CANCER DU SEIN
DE LA FEMME ÂGÉE
FRAGILITÉ
ACTUALITÉS

www.sofog.org

11 ÈMES JOURNÉES NATIONALES
7, 8, & 9 OCTOBRE 2015
TOULOUSE
SoFOG
SOCIÉTÉ FRANCOPHONE D'ONCO-GÉRIATRIE

Session 6 : Cancer du sein métastatique

Modérateurs :

Muriel Rainfray – Loïc Mourey

Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique : adaptation de la stratégie à la présentation clinico-biologique - ***Florence Dalenc Oncologue, Toulouse***

Chimiothérapie : adaptation de la stratégie à la présentation clinique et biologique

Florence Dalenc, MD-PhD

INSTITUT CLAUDIUS REGAUD

ONCOPOLE TOULOUSE | FRANCE

INTRODUCTION

- Age médian diagnostic d'un cancer du sein (CS) de stade IV= 68 ans
- + de 35% des femmes qui décèdent d'un CS ont 75 ans et plus; 15% ont plus de 85 ans *(Altekruse, SEER 2012)*

- Médiane de SG = 3 ans *(Largillier, 2008; Cardoso, 2009),* mais des extrêmes

OBJECTIFS

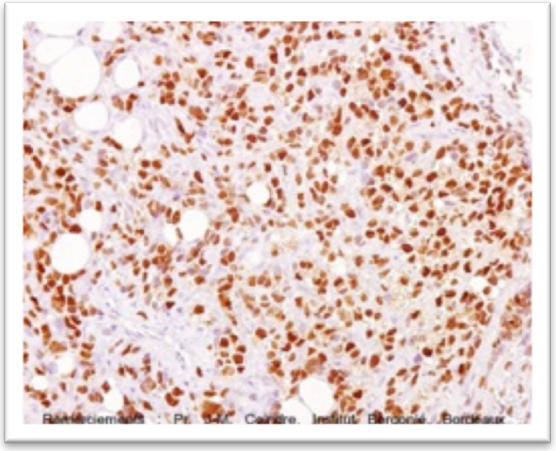
- Ralentir l'évolution de la maladie
- Pour limiter/retarder l'apparition des symptômes
- Tout en essayant au maximum **de préserver la qualité de vie** des patientes

- L'âge n'est pas une raison de sous ou sur-traitement; il n'est pas à lui seul un critère de choix des thérapies ou de stratégie (*Cardoso, ABC2, 2014)*

- **L'écoute et la préférence des patientes** sont essentielles quelque soit le stade de la maladie métastatique et doivent guider les choix thérapeutiques.

LES ARBITRES DE LA DECISION

DES patientes



DES cancers du sein

DES situations cliniques

DES cytotoxiques

DES PATIENTES TRES DIFFERENTES

- Age biologique / physiologique
- Pathologies associées et traitements concomitants
- Obèses ou dénutries

- Des philosophies de vie très différentes
- Cultures différentes de la vie, la maladie, la fin de vie
- Des situations sociales – familiales très différentes
- Dans la compréhension de leur situation médicale
- Dans leur capacité à assimiler les informations
- Dans la relation avec la structure de soins
- …….

SITUATIONS CLINIQUES DIFFERENTES

- A → pauci → fortement symptomatique
- Oligo → poly métastatiques
- crises viscérales où il faut agir vite et avoir rapidement une réponse

- Métastases osseuses et/ou tissus mous → métastases viscérales voire cérébrales

- D'emblée métastatique (5%)
- Rechute +/- précoce après le primodiagnostic (chimiothérapie ou pas)
- …….

LES CYTOTOXIQUES

Globalement les cancers du sein sont chimiosensibles

Nous avons tout une gamme de cytotoxiques à notre disposition….

Les ANTHRACYCLINES dont les liposomales non cardiotoxiques

Les TAXANES : Docétaxel (J1=J21) et le Paclitaxel (hebdo).. *Ou Abraxane*

Les ANTI-METABOLITES : 5-FU IV ou per os, la Gemcitabine, le Méthotrexate

Les ALKYLANTS et apparentés : cyclophosphamide et Sels de Platine

Les inhibiteurs des microtubules (autres que les taxanes): Vinorelbine et le « petit dernier » : Eribuline

- *Per os ou IV*
- *Profils de toxicité très différents*
- *Seuls ou en association*
- *Dose métronomique ou plus forte dose*
- *Métabolisation différente*

DES CS BIOLOGIQUEMENT DIFFERENTS

RH+ et HER2 neg	RH neg et HER2 neg = triple neg	HER2 + , RH+ ou RH neg
Hormonothérapies		Anti-HER2 +/- hormonothérapies
« hormonorésistance » ou « crise viscérale »		*D'emblée ou pas*

Chimiothérapies - Chimiothérapies

Cardoso, ABC2, 2014

BIOPSIE de la METASTASE : utile ou pas ?

- 17 études (rétrospectives ou prospectives observationnelles)
- 3 méta-analyses *(Houssami, 2011; Zhang, 2012; Amir, 2012)*

RE+ → RE- : 5.7 to 9.5%

RP+ → RP - : 17 to 24%

RE - → RE+ : 3 to 8.8%

RP- → RP+ : 6.9 to 7.3%

HER2 status différent : 5 to 7%

Recommendations In patients **with accessible metastases, biopsy for confirmation of disease process and retesting of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status should be offered, but evidence is lacking to determine whether changing anticancer treatment on the basis of change in receptor status affects clinical outcomes.** With discordance of results between primary and metastatic tissues, the Panel consensus is to use preferentially the estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status of the metastasis to direct therapy if supported by the clinical scenario and patient's goals for care.

Van POZNAK et al., JCO july 2015

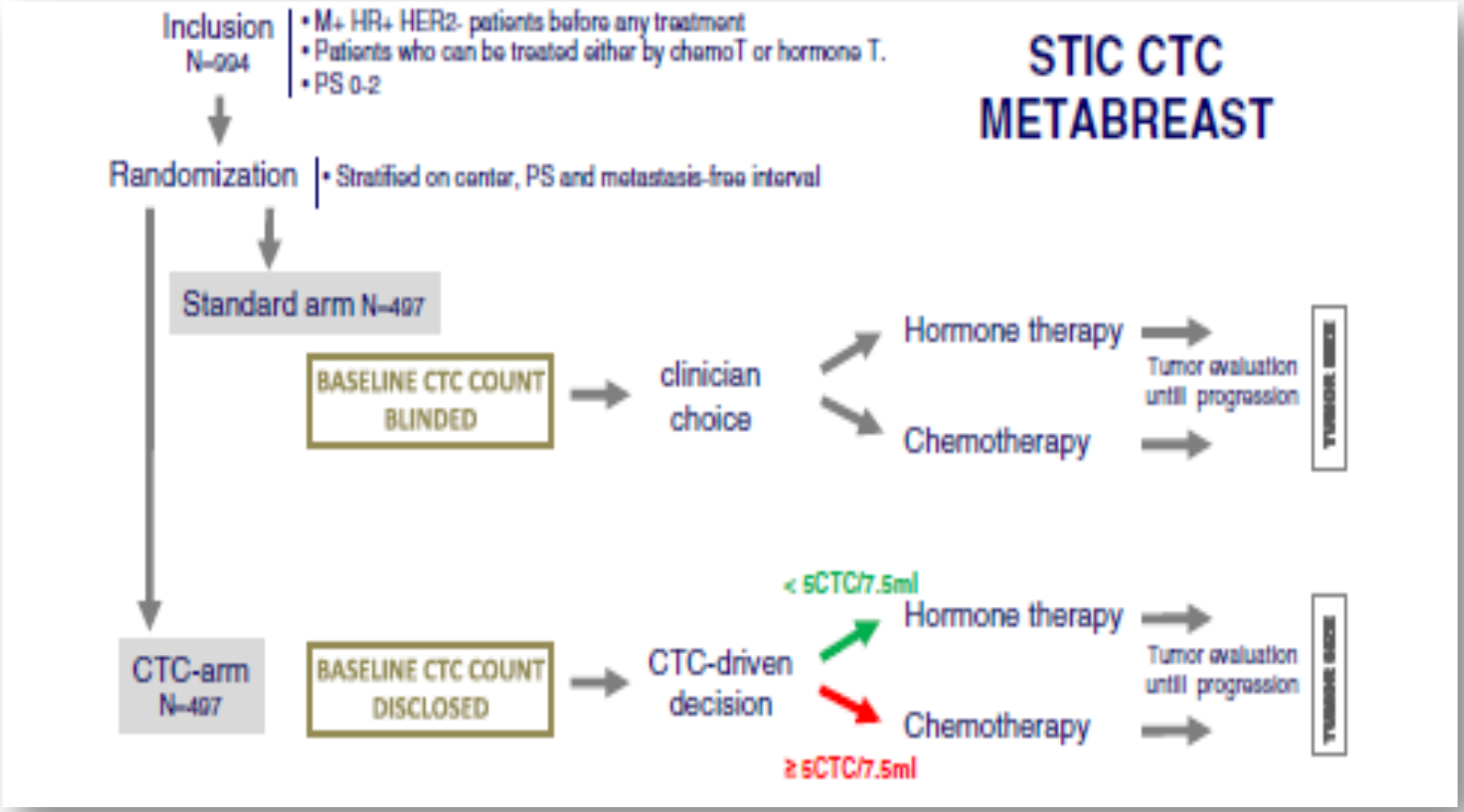
- Si présentation clinique atypique ou métastase unique
- Si multifocalité initiale avec des tumeurs d'IHC différentes
- Si TP mammaires synchrones ou métachrones avec une IHC différente

BIOPSIES LIQUIDES… demain ?

La présence de cellules tumorales circulantes pour guider le choix entre chimiothérapie ou hormonothérapie en 1° ligne métastatique des cancers du sein RH+ et HER2 neg ?

METABREAST – ***Evaluation médico-économique de l'utilisation des cellules tumorales circulantes en aide au choix du traitement de cancers du sein hormono-dépendants métastatiques : STIC « CTC METABREAST ».***

Objectif principal: Evaluer en termes de survie sans progression (PFS) l'utilisation de l'information pronostique apportée par les CTC sur le choix du traitement de 1ère ligne



Mono ou Polychimiothérapie ?

La polychimiothérapie doit être réservé en 1°ligne à des patientes

- symptomatiques de leurs métastases viscérales
- ayant une maladie rapidement évolutive
- capables de tolérer la toxicité d'une association de cytotoxiques
- option à présent d'un taxane + bévacizumab

Cardoso, ABC2, 2014

Quel(s) cytotoxique(s) ?

Cardoso, ABC2, 2014

Chemotherapy and biological therapy

- In the absence of medical contraindications or patients concerns, **anthracyclines or taxanes-based regimens, preferably as single agent**, would usually be considered as first-line CT for HER-2 negative MBC, in those patients ***who have not received*** these regimens as adjuvant treatment and for whom chemotherapy is appropriate. **Other options are**, however, available and effective, such as capecitabine or vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient

- In patients ***with taxane-naive and anthracycline-resistant MBC or with anthracycline Cumulative dose or toxicity*** who are being considered for further CT, **taxane-based therapy, preferably as a single agent**, would usually be considered as the treatment of choice. **Other options are**, however, available and effective, such as capecitabine or vinorelbine, particularly
if avoiding alopecia is a priority for the patient

- ***If given in the adjuvant setting a taxane*** **can be re-used** in the metastatic setting, particularly if there has been at least 1 year of disease-free survival

- Usually each regimen should be given until progression of disease or unacceptable toxicity. **What is considered unacceptable should be defined together with the patient**

Tumeurs HER2+ : 1° ligne

Du fait des résultats de l'étude CLEOPATRA qui montre un avantage en SSP et SG au double blocage anti-HER2: on optera pour un TAXANE en 1°intention (pas de donnée à ce jour avec d'autres cytotoxiques).

Cardoso, ABC2, 2014

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 12, 2012 VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

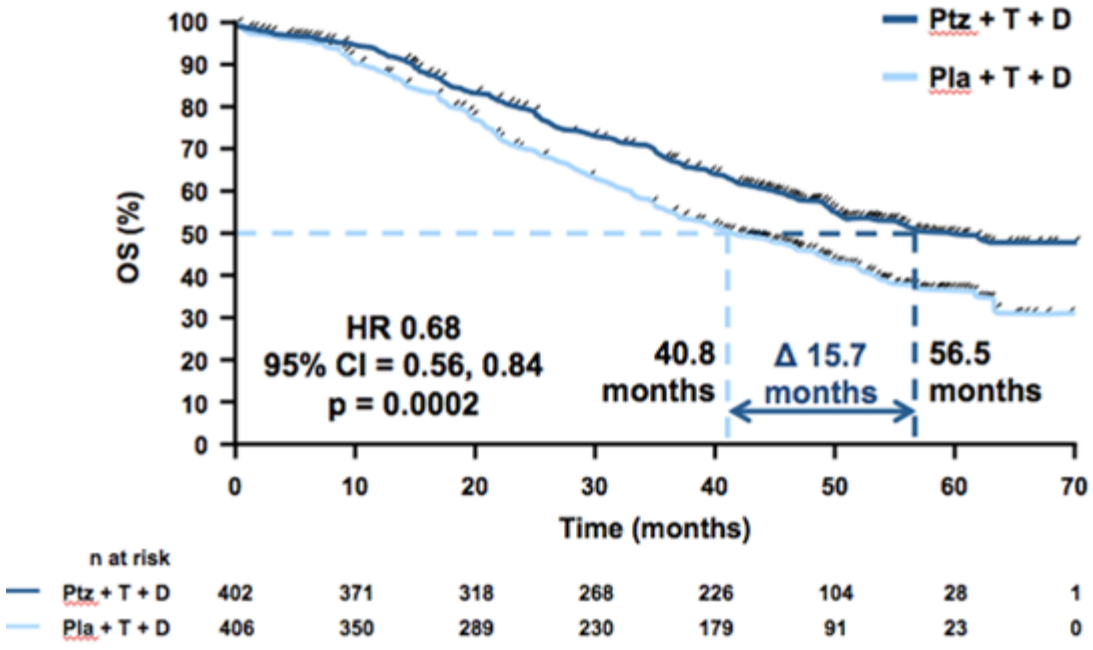
José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*

ESMO, 2014

Final OS Analysis

Median follow-up 50 months (range 0–70 months)

(Docétaxel à 75 mg/m2)



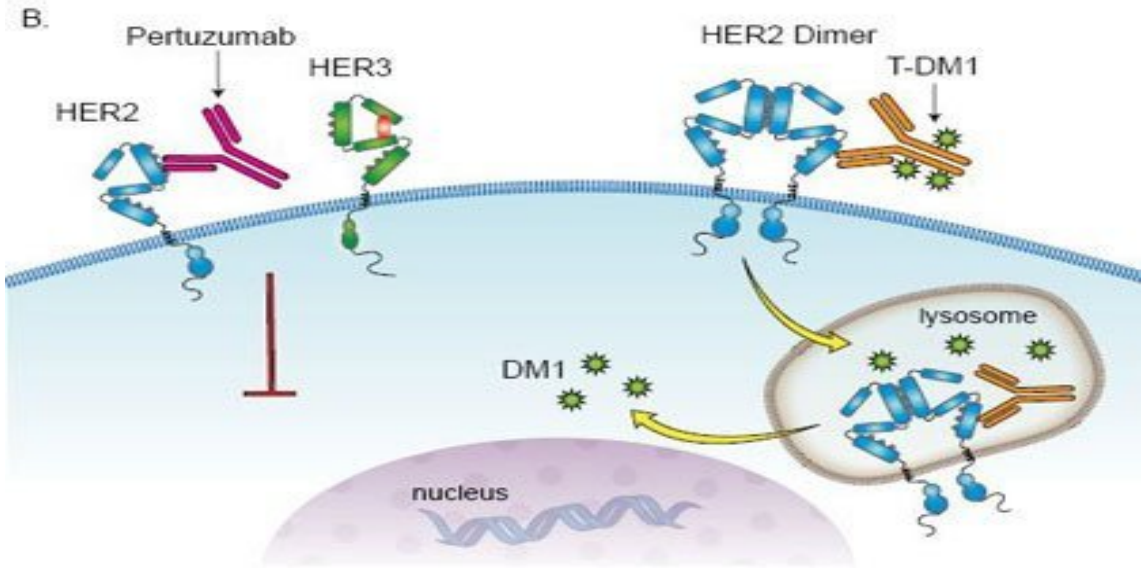
ITT population. Stratified by geographic region and neo/adjuvant chemotherapy.
CI, confidence interval; D, docetaxel; HR, hazard ratio; OS, overall survival; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab.

Des données disponibles avec le paclitaxel hebdo qui permettent de réaliser l'association (mais hors AMM)

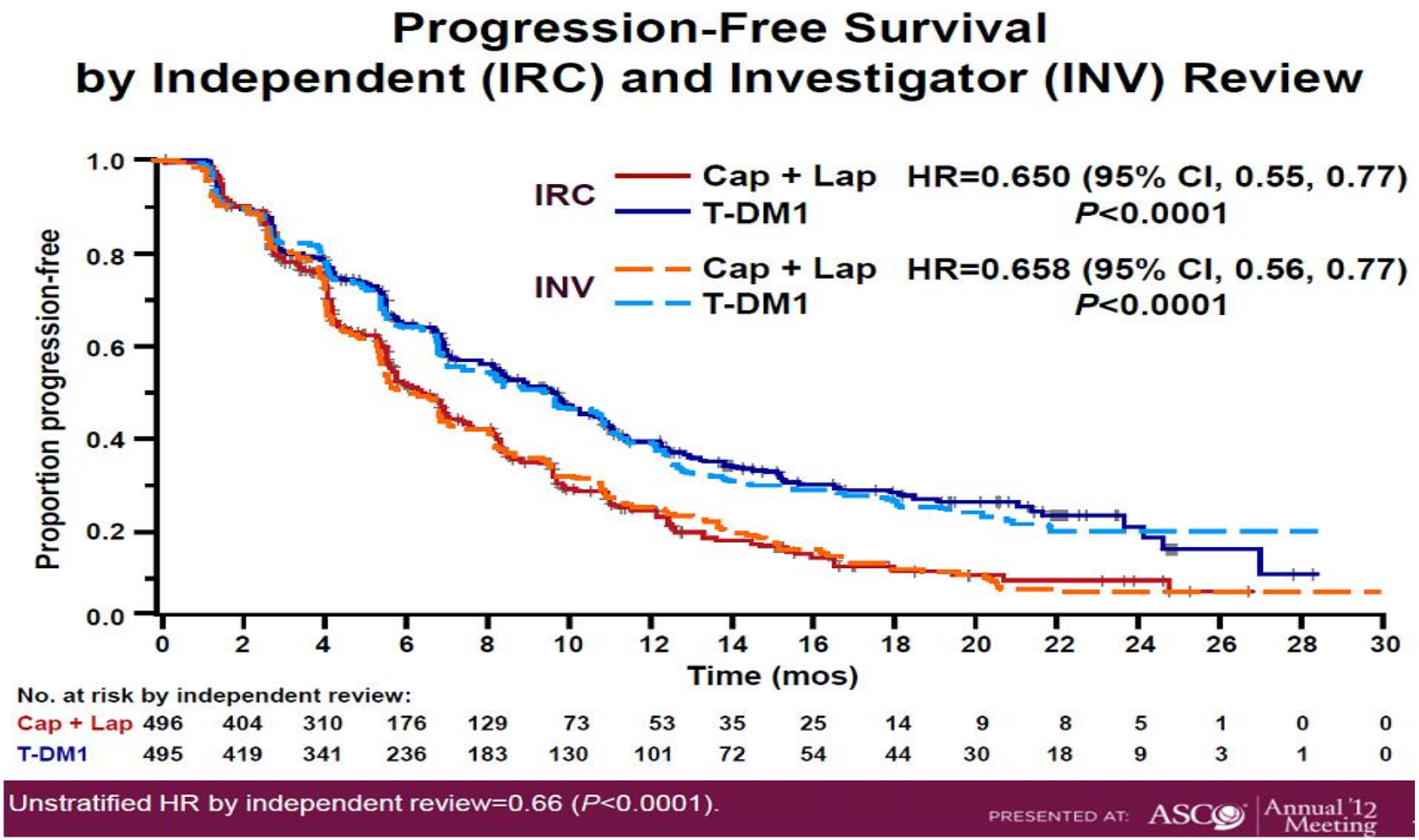
Tumeurs HER2+ : au-delà de la 1° ligne

- On a le choix : Trastuzumab ou lapatinib + un cytotoxique
- Ou bien le T-DM1 = le 1°anticorps monoclonal conjugué.

Cardoso, ABC2, 2014



Résultats de l'étude EMILIA



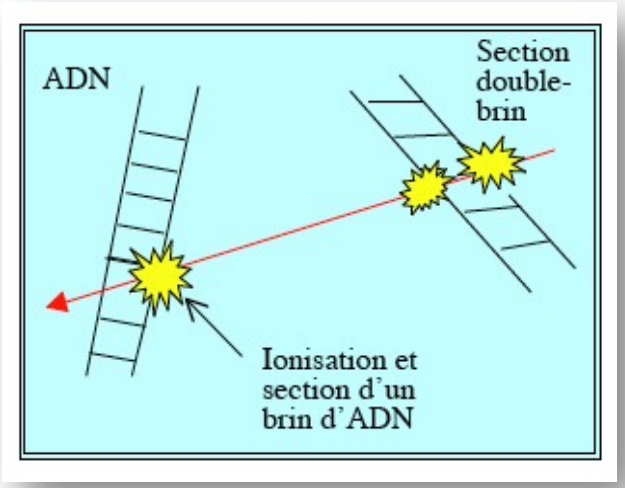
Verma et al., NEJM 2013

Les tumeurs triples négatives

Si 80 % des femmes mutées pour **BRCA1** font des TNBC,

10-15% des femmes ayant une TNBC sont mutées pour BRCA1 *(Gonzales-Angulo, 2008)* et d'autres sont BRCA*ness* .

Rappel : réparation de l'ADN



Les lésions simples brins = LSB

Les plus f…
Endo…

Répa…
exci…
excision de …s (NER)
des mésappariements (MMR)

Les PARPs (17 enzymes, PARP 1 +++)

Les lésions doubles brins = LDB

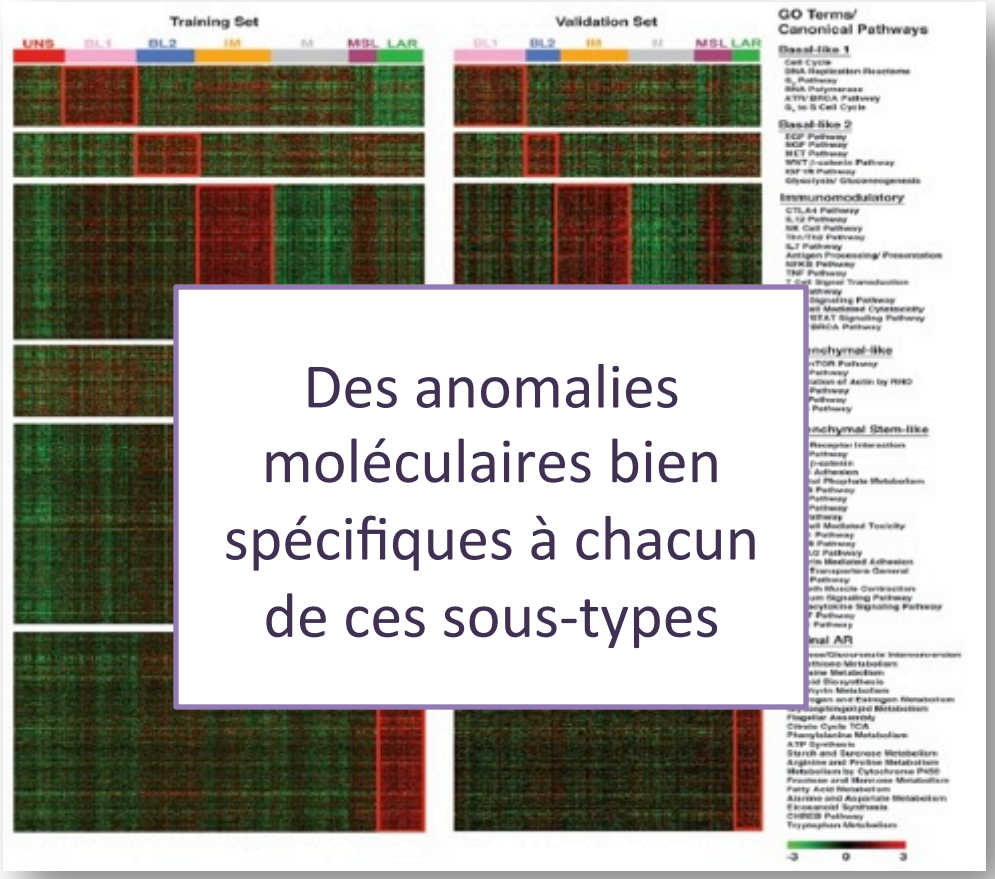
Origines …niques)

Répa… …R)
rec…
homolog…

BRCA

Des tumeurs très hétérogènes → **classification de Lehmann**

Analyse du profil d'expression génique de 587 TNBC issus de 21 data bases publiques



Des anomalies moléculaires bien spécifiques à chacun de ces sous-types

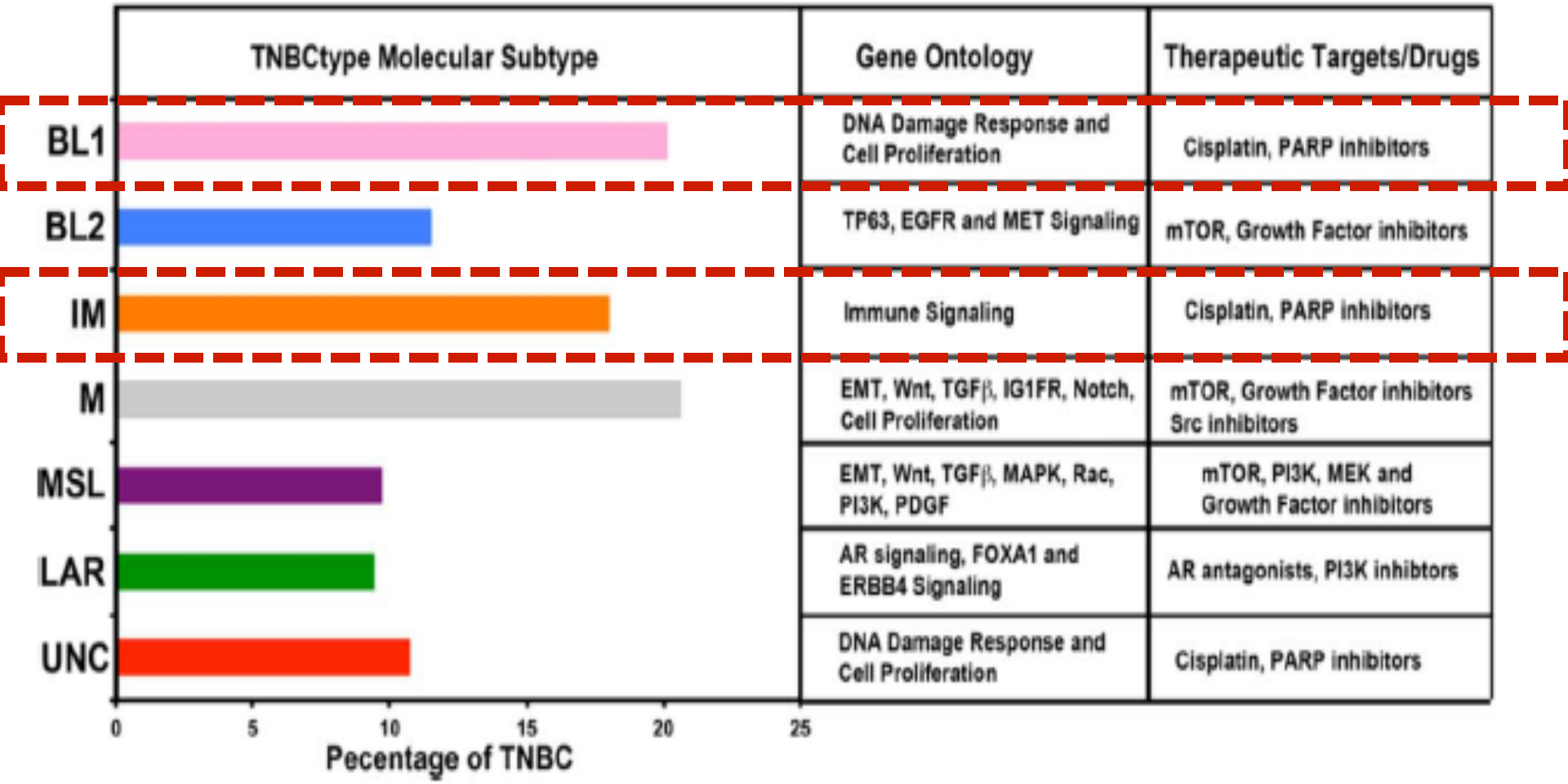
BL1 : basal-like 1
BL2 : basal like 2

IM : immunomodulatory

M : mesenchymal
MSL : mesenshymal-stem-like

LAR : luminal androgen receptor

Lehmann BD et al., J Clin Inv 2011

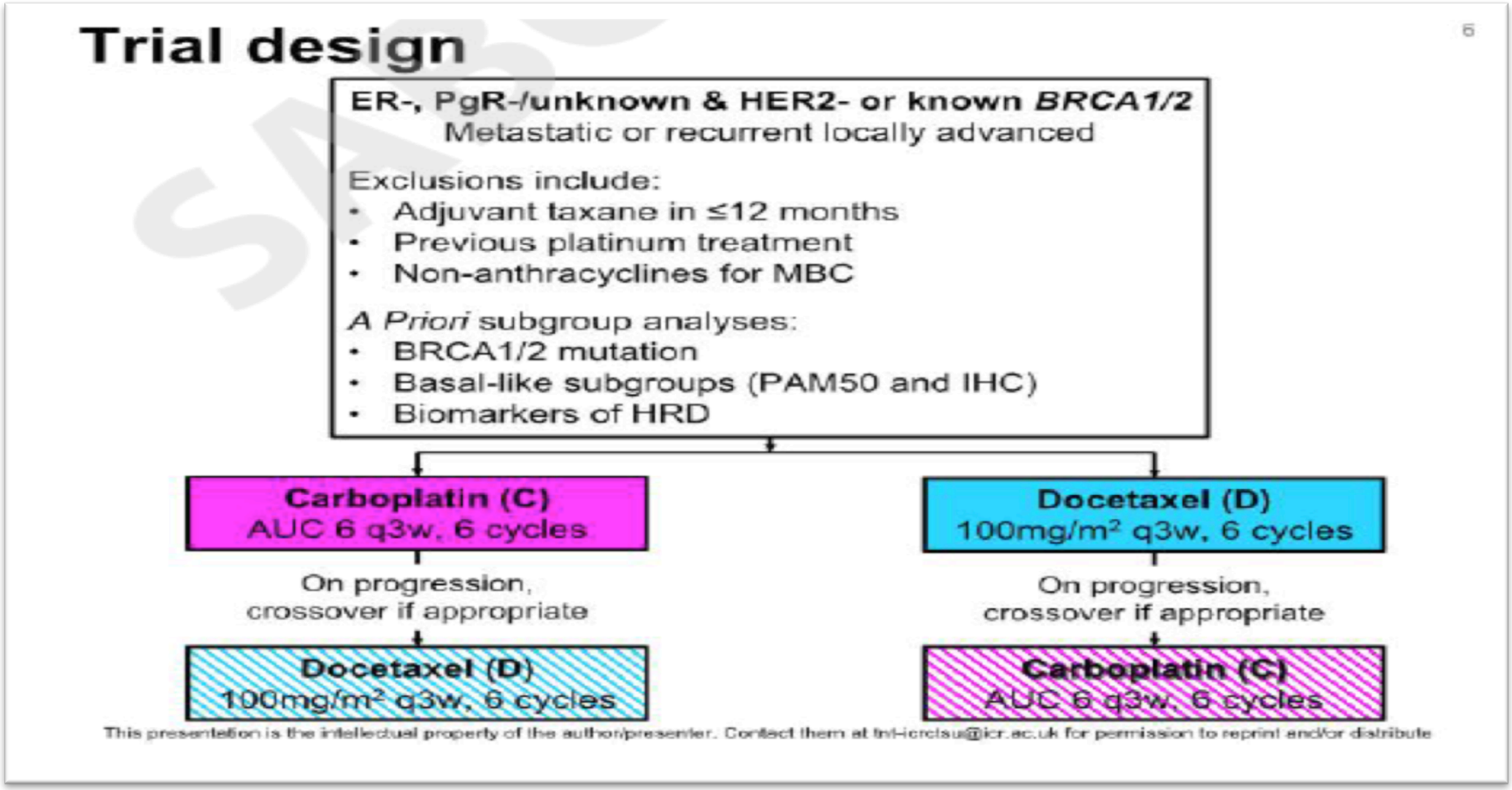

TNBCtype Molecular Subtype
Gene Ontology
Therapeutic Targets/Drugs
BL1
DNA Damage Response and Cell Proliferation
Cisplatin, PARP inhibitors
BL2
TP63, EGFR and MET Signaling
mTOR, Growth Factor inhibitors
IM
Immune Signaling
Cisplatin, PARP inhibitors
M
EMT, Wnt, TGFβ, IG1FR, Notch, Cell Proliferation
mTOR, Growth Factor inhibitors Src inhibitors
MSL
EMT, Wnt, TGFβ, MAPK, Rac, PI3K, PDGF
mTOR, PI3K, MEK and Growth Factor inhibitors
LAR
AR signaling, FOXA1 and ERBB4 Signaling
AR antagonists, PI3K inhibtors
UNC
DNA Damage Response and Cell Proliferation
Cisplatin, PARP inhibitors
0
5
10
15
20
25
Pecentage of TNBC

Exploiter les défauts des systèmes de réparation de l'ADN (BL1-IM)

- Une plus grande sensibilité aux cytotoxiques qui endommagent l'ADN comme les alkylants et les sels de platine ?

- Utilisation des inhibiteurs de PARP = Poly(ADP-ribose) polymérase.

Tutt A, S3.01 SABCS 2014



N= 376 End point = OR

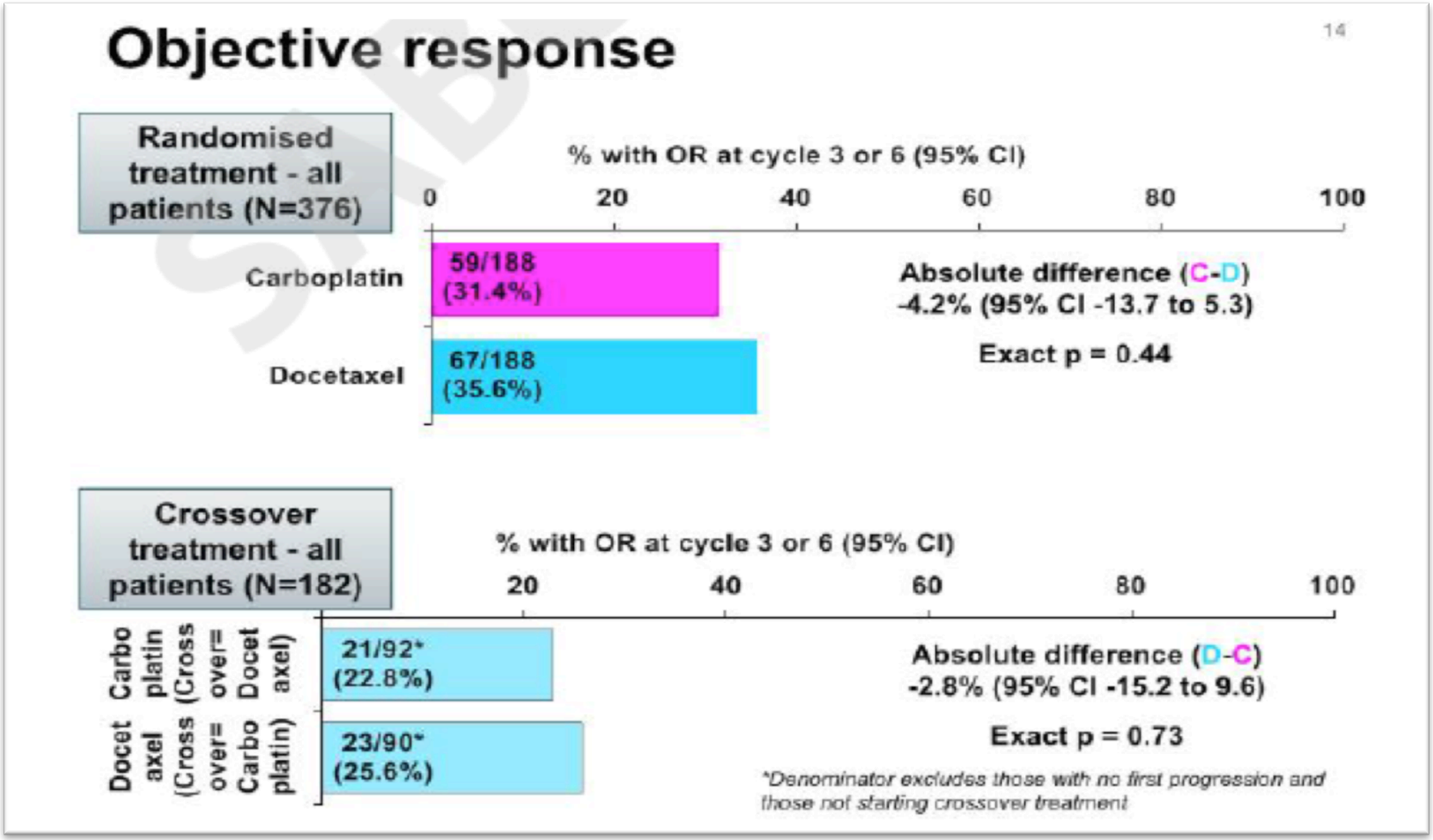
Cross over possible et 182 ptes l'ont reçu

Baseline characteristics

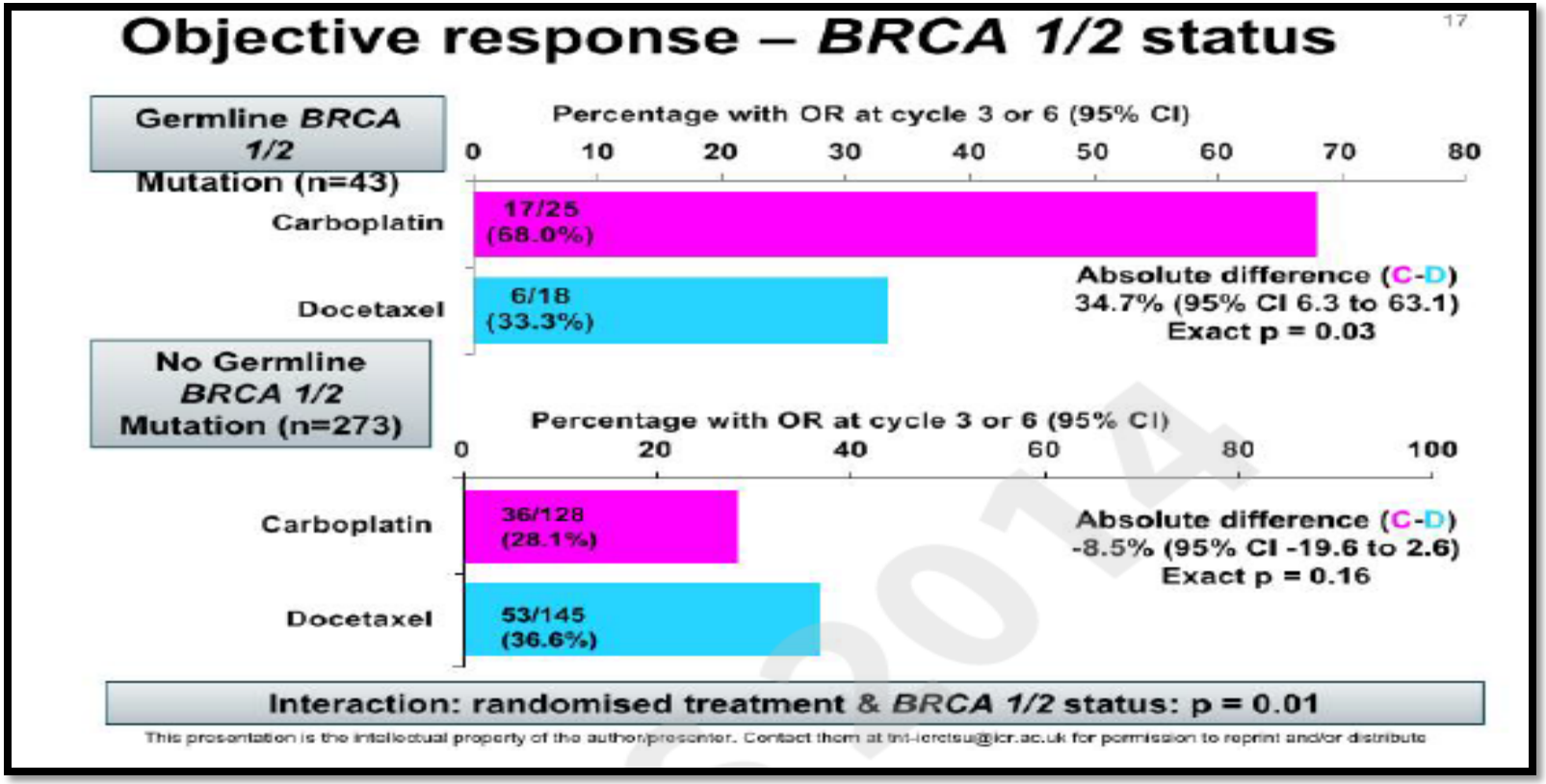
376 patients/74 UK centres between 08/08-03/14

		Carboplatin (N=188)		Docetaxel (N=188)	
Minimisation balancing factors	**Patient status at baseline*, n(%)**	TN – no known mutation	166	*88.3*	171	*91.0*
		Known BRCA1/2 mutation	17	*9.0*	12	*6.4*
	Stage , n(%)	Locally advanced	15	*8.0*	20	*10.6*
		Metastatic	173	*92.0*	168	*89.4*
	ECOG PS, n(%)	0 or 1	174	*92.6*	176	*93.6*
		2	14	*7.5*	12	*6.4*
	Taxane in adjuvant setting, n(%)		65	*34.6*	61	*32.5*
	Liver or parenchymal lung metastases, n(%)		98	*52.1*	100	*53.2*
	Age, median (IQR)		55.7 *47.6-62.9*		54.9 *47.9-63.5*	
	Time to relapse, median (IQR)		2.1 *1.5-3.4*		2.1 *1.3-3.5*	

** 10 pts (5 C, 5 D) subsequently declared ineligible by local centre (but included in ITT analysis)*

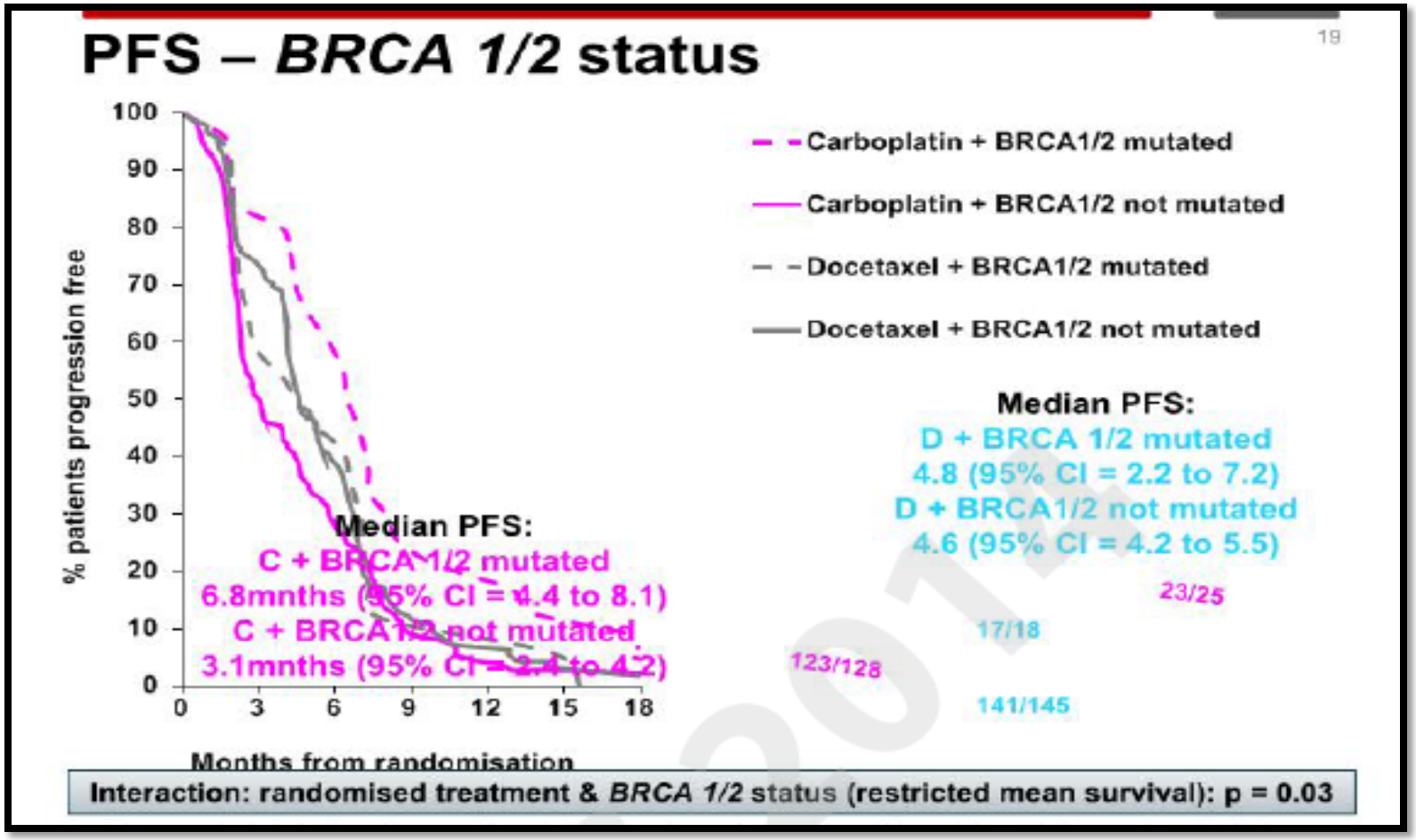


→ **Taux de RO identique entre les 2 bras : 31.4% vs 35.6%**



N= 43 ptes mutées pour BRCA

La RO est largement augmentée car multipliée par 2 avec le carboplatine (68% *versus* 33% ; p=0.03)



la médiane de survie sans progression est améliorée :
6.8 *versus* 3.1 mois.

TAKE HOME MESSAGE (1)

- Plusieurs cytotoxiques pour ralentir l'histoire naturelle
- Le choix se fera en concertation avec la patiente (ce qui suppose d'évoquer les alternatives …)

- Taxanes et Anthra restent les cytotoxiques de 1° intention en règle général
- Les monochimiothérapies séquentielles sont à privilégier aux polychimiothérapies

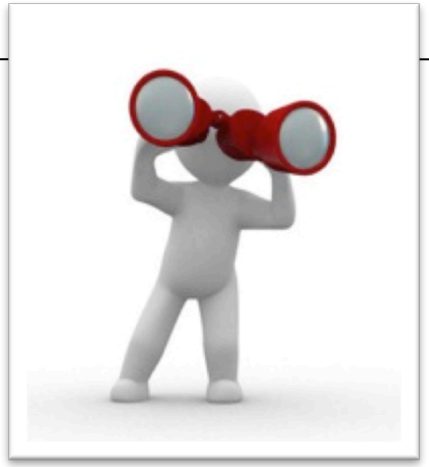
TAKE HOME MESSAGE (2)

- Tumeurs RH+ et HER2 neg : chimiothérapie en situation d'hormonorésistance et/ou de « crises viscérales »

- Tumeurs triples négatives : il devient +++ de connaitre le statut BRCA pour orienter vers un traitement à base de platine (Ib), au mieux dans une étude clinique. **La PFS sera souvent très courte , même si une réponse est obtenue…..**

- Pour les tumeurs HER2+, en 1° ligne dès lors que l'on opte pour une chimiothérapie, un taxane doit être prescrit (+ double thérapie antiHER2). **Les PFS peuvent être (très) longues.**

TAKE HOME MESSAGE (3) : demain ?



- Très peu de nouveaux cytotoxiques en développement

- L’ avenir est aux thérapies ciblées seules ou en association avec les cytotoxiques / hormonothérapies, aux des anticorps monoclonaux conjugués et à la chimio-immunothérapie …….

Merci pour votre attention !
Des questions ?