

Cancer du sein des femmes ménopausées

Marc Espié

Saint Louis Réseau Sein



Quelques chiffres

- 63 000 nouveaux cas de cancers du sein par an
 - 58 459 cas en 2018 dont 46 357 chez des femmes de 50 ans et plus: **79%!**
- 12 000 décès par an
 - 12 146 cas en 2018 dont 11 205 après 50 ans: **92%!**
- **Le cancer du sein touche essentiellement les femmes ménopausées**
- Grandes différences entre une femme de 50 et de 80 ans...
- Mais raisonner en fonction de l'âge physiologique et non sur celui de l'état civil

Quelques particularités

- **Avec le grand âge:**
- Davantage de cancers lobulaires et de cancers mucineux
- Davantage de cancers RE+ RP+
- Davantage de grade 1
- Davantage de tumeurs diploïdes, avec une phase S basse, sans mutation de P53
- Davantage de tumeurs HER2 négatives et EGFR négatives

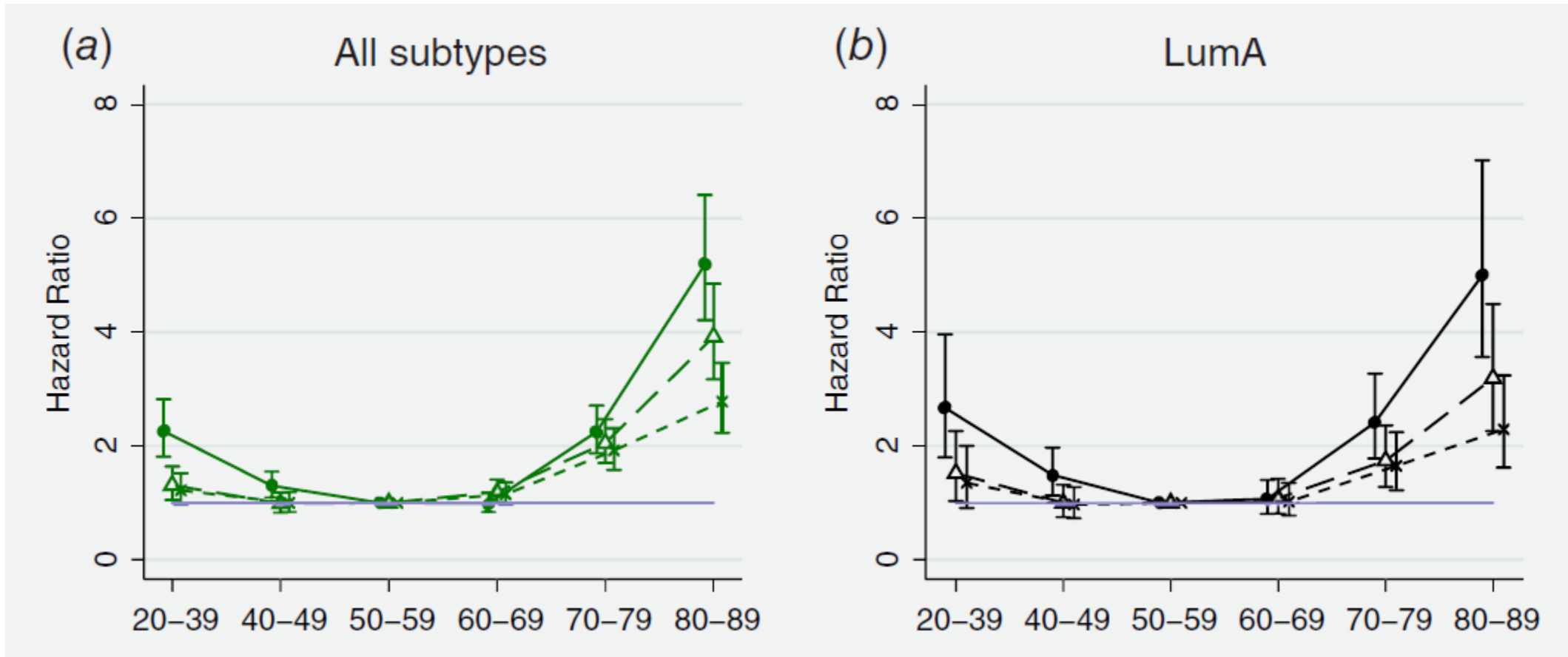
Mortalité par cancer du sein et âge

- 331 969 patientes, données du SEER aux USA
- Meilleure survie spécifique entre 50 et 59 ans
- Plus mauvaise survie spécifique avant 30 ans et après 79 ans $p < 0,001$
- En analyse multivariée, la mortalité spécifique diminue avec l'âge jusqu'à 50-59 ans puis augmente :
 - HR = 1,19 (1,06-1,33) avant 30 ans
 - HR = 0,94 (0,91-0,97) pour 40-49 ans
 - HR = 2,16 (2,05-2,27) si > 79 ans

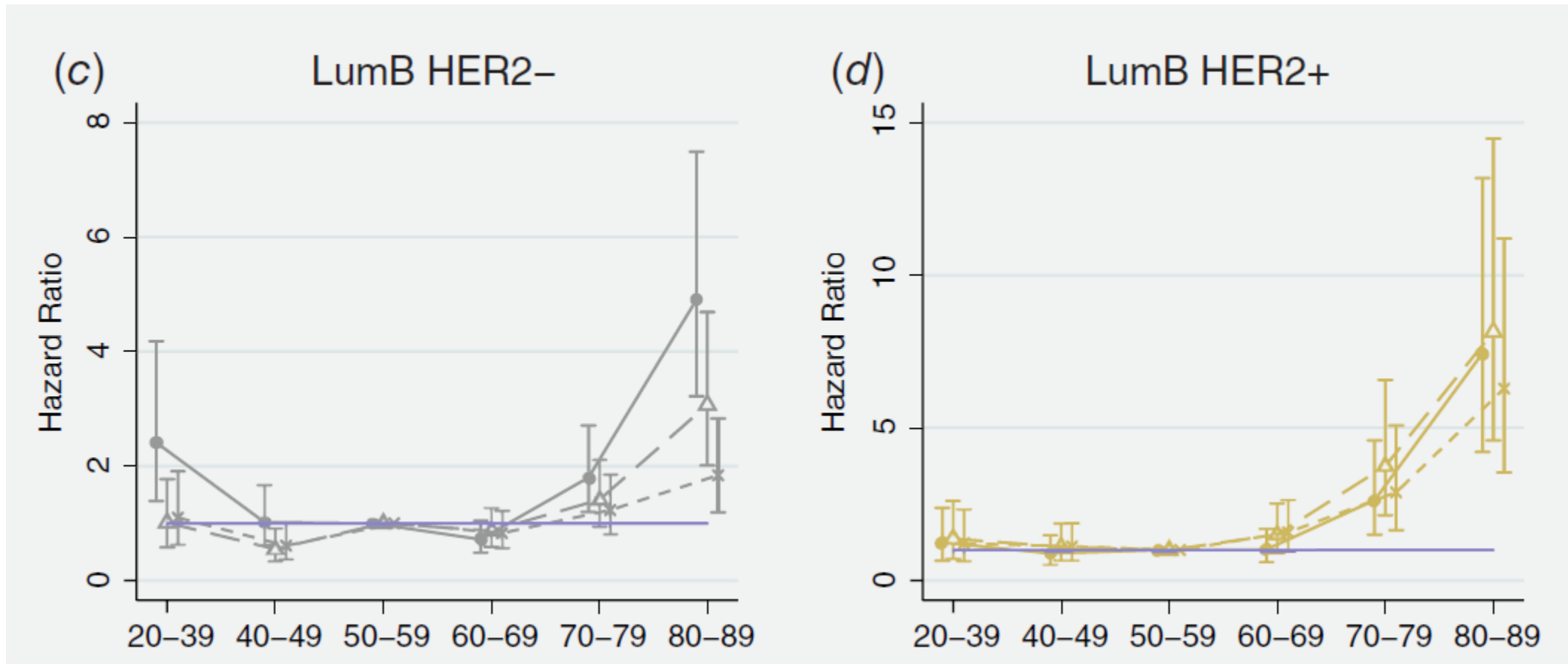
Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires

- Étude de registre en Norvège
- 21 384 patientes de 20 à 89 ans entre 2005 et 2015
- Partagées entre
 - Luminal A: RE+, RP+, HER2-
 - Luminal B: RE+, RP-, HER2- et RE+, RP-, HER2 +
 - HER2: RE-, RP-, HER2 +
 - TN: RE-, RP-, HER2-
- Par rapport aux femmes de 50-59 ans, risque de **mortalité spécifique** augmentée chez les femmes jeunes: HR = 2,26 (1,81-2,82) et **chez les femmes âgées :70-79 HR = 2,25 (1,87-2,71) et 80-89: HR = 5,19 (4,21-6,41)**

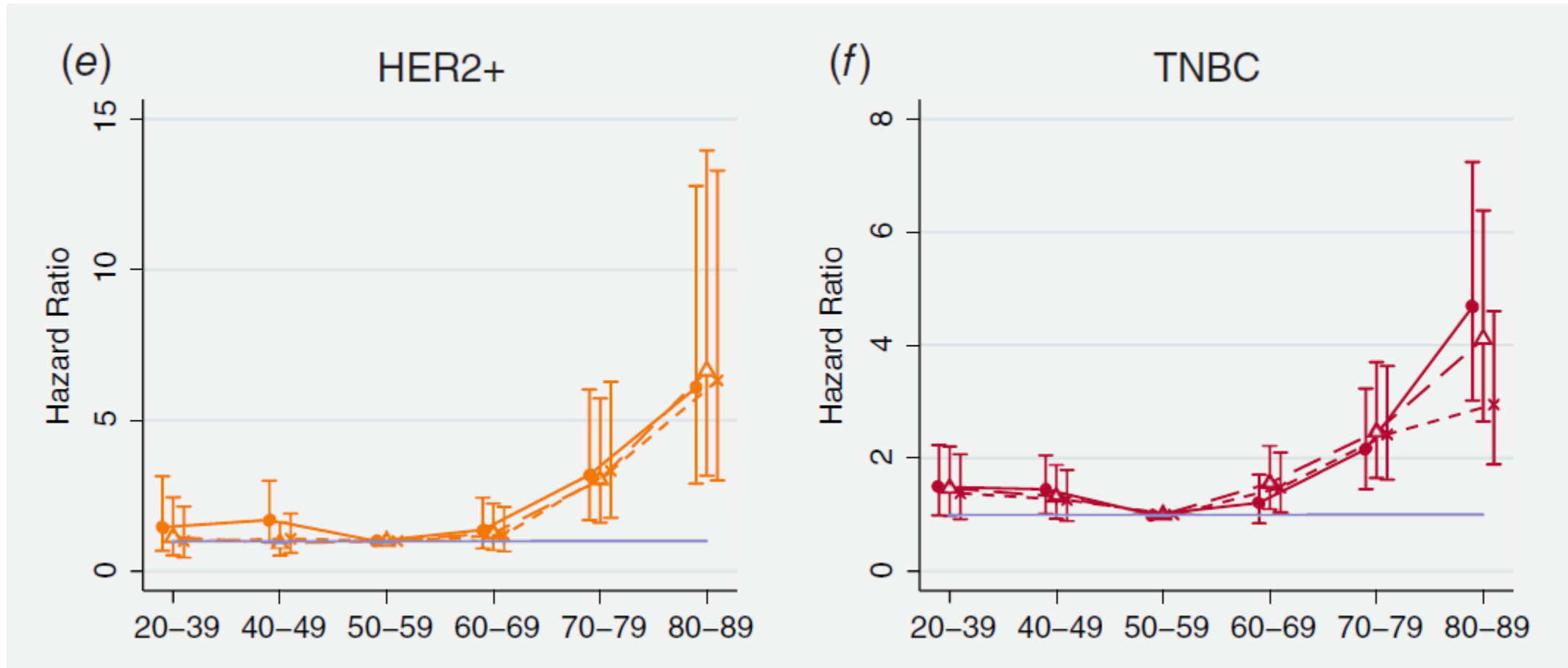
Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



Mortalité par cancer du sein, âge et sous types moléculaires



Traitements loco-régionaux

- Traitement conservateur:
 - Tumorectomie (segmentectomie, mastectomie partielle) parfois sous repérage radiologique
 - Oncoplastie
 - L'indication n'est pas possible si le rapport taille de la tumeur sur volume mammaire ne permet pas un résultat esthétique satisfaisant (>5cm) ou en cas de multifocalité
 - Ganglion sentinelle en l'absence de ganglion pathologique clinique et échographique (ponction ou microbiopsie échoguidée) sinon curage axillaire

Traitements locorégionaux

- Mastectomie
- Indiquée en cas de cancer du sein multifocal, ou de cancer du sein in situ étendu
- Indiquée après chimiothérapie néoadjuvante en cas de cancer du sein inflammatoire, de tumeurs localement avancées ou en cas de non-réduction ou de réduction insuffisante du volume tumoral
- Choix de la patiente

Ganglion sentinelle ASCO

- Indications:
 - Tumeurs classables T1 T2 N0
 - Possible pour les tumeurs multicentriques
 - Recommandé en cas de CIC nécessitant une mastectomie
 - Possible en cas d'antécédent personnel de chirurgie mammaire
 - Possible avant chimiothérapie néo-adjuvante

Indications du curage en cas de ganglion sentinelle positif (ASCO)

- Ne pas le faire si:
 - <3 GS + (pas plus de deux GS envahis)
 - Et traitement conservateur
 - Et radiothérapie de l'ensemble du sein
- Le faire
 - pN1 (1 ou 2 GS +) ET mastectomie
 - pN1 \geq 3
 - pN2

Curage axillaire ou radiothérapie?

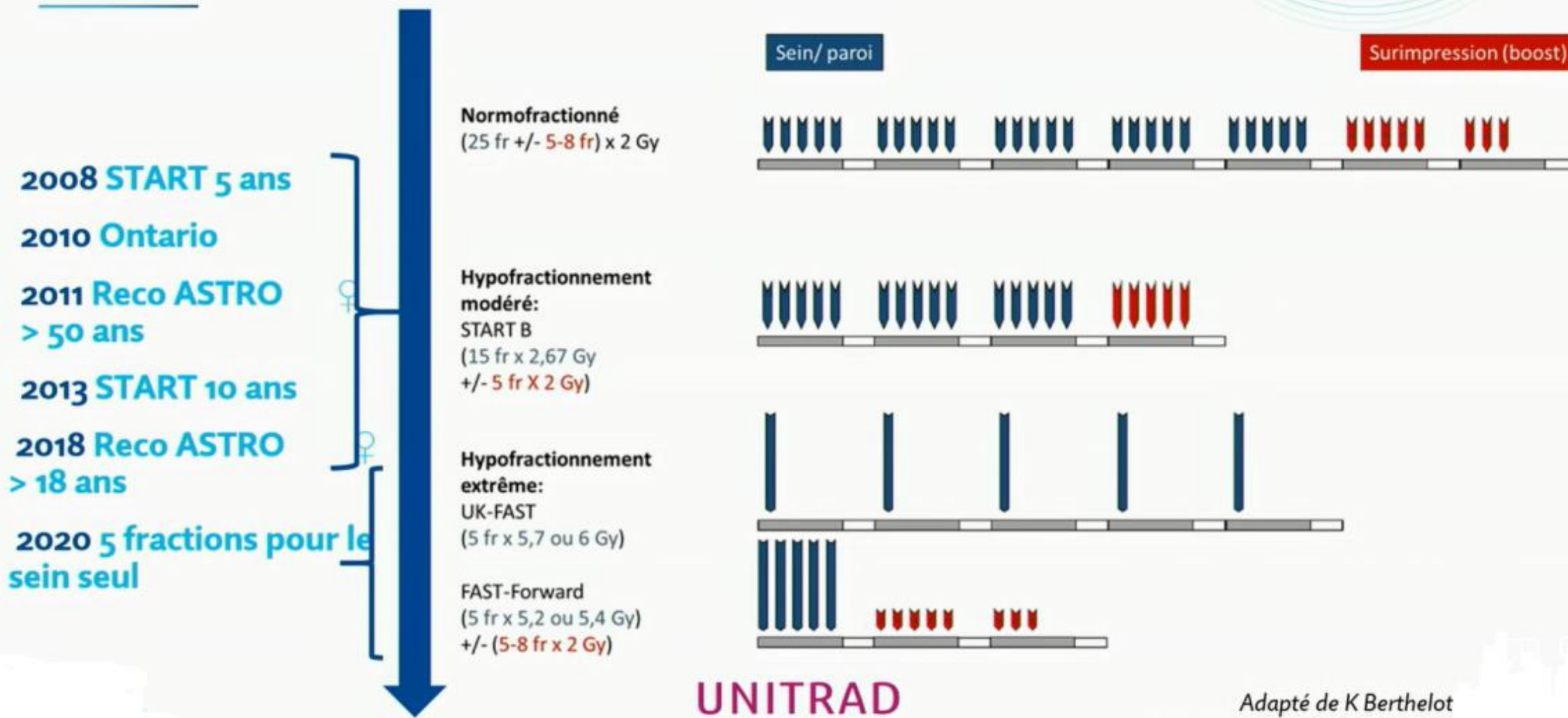
	Curage	Radiothérapie	HR
Rechute axillaire	0,93% (0,18-1,68)	1,82% (0,74-2,94)	1,71 (0,67-4,39)
Survie globale	84,6% (81,5-87,1)	81,4% (77,9-84,4)	1,17 (0,89-1,52)
Survie sans rechute	75% (71,5-78,2)	70,1% (66,2-73,6)	1,19 (0,97-1,46)
Lymphoedème	24,5%	11,9%	P < 0,001
Seconds cancers	8,3% (6,3-10,7)	12,1% (9,6-14,9)	

Essai AMAROS: 4806 patientes cT1-2 N0 , 1425 patientes N+ (ganglion sentinelle) randomisées entre curage ou radiothérapie, résultats à 10 ans

Radiothérapie

- Systématique après traitement conservateur: radiothérapie de l'ensemble du sein 45-50 gys + surimpression du lit opératoire
- Après mastectomie: si N+, T3 T4, âge < 35 ans, grade III, emboles tumoraux (paroi et aires ganglionnaires)
- Radiothérapie des aires ganglionnaires si N+
- En cours d'étude: irradiation partielle du sein
- Hypofractionnement

ÉVOLUTION DU FRACTIONNEMENT EN SÉNOLOGIE



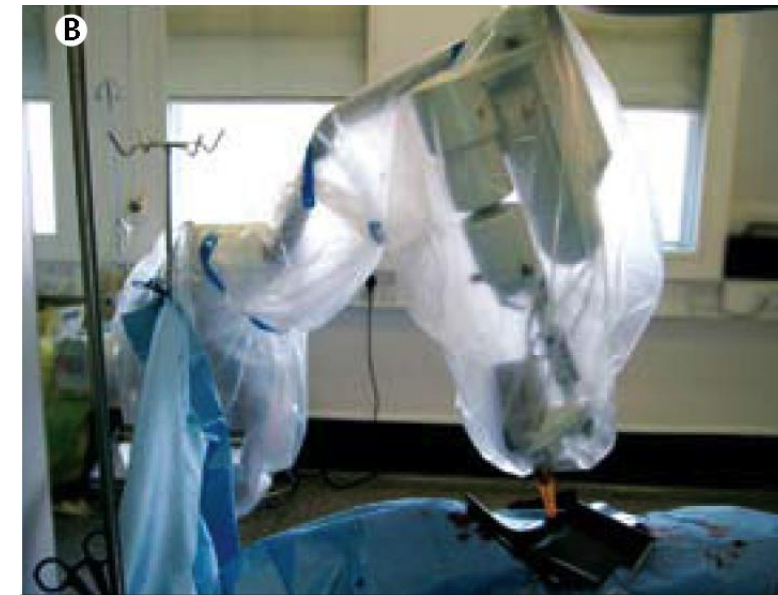
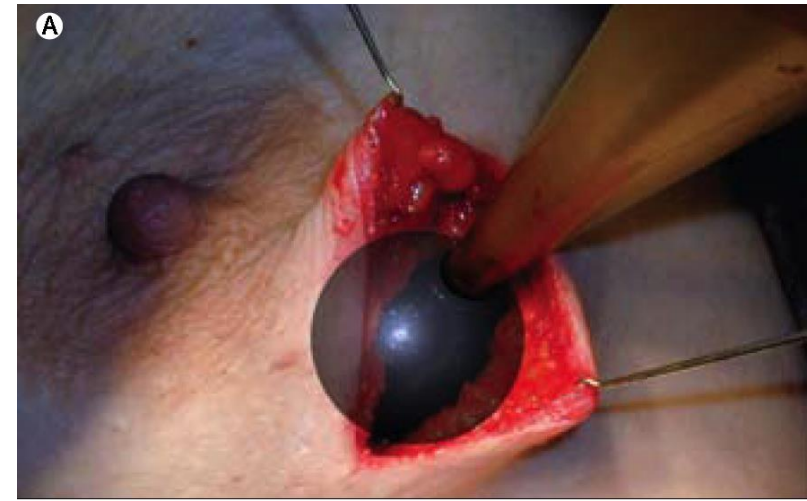
UNITRAD

unicancer

Adapté de K Berthelot
S Bockel Cancer Radiother 2021

Tout le traitement locorégional en un jour?

- Irradiation accélérée per-opératoire
 - **St Louis , méthode Targit (20 Gy en 1 fraction)**
 - Patientes > 65 ans, CCI, RH+, HER2 -, <3 cm, cN0
 - 198 ptes (76,2 ans, 31% ≥ 80 ans)
 - Suivi médian 40 mois
 - Taux de rechute locale à 5 ans: 2%
 - Taux de survie à 5 ans: 93,2%



Indications thérapeutiques

	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie	Hormonothérapie	Trastuzumab
Cancers HER2 positifs	Chirurgie mammaire et axillaire	Après chirurgie conservatrice: systématique Après mastectomie: Si N+ et fonction des facteurs pronostiques	Toujours (>5 mm)	Si RH +	Toujours
Cancers triple négatifs			Toujours (>5mm)	Jamais	Jamais
Cancers RH+ HER2-			Si facteurs de mauvais pronostic	Toujours, (à discuter si N- et T < 5mm)	Jamais

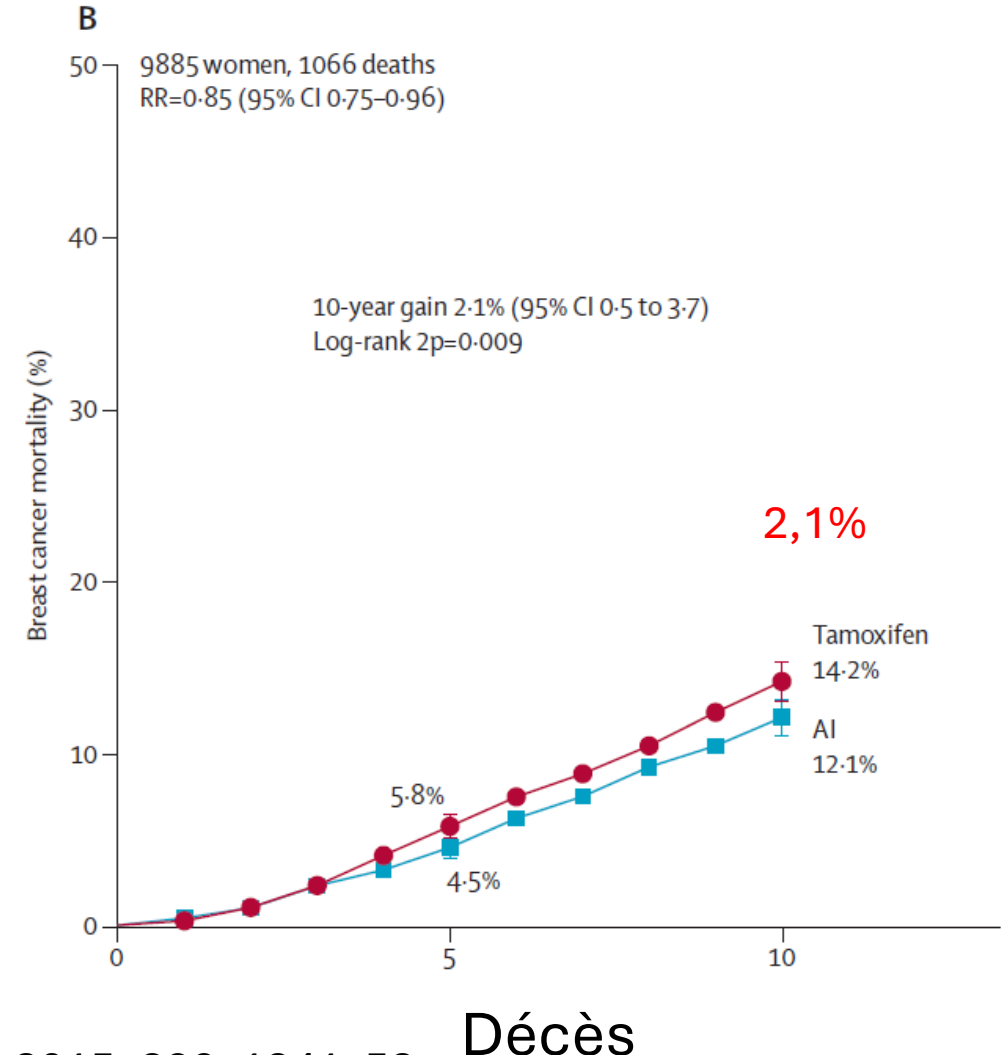
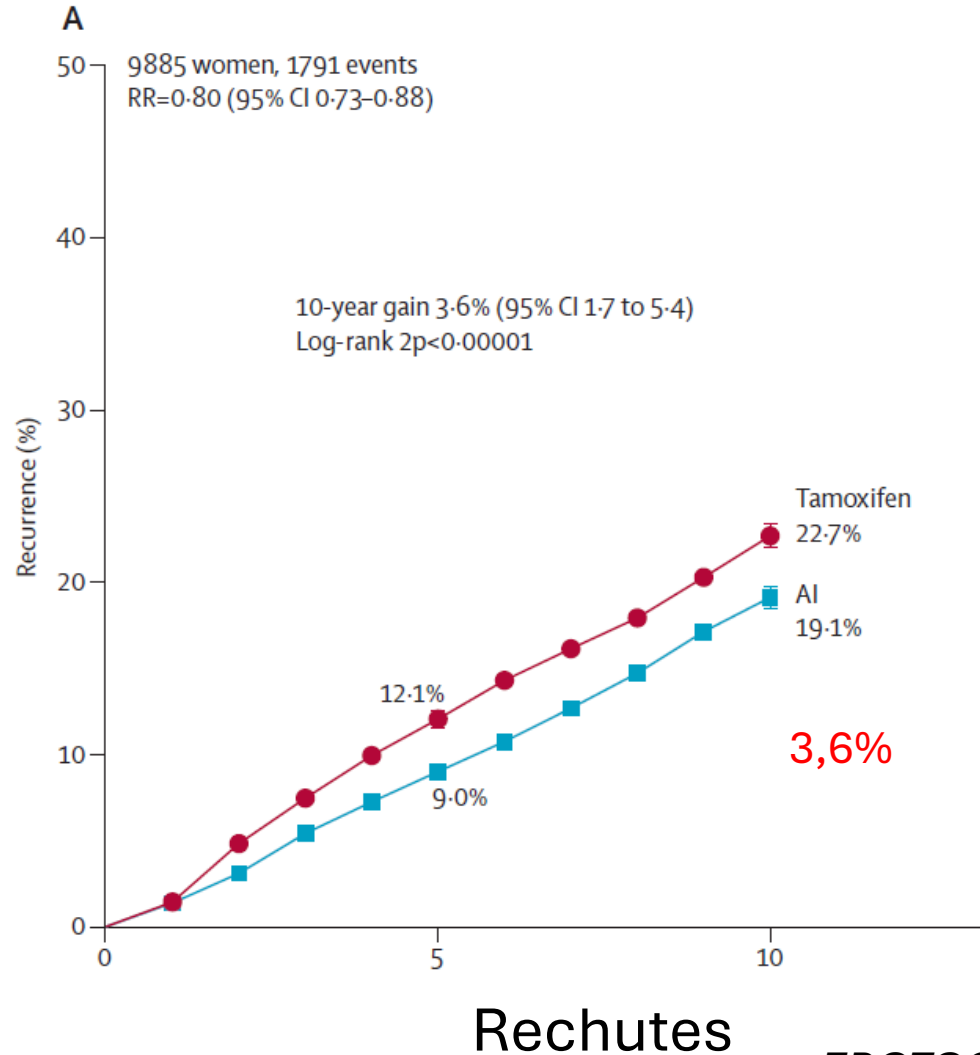
Traitements anti-hormonaux

- Après la ménopause:
 - **Inhibiteurs de l'aromatase** (anastrozole, létrozole, exemestane). Empêche la conversion des androgènes en estrogènes (5 à 7 ans voire 10 ans)
 - Effets indésirables:
 - Ostéoporose, fractures, arthralgies, bouffées de chaleur, hypercholestérolémie (LDL), dépression, sécheresse vaginale et diminution de la libido

Inhibiteurs de l'aromatase ou tamoxifène: méta-analyse

- 31 920 **patientes ménopausées** avec une tumeur RH+
- Essais randomisés :
 - 5 ans d'IA versus 5 ans de tamoxifène
 - 5 ans d'IA vers 2-3 ans de tamoxifène puis 2-3 ans d'IA
 - 2-3 ans de tamoxifène puis 2 ou 3ans d'IA versus 5 ans de tamoxifène
- En regroupant ces différentes séquences thérapeutiques
- **Bénéfice en faveur des IA avec une réduction des rechutes et de la mortalité:**
 - Rechutes: RR = 0,80 (0,73-0,88)
 - Mortalité: RR = 0,86 (0,80-0,94)

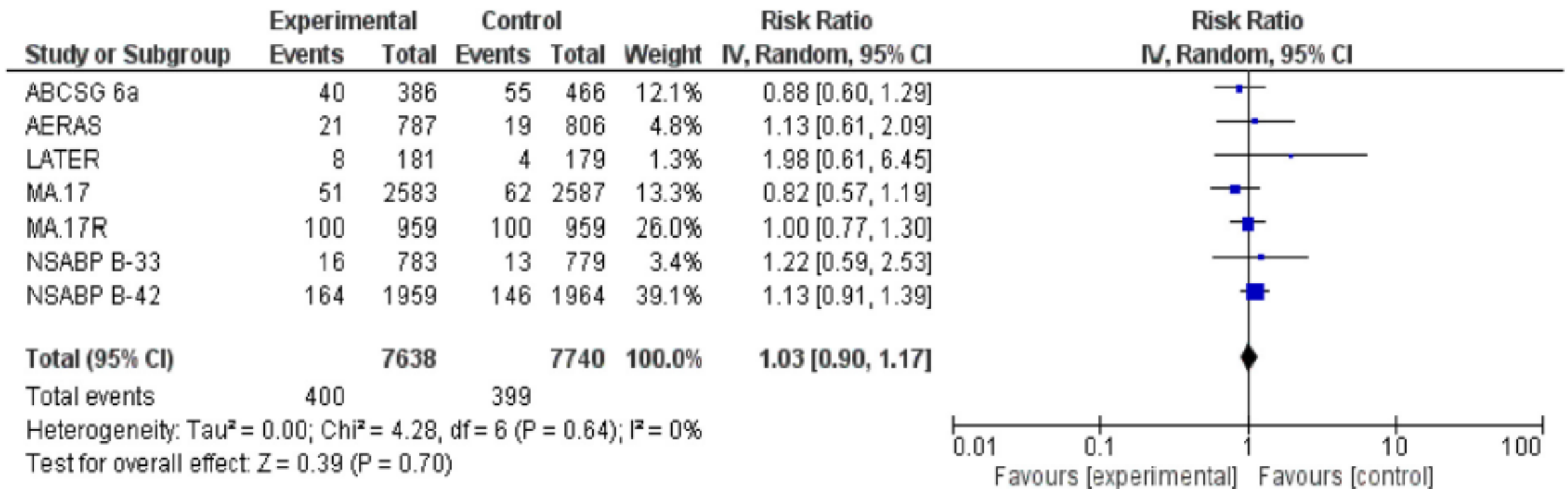
Inhibiteurs de l'aromatase versus tamoxifène: méta-analyse



Inhibiteurs de l'aromatase: durée

- Métaanalyse de 7 essais sur la prolongation au-delà de 5 ans
- **Bénéfice en termes de survie sans maladie:**
 - RR = 0,70 (0,60-0,80)
- **Pas de bénéfice en survie globale:**
 - RR = 1,03 (0,90-1,17)
- Augmentation statistiquement significative:
 - Fractures osseuses : RR = 1,26 (1,09 à 1,45)
 - Myalgies: RR = 1,23 (1,09 à 1,39)
 - Bouffées de chaleur: RR = 1,27 (1,08 à 1,49)
 - Ostéoporose: RR = 1,17 (1,03 à 1,33)
 - Arthralgies: RR = 1,17 (1,10 à 1,25)

Inhibiteurs de l'aromatase: durée et survie globale



Inhibiteurs de l'aromatase, prolongation pour qui?

- N+
- T3
- Cancers luminaux B
- Signatures génomiques (Oncotype Dx, Endopredict...)
- Il faut déjà vérifier que les traitements sont bien pris pendant 5 ans....



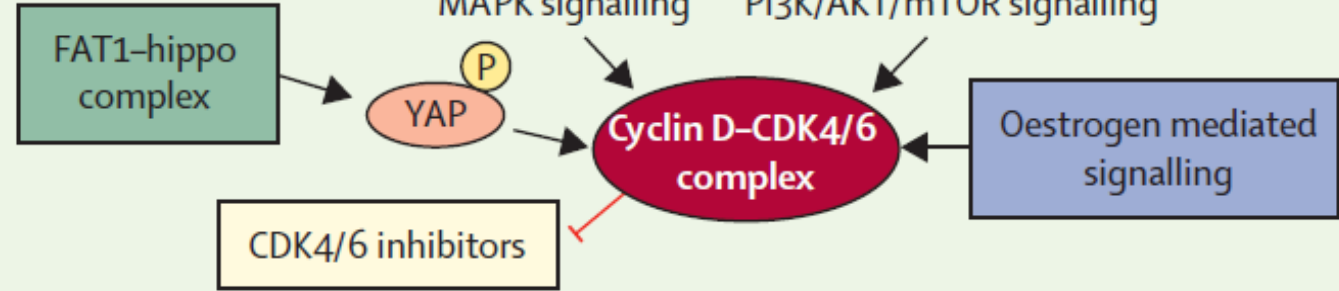
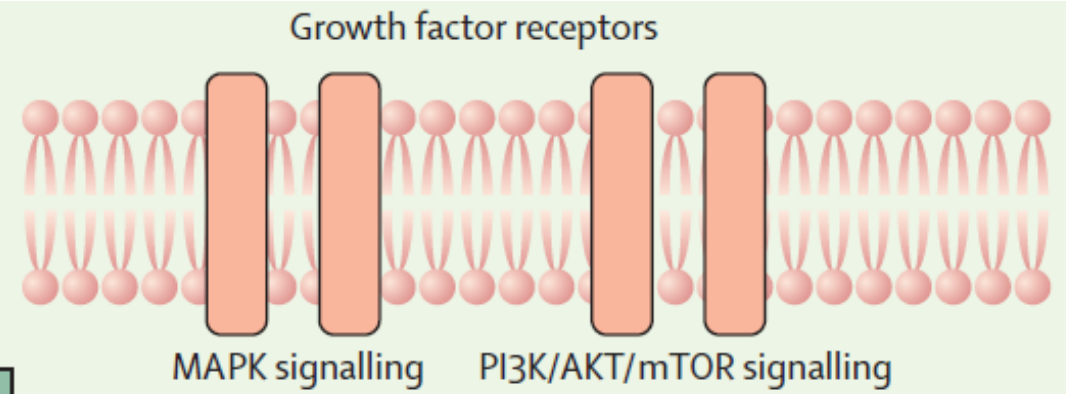
Quelles nouveautés?

Les inhibiteurs de CDK 4/6

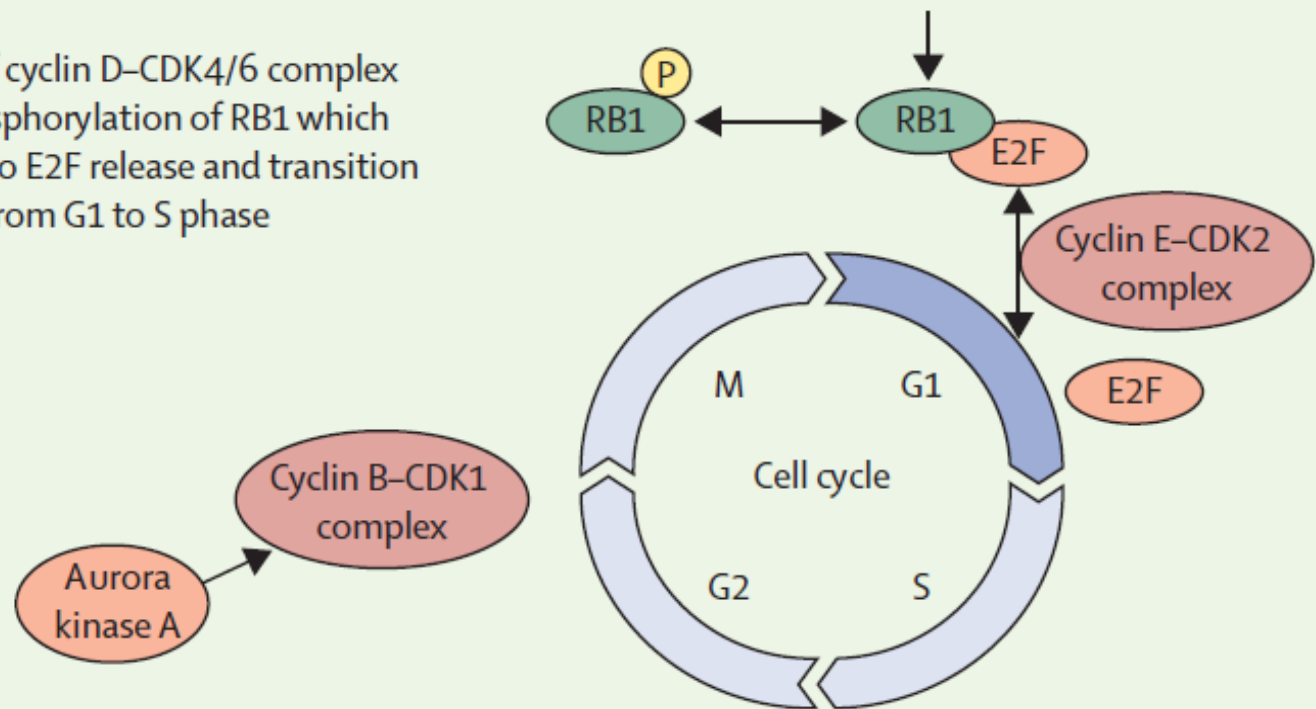
La transition G1-S est sous le contrôle de la protéine du rétinoblastome RB1 suppressive de tumeur et va en se liant au facteur de transcription E2F inhiber la transition G1-S, les CDK phosphorylent RB1 ce qui va le désactiver et permettre la progression du cycle cellulaire

A

1. Upstream oncogenic signalling leads to activation of cyclin D-CDK4/6 complex



2. Activation of cyclin D-CDK4/6 complex leads to phosphorylation of RB1 which contributes to E2F release and transition of cell cycle from G1 to S phase



SITUATION MÉTASTATIQUE	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONALEESA-7	MONARCH-3
Nombre de patientes	666	668	672	493
Statut ménopausique	Patientes ménopausées	Patientes ménopausées	Patientes non ménopausées	Patientes ménopausées
Ligne de traitement	1 ^{ère}	1 ^{ère}	1 ^{ère}	1 ^{ère}
Inhibiteur des CDK4/6	Palbociclib	Ribociclib	Ribociclib	Abémaciclib
Hormonothérapie	Létrozole	Létrozole	Tamoxifène ou Létrozole / anastrozole + goséréline	Létrozole / Anastrozole
Survie sans progression	27,6 vs 14,5 mois HR= 0,563 (22,4–30,3) p< 0,001	25,3 vs 16 mois HR= 0,568 (0,457- 0,704), p=9,63 x10⁻⁸	23,8 vs 13 mois HR= 0,55 (0,44–0,69), p<0,0001	28,8 vs 14,76 mois HR= 0,540 (0,418–0,698) p = 0,000002
Survie globale	53,9 vs 51,2 mois HR= 0,96 (0,78 –1,18) p=0,34	63,9 vs 51,4 mois HR= 0,76 (0,63 – 0,93) p=0,008	SG à 42 mois : 70,2% vs 46% HR= 0,71 (0,54 – 0,95) p=0,00973	66,6 vs 57,3 mois HR= 0,804 (0,637–1,015) p=0,0664

Recommandations ASCO 2024

- On peut proposer un traitement par **Abemaciclib** pendant 2 ans associé à une hormonothérapie ≥ 5 ans chez les patientes avec un cancer du sein opéré RH+ HER2 neg. avec $\geq 4N+$ OU 1 à 3 N+ et soit un grade 3, une taille ≥ 5 cm ou un Ki67 $\geq 20\%$
- On peut proposer un traitement par **Ribociclib** pendant 3 ans associée à une hormonothérapie ≥ 3 ans chez les patientes avec un cancer du sein opéré RH+ HER2 neg. et un stade II ou III. Il n'est pas certain que pour les patientes N- le risque associé au ribociclib ne soit pas supérieur au bénéfice
- Il faut noter que le suivi sous abemaciclib est plus long que sous ribociclib

Et en France

- Compte-tenu de :
- De la démonstration d'une supériorité de l'**abémaciclib** en association à une hormonothérapie standard par rapport à l'hormonothérapie standard seule sur la survie sans maladie invasive (IDFS) lors de l'analyse principale et de la suggestion du maintien de l'effet après un suivi médian de 42 mois avec une différence modeste de 5,6 points, avec un effet principalement sur les rechutes à distance ; mais de l'impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale en l'état actuel des connaissances
- De l'absence de démonstration d'un gain en survie globale à ce jour (données immatures sur ce critère) ;
- Du profil de tolérance, marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections, particulièrement en début de traitement ;
- La Commission considère que VERZENIOS (abémaciclib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'hormonothérapie standard seule.
- Avis favorable au remboursement « en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute ».

Au total

- La ménopause est un critère, mais l'âge physiologique est essentiel pour adapter nos traitements
- La « tranche d'âge » 50-75 ans est cependant différente de la tranche d'âge > 75 ans
- Tendance à la désescalade au niveau des traitements avec une meilleure sélection des indications
- Attention cependant à ne pas sous-traiter

XXVII^{es} JOURNÉES DE Sénologie Interactive 2024

PROGRAMME



Les Événements et Avancées
de l'Année en Sénologie

Sous le haut patronage
du Ministère de la Santé et de la Prévention

FORUM SEIN 2024

Journées du Sénopôle
Saint-Louis - Territoire Nord

PRÉSIDENT DU CONGRÈS
PROFESSEUR LUIS TEIXEIRA
CHEF DE SERVICE DE SÉNOLOGIE

Jeudi 17 & Vendredi 18 Octobre 2024

UIC-P, 16 RUE JEAN REY, 75015 PARIS

Actualités interactives en Sénologie

Prise en charge actuelle et suivi du cancer du sein

SECRETARIAT SCIENTIFIQUE : DOCTEUR MARC ESPIÉ
(SÉNOPÔLE SAINT-LOUIS) - HÔPITAL SAINT-LOUIS
1 AVENUE CLAUDE VELLEFAUX 75010 PARIS - TÉL 01 42 49 92 93

Journées fondées par le Pr André GORINS[†] et le Dr Marc ESPIÉ



Des Journées du Centre de Formation des Editions ESKA
Inscription CFE adressée aux Editions ESKA-CONGRES - Serge KEBABTCHIEFF - Muriel DUBOSQUET - Bilal JET
12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris - Tél : 01 42 86 55 79 - Fax : 01 42 60 45 35
E-mail : congres@eska.fr - Site : www.congres.eska.fr
AGRÉÉ PAR LE CONSEIL RÉGIONAL DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE - CFE : N° 11753436775

Merci pour votre attention
