LRR 67% vs 15%.
- Le CG : thérapeutique et staging.
- GS développé et validé sur des patients sans CSI.
- Petites series : GS dans le CSI : technique non adaptée, probablement en raison des emboles lymphatiques limitant la migration du colorant et traceur !

Traitement : Chirurgie :

INFLAMMATORY LABC		
Mastectomy with axillary dissection is recommended in almost all cases, even when there is good response to primary systemic therapy	I / A	95%
Immediate reconstruction is generally not recommended in patients with inflammatory LABC	IV / E	95%

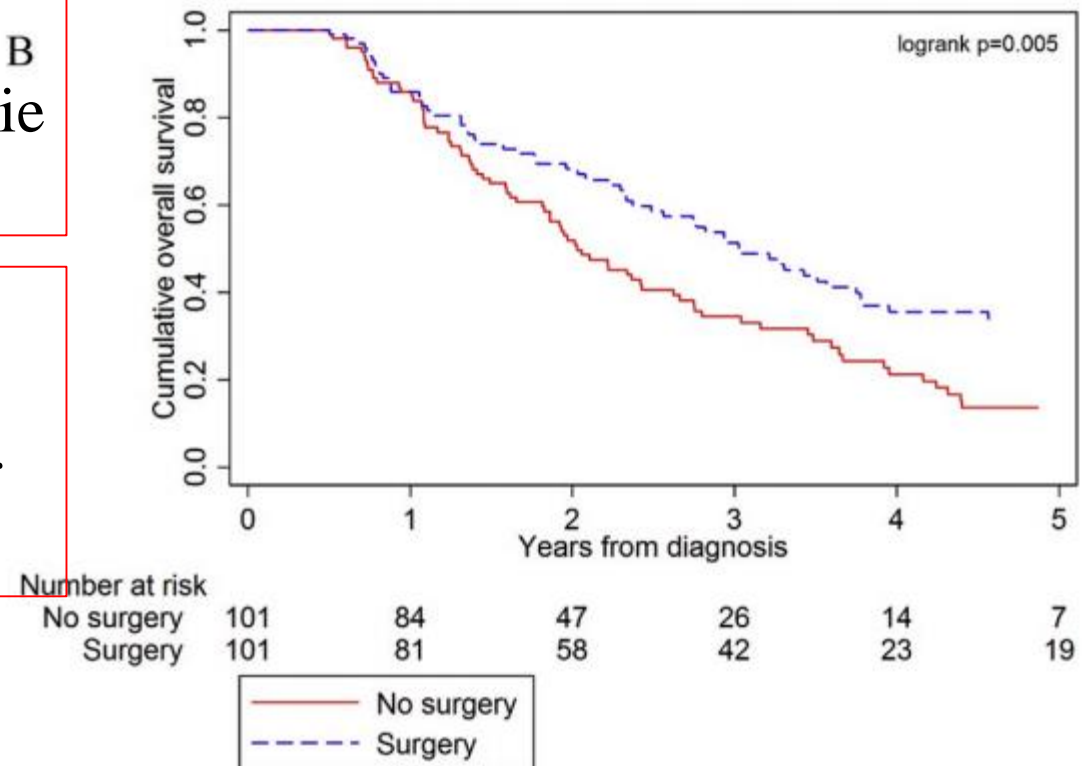


- Haut risque de marge positive et de LRR,
- Risque de retard de cicatrisation retardant les TRT adjuvants.
- L'effet négatif de la RT sur le résultat cosmétique.
- **Délai recommandé : minimum un an.**

Traitement : Chirurgie : stade IV

580 patientes IBC stade IV : 441 (76%)
traitement medical seul et 139 (24%) : Chirurgie
(96% mastectomie).

Pas de recommandations spécifiques.
CSI Stade IV : 60% de PD Locorégional sous
TRT systémique. Intérêt du contrôle local pour
prévenir la deterioration de la QoL aussi !



Evaluation de la réponse : **Histologique**

Classification de Sataloff :

Tumeur primaire mammaire :

TA effet thérapeutique total ou presque

TB effet thérapeutique >50 % pas total

TC <50 % d'effet thérapeutique

TD pas d'effet thérapeutique.

Ganglions axillaires :

NA effet thérapeutique, pas de résidu

NB pas de N+ ou effet thérapeutique

NC effet thérapeutique mais N+

ND N+ présente et viable sans effet

Outil d'évaluation de la maladie résiduelle

Residual Breast Cancer Burden (RBCB) :

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Evaluation de la réponse : **Histologique**

pCR (*pathological Complete Response*)

Définition retenue :

ypT0/is ypN0

Influence de la pCR sur le pronostic :

	All Patients		DFS		OS	
	No.	%	Taux	<i>P</i>	Taux	<i>P</i>
ypT0/is ypN0	854	21.7	89.1		96.9	
No pCR	3,084	78.3	77.3	< .001	88.3	< .001

Food and Drug Agency (FDA) : contexte néoadjuvant pour l'AMM de nouvelles molécules selon la pCR.

Evaluation de la réponse : **Histologique**

pCR et CSI :

527 IBC ayant reçu une CTNA :

pCR 15.2%

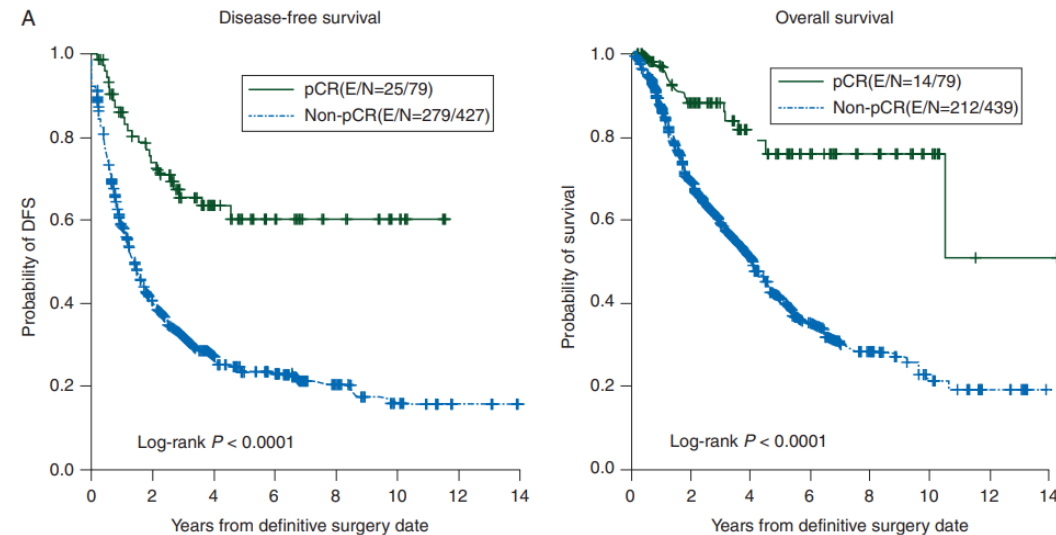
HER2-/RH+ : 7.4%

HER2+/RH+ : 15%

HER2+/RH- : 30.5%

TN **12.4%**

La pCR améliore le pronostic (DFS, OS) du CSI :

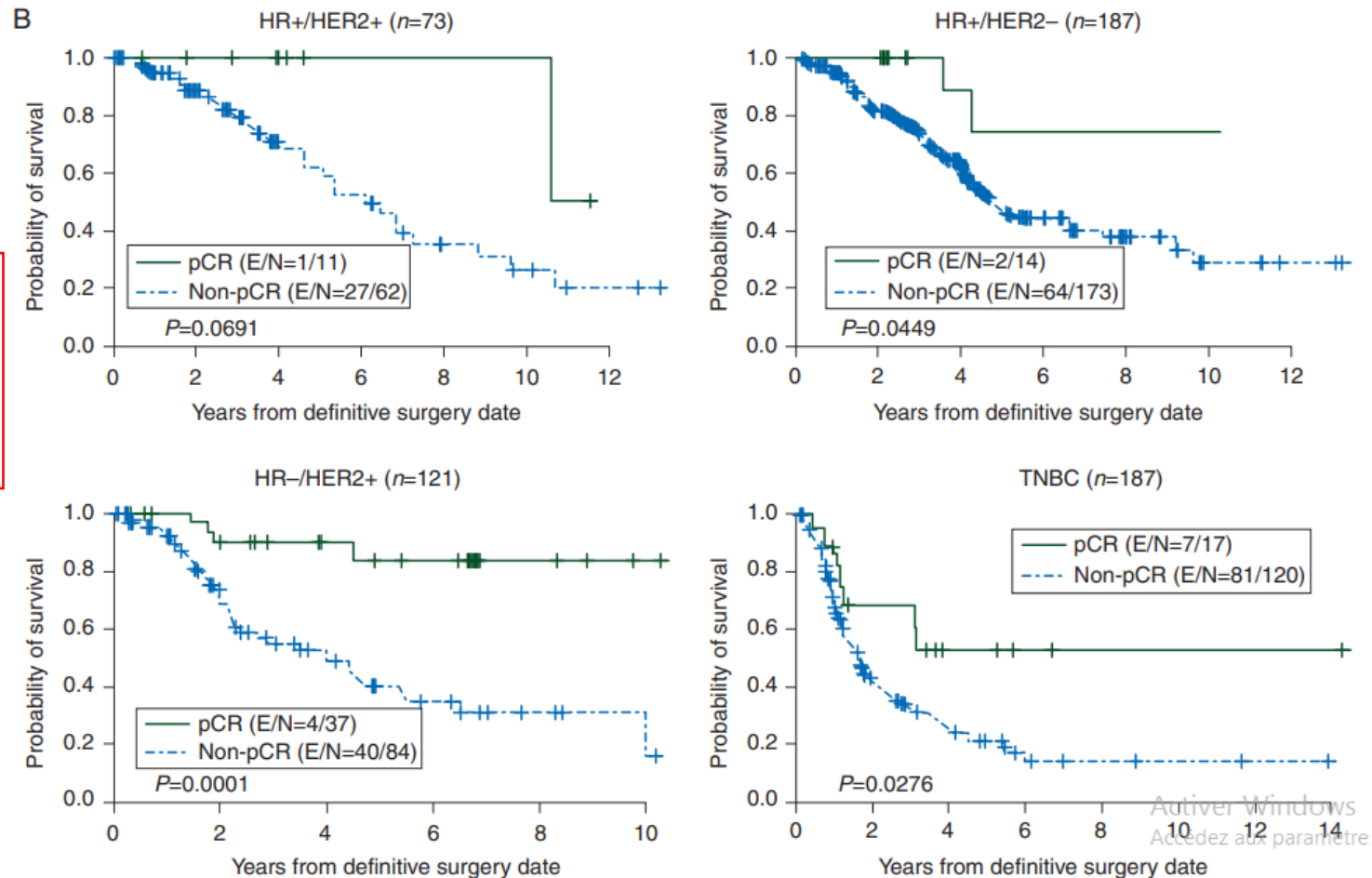


Evaluation de la réponse : Histologique

pCR et CSI :

Influence de la pCR sur le pronostic selon le groupe :

Meilleure OS
quelque soit le
groupe



Traitement Adjuvants : Radiothérapie

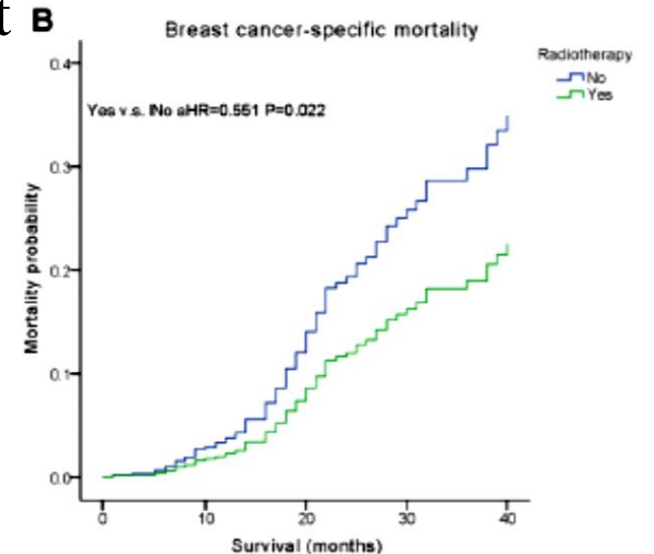
INFLAMMATORY LABC

Locoregional RT (chest wall and lymph nodes) is required, even when a pCR is achieved with systemic therapy

I / A

98%

- Volume cible : paroi thoracique, sous et sus-claviculaire et MI+/- axillaire.
- Dose et Fractionnement : 50 Gy (2 Gy / séance) + boost paroi 60 Gy (surtout si pas de pCR, marge positive ou limite, 4N+, patiente jeune).



Traitement Adjuvants : Systémiques

Tumeurs HER2 + :

Après Trastuzumab-Pertuzumab :

- Trastuzumab-Pertuzumab : Compléter un an si pCR.
- TDM-1 : après chirurgie si pas de pCR.

Après trastuzumab seul : Nélatinib 1 an si RH+.

High-risk patients:

- One year of combined trastuzumab/pertuzumab can be considered
- Extended anti-HER2 therapy with neratinib may be considered in some cases

If residual invasive disease after combined neoadjuvant ChT and anti-HER2 therapy, adjuvant trastuzumab should be replaced by adjuvant T-DM1

Traitement Adjuvants : Systémiques

Tumeurs Luminales :

HT adjuvante. (Etendue +++)

Tumeurs Triple-Négatives :

Si pas de pCR

Capecitabine

Pronostic :

- mOS des CSI < 4 ans malgré un traitement multimodal.
- Amélioration progressive du pronostic par l'amélioration des traitements systémiques.
- Pronostic plus réservé par rapport aux autres CS de stade III (CSLA).
- CSI est un facteur pronostic indépendant (même taux de pCR CSI et CSNI mais survie moindre).

.....

Conclusion :

- Entité particulière, rare ?
- Diagnostic clinico-pathologique.
- Grade élevé, phénotype agressifs, signature moléculaire différentes (potentielles cibles thérapeutiques).
- Traitement multimodal obligatoire (TRT NA et traitement local agressif)
- Pronostic plus réservé que le CSNI.

.....

CAS CLINIQUE :

.....

CAS CLINIQUE :

- Femme 32 ans.
- Pas d'antécédents personnels particuliers.
- Antécédents familiaux : cancer de l'ovaire (grand-mère).
- 1G1P, 1 bébé de 18 mois, sevré depuis 6 mois.
- Motif de consultation : Depuis 1-2 mois augmentation progressive du volume du sein, qui devient chaud et sensible. Le gonflement atteint le prolongement axillaire.
- Examen clinique : sein gauche augmenté de volume, lourd, chaud et sensible avec rougeur cutanée. Creux axillaire sensible. Pas de lésion palpable au sein (palpation difficile) et au creux axillaire.

.....

CAS CLINIQUE :

- 1^{er} diagnostic ?
- • Mastite (femme jeune, allaitement récent, signes de mastite)
- Cancer du sein

.....

CAS CLINIQUE :

- 1^{ère} Conduite ?
- Antibiothérapie (Amoxicilline-acide clavulanique 1 cp 2xJ pdt 7-14J)
- Evaluation précoce (en général réponse précoce de la mastite à partir de 48h d'ATB).

.....

CAS CLINIQUE :

Devant l'absence d'amélioration des symptômes et apparition d'un phénomène de peau d'orange sur toute la moitié externe du sein, quelle est la conduite initiale ?

- Echographie mammaire.
- Mammographie.
- IRM.

.....

CAS CLINIQUE :

Echo-mammographie :

- Epaissement cutané presque diffus et infiltration de la graisse sous cutanée.
- Surdensité globale du sein gauche, pas de lésion visible.
- 3 Adénopathies axillaires de 8, 9 et 12 mm.

Quelle conduite ?

- IRM mammaire (Echo-mammographie non concluante)
- Cytoponction ganglionnaire axillaire.

.....

IRM du sein si indiqué :

- Antécédents familiaux avec mutation BRCA (IA).
- Carcinome lobulaire (IA).
- Multicentricité ou multifocalité (surtout si CLI) (IA).
- Si une CTNA est programmée (IIA).
- Seins denses (IIB).
- Atteinte ganglionnaire (N+) sans lésion du sein en échomammographie/examen clinique (IIIA).
- Discordance clinico-radiologique (IIB).
- Implants.

CAS CLINIQUE :

IRM mammaire :

- Sein gauche : Epaissement cutané.
- Rehaussement marqué de la jonction des Q Ext, mal limité et étendu.

Cytoponction ganglionnaire : positive.

- Biopsies faites au ciblant la zone de rehaussement : CINS, SBR III, RE-, RP-, HER2-, Ki67 60%.

Quel Bilan d'extension ?

.....

CAS CLINIQUE :

→ Clinique

→ Biologique : Calcémie, TGO, TGO, PA.

Radiologique :

- Aucun ?
- Téléthorax et Echographie abdominale ?

→ TDM TAP ?

→ SO ?

- TDM cérébrale ?

→ TEP-scan 18FDG si disponible ?

.....

CAS CLINIQUE :

Bilan d'extension négatif.

- Classification ?
- Que doit comporter le projet thérapeutique ?

.....

CAS CLINIQUE :

T4d N1 M0

- RCP.
- Consultation oncogénétique + statut BRCA.
- Préservation de la fertilité : aLHRH + autres méthodes si disponible.
- Traitement trimodal : CTNA – Chirurgie – RT.

.....

Indications de consultation oncogénétique et test BRCA1/2 :

- Forte histoire familiale de cancer du sein, l'ovaire, pancréatique et/ou cancer de la prostate de haut grade/métastatique.
- Diagnostic de cancer du sein avant 50 ans.
- Diagnostic de cancer du sein TN avant 60 ans.
- Histoire personnelle de cancer de l'ovaire, 2^{ème} cancer du sein.
- Cancer du sein chez l'homme.

Préservation de la fertilité :

Oncofertility Counseling is Mandatory As soon as Possible after Diagnosis



ANNALS OF ONCOLOGY | ESMO
ESMO Member Access Log in Register Subscribe
Claim

SPECIAL ARTICLE | ARTICLES IN PRESS

Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

M. Lambertini • F.A. Peccatori • I. Demissei • ... R.A. Anderson • K. Jordan •
on behalf of the ESMO Guidelines Committee • Show all authors • Show footnotes

Published: September 22, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.008>

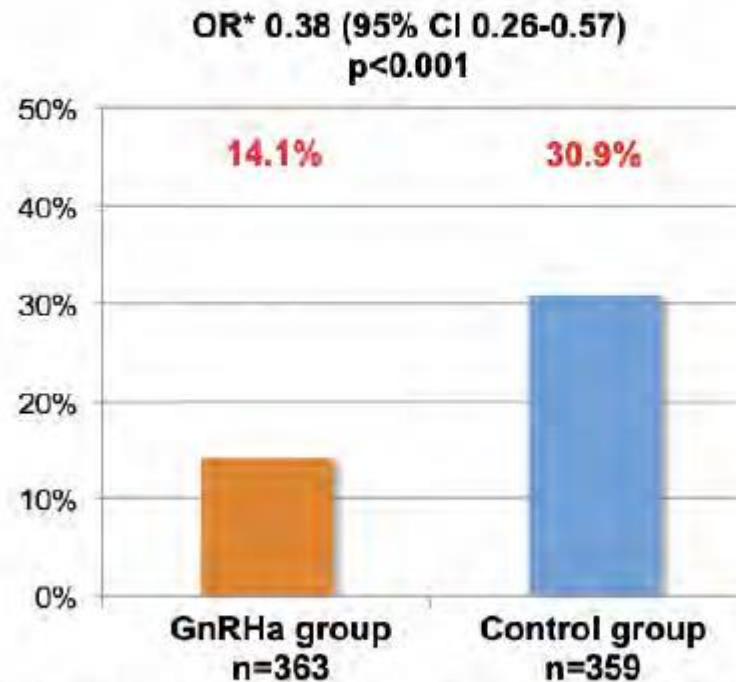
PDF (857 KB) | Pages | Save | Stars | Reprints | Request

- All cancer patients of reproductive age should receive complete oncofertility counselling as **early as possible** in the treatment planning process, **irrespective of the type and stage of disease** [III, A]
- As there is no absolute threshold of exposure to anticancer therapies that determines gonadal failure and infertility, **every patient** should be considered as being at **potential risk of developing treatment-related gonadotoxicity** [V, A]

OFS with GnRHa during Chemotherapy Efficacy Data



Premature ovarian insufficiency rate



*Odds ratio (OR) adjusted for age, estrogen receptor status, type and duration of chemotherapy administered

Post-treatment pregnancy rate

GnRHa Group: 37/359 (10.3%)

vs.

Control Group: 20/367 (5.5%)

IRR* 1.83 (95% CI 1.06-3.15)

p=0.030

CAS CLINIQUE :

Quel protocole de CT :

- Anthracycline-Cyclophosphamide
- Anthracycline-Cyclophosphamide dose dense
- Taxanes en séquentiel.
 - Taxane en cocomitant.
- Carboplatine

.....

CAS CLINIQUE :

La patiente a reçu 4 cures AC / 21j : Réponse modeste sur les signes inflammatoires.

Suivie de 4 cures Docétaxel-Carboplatine : légère réponse, jugée inopérable, TP G2 à 2 reprises.

.....


CAS CLINIQUE :

Quel suite thérapeutique ?

- • 2^{ème} ligne : capécitabine-vinorelbine.
- • Continuer TXT-Carboplatine.
 - Chirurgie de propreté.
- • Radiothérapie.

.....

Et la RT NA ou Définitive ?

LABC*	LoE/ GoR	CONSENSUS
Systemic therapy (not surgery or RT) should be the initial treatment	III / A	100%
 If LABC remains inoperable after systemic therapy and eventual RT, 'palliative' mastectomy should not be done, unless the surgery is likely to result in an overall improvement in QoL	Expert opinion/D	100%
A combined treatment modality based on a multidisciplinary approach (systemic therapy, surgery and RT) is strongly indicated in the majority of cases	I / A	100%

- Proposée si la maladie reste inoperable après une 1ère phase de CTNA.
- Volume : sein, region sus-claviculaire, MI, et axillaire.
- Dose : 50 Gy ou plus en fractionnement classique (+16Gy sur N non accessible à la chirurgie).
- Chimiothérapie associée : cyclophosphamide 850mg/m² (avant, semaine 4 et 8)
- Evaluation de la réponse à partir de 45-50 Gy si opérable : chirurgie (6 semaines après)
- Sinon compléter 60-66 Gy (sur maladie macroscopique).

CAS CLINIQUE :

Après 4 cures TXT-Carboplatine (8 au total), patiente examinée en RCP

Réponse modérée

chirurgie jugée faisable

.....

CAS CLINIQUE :

Quel traitement local ?

- • Chirurgie radicale
 - Chirurgie conservatrice
- • Curage ganglionnaire
 - GS.
- • Radiothérapie adjuvante.

.....

CAS CLINIQUE :

Mastectomie + Curage ganglionnaire niveau I,II.

Pas de reconstruction immédiate.

- Résultats histologique : résidu tumoral sous forme de 3 foyers de 5 à 16 mm, 2N+/13N. Classé Sataloff TCNC. IHC : TN, Ki67 : 25%.
- Radiothérapie adjuvante : paroi, sus et sous clav + MI (50 Gy+/- boost)
- Quel complément TRT ?

.....

CAS CLINIQUE :

Aucun

Carboplatine

Bevacizumab

 Capécitabine

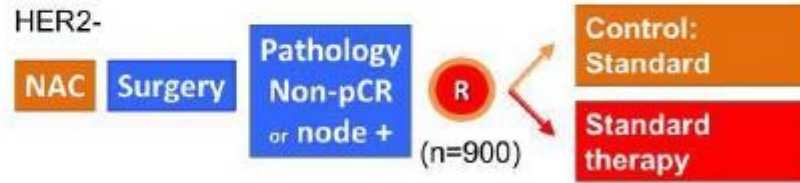
1250 mg/m² 2xJ J1-14 /21J, 6-8 cycles.

.....

Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Soo-Jung Lee, M.D., Ph.D., Shoichiro Ohtani, M.D., Ph.D., Young-Hyuck Im, M.D., Ph.D., Eun-Sook Lee, M.D., Ph.D., Isao Yokota, Ph.D., Katsumasa Kuroi, M.D., Ph.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Byeong-Woo Park, M.D., Ph.D., Sung-Bae Kim, M.D., Ph.D., Yasuhiro Yanagita, M.D., Ph.D., Shinji Ohno, M.D., Ph.D., Shintaro Takao, M.D., Ph.D., Kenjiro Aogi, M.D., Ph.D., Hiroji Iwata, M.D., Ph.D., Joon Jeong, M.D., Ph.D., Aeree Kim, M.D., Ph.D., Kyong-Hwa Park, M.D., Ph.D., Hironobu Sasano, M.D., Ph.D., Yasuo Ohashi, Ph.D., and Masakazu Toi, M.D., Ph.D.
 N Engl J Med 2017; 376:2147-2159 | June 1, 2017 | DOI: 10.1056/NEJMoa1612645

Capecitabine in non-pCR HER2-



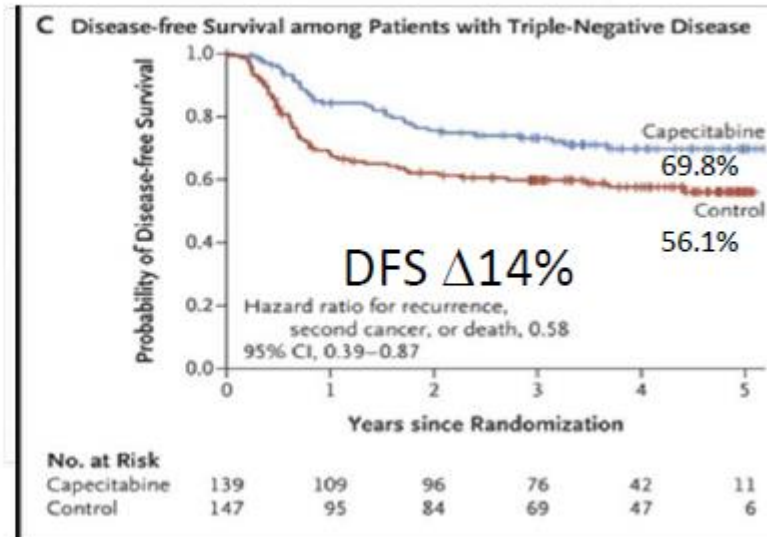
Capecitabine Therapy

Capecitabine (X): 2,500 mg/m²/day, po, day 1-14
 Repeat every 3 weeks for 8 cycles

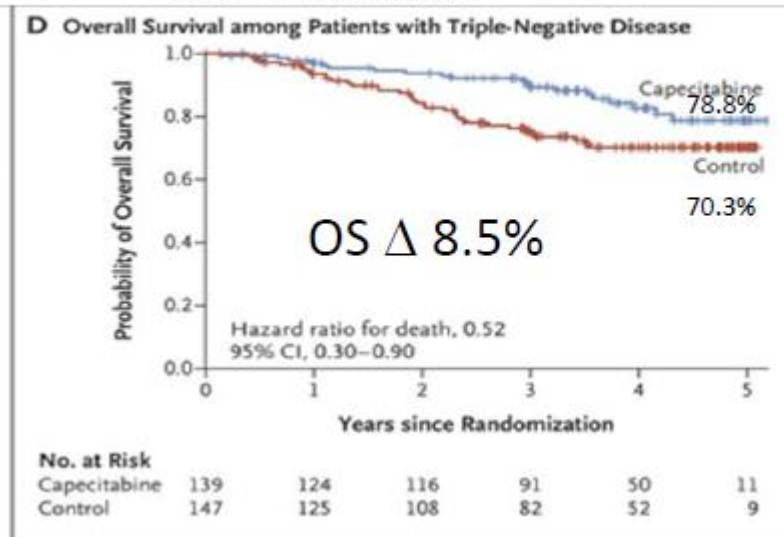
Stratification factors:
 ER, Age, NAC, ypN, 5FU and institution

Standard therapy:
 HR+: Hormone therapy
 HR-: No further systemic treatment

Disease Free Survival



Overall Survival



MERCI ET BON COURAGE

.....