

Cancer du sein inflammatoire: chimiothérapie dose dense et thérapeutiques ciblées

M. Espié

Centre des maladies du sein
Hôpital St Louis APHP Paris

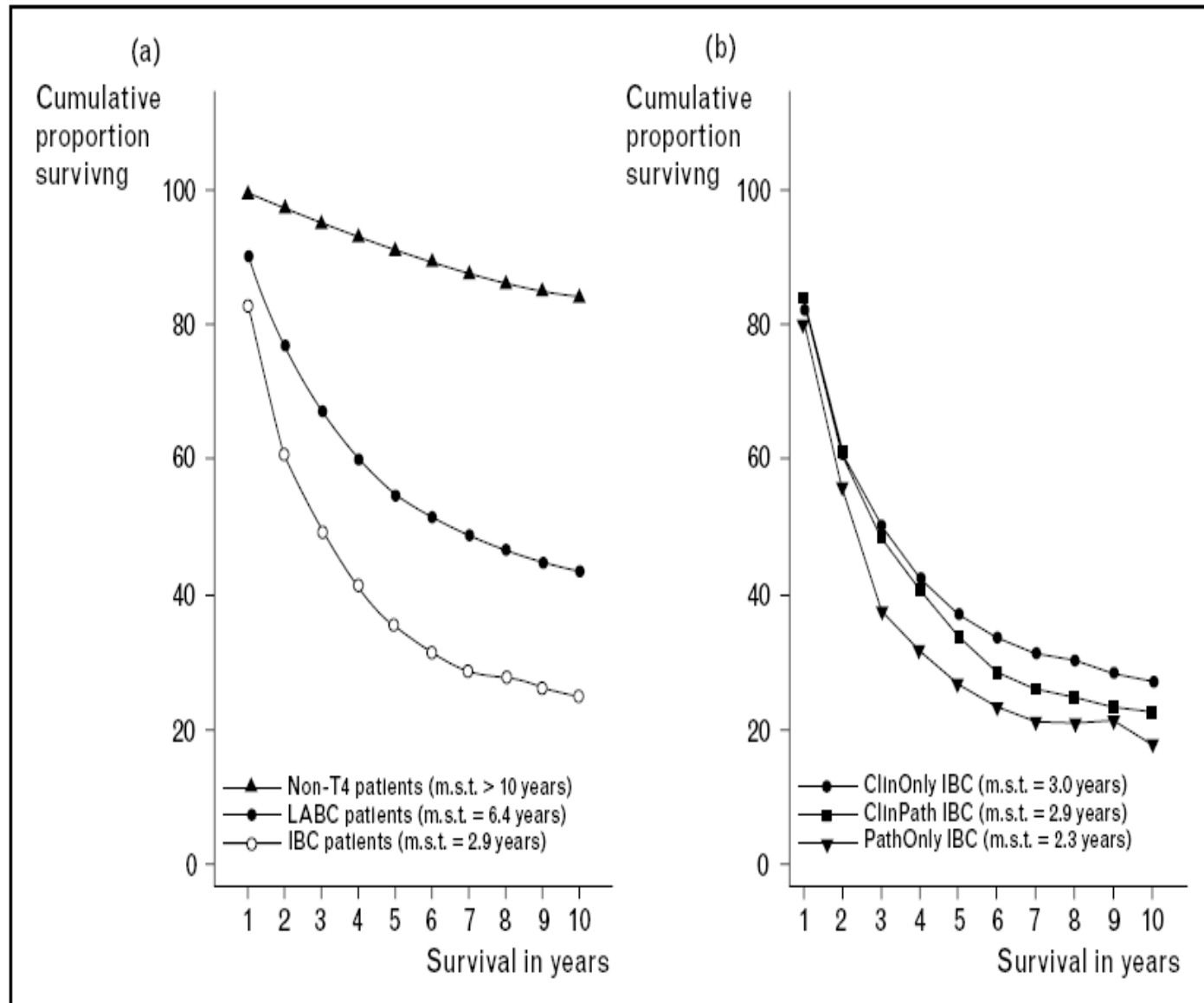
CSI: Données USA

- Survie moins bonne (médiane = 2,9 ans) y compris en comparaison avec les cancers du sein localement avancés (6,4 ans) $p < 0,0001$
- Gain en survie de 8,4 mois entre 1988-1990 et 1997-1999 (anthracyclines, taxanes?)

Courbes de survie dans les cancers du sein

Figure 1 Kaplan-Meier curves showing relative breast cancer-specific survival curves

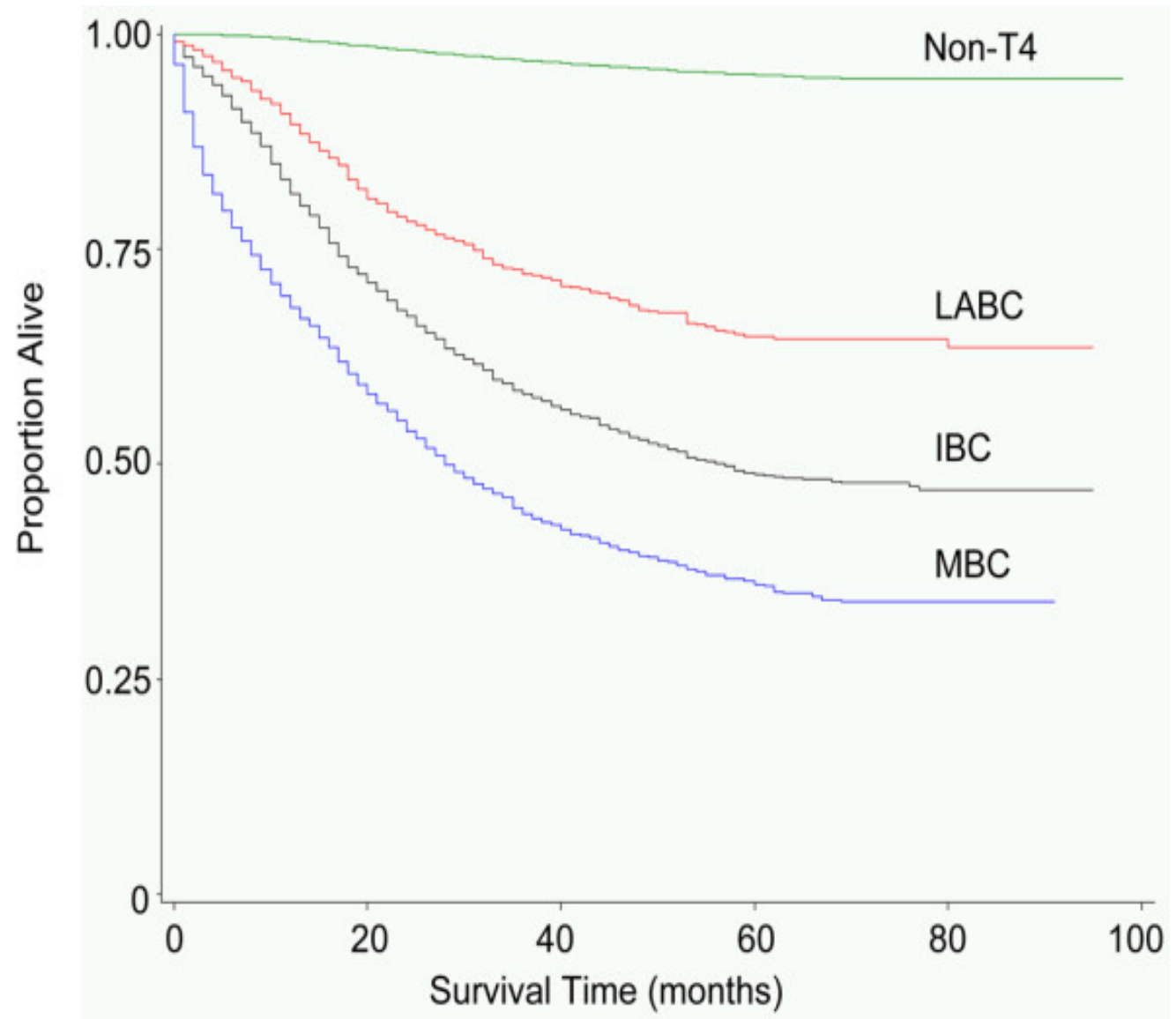
Median survival time (m.s.t.) is expressed in years for each group. (a) Breast cancer subtype; (b) inflammatory breast cancer (IBC) definition. Data are from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 9 Registries, 1988–2000. Reprinted from Hance *et al.* [6**] with permission from Oxford University Press.



Cancers du sein inflammatoires versus non inflammatoires

Études	RE neg	RP neg	HER2	P53
Nguyen	49%/30%	68%/43%	26%/17%	32%/5,2%
Charafe-Jauffret	54,1%/24%	54,1%/35,4%	40%/12,1%	45,3%/23%
Turpin	-	-	36%/27%	57%/30%
Ben Hamida	54%/26%	53%/35%	33%/14%	42%/30%

Survie spécifique en fonction des différentes présentations



JA Zell, *Breast Cancer Research* 2009, 11:R9

Chimiothérapie à base d'anthracyclines

Études	Nbre de patients	CT	% RO	SG 5 ans
Ueno et al*	178	Anthra	71	40%
Harris et al**	54	CMF ou CAF	52	56%
Baldini et al***	68	CEF ou CAF	73,6	44%
Low et al****	46	CAF/M	57	26,7% (10 ans)
Veyret et al*****	120	FEC-HD	91,1%	41,2% (10 ans)

Réponse à la chimiothérapie initiale = facteur pronostique +++

* Ueno et al. Combined modality treatment of inflammatory breast carcinoma : twenty years of experience at MD Anderson Center. Cancer Chemother Pharmacol . 1997;40:321-9

**Harris et al Ten-years outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:1200-8

*** Baldini et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast cancer. Clin Breast Cancer. 2004;5:358-63

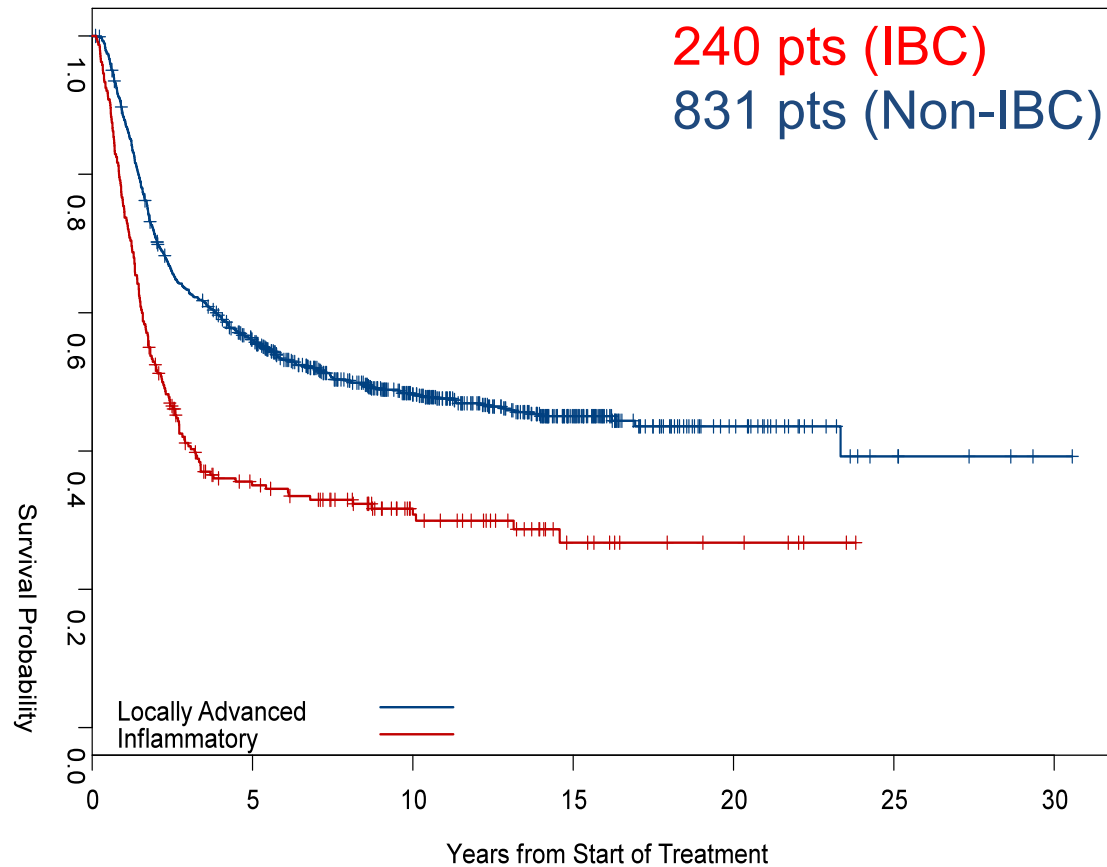
**** Low et al. Long-term follow up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. J Clin Oncol. 2004; 22:4067-74

***** Veyret et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy : ten-year results from the french Adjuvant Study Group GETIS 02 trial. Cancer 2006;107:2535-44

Étude rétrospective du MD Anderson

- 1071 patientes: 240 avec un cancer du sein inflammatoire comparées à 831 patientes avec un cancer localement avancé recrutées dans 5 essais successifs
- Médiane de suivi: 69 mois (1-367)
- pCR=13,9% vs 11,7% ($P = 0,42$)
(inflammatoire/ localement avancé)
- Taux de rechute cumulé à 5 ans: 64,8 % et 43,4% ($P < 0.000$)

Séries de cancers du sein localement avancés au MD Anderson de 1973 à 2000



Taux de SG à 5 ans :

- 40% (IBC)

- 63% (Non-IBC)

Protocole SIM

- SIM: **S**ein **I**nflammatoire et/ou **M**étastatique étendu secondairement au cancer localement avancé
- 196 patientes traitées entre 1985 et 2003
- Chimiothérapie dose « densifiée »
- Épirubicine 75 mg/m² + Cyclophosphamide 1200 mg/m² tous les 15j: 6 cures quelle que soit la NFS, pas de FCH
- Intervention de Patey, 2 cures de Méthotrexate 3g/m² puis 3 cures de « rotation »

Protocole SIM St LOUIS

Variable	LABC	IBC
No. of patients	105	91
Mean age (sd), years	46 (11)	52 (10)
Clinical nodal status, no. (%)		
N1	81 (77)	71 (80)
N2-N3	24 (23)	18 (20)
Histological grade, no. (%)		
Grade 2	51 (50)	38 (44)
Grade 3	52 (50)	49 (56)

Protocole SIM St Louis

ER expression, no. (%)	LABC	IBC
Negative	35 (34)	46 (52)
Positive	69 (66)	43 (48)
HER2 expression, n (%)		
Negative	79 (78)	70 (83)
Positive	22 (22)	14 (17)
Triple negative, n (%)		
No	80 (78)	57 (67)
Yes	23 (22)	28 (33)
P53 functional test FASAY, n (%)		
Wild type	52 (61)	27 (40)
Mutated	33 (39)	41 (60)

Protocole SIM: réponse histologique

Variable	LABC	IBC
No. of patients	105	91
No. (%) evaluated	105 (100)	88 (97)
Response, no. (%)		
CR	17 (16)	14 (16)
IR	88 (84)	73 (83)
PD	0 (0)	1 (1)

Facteurs prédictifs de RC histo

Pathological complete response, no. (%)		
ER	LABC	IBC
Negative	15 (43)	14 (31)
Positive	2 (3)	0 (0)
Global association test	P<.0001	
Triple negative		
NO	6 (8)	2 (4)
YES	11 (48)	10 (36)
Global association test	P<.0001	

Facteurs prédictifs de RC histo

HER2 expression	LABC	IBC
Negative	12 (15)	11 (16)
Positive	5 (23)	1 (8)
Global association test	P=.80	
Histological grade		
1-2	1 (2)	4 (11)
3	16 (31)	9 (19)
Separate group association test	P<.0001	P=.37

Facteurs prédictifs de RC histo

P53	LABC	IBC
Wild type	0 (0)	1 (4)
Mutated	16 (49)	10 (26)
Separate group association test	P<.0001	P=.021

Sont prédictifs de la réponse au SIM pour les CSI: les RE neg, les triples neg et la mutation P53 à un moindre degré (à la différence des LABC)

Protocole SIM, Données de survie

- Médiane de suivi 110 mois

Médiane	LABC	IBC	p
SSR	103 mois	54 mois	0,03
SG	Non atteinte	134 mois	0,015

Protocole SIM: SSR à 15 ans

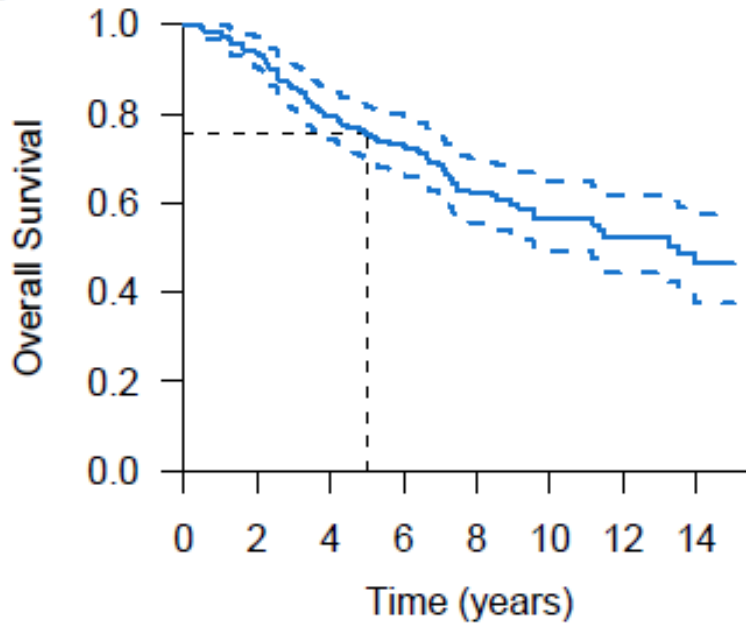
	LABC	IBC
Overall	35%	28%
ER		
Negative	71%	35%
Positive	17%	18%
P53		
Wild type	26%	24%
Mutated	75%	23%

% de SG à 15 ans : LABC = 65% et IBC = 38%

Protocole SIM

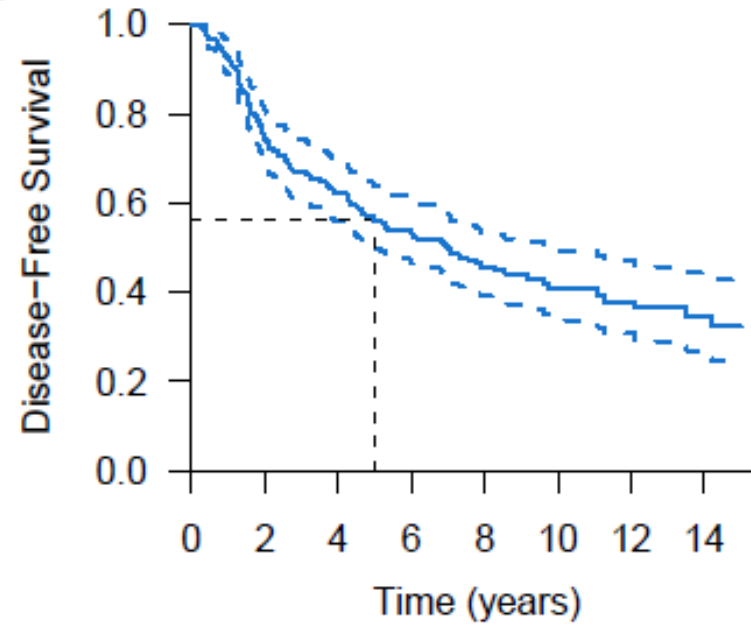
SIM

A

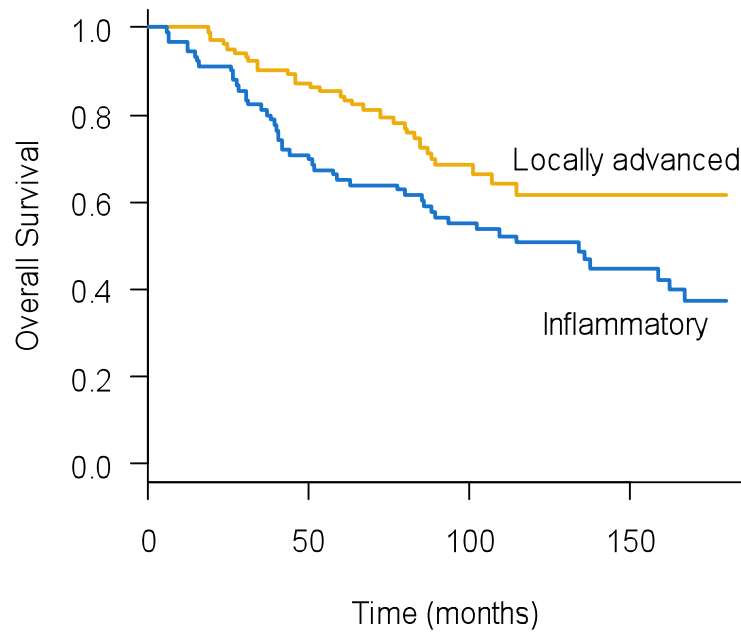
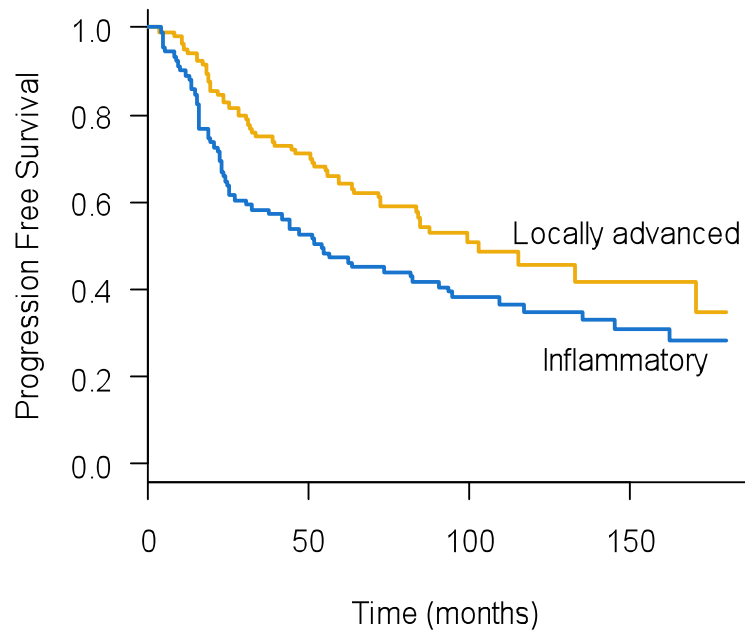


No. at risk 196 181 150 134 88 46 34 22

B

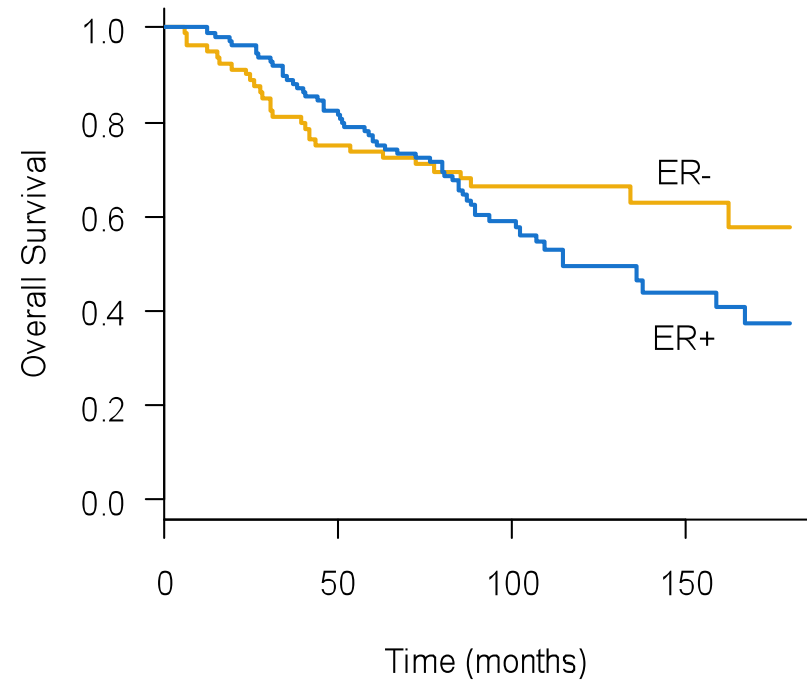
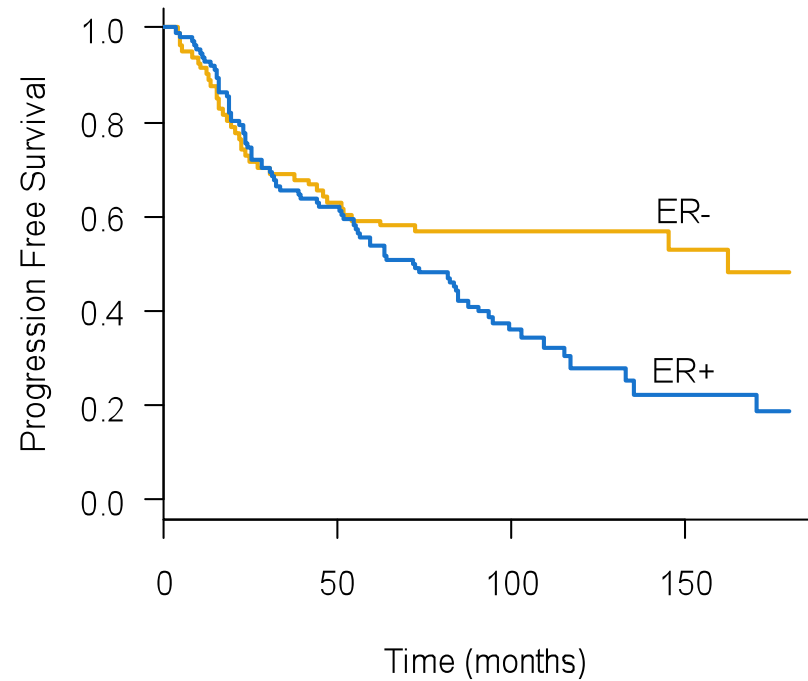


SIM à 15 ans, cancers inflammatoires et localement avancés



CSI: Médiane de survie = 110 mois

SIM à 15 ans



RE neg prédictifs de l'efficacité d'une chimiothérapie « dose dense »?

Conclusion du protocole SIM

- Ces patientes à haut risque traitées avec un protocole « dose dense » avec du cyclophosphamide et de l'épirubicine ont de bons taux de survie
- La négativité des RE et la mutation de P53 sont de forts facteurs prédictifs d'une évolution favorable pour les cancers localement avancés et dans une moindre mesure pour les cancers inflammatoires
- Nous souhaitons que cette approche soit évaluée dans une étude prospective

Chimiothérapie dose densifiée versus conventionnelle

- Étude randomisée: 688 patientes T > 3 cm (567) ou inflammatoire (101)
- CDD = épirubicine 150 mg/m²/15j x 3 suivies de paclitaxel 250 mg/m²/15j x 3
- CC = épirubicine 90 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² / 3 sem x 4
- Traitement chirurgical
- 3 cycles de CMF post opératoire

Chimiothérapie dose densifiée versus conventionnelle

- pCR = 18% versus 10% ($p = 0,008$) OR = 1,89
- En analyse multivariée (grade, RH) OR = 2,05
 $p = 0,011$
- À 55 mois de médiane de suivi:
 - SSR : HR = 0,71 (0,54-0,92) en faveur de CDD
 - SSR = 76% versus 68% à 3 ans et 70% vs 59% à 5 ans
 - SG: HR = 0,83 (0,69-0,99) $p = 0,041$
 - SG = 90% versus 85% à 3 ans et 83% vs 77% à 5 ans

Chimiothérapie dose densifiée versus conventionnelle

- En cas de cancer du sein inflammatoire:
 - plus mauvais pronostic
 - Pas de bénéfice mis en évidence pour la chimiothérapie dose densifiée:
 - SSR: HR = 1,10 (0,62-1,94) p = 0,739
 - SG: HR = 1,25 (0,61-2,60)
- Puissance statistique trop faible (N= 101) ?

Biologie

- Mutation de P53 plus fréquente (Turpin 2002)
- Pas de mise en évidence de cytokines de l'inflammation (Kleer 2000, Bieche 2004)
- Majoration de la néo angiogenèse (McCarthy 2002, Colpaert 2003) et de la lymphangiogenèse
- Il pourrait exister des gènes spécifiques liés aux cancers inflammatoires (Lerebours 2002, Bièche 2004)
- Surexpression de RhoC

Biologie

- RhoC: (famille de Ras) rôle dans la transduction du signal codant pour des facteurs de croissance, rôle dans la réorganisation du cytosquelette, facilite la mobilité cellulaire et l'aptitude à métastaser
- WISP3: gène suppressif de tumeur diminué dans les cancers du sein inflammatoire
- Élévation de la E cadhérine qui pour les CSI facilite les emboles tumoraux en association avec le « translation initiation factor eIF4GI » (Silvera D 2009)

Cancer du sein inflammatoire

- **Thérapeutiques ciblées:**
 - Trastuzumab
 - Bevacizumab
 - Lapatinib
- Protocole BEVERLY testant l'association trastuzumab + Bevacizumab en cas de surexpression de CerbB2

Chimiothérapie + trastuzumab: essais de phase II

Équipes	Patientes	pCR	Traitements
Dawood S, 2007	40 (4 CSI)	55%	FEC + P + T
Hurley J, 2006	48 (4 CSI)	17%	D + CDDP + T
Van Pelt AE, 2003	22 (9 CSI)	40%	D+T
Limentani SA, 2007	31 (9 CSI)	39%	D + V + T
Burstein HJ, 2003	40 (6 CSI)	18%	P+T
Baselga J, 2007	61	48,4%	A+P→P→CMF+T

Chimiothérapie dose dense + trastuzumab

- 16 patientes avec un CSI surexprimant CerbB2 traitées entre 2003 et 2006
- 2 à 4 cycles de Doxo 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² / 15 jours puis paclitaxel hebdo + carboplatine 3 à 4 cycles en association avec du trastuzumab
- Taux de réponse: 100%
- pCR= 60%

Essai NOAH (chimio + trastuzumab versus chimio seule)

- 334 patientes T3N1 ou T4 ou N2 N3VT (63 cancers inflammatoires) 235 HER2 +++, 99 HER2 neg
- Doxorubicine 60 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² / 3 sem/ 4 cycles puis trois cycles de CMF (J1,J8/ 4 sem). Tamoxifène si RH+
- Trastuzumab pendant la chimio néo- adjuvante et après la chirurgie au total pendant un an (randomisation pour les HER2 +++)
- Avec ou sans trastuzumab: pCR = 38% vs 19%
p=0,001 (sein + ganglions)

Essai NOAH (chimio + trastuzumab versus chimio seule)

- Survie sans évènements:
 - Avec trastuzumab: 71% (61-78)
 - Sans trastuzumab: 56% (46-65)
 - HR = 0,59 (0,38-0,90) p = 0,013
- Pour les cancers inflammatoires ,SSE:
 - HR = 0,27 (0,11-0,65)
- Globalement, même survie globale à 3 ans (87% vs 79%)

Essai GeparQuattro

- 1495 patientes dont 114 cancers du sein inflammatoire (45 HER2 +++ et 69 HER2-) traités par 4 cycles de EC puis randomisés entre:
 - 4 cycle de Docetaxel 100 mg/m²
 - 4 cycles de Docetaxel 75 + capecitabine 1800 mg/m²
 - 4 cycles de Docetaxel 75 suivi de capecitabine 1800 mg/m² de J1 à J 14
 - Si HER2 +++ trastuzumab dès le début de la chimio

Essai GeparQuattro

- CSI: pCR sein + ganglion:
 - Chimio sans trastuzumab: 5,8% (4 patientes)
 - Chimio avec trastuzumab: 31,1% (14 patientes)
- Pour l'ensemble de la population, pCR =
 - Chimio sans trastuzumab: 13,2%
 - Chimio avec trastuzumab: 29%
- Pour la population HER2+++ le seul facteur prédictif de réponse est la négativité de RE

Bevacizumab et CSI

Équipes	Patientes	pCR	Traitements
Balduzzi A, 2009	30 (12 CSI)	33% (16,7% CSI)	F +E+ CDDP puis P + B
Wedam SB, 2006	21 (20 CSI)	4,8%	Doxo + D + B
Baar J, 2009	49 (16 CSI)	5,3% (sous T)	T + B versus T

En IRM, diminution de la perfusion tumorale sous bevacizumab

Lapatinib et CSI

- Étude de phase II, 45 patientes avec un CSI en rechute (en médiane 3 ou 4 lignes thérapeutiques antérieures) ou réfractaire aux anthracyclines
 - Groupe A: (30 ptes) HER2 +++
 - Groupe B: (15 ptes) HER2 neg, EGFR +
- 50% de réponse dans le groupe A , une seule répondeuse dans le groupe B
- Durée de la réponse: 16,9 semaines
- PFS: 14 semaines

Lapatinib et cancer du sein inflammatoire

- Entre 2005 et 2007, 126 patientes avec un CSI HER2+ en rechute ou réfractaire (61% > 4 lignes de chimio) traitées par 1500 mg de lapatinib (phase II)
- 39% de RP (30-48), critères RECIST: 15% (9-24)
- SSP médiane = 14,6 semaines (1-16)
- Médiane de durée de la réponse: 20,9 semaines (12,7-32,1)

Lapatinib + Paclitaxel

- Étude de phase II avec 2 cohortes:
 - Her2 +++ ou ++
 - Her2 neg EGFR+
- 49 patientes (42 + 7)
- Lapatinib 1500 mg/j/14j puis Paclitaxel 80 mg/m² hebdo + lapatinib pendant 12 semaines
- pCR = 18,2% (5,2- 40,3) (17,6% pour HER2+++)
- TR = 78,6% (63,2-89,7)
- TR = 31% après 14j de lapatinib seul

Conclusion

- Le cancer du sein inflammatoire reste de mauvais pronostic
- La chimiothérapie dose densifiée semble séduisante notamment pour les tumeurs RE neg
- Nécessité de définir des paramètres biologiques pronostiques et prédictifs pour adapter nos traitements
- Les thérapeutiques ciblées et leurs associations sont en évaluation
- Nécessité de proposer aux patientes de participer aux essais thérapeutiques
- La biologie des CSI reste à élucider