

# Les nouveautés en sénologie



# Étude de prévention NCIC CTG MAP.3 de phase III, en double aveugle exémostane versus placebo chez les femmes à risque ménopausées (1)

## Critères d'inclusion

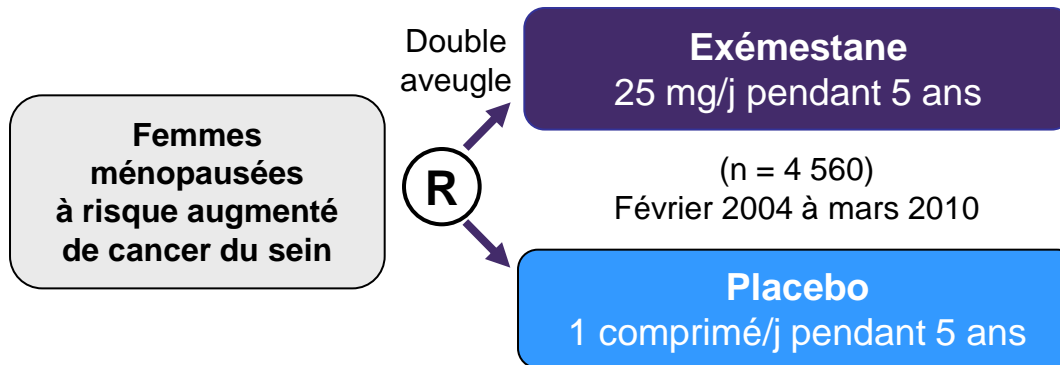
- Femmes ménopausées  $\geq 35$  ans
- Au moins 1 facteur de risque:
  - âge  $> 60$  ans
  - score de Gail  $> 1,66$  %
  - antécédents d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique et de cancer lobulaire in situ
  - cancer canalaire in situ avec mastectomie

# Étude de prévention NCIC CTG MAP.3 de phase III, en double aveugle exemestane versus placebo chez les femmes à risque ménopausées (2)

## Critères d'exclusion

- Mutations BRCA1 et BRCA2
- Antécédents de cancer du sein canalaire in situ
- Antécédents de cancer du sein ou autre cancer

# Étude de prévention NCIC CTG MAP.3 de phase III, en double aveugle exémestane versus placebo chez les femmes à risque ménopausées (3)

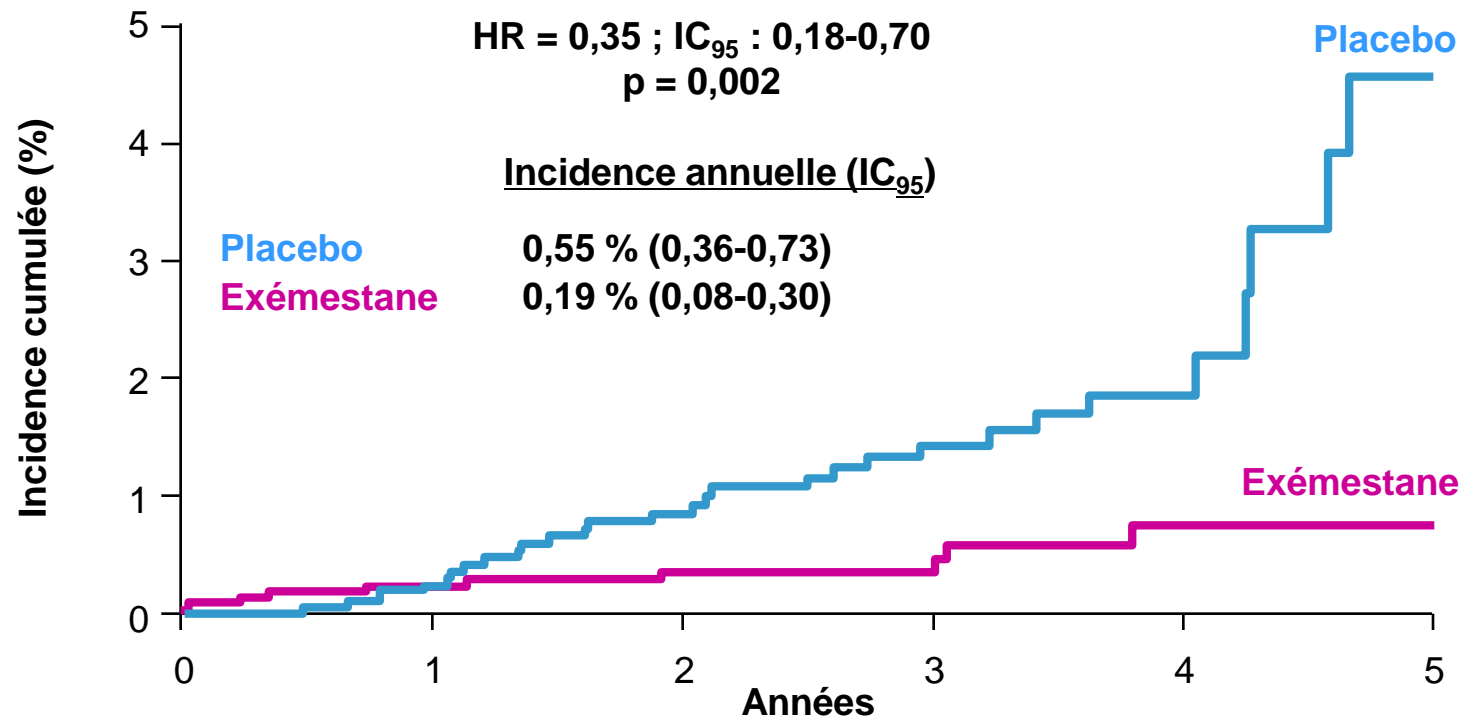


4560 patientes

- Critère principal
  - Incidence des cancers du sein invasifs

# Étude de prévention NCIC CTG MAP.3 (4)

## Incidence cumulée de cancer du sein invasif



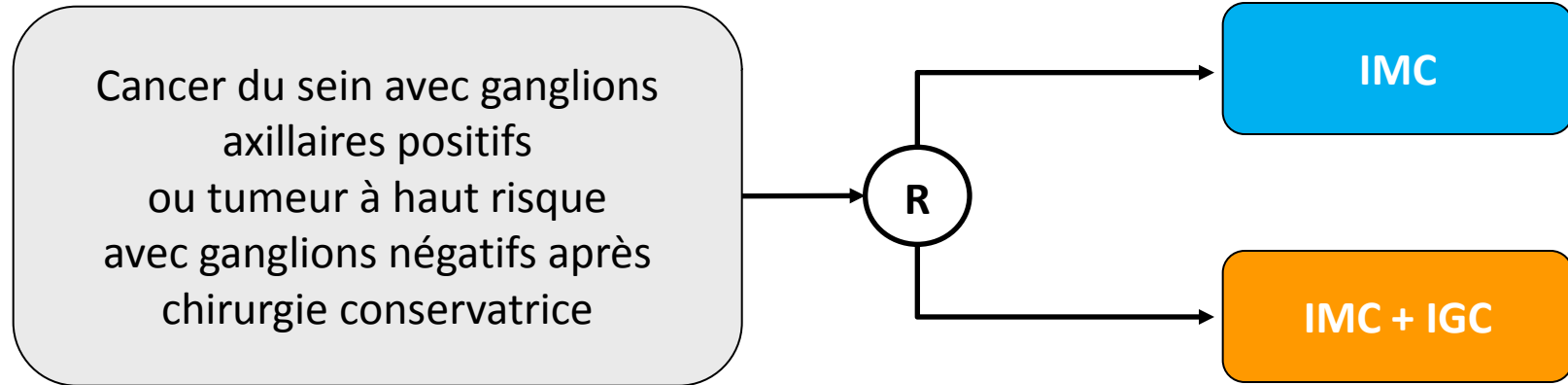
### Patientes à risque (n)

Placebo	2 275	1 905	1 468	986	477	82
Exémestane	2 285	1 902	1 468	980	464	77

**Année 2011 = Année de la  
Radiothérapie**

# Étude NCIC-CTG MA.20 randomisée de l'irradiation mammaire avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires (1)

## Schéma de l'étude



- Inclusion de 2000 à 2007
- Stratification
  - Nombre de ganglions retirés ( $< 10$ ,  $\geq 10$ )
  - Ganglions axillaires positifs (0, 1-3,  $> 3$ )
  - Chimiothérapie (anthracycline, autre, aucune)
  - Traitement hormonal (oui, non)

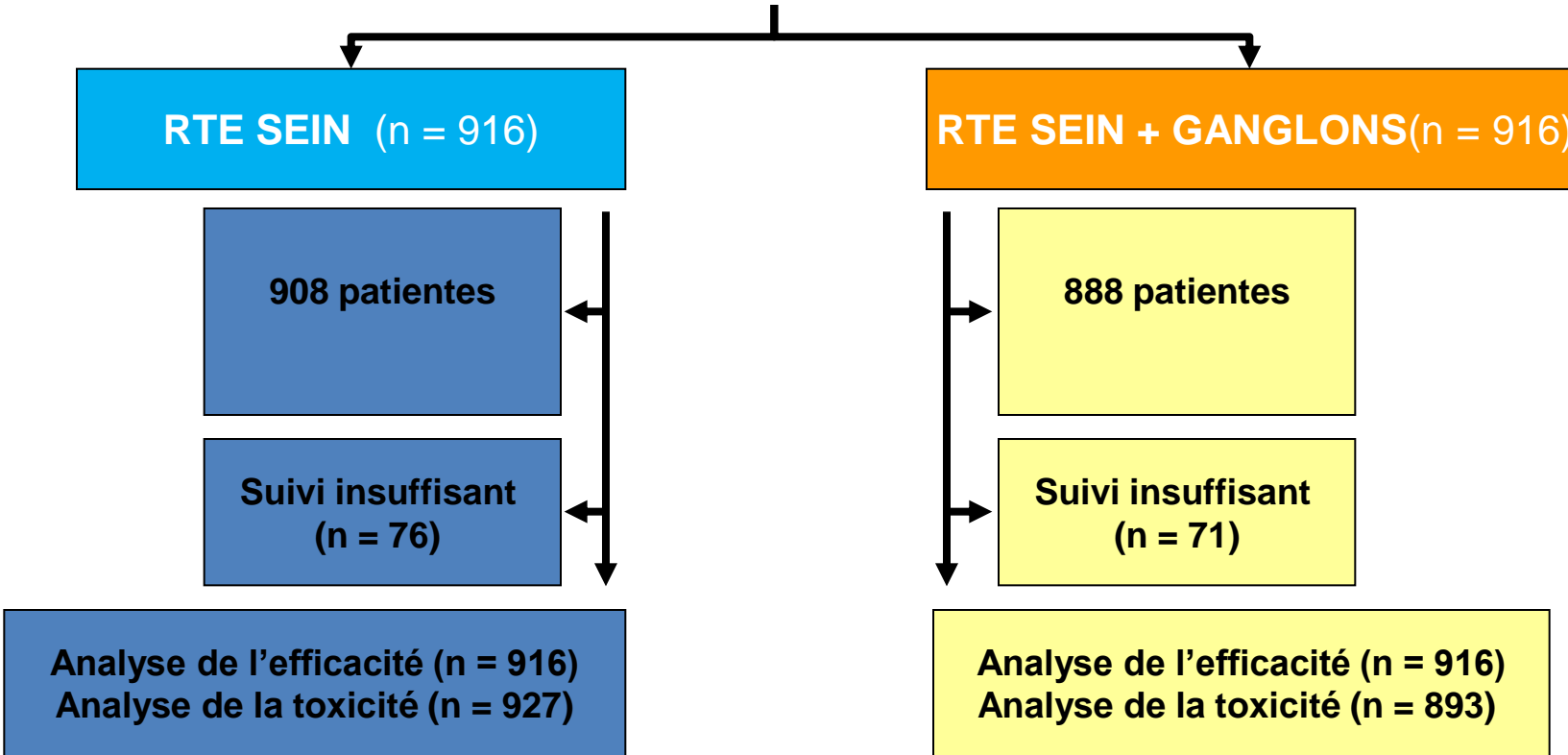
*IGC : irradiation ganglionnaire complète ;  
IMC : irradiation mammaire complète.*



# Étude NCIC-CTG MA.20 randomisée de l'irradiation mammaire avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires (2)

## Population de l'étude MA.20

1 832 patientes randomisées



IGC : irradiation ganglionnaire complète ; IMC : irradiation mammaire complète.

D'après Whelan TJ et al., abstr. LBA1003 actualisé



# Radiothérapie dans le cancer du sein

Étude NCIC-CTG MA.20 randomisée de l'irradiation mammaire avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires (4)

## Résultats

Résultats à 5 ans	IMC (n = 916)	IMC + IGC (n = 916)	HR (IC <sub>95</sub> )	p
<b>SSR (locale, controlatérale, décès)</b>	<b>84,0 %</b>	<b>89,7 %</b>	<b>0,67 (0,52-0,87)</b>	<b>0,003</b>
Événements	<b>144</b>	<b>102</b>		
<b>SSR locorégionale isolée</b>	<b>94,5 %</b>	<b>96,8 %</b>	<b>0,58 (0,37-0,92)</b>	<b>0,02</b>
Événements	<b>48</b>	<b>29</b>		
Rechute locale seulement	<b>25</b>	<b>25</b>		
Rechute régionale seulement*	<b>21</b>	<b>4</b>		
Locale + régionale	<b>2</b>	<b>0</b>		
<b>SSR à distance</b>	<b>87,0 %</b>	<b>92,4 %</b>	<b>0,64 (0,47-0,85)</b>	<b>0,002</b>
Événements	<b>116</b>	<b>77</b>		
Initial ou concomitant	<b>87</b>	<b>67</b>		
Après récurrence locorégionale	<b>29</b>	<b>10</b>		
<b>SG</b>	<b>90,7 %</b>	<b>92,3 %</b>	<b>0,76 (0,56-1,03)</b>	<b>0,07</b>
Événements	<b>96</b>	<b>74</b>		

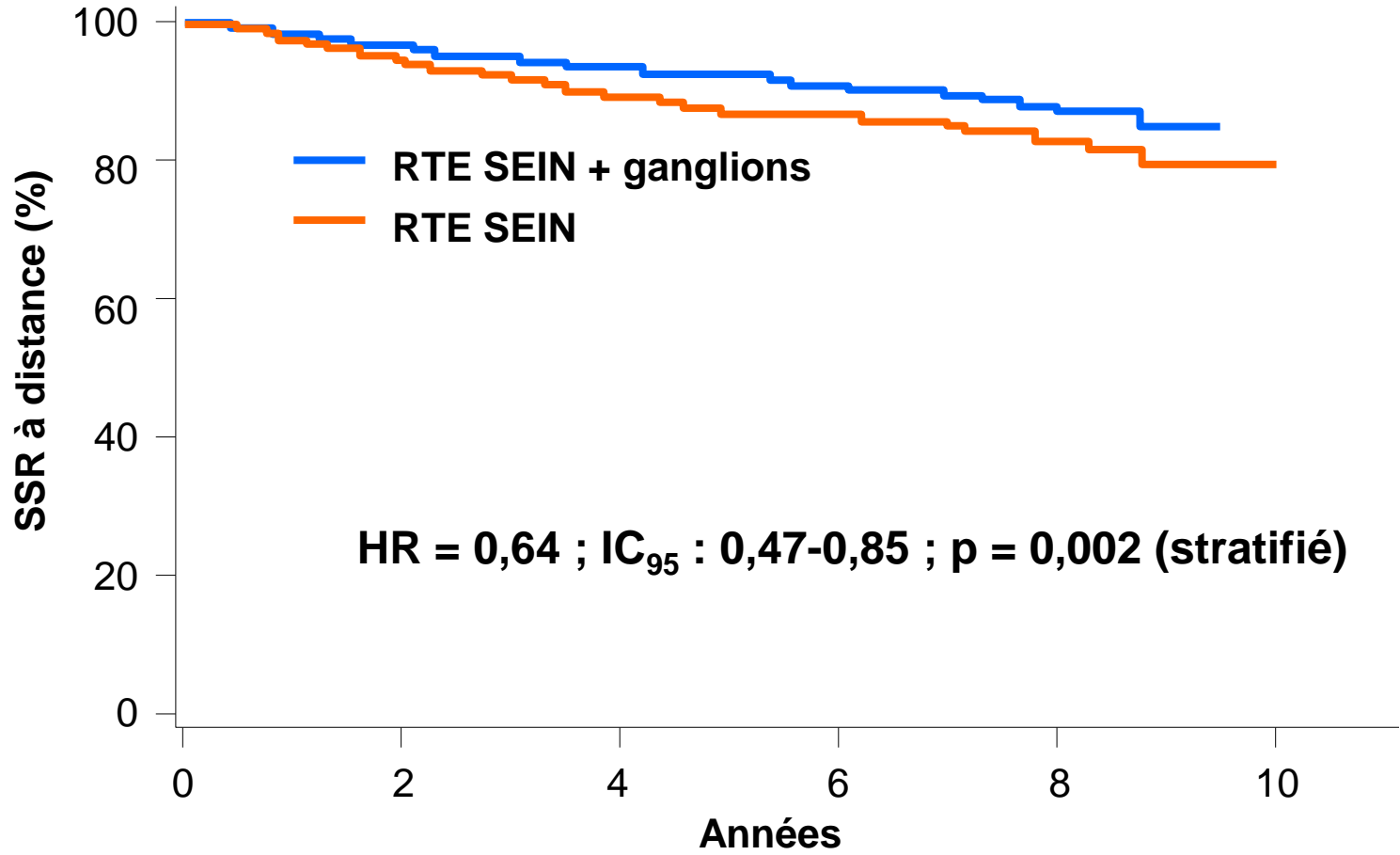
IGC : irradiation ganglionnaire complète ; IMC : irradiation mammaire complète.

Suivi médian de 62 mois.

\* 67 % de rechutes régionales au niveau ganglionnaire.

# Étude NCIC-CTG MA.20 randomisée de l'irradiation mammaire avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires

## Survie sans récurrence à distance



D'après Whelan TJ et al., abstr. LBA1003 actualisé

# Problèmes

- Irradiation de la chaîne mammaire interne ?  
(augmentation de la toxicité)



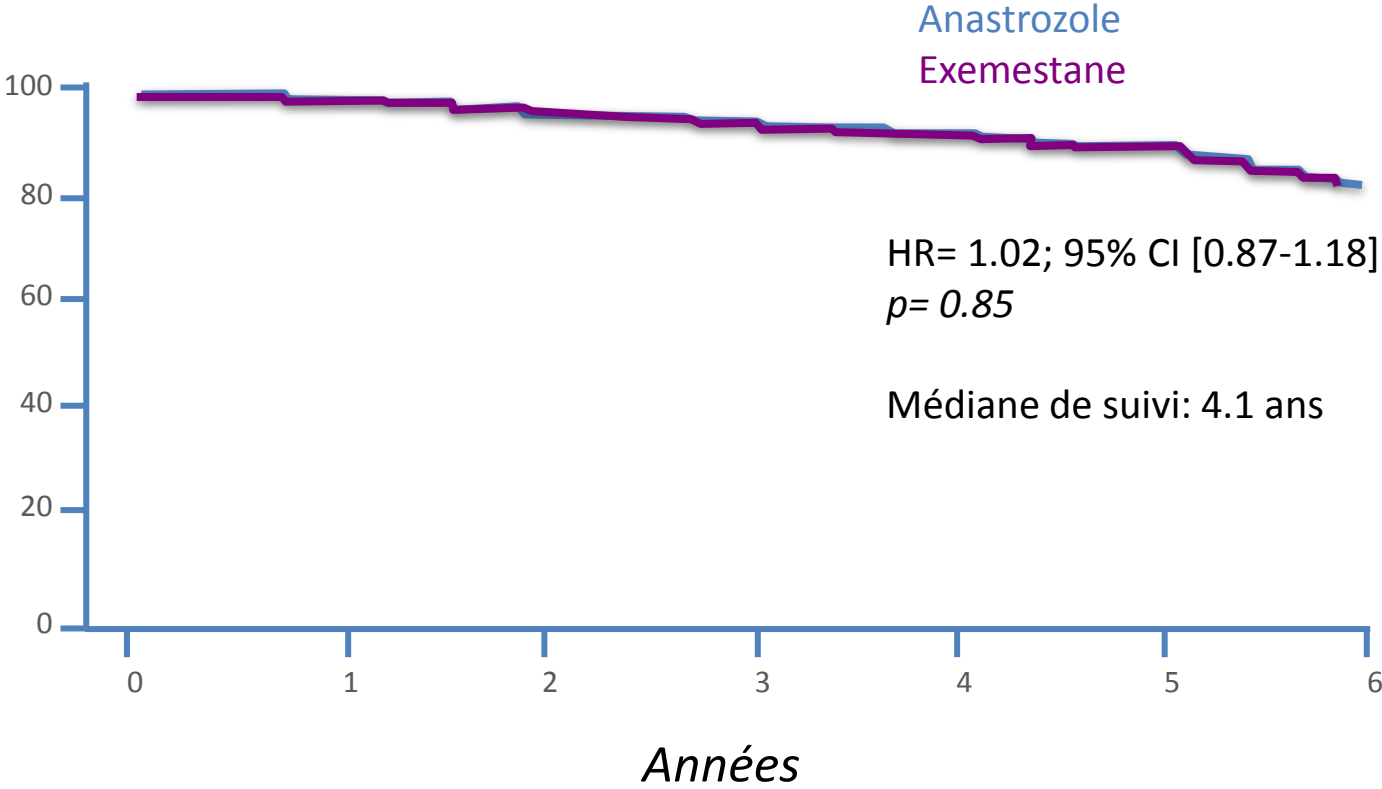
# Exemestane versus Anastrozole: MA 27

## 7576 patientes ménopausées RH+

- T1 (72%), N0 (71%)
- chimiothérapie: 60% des patientes
- SSE: HR = 1,02 (0,81-1,18)
- SG: HR = 0,93 (0,77-1,13)
- Résultats identiques  $\forall$  les sous-groupes
- Mêmes % d'arrêt de traitement dans les deux bras
- Plus d'ostéoporose et d'hypercholestérolémie sous anastrozole.



# MA.27 – Survie sans évènement

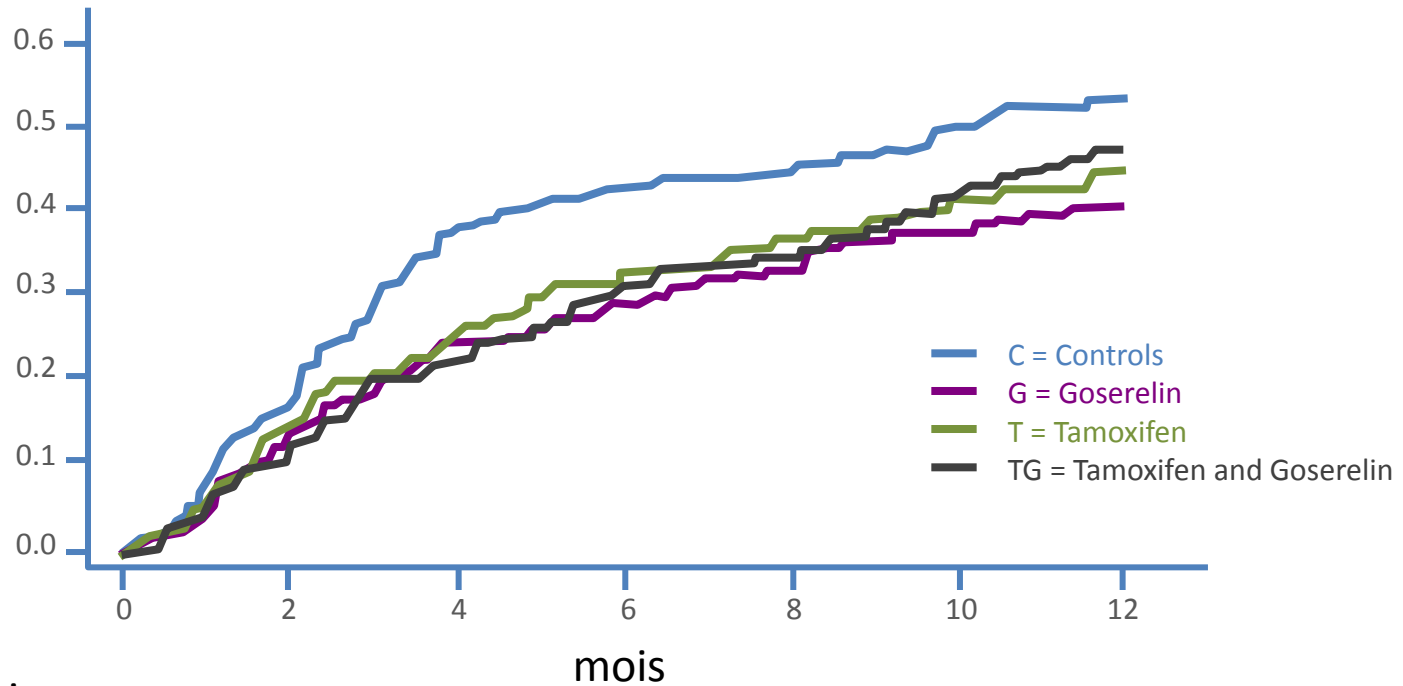


SSR 4 ans = 91%

# Tam vs Gosereline vs Tam + Gosereline

- 927 patientes, médiane de suivi = 12,3 ans
- Réduction du risque de survenue d'événements:
  - Goséréline: 32%  $p= 0,005$
  - Tamoxifène: 27%  $p= 0,018$
  - Tamoxifène + Goséréline: 24%  $p = 0,021$
- Pas de bénéfice à l'association Tamoxifène + analogues LHRH par rapport au tamoxifène seul
- Tendence si RE > 60 fmoI

# Survie sans événement en fonction du traitement



	À risque						
	0	2	4	6	8	10	12
C	234	191	141	129	122	102	53
G	231	199	172	159	147	125	70
T	231	194	166	152	140	113	64
TG	229	200	176	155	147	117	67





# Toxicités IA vs Tam méta-analyse

Toxicités	Odd Ratio	% d'évènements supplémentaires
<b>Plus fréquent avec IA</b>		
Evènements cardiovasc.	1,26	+ 1,8 % S
Fractures	1,47	+ 2,2% S
<b>Plus fréquent avec le TAM</b>		
Thromboses veineuses	0,55	+ 1,5% S
Cancer de l'endomètre	0,34	+ 0,4% S
<b>Similaire</b>		
AVC	1,01	
Second cancer	0,98	
Décès sans rechute	1,04	

# Essai BCIRG 001: TAC versus FAC

## 1491 patientes N+

suivi = 10 ans

SSR10 ans : 62% versus 55%, HR = 0,80 (0,68-0,93)

SG10ans: 76% versus 69%, HR =0,74 (0,61-0,90)

- Toxicité cardiaque:

Insuffisance card. cong.: 3,5% versus 2,3%,

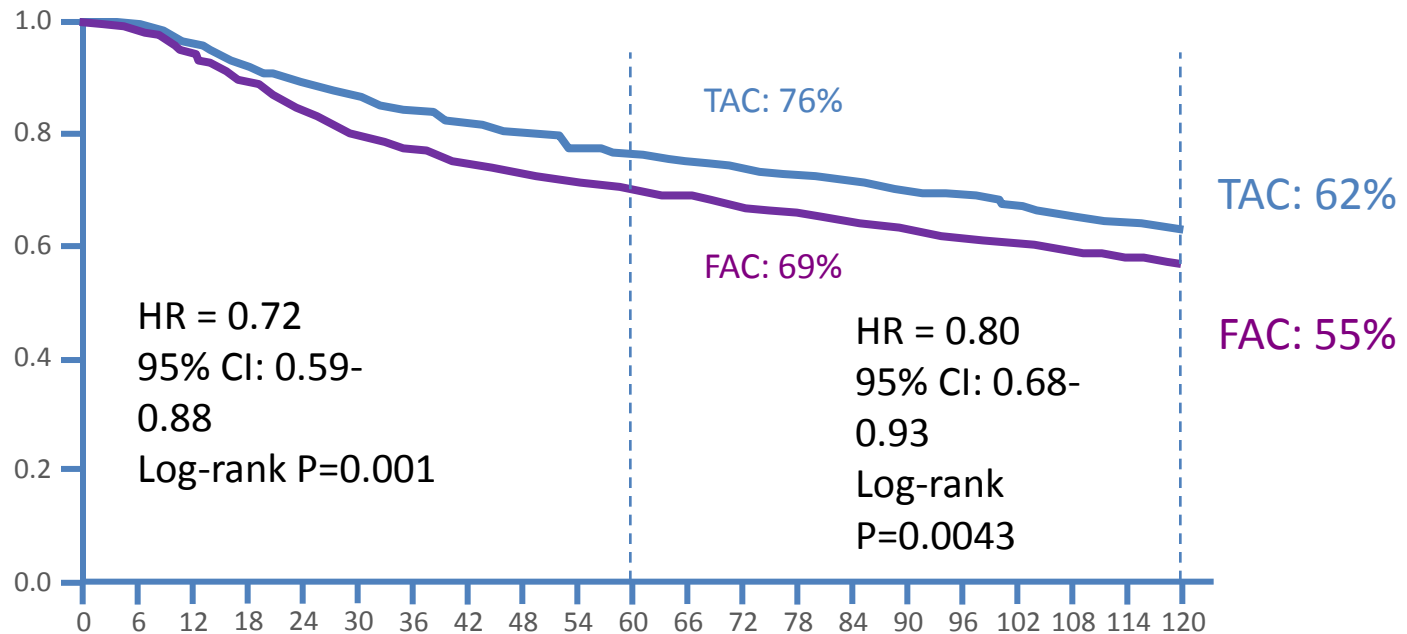
Chute FEVG > 20%: 17% vs 15%

- 6 LA ou dysmyélopoiëse versus 3

- 47% d'aménorrhée versus 30%



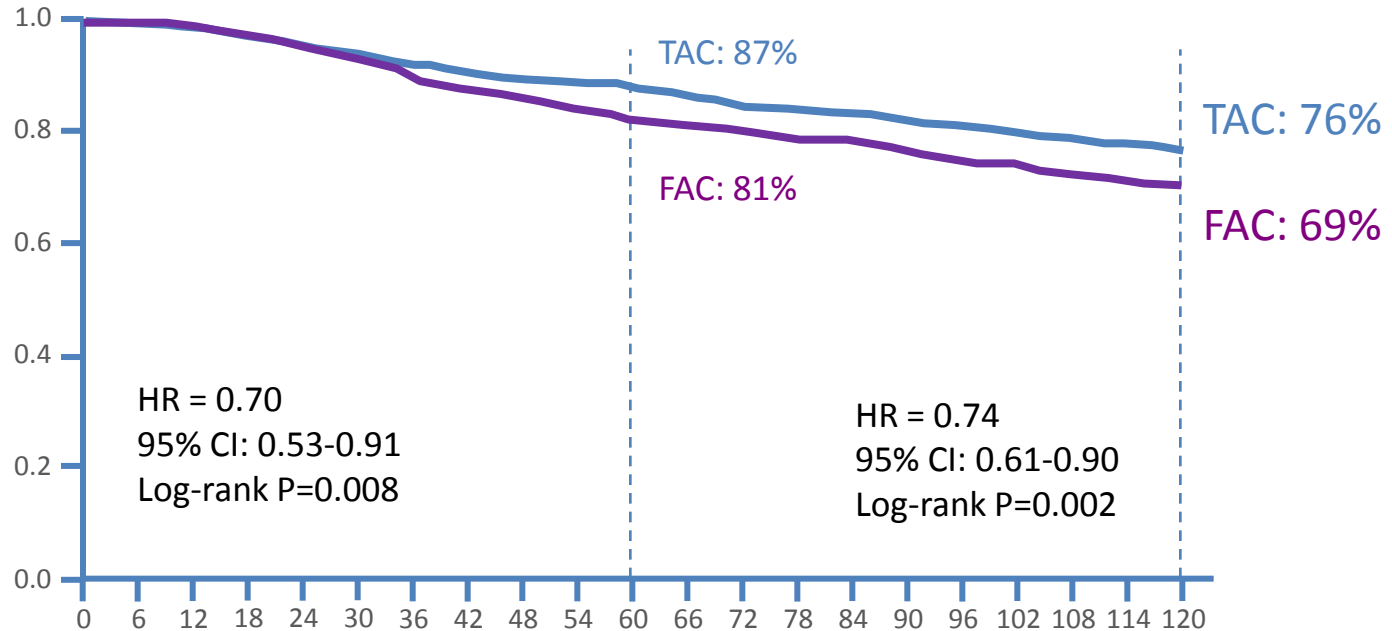
# BCIRG 001: Survie sans rechute à 10 ans



Et Tac....

Martin M *et al.* SABCS 2010. Abs S4,3

# BCIRG 001: Survie globale à 10 ans



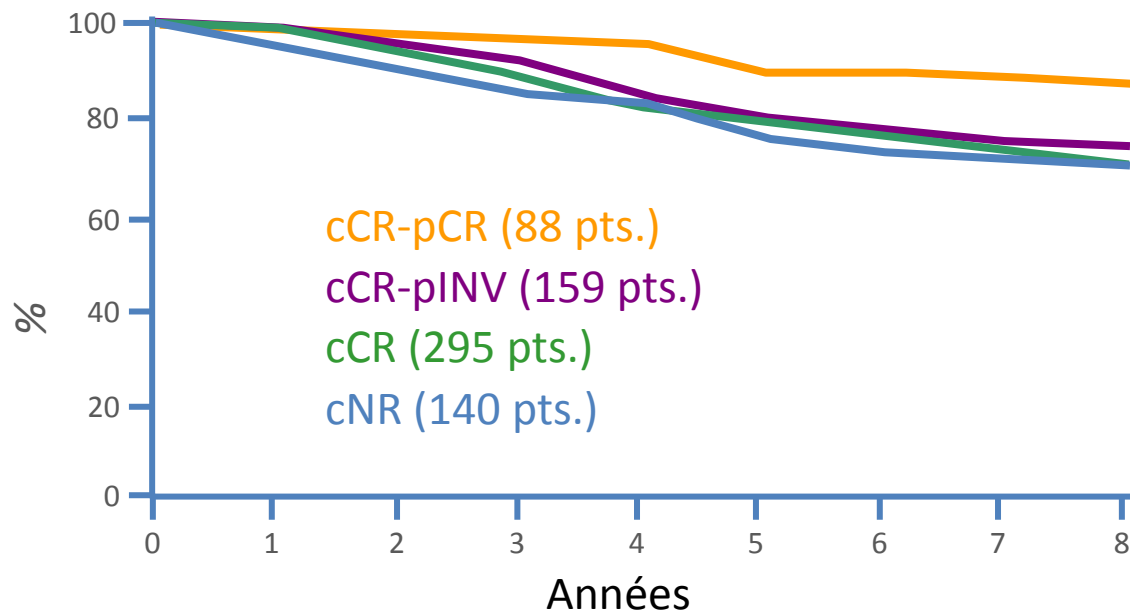
429 décès: 188 TAC; 241  
FAC

# Traitement néoadjuvant

# Le paradoxe du néoadjuvant

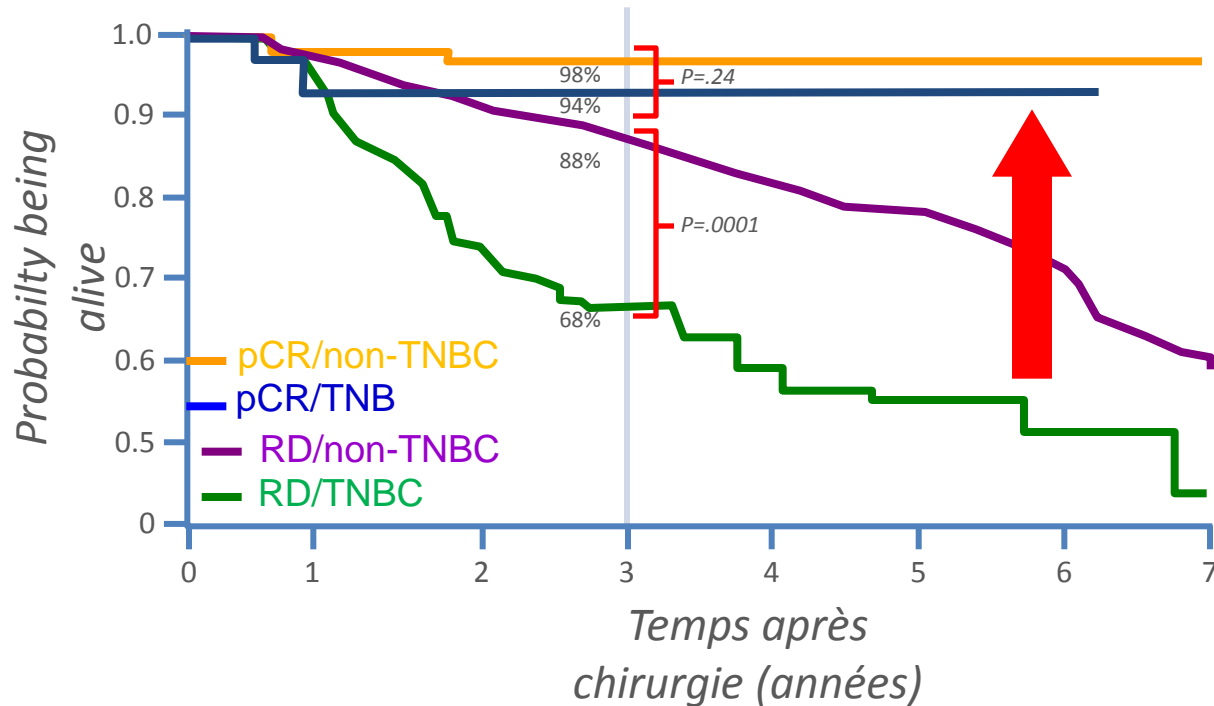
- Pas d'effet prouvé sur la survie par rapport à l'adjuvant
- Mais réel bénéfice de la réponse pathologique complète pCR

**B 18 survie en fonction de la réponse**



# Le paradoxe du néoadjuvant

Les tumeurs à haut risque ont plus de chance de répondre à la CT ; les patientes répondeuses ont un meilleur pronostic



**La valeur de la réponse complète  
histologique: différente selon types  
histologiques ++++**



# Méta-analyse des résultats des essais néo-adjuvants des groupes coopératifs allemands AGO-B et GBG

Impact pronostique de la réponse histologique complète sur la survie sans récurrence en fonction des sous-groupes histologiques

	HR	IC <sub>95</sub>	p
Luminal A	1,305	0,71-2,39	0,389
Luminal B HER2-	5,950	1,46-24,25	0,013
Luminal B HER2+ sans T	1,180	0,59-2,36	0,641
Luminal B HER2+ avec T	1,227	0,63-2,37	0,543
HER2+ (non luminal) sans T	3,953	1,89-8,28	< 0,001
HER2+ (non luminal) avec T	8,738	3,17-24,12	< 0,001
Triple-négative	6,020	3,92-9,25	< 0,001

*T : trastuzumab.*

➔ 6 377 patientes incluses dans 7 essais de chimiothérapie néo-adjuvante de 1998 à 2006

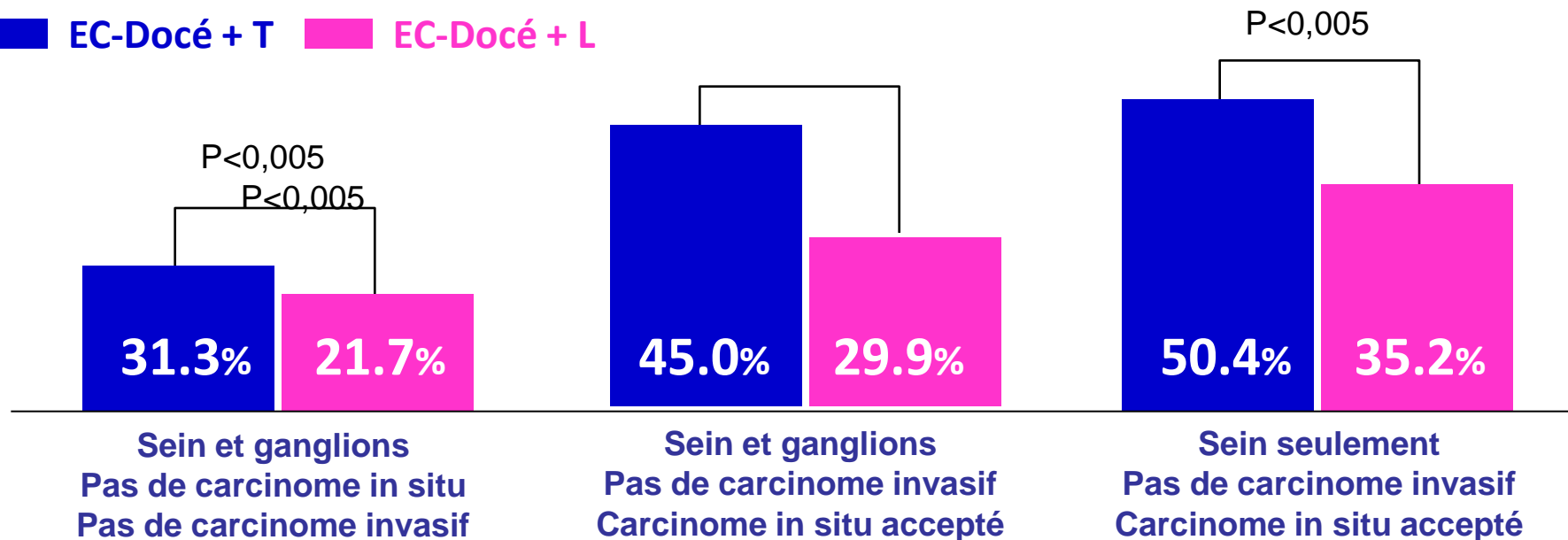
➔ Suivi médian : 42 mois

# Traitement néoadjuvant chez HER2+++

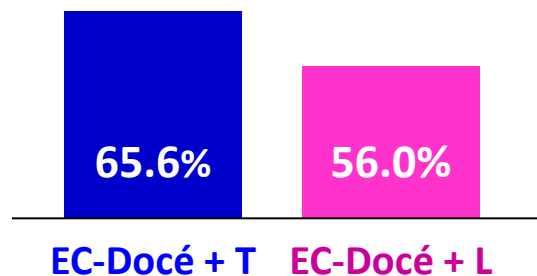
# Traitements néo-adjuvants : Essai Geparquinto

620 patientes HER2+ traitées par 4 EC-4T et randomisées entre trastuzumab ou lapatinib simultané

■ EC-Docé + T ■ EC-Docé + L



## Conservation mammaire

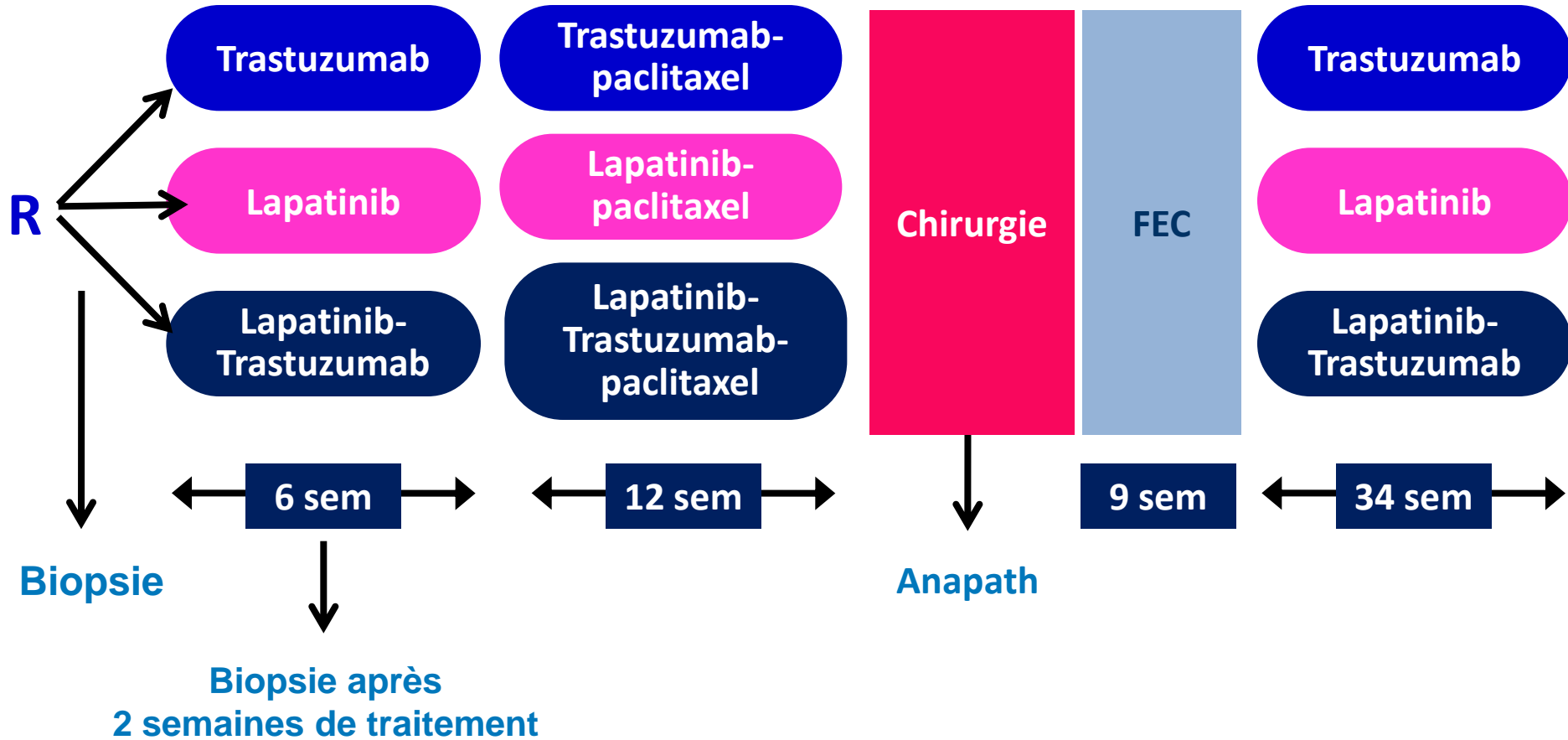


## Conclusion

- Meilleure RCH avec T qu'avec L
- Meilleure conservation mammaire avec T qu'avec L
- Moindre observance avec le lapatinib qu'avec le trastuzumab (diarrhée....)

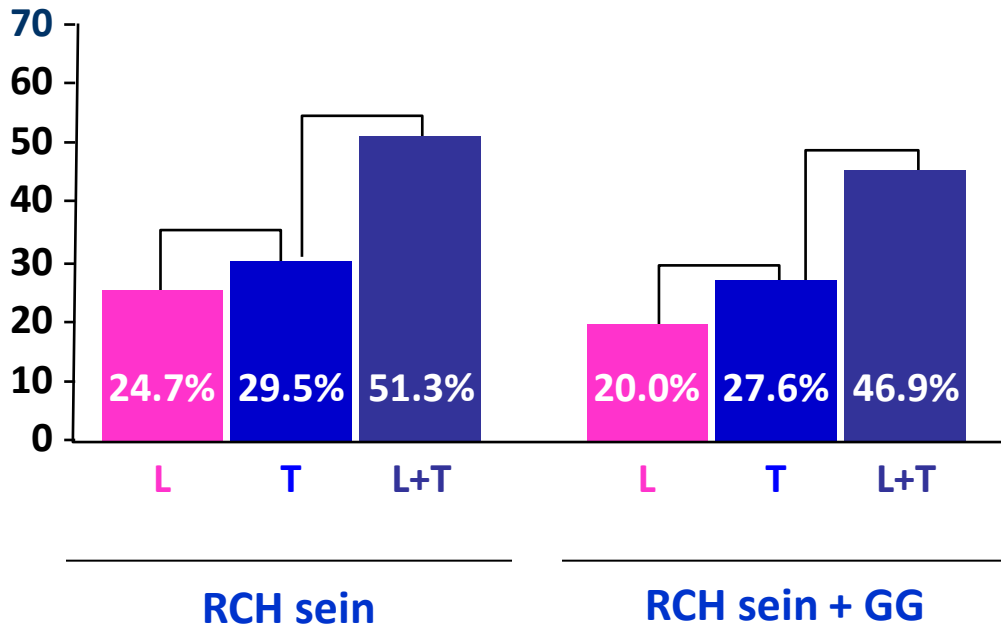
# NéoALTTO : Schéma de l'essai

450 patientes HER2+, >2cm



Lapatinib seul: 1500 mg, 1000 mg en association  
paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire

# NéoALTTO : Efficacité



	L	T	L + T
Conservation	42.9%	38.9%	41.4%

## Conclusion

- La combinaison L + T associée au paclitaxel
- Augmente la RCH
- Augmente la toxicité (+ de 30% de diarrhée)
- Pas de bénéfice en conservation
- Lapatinib ramené à 750 mg

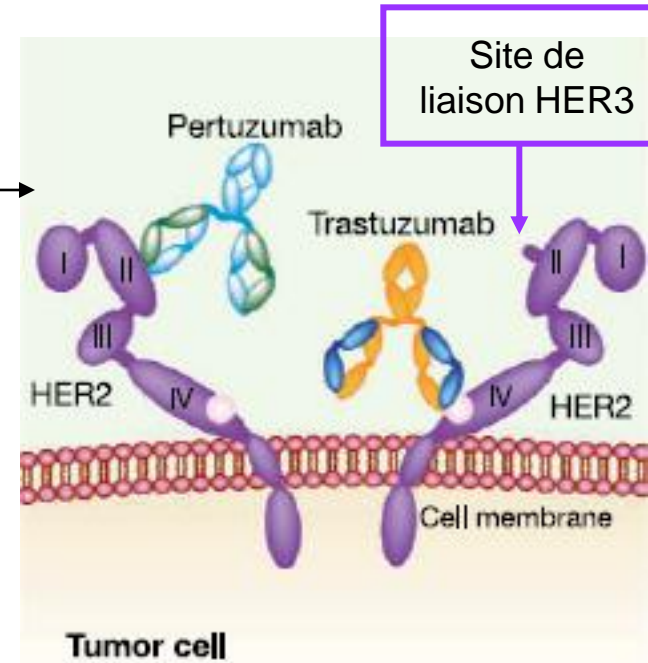
# Intérêt de l'association de Trastuzumab et lapatinib sans chimiothérapie

- 64 patientes HER2+++, RH-
- T+L pendant 12 semaines
- Réponse complète histologique:
  - 28 % ensemble de la population
  - 40 % chez RH6

Chang et al, ASCO 2011

# Inhibition des autres récepteurs aux facteurs de croissance

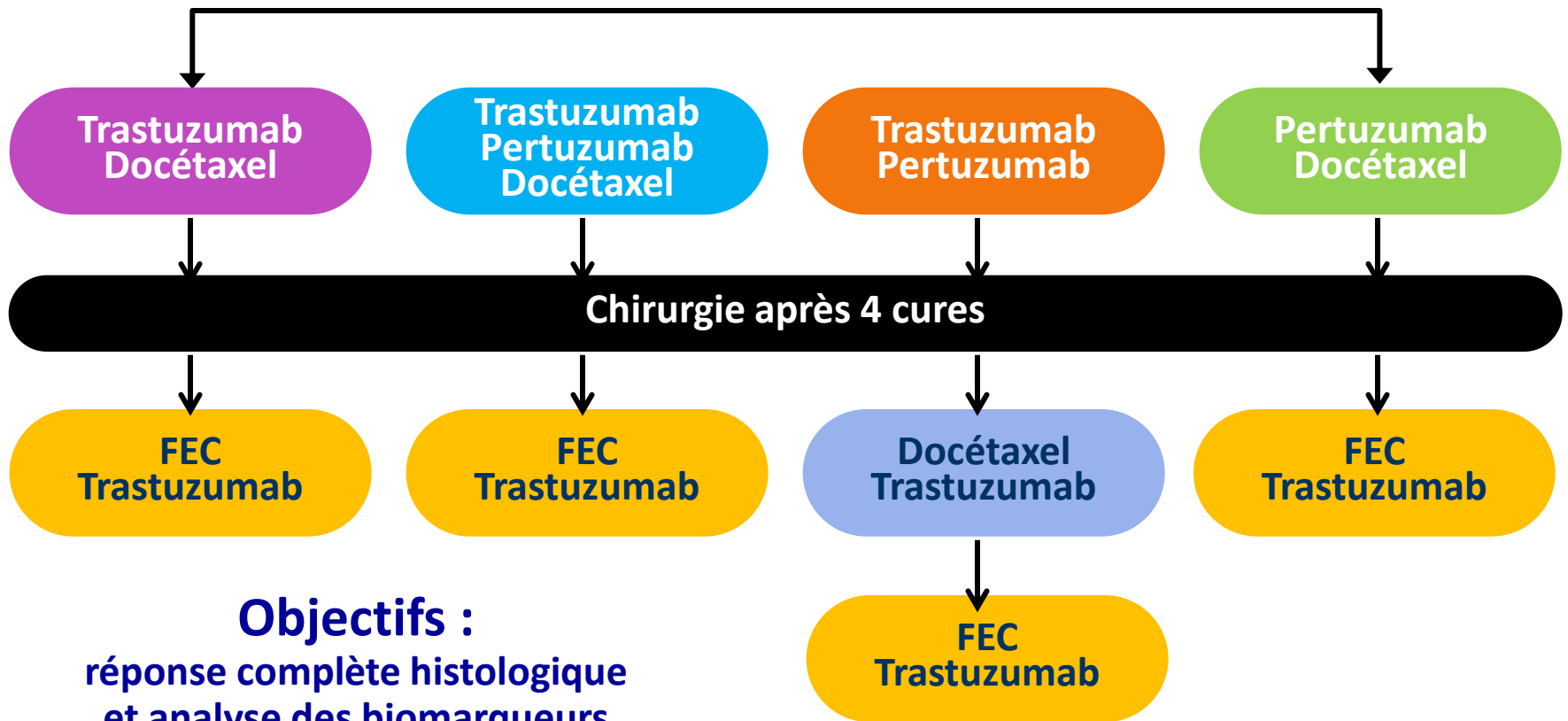
- **Pertuzumab**: AC monoclonal ciblant un epitote différent de celui du Trastuzumab HER2-HER3



# Essai Néosphère

HER2+

Formes opérables ou localement avancées ou inflammatoires (10%)  
(n = 400)



## Objectifs :

réponse complète histologique  
et analyse des biomarqueurs

Docetaxel 75 -> 100 mg/m<sup>2</sup>

Trastuzumab /3s (8/6 mg/ kg)

Pertuzumab /3s (840/420 mg)

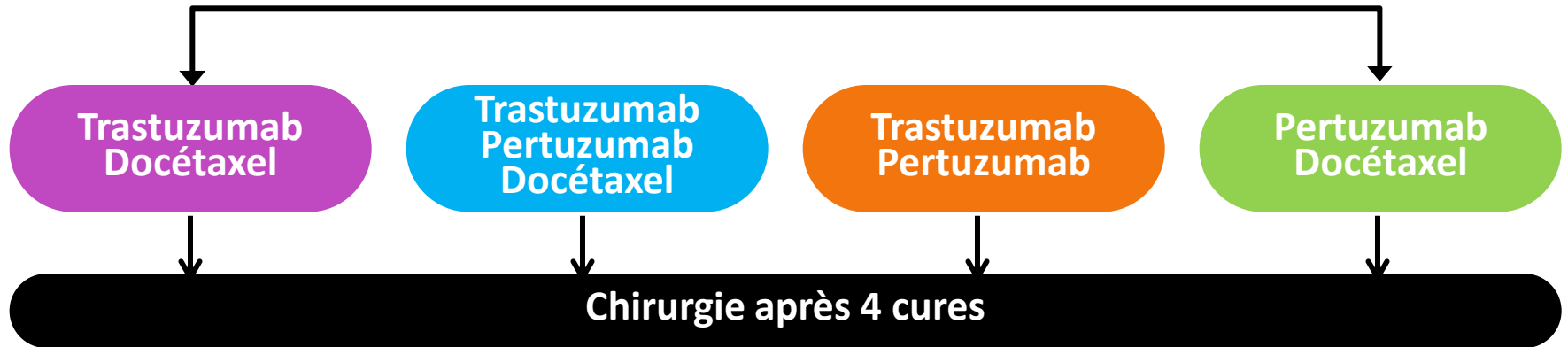
FEC



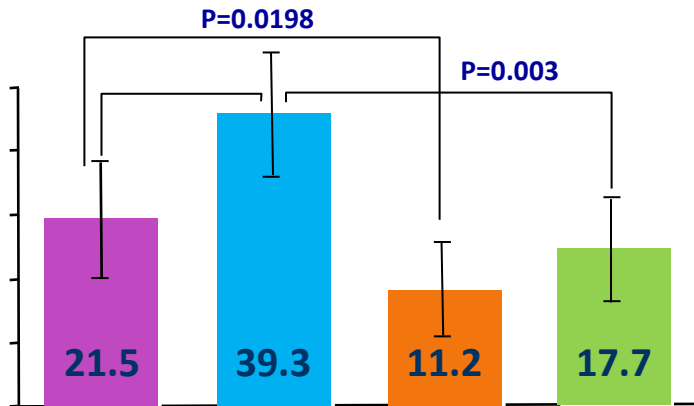
# NEOSPHERE : Réponse histologique

HER2+

Formes opérables ou localement avancées ou inflammatoires (10%) (n = 400)



## Taux de RCH Sein + GG



## Conclusion

- Excellent profil de toxicité
- Pas de baisse significative de la FEVG
- Amélioration de la RCH
- Pas de données sur la conservation

**Traitement néoadjuvant chez HER2-**

# Geparquinto HER2 négatif: efficacité

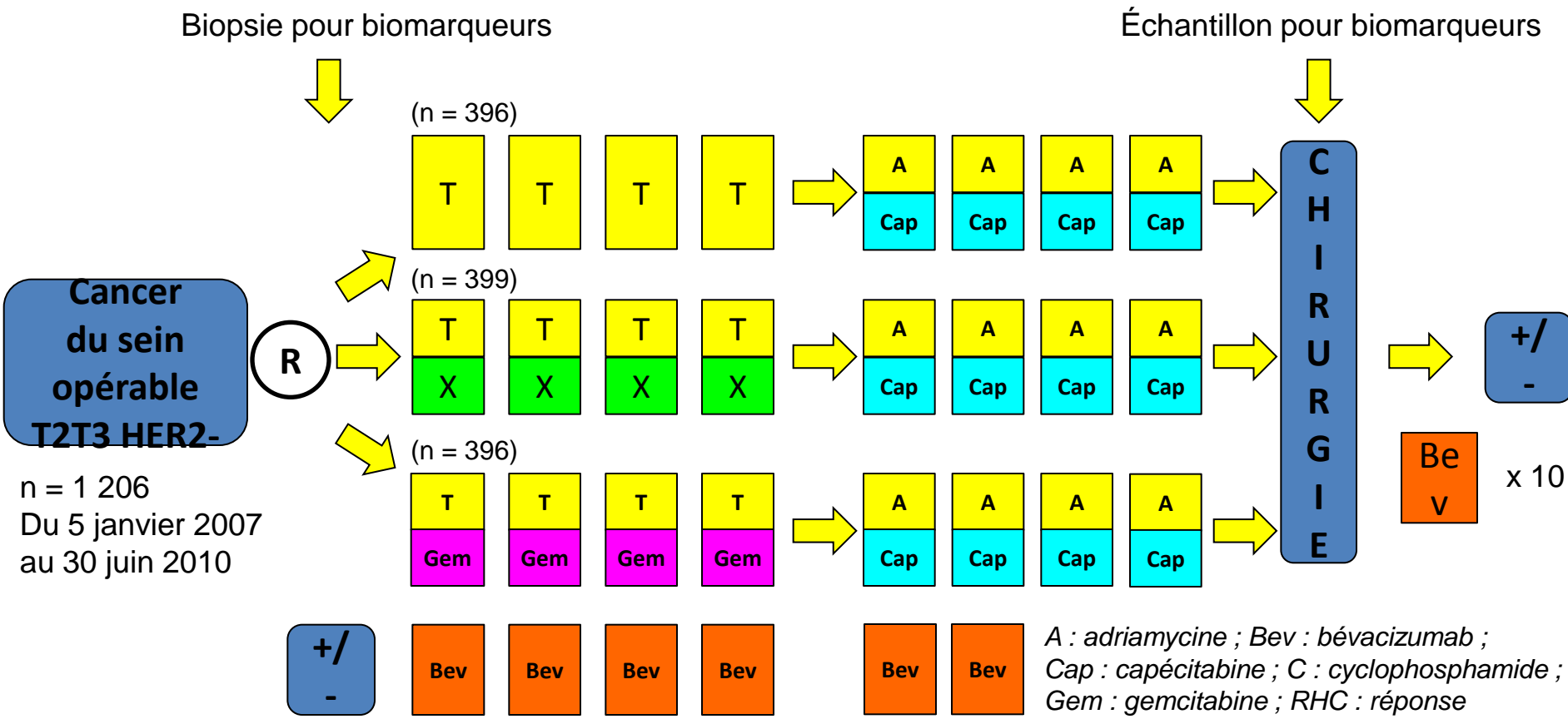
1948 patientes randomisées, taille tumorale médiane 40 mm

	EC-Doce	EC-Doce + Beva	
pCR sein + gg	15%	17,5%	ns
pCR + in situ sein + gg	18,5%	20,3%	ns
pCR + in situ sein	21,3%	23,9%	ns
Conservation	66%	65,8%	ns

Sous EC-D Arrêt du traitement : 36,1 % :24,2 % pour non réponse après 4 EC, 12% pour toxicité

Sous EC-D-Bévacizumab: 30,5 % d'arrêt dont 16,9 % pour non réponse après 4 EC + Béva et 14% pour toxicité

# Essai NSABP B-40 de chimiothérapie néo-adjuvante randomisant l'adjonction du bévacicumab (1)



Objectifs : RHC, RCC, SSR, profil d'expression génique

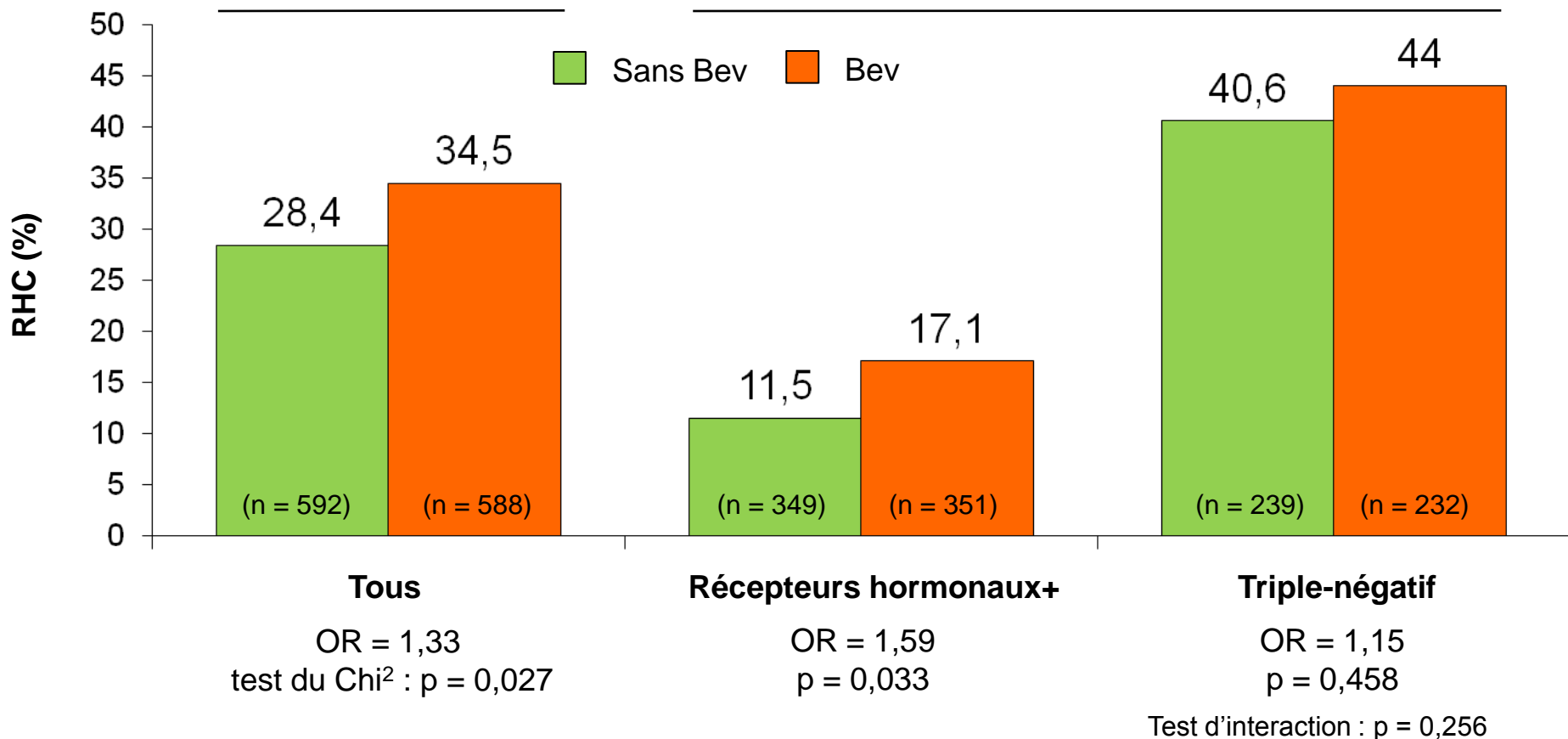
D'après Bear HD et al., abstr. LBA1005 actualisé

# Essai NSABP B-40 de chimiothérapie néo-adjuvante randomisant l'adjonction du bévacizumab (2)

RHC sur l'ensemble de la population

RHC selon les récepteurs hormonaux

(sein seul, critère de jugement principal) (Sein et ganglions, critère de jugement secondaire)



# Place des anthracyclines chez les patientes hER2 +++ en néoadjuvant

- Série rétrospective de 235 patientes traitées par:
  - Soit Paclitaxel+Trastuzumab (T) suivi de FEC + T
  - Soit Docetaxel + carboplatine +T (65 patientes)
- PCR: 60,6 % vs 43,3 % ( $p = 0,016$ )
- DFS à 3 ans: 93 % vs 71 % ( $p < 0,001$ )
- Survie globale: 96 % vs 88 % ( $p < 0,008$ )
- Etude rétrospective, bras sans anthra: ptes + âgées, plus de comorbidités, Traitement plus court

# Obésité et cancers RH+

- Essai adjuvant incluant 3484 patientes
- Obésité définie par  $IMC > 30\text{kg/m}^2$
- Les patientes obèses sont plus âgées et plus souvent ménopausées (58 vs 50%)
- Les survies globale et sans rechute sont significativement inférieures chez les patientes obèses ( $HR=1,47$  et  $1,27$ ) dans la population RH+HER2-.

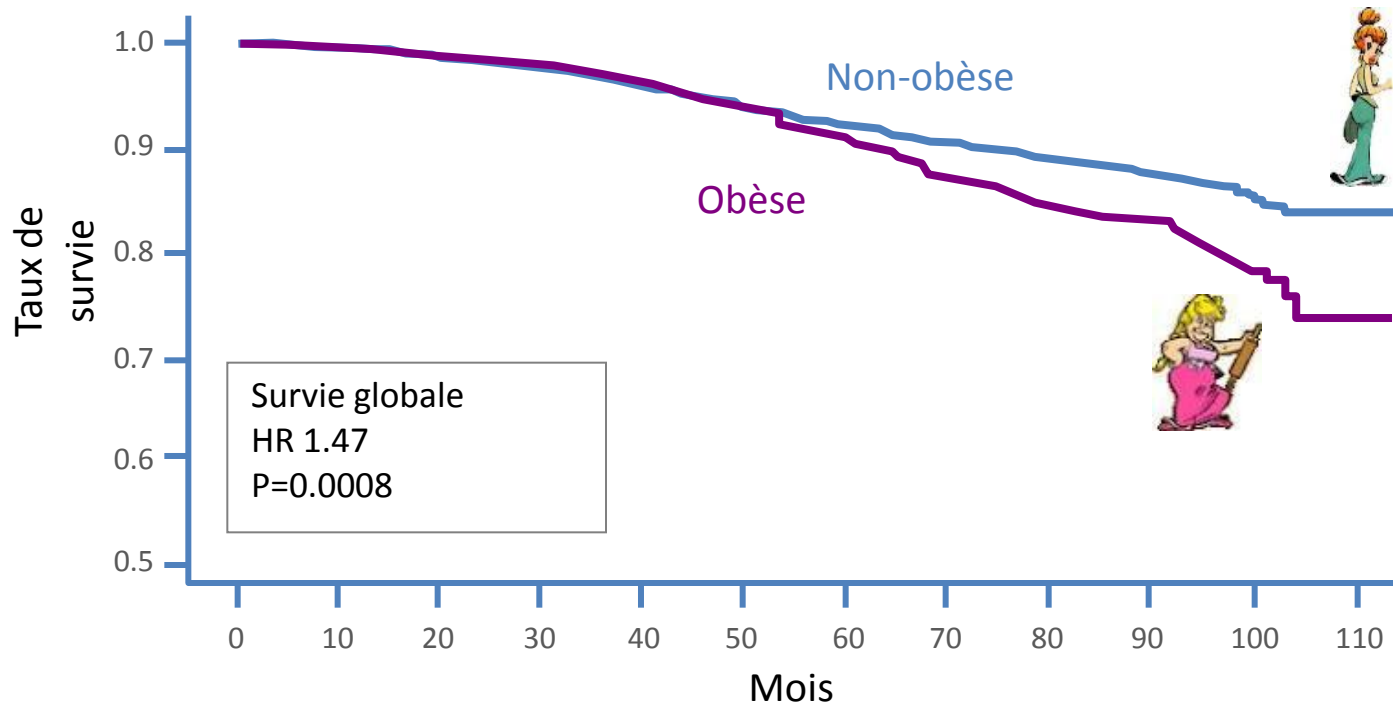


# Obésité et cancers RH+

- pas de différence significative pour les patientes HER2+ ou triple négatives.
- la survie en situation métastatique semble inférieure chez les patientes obèses RH+HER2-
- Quel que soit l'IMC, la dose intensité de la chimiothérapie est comparable (sauf pour le paclitaxel); les patientes obèses ne semblent donc pas traitées de façon sous-optimale.



# Relation entre obésité et survie globale chez les patientes RH+, HER2-négatif ou inconnu

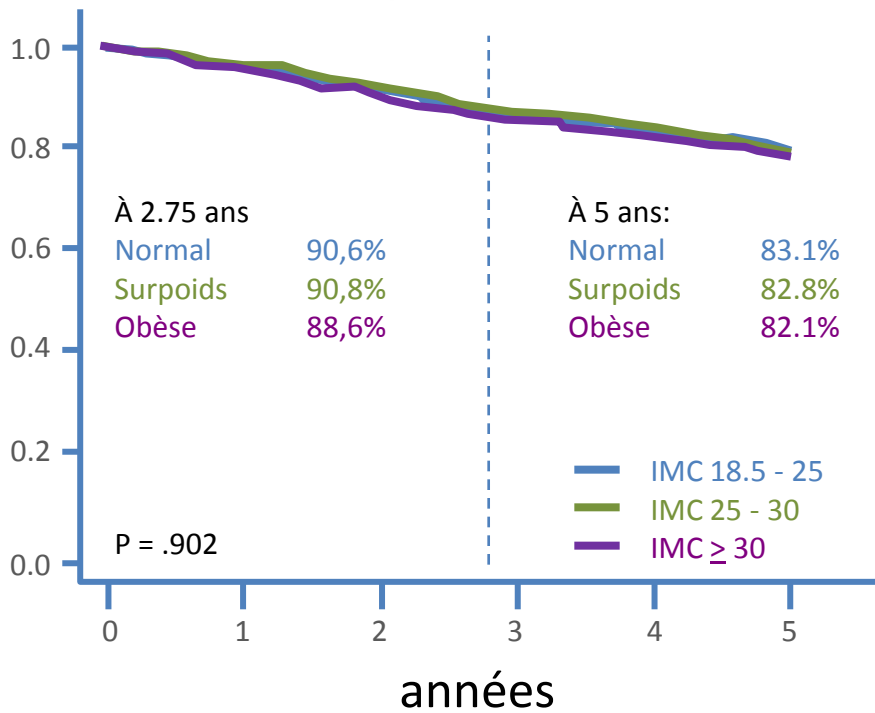


# Index de Masse Corporelle et pronostic des cancers du sein : Essai TEAM

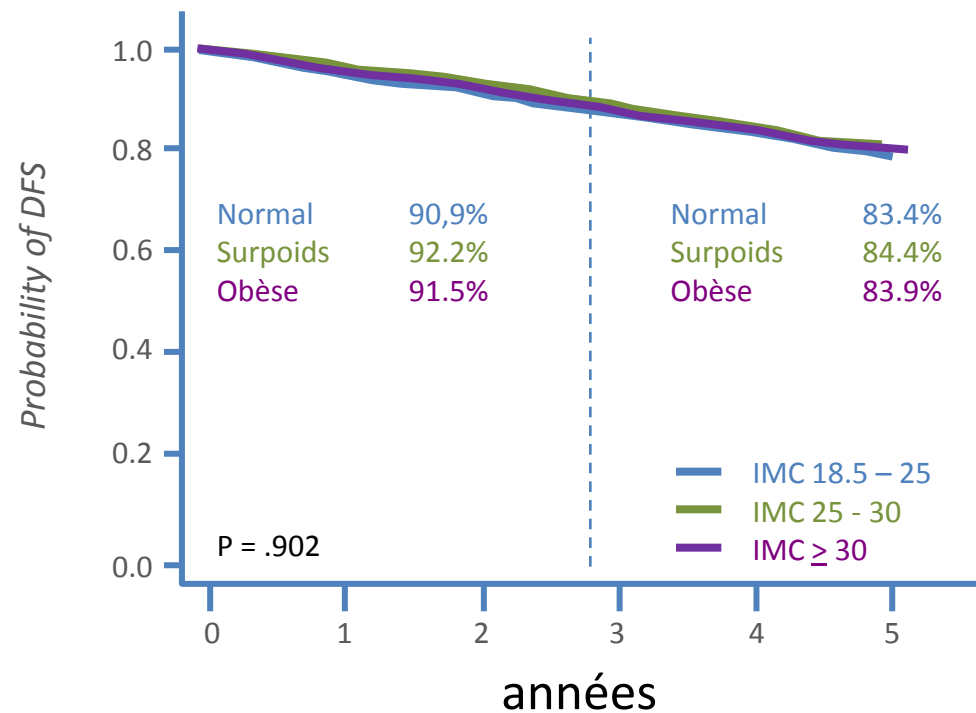
- 9779 patientes randomisées entre hormonothérapie séquentielle TAM-Exemestane et Exemestane (5 ans)
- Pas de différence de survie chez les femmes en surpoids ou obèses par rapport aux femmes avec IMC normal
- Pas de différence de survie en fonction du type d'hormonothérapie
  - Résultats contradictoires avec ceux de l'essai ATAC montrant une perte d'efficacité de l'anastrozole chez les femmes en surpoids (Sestak, J Clin Oncol 2010)

# Survie sans rechute en fonction de l'IMC et du traitement reçu

Tam → Exemestane



Exemestane





Je préfère plutôt le shopping.....

Moi je me laisse entraîner mais comment vais-je rattraper les diapos....

Je me demande  
ou ils tous  
disparu



90-day out of pocket	294 (9.7)	0.94 (0.78, 1.10)	1.00
\$0-29.99	257 (9.7)	0.94 (0.78, 1.10)	1.00
\$30-89.99	312 (12.8)	0.69 (0.58, 0.83)	1.00
≥\$90			1.00
No. other prescriptions	183 (10.0)	1.00	1.00
0-4	273 (10.5)	0.93 (0.76, 1.14)	1.00
5-9	206 (11.2)	0.86 (0.70, 1.07)	1.00
10-14	201 (10.9)	0.85 (0.68, 1.07)	1.00
≥15			1.00
Specialist	570 (10.4)	1.00	1.00
Oncologist	86 (11.4)	0.91 (0.71, 1.16)	1.00
Primary Care Phys	99 (10.0)	0.92 (0.73, 1.16)	1.00
Other	108 (11.3)	0.90 (0.72, 1.12)	1.00
Missing			1.00

\* Adjusted for age, race, comorbidity index, income



# CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE

- Registre allemand, avril 2003-juin 2010
- 289 patientes
- Âge médian = 33 ans (23-47).
- Âge gestationnel médian = 23 semaines

T1-2	T3-4	PEV	N+	SBR3	RH+	HER2+	TN
71 %	25%	4%	48 %	64%	48%	40%	34%

# CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE

- Diagnostic: 23% au 1<sup>er</sup> trimestre.
- ITG: 10% (= 29 patientes)
- Chimio: 54%; médiane = 4 cycles.  
AC/EC, FEC/FAC, NVB/A, A/E CMF  
Taxane: 6 ptes.
- Césarienne: 48%

	Chimio	Pas de chimio	
Terme	37 sem	38 sem	
Poids .moy	2810g	2730g	
Préma	17%	33%	p:0,009

## CANCER DU SEIN PENDANT LA GROSSESSE

### Effets secondaires nouveaux-nés:

	exposés chimio	non
exposés infections	4	0
malformations congénitales	4	1
hypotrophie	1	0
hyperbilirubinémie	0	1
neutropénie	0	1
anémies	2	0
hypoglycémie	0	1
trisomie 18	1	0
nécrose colique	1	0



# Sein métastatiques

- La phosphorylation du RE et de ses protéines corégulatrices par la voie de signalisation des récepteurs de croissance (HER2, EGFR, IGFR1) est un élément important dans la régulation de l'activité des RE



**Si augmentation de la signalisation des voies de récepteurs de croissance**



**Résistance à l'hormonothérapie**

# Voie PI3K/Akt/mTor et résistance à un traitement hormonal

- En aval des récepteurs de croissance
- Activation aberrante de la voie PI3K/Akt/mTor fréquente dans les cancers du sein RE+ est associé en préclinique et en clinique à une résistance au traitement hormonal

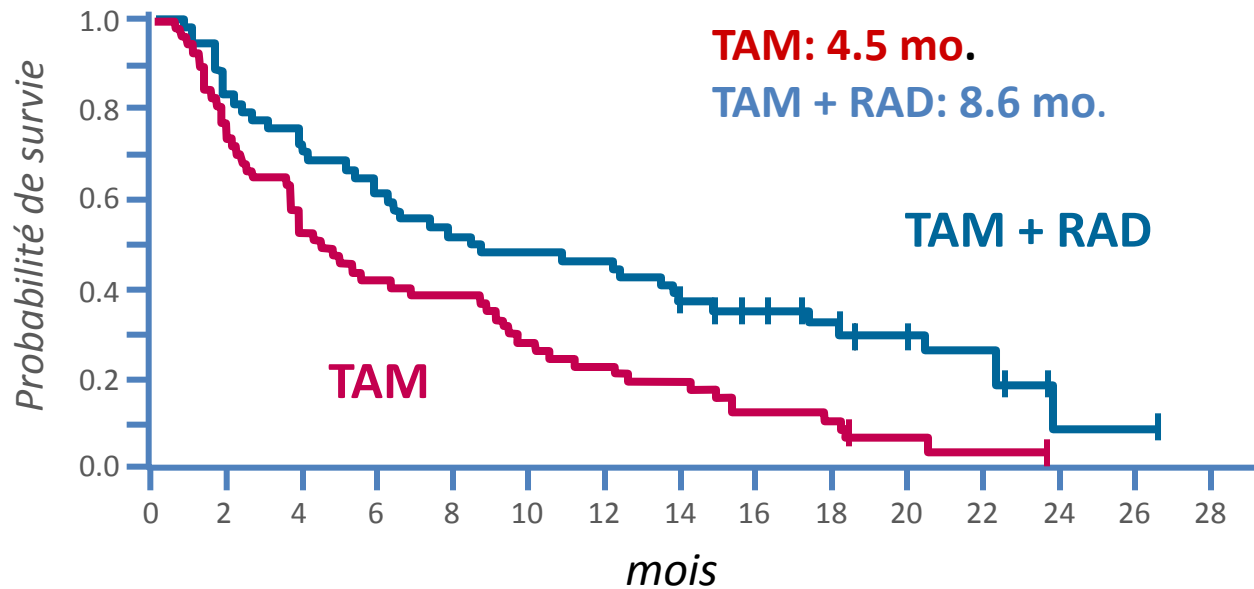
1. Johnston *Clin Breast Cancer*. 2009;9(Suppl 1):S28-S36.
2. Ring and Dowsett. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:643-658.
3. Jordan et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;87:167-180.
4. deGraffenreid et al. *Clin Cancer Res*. 2004;10:8059-8067
5. Shoman et al. *Mod Pathol*. 2005;18:250-259.

# Tamoxifène versus Tamoxifène + Everolimus (inhibiteur de M-TOR)

- Étude de phase II randomisée: 111 patientes métastasées en deuxième ligne, préalablement traitées par inhibiteurs de l'aromatase
- 22 mois de médiane de suivi
- Bénéfice clinique: 42,1% vs 61,1%
- Temps jusqu'à progression: 4,5 mois vs 8,6 mois ( $p = 0,008$ ) HR = 0,53 (0,35-0,81)
- Survie globale: HR = 0,32 ( 0,15-0,68)  $p = 0,0019$
- Fatigue, stomatite, rash, diarrhée, douleurs
- 5% d'arrêt pour toxicités, 28% de réduction de dose

# Temps jusqu'à progression

Hazard Ratio (HR) = 0.53; 95% CI (0.35-0.81)  
p = 0.0026



*Bachelot T et al. SABCS 2010. Abs S1.6*

# Étude de phase III : iniparib (BSI-201) en association avec la gemcitabine et le carboplatine dans les cancers du sein triple-négatifs (1)

- Étude multicentrique, randomisée et menée en ouvert

Population de l'étude

- Tumeurs triple-négatives (TN) de stade IV
- ECOG PS 0-1
- Métastases cérébrales stabilisées autorisées
- 0-2 CT antérieures
- Randomisation et stratification en fonction de la ligne de traitement :
  - 1<sup>re</sup> ligne : pas de traitement antérieur
  - 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> ligne : 1-2 lignes de traitement antérieures

(n = 519)

R

**Gem/Carboplatine (GC)**

(n = 258)

Gem 1 000 mg/m<sup>2</sup> i.v. J1 et J8  
Carboplatine ASC 2 i.v. J1 et J8  
(cycles de 21 jours)

**GCI**

(n = 261)

Gem 1 000 mg/m<sup>2</sup> i.v. J1 et J8  
Carboplatine ASC 2 i.v. J1 et J8  
Iniparib 5,6 mg/kg i.v. J1, J4, J8 et J11  
(cycles de 21 jours)

Cross-over autorisé vers GCI après progression de la maladie\* (lecture centralisée)

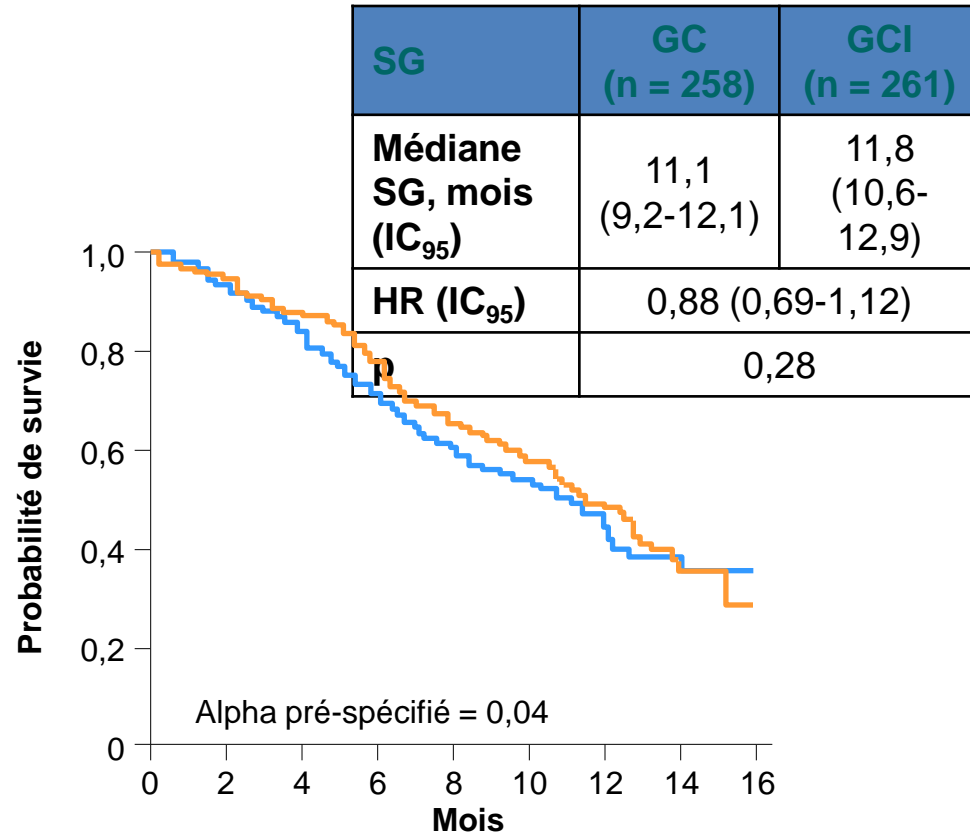
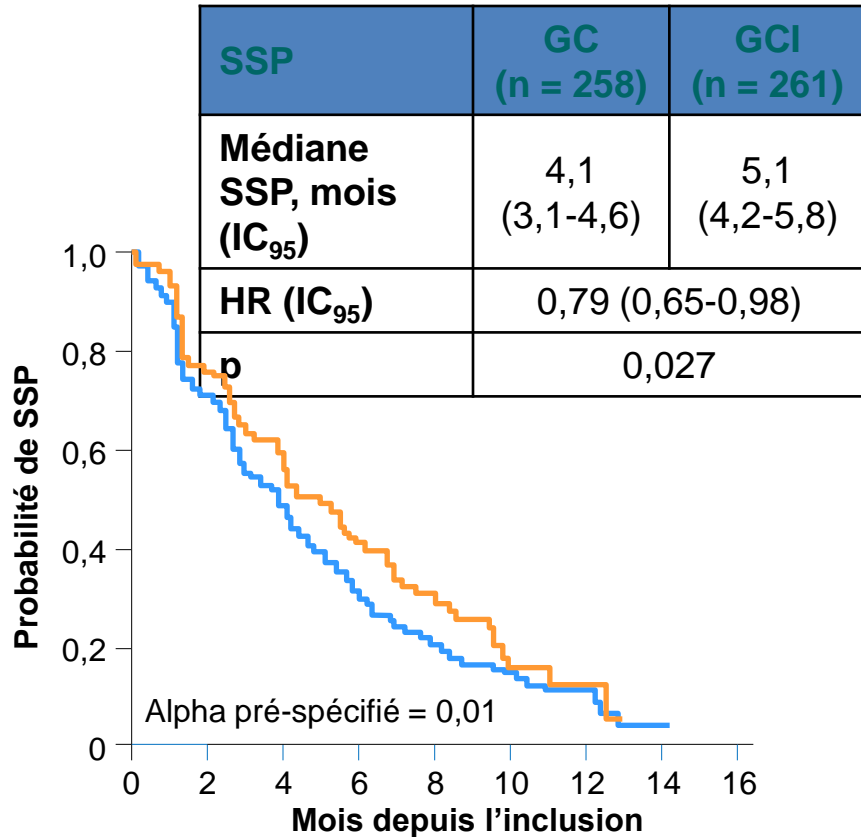
\* Lecture radiologique centralisée prospective pour l'évaluation de la progression avant le *cross-over*.

Cross-over vers GCI chez 96 % (n = 152) des patientes ayant progressé

Gem : gemcitabine ; GCI : gemcitabine-carboplatine + iniparib.

D'après O'Shaughnessy J et al., abstr. 1007 actualisé

# Étude de phase III : iniparib (BSI-201) en association avec la gemcitabine et le carboplatine dans les cancers du sein triple-négatifs



**Patientes à risque (n)**

	GC	171	116	63	38	18	6	1	0
<b>GC</b>	258	171	116	63	38	18	6	1	0
<b>GCI</b>	261	187	138	83	53	11	2	0	0

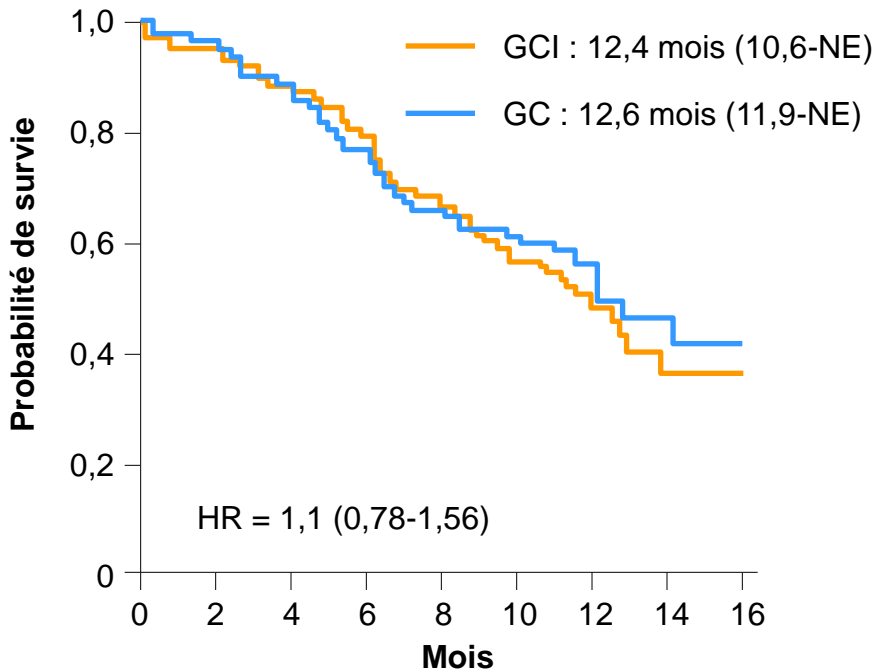
**Patientes à risque (n)**

	GC	239	214	181	151	99	38	11	0
<b>GC</b>	258	239	214	181	151	99	38	11	0
<b>GCI</b>	261	248	230	204	169	111	52	15	0

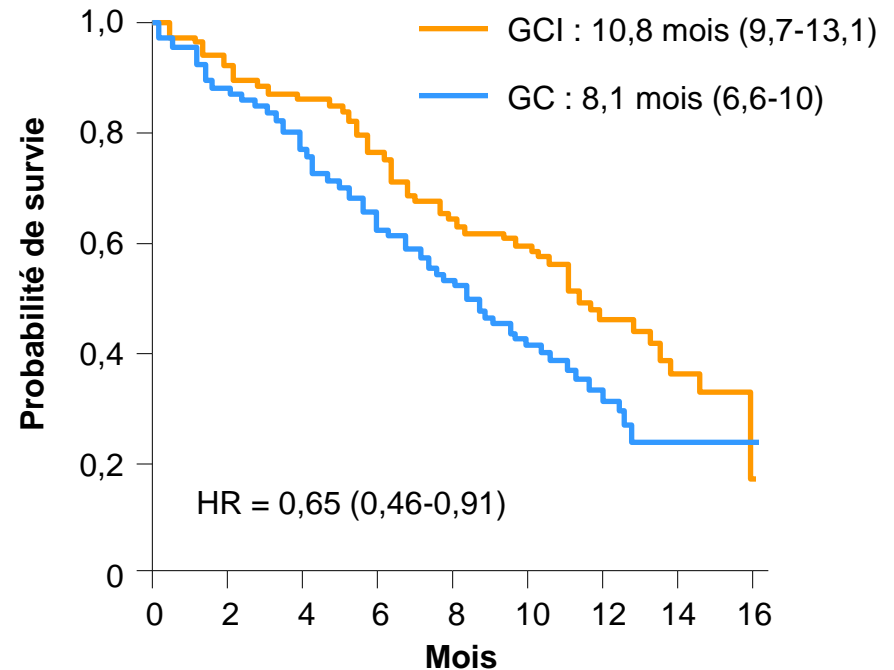
# Étude de phase III d'iniparib (BSI-201) en association avec la gemcitabine et le carboplatine dans les cancers du sein triple-négatifs (3)

## Analyse exploratoire en survie globale

1<sup>re</sup> ligne (n = 297) [57 %]



2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> ligne (n = 222) [43 %]



- Ajustement sur la différence en intervalle libre à l'inclusion

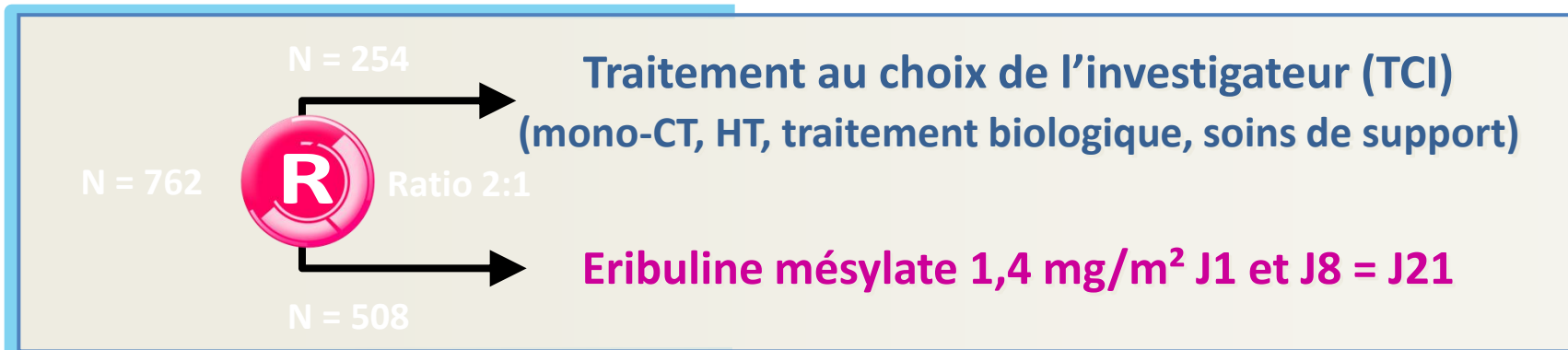
*Gem* : gemcitabine ; *GCI* : gemcitabine-carboplatine + iniparib.



# Agents agissant au niveau des microtubules

- Taxanes
- Vincas
- Epothilone B analogues (ixabepilone)
- Maytansine analogues (T-DM1)
  
- .....Et maintenant une nouvelle molécule .....
- **Halichondrin analogues (eribulin)**
  - Empeche la polymérisation des microtubules

# Eribuline

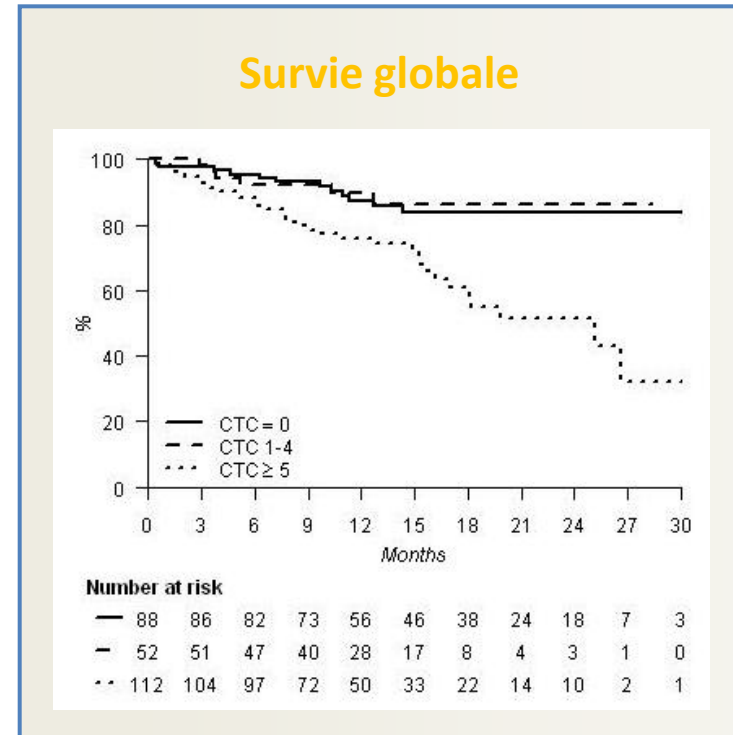
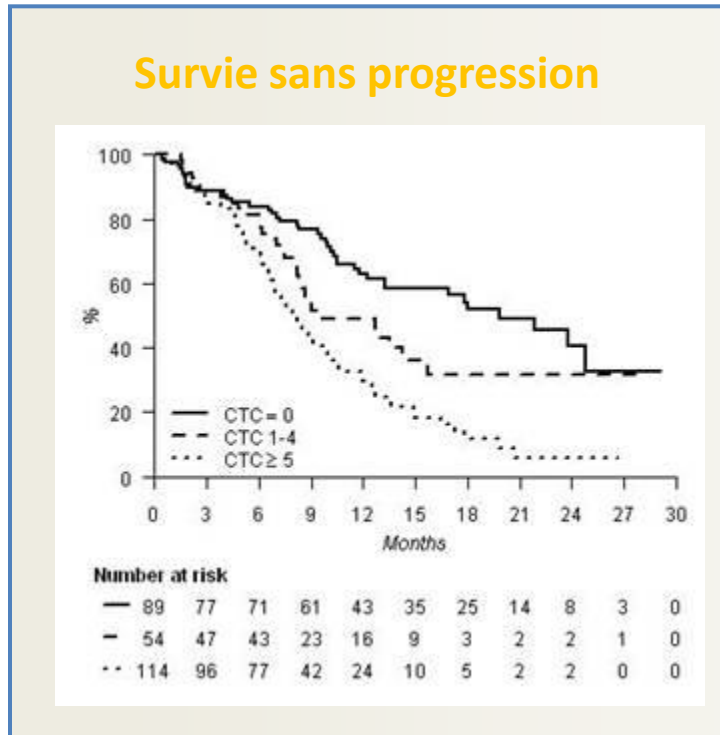


- Patientes en 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique ou plus (jusqu'à 5 lignes)
- Bras comparateur : 96% des patientes ont eu une CT et 4% une HT
- Caractéristiques patientes : âge médian 55,2 ans (27 – 85), HER2+ = 16%, TN = 19%
- Analyse Mars 2010

	Comparateur	Eribuline	<i>p</i>
Survie Globale médiane (mois)	10,5	13,2	0,014 HR=0,805
Survie Globale à 1 an (%)	42,8	54,5	
Survie Globale à 2 ans (%)	19,2	21,9	

# CTC: valeur pronostique confirmée en prospectif: phase métastatique

- 1<sup>ère</sup> ligne métastatique : JY Pierga, oral, 267 patientes, suivi médian 15 mois

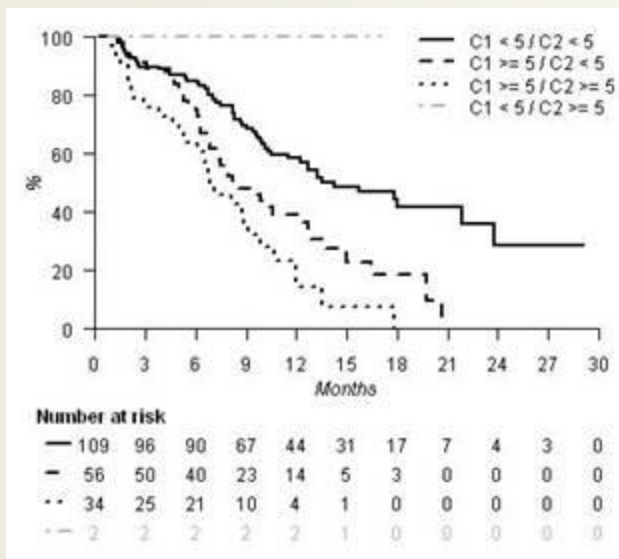


**Multivariée (SG) Phéno triple négatif: HR 4.31**  
**PS >0: HR 2.67**  
**CTC>5: HR 2.41**

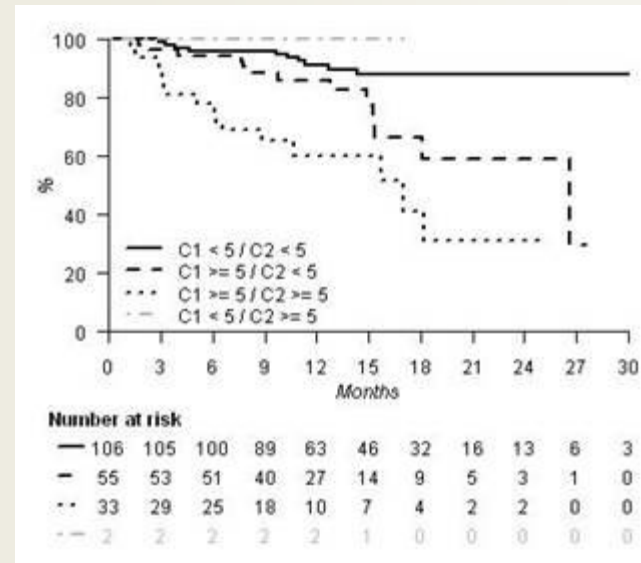
# CTC : valeur pronostique confirmée x 2 : phase métastatique

- Pierga : valeur pronostique dynamique !! (modification des CTC après 1 cycle)

Survie sans progression  
 $p < 0.00001$



Survie globale  
 $p < 0.00001$



# Ouf tout le monde s'est retrouvé.....

