



JACQUES MAJORELLE
"Femme de Pita", 1948.

Quelle chimiothérapie
pour les formes
N+ des cancers
du sein?

M. Espié
Centre des maladies du sein
Hôpital Saint Louis

Historique

- Années 1970: CMF, CMFVP...
- Années 1980: Anthracyclines
 - En association: AC, FAC, AVCMF, FEC...
 - Études sur les séquences et les alternances
 - Études de dose: intensification thérapeutique, « dose dense chemotherapy »...
- Années 1990: Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)
 - Administration séquentielle: A→T →C ou AC → T
 - Associations: TA, TAC
- Années 2000: Modificateurs de la réponse biologique (Herceptine)

Rôle des anthracyclines

- Apport modeste mais confirmé surtout chez les malades N+ (4% en valeur absolue)
- Quelles sont les malades qui en bénéficient réellement?
- Surexpression de CerbB2?
- Amplification des topoisomérases?
- Utilisation parfois infra-optimale (4 AC = 6 CMF)

1990-2000 Émergence des Taxanes

- Paclitaxel et Docetaxel
- Efficacité démontrée en situation métastatique
- Molécules différentes,
 - Rapport toxicité/efficacité/maniabilité
 - Association avec les anthracyclines
 - Synergie avec l'herceptine



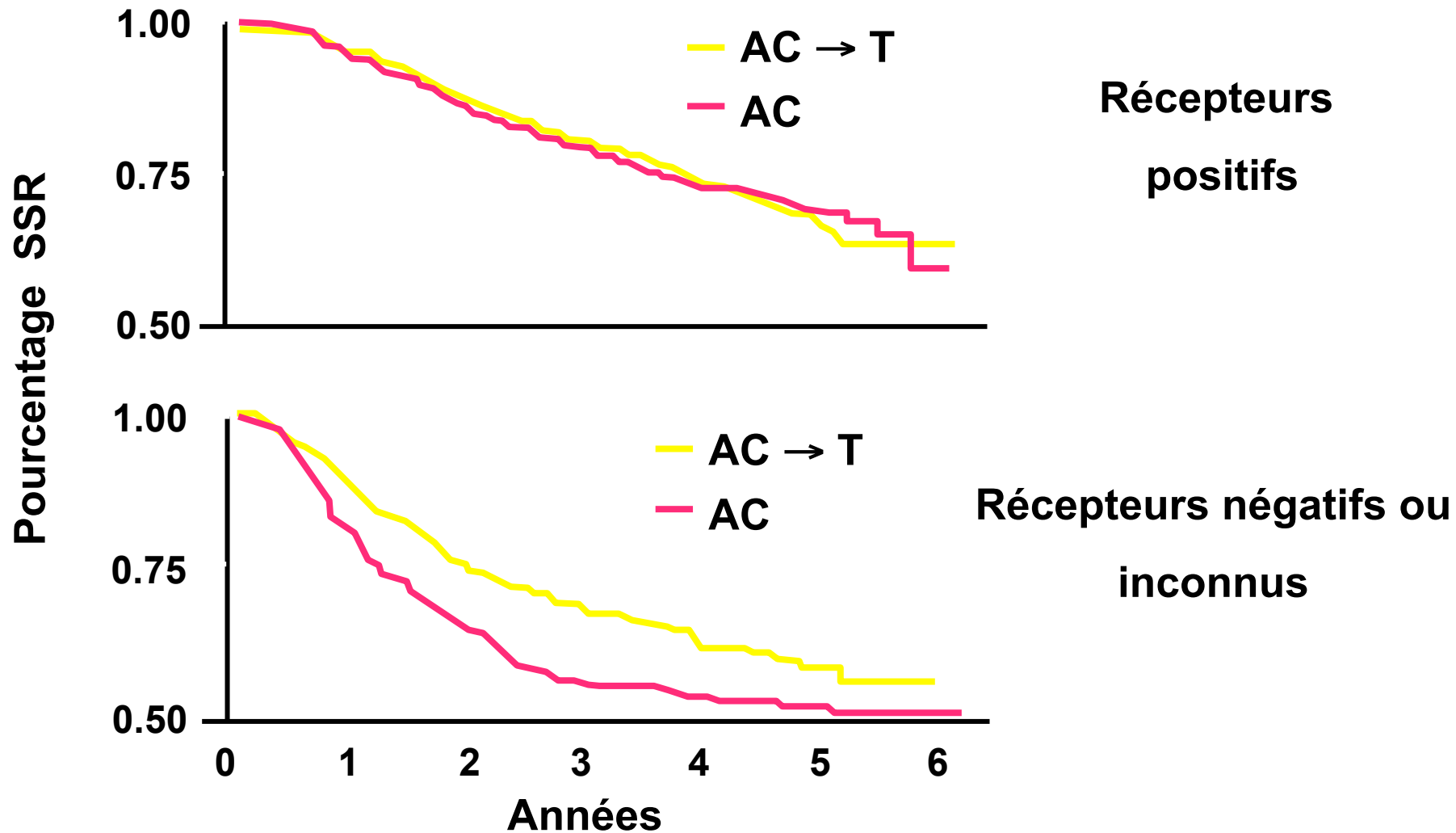
TAXANES EN ADJUVANT

A (60, 75 ou 90) C ± Paclitaxel

- 3121 patientes N + randomisées entre 4 cures d'AC (A = 60, 75, 90 mg/m²) suivies de 4 cures de Paclitaxel (175 mg/m²) ou « rien »
- Pas d'effet dose mis en évidence pour la doxorubicine, bénéfice à l'ajout du paclitaxel
- SSR à 5 ans: 69, 66 et 67% en fonction des doses de doxorubicine
- L'ajout du Paclitaxel a réduit de 17% (p = 0,023) le risque de rechute et de 18% (p = 0,0098) le risque de décès (respectivement 5% et 3% en valeur absolue)
- Le bénéfice semble limité aux patientes avec une tumeur RE -

CALGB 9344 :

Survie sans rechute par sous-groupes



NSABP B28

Mamounas JCO

2005,23:

3686-3696

N = 3060

N +

**Pré et Post-
ménopause**

ER+ ou PR+

**R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N**

AC x 4

AC x 4 → P_{225/3h} x 4

+ Tam si > 50 ans ou < 50 ans RE+ ou RP+

A = Doxorubicin

C = Cyclophosphamide

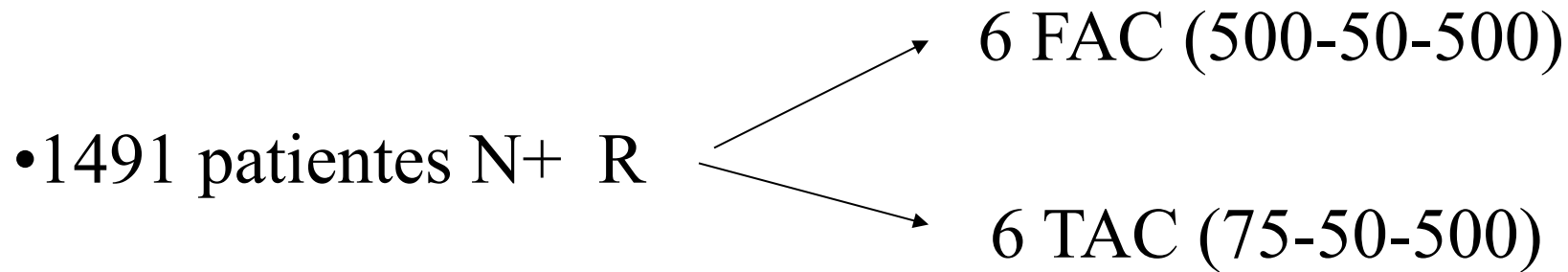
P = Paclitaxel

NSABP B28

- SSR à 5 ans = 76% \pm 2% versus 72% \pm 2%
- SG à 5 ans = 85% \pm 2% versus 85% \pm 2%
- Pas de différence d'efficacité en fonction du statut par rapport aux récepteurs hormonaux
- Pas d'interaction évidente avec le tamoxifène
- 98% des patientes ont effectué les 4 AC, 75,9% ont effectué les 8 cycles

Mamounas, JCO 2005; 23: 3686-3696

FAC versus TAC, BCIRG 01



Tamoxifène 20 mg 5 ans si RH+, débuté après la chimiothérapie

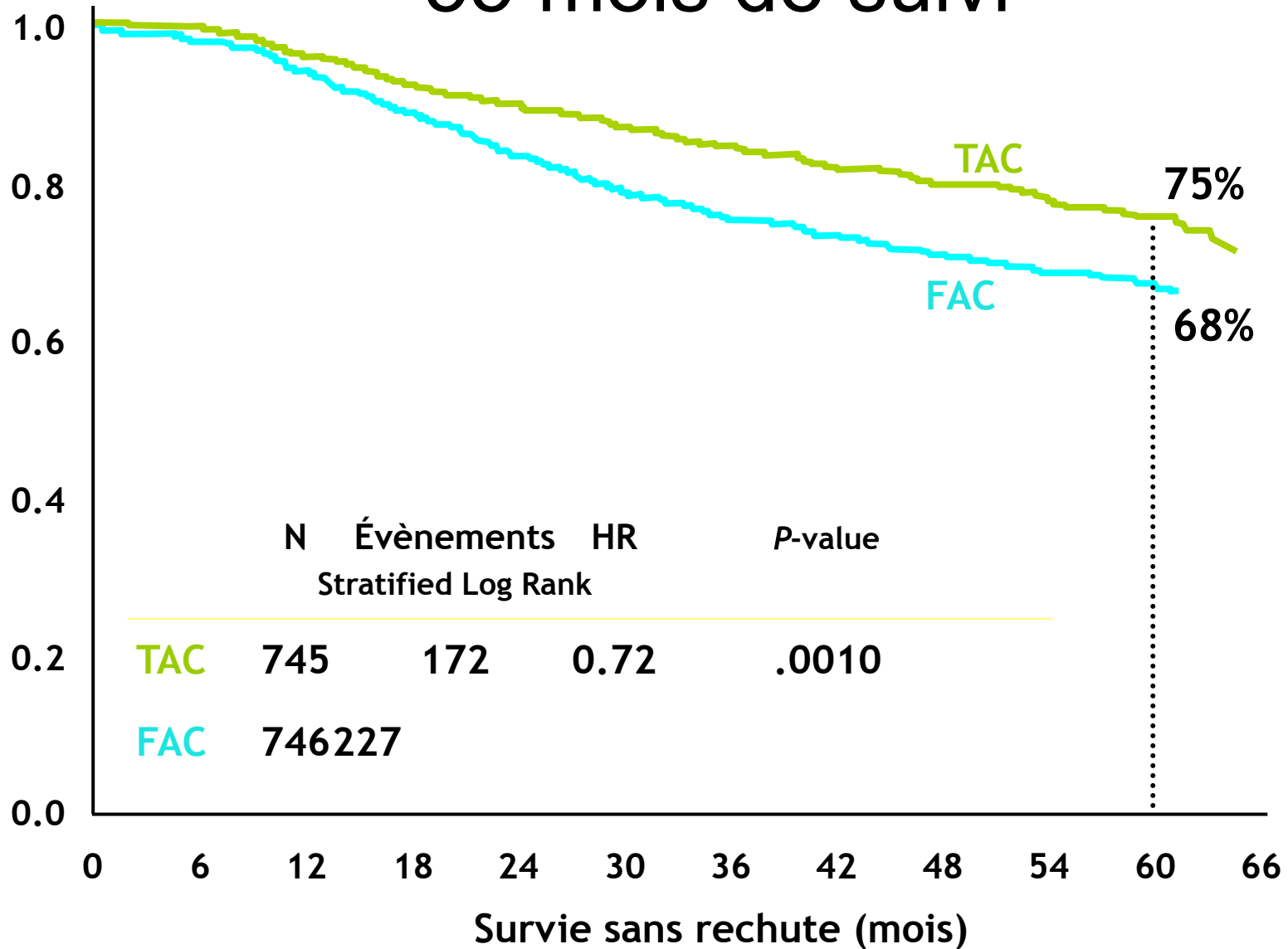
•Caractéristiques:

	TAC	FAC
Âge	49 (26-70)	49 (23-70)
RH +	76,1%	75,7%
CerbB2	20,8%	22%
N > 4	37,3%	38,5%

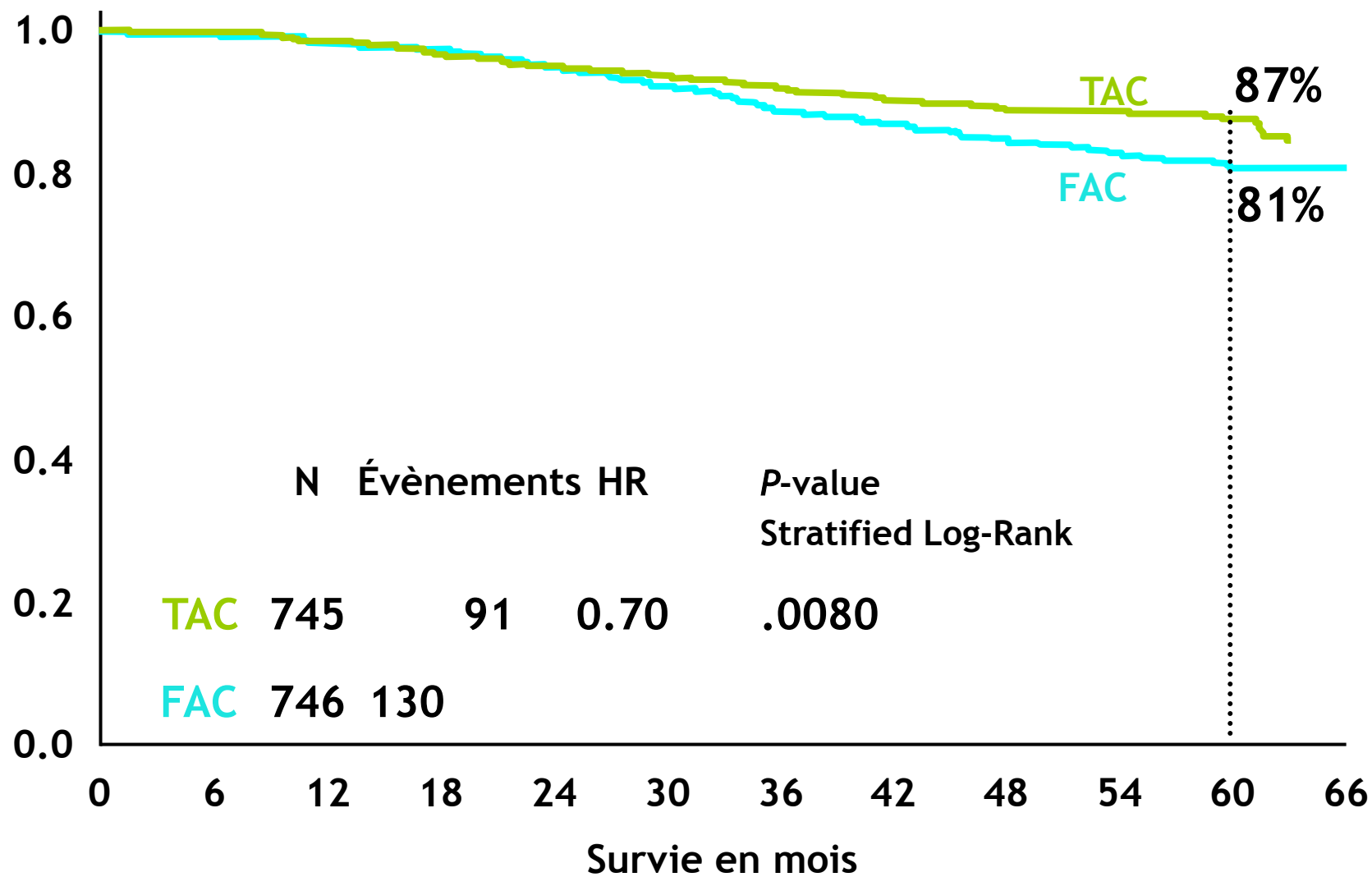
Essai BCIRG 001

- Données à 5 ans:
 - SSR: TAC 75% versus FAC 68% (HR = 0,68 p= 0,001)
 - SG: TAC 87% versus FAC 81% (HR= 0,70 p= 0,008)
- En SSR l'association TAC est supérieure au FAC quels que soient les sous-groupes:
 - Pour les 1 à 3 N+ (NS > 4 N+)
 - \forall les récepteurs
 - \forall CerbB2 (nettement si Her2 +)

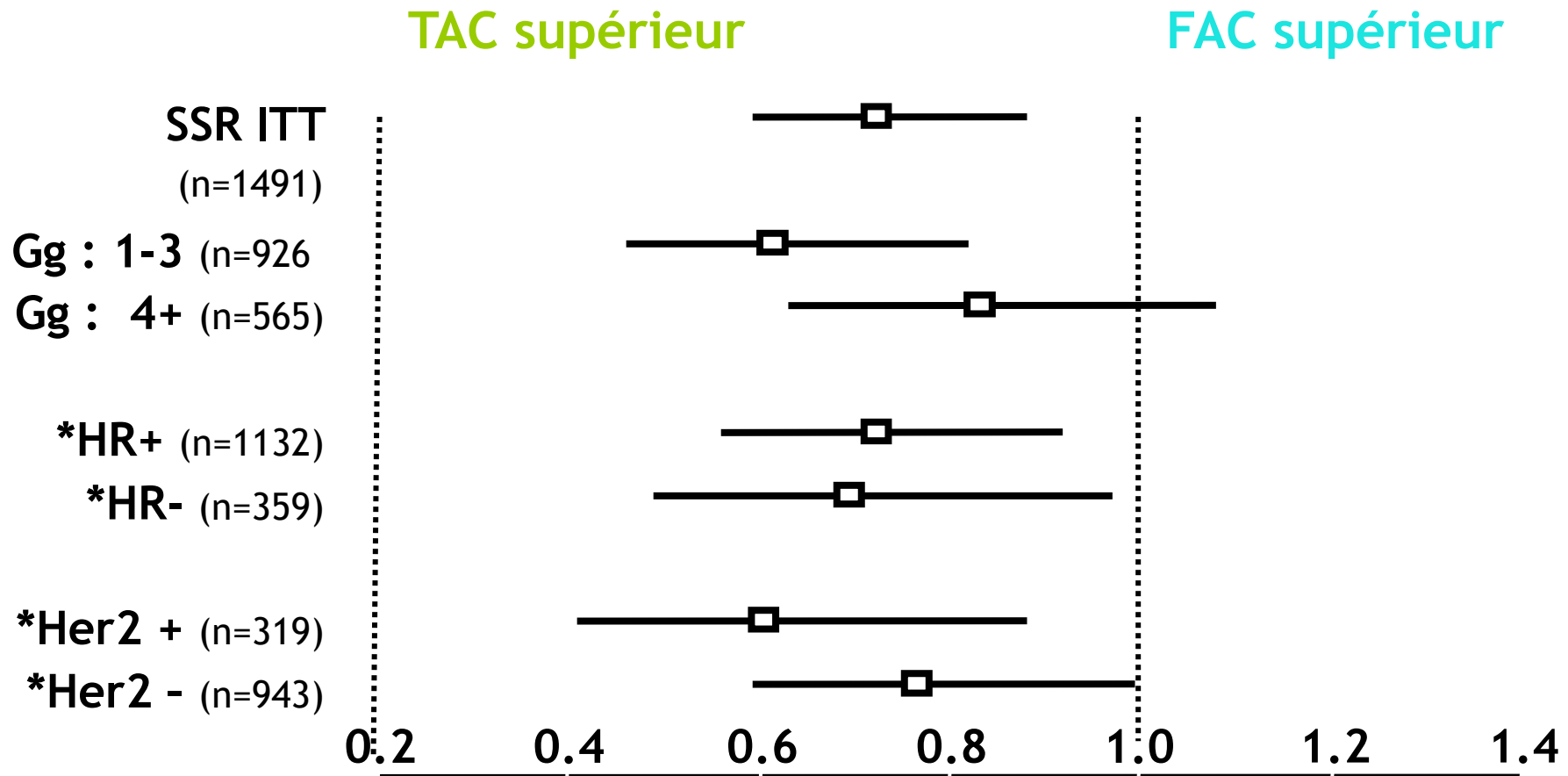
Survie sans rechute (ITT) 55 mois de suivi



Survie globale (ITT)



Survie sans rechute



Toxicité hématologique

	TAC %	FAC %
Neutropénie 3/4	65,5%	49,3%
Neutropénie fébrile	24,7%*	2,5%
Infection 3/4	3,9	2,2
Décès/septicémie	0	0
Anémie 3/4	4,3*	1,6
Thrombopénie 3/4	2,0	1,2
Transfusions plaquettes	0,1	0,4

Toxicités extra-hématologiques

	TAC %	FAC %
Nausées 3/4	5,1	9,5*
Vomissements 3/4	4,4	7,3*
Diarrhée	3,8*	1,8
Stomatite	7,1*	2
Asthénie	11,2*	5,6*
Ins. cardiaque	0,1	0,1
aménorrhée	61,7*	52

PACS 01

- 1999 patientes randomisées N+
- 18 - 65 ans
- 6 FEC 100 versus 3 FEC 100 puis 3 TXT
+ Tamoxifène si RH +

Études de sous - groupes :

- pas de différence significative pour
 - patientes < 50 ans
 - ≥ 4 N+
- différence significative pour
 - patientes > 50 ans HR = 0,64
 - < 4 N+ HR = 0,75

TOXICITÉ :

+ TXT : moins de

- toxicité cardiaque
- neutropénie à J21
- nausées - vomissements

plus de

- neutropénie fébrile
- oedèmes
- toxicité unguéale

Roché, JCO 2006

AC versus DC

- 1016 patientes T1b-T3 N- et N+ randomisées entre 4 AC (60/600) et 4 DC (75/600)
- Médiane de suivi 5,5 ans
- SSR: 80% versus 86% **HR= 0,67 (0,50-0,94)**
- SG: 90% versus 87% (NS)
- Bénéfice statistiquement positif que pour les N+
- Davantage de nausées et vomissements sous AC
- Davantage de myalgies, d'arthralgies et d'œdème sous DC

AC versus AD

- 2952 patientes N+ et N- haut risque randomisées entre 4 AC (60/600) et 4 AD (60/600)
- À 4 ans SSR identique: 87%
- Pas de différence en SG
- Davantage de neutropénies sous AD (19% versus 6%) davantage de décès par toxicité sous AD

RAPP

- Essai comparant 4 AD (60/75) versus 4 AC (60/600)
- 627 patientes N + < 3 ou N – haut risque
- Essai arrêté prématurément en raison de la toxicité hématologique 40,8% de neutropénies fébriles sous AT versus 7,1% sous AC $p < 0,001$
2 décès toxiques, 1 chirurgie intestinale majeure

Brain E, JAMA 2005; 293: 2367-2371

Taxanes en adjuvant

- Dans les essais, l'adjonction du taxane ou sa substitution à un autre cytotoxique diminue le nombre de récurrences.
- Ce bénéfice n'est significatif que dans les études limitées aux patientes N+ (trop peu d'évènements dans les autres essais ?)

Chimio adjuvante : dose densité !

- CALGB 9741
- N = 2005 patientes N+ recrutées en 18 mois
- Paclitaxel dans tous les bras
- Double randomisation
 - Traitements séquentiels versus combinés
 - 3 semaines vs 2 semaines + GCSF

Schéma de traitement

Ⓜ

- A 60 x 4 → P 175 x 4 → C 600 x 4 / 3 sem.
- Même séquence / 2 sem.
- A 60 C x 4 → P 175 x 4 / 3 sem.
- Même combinaison / 2 sem.

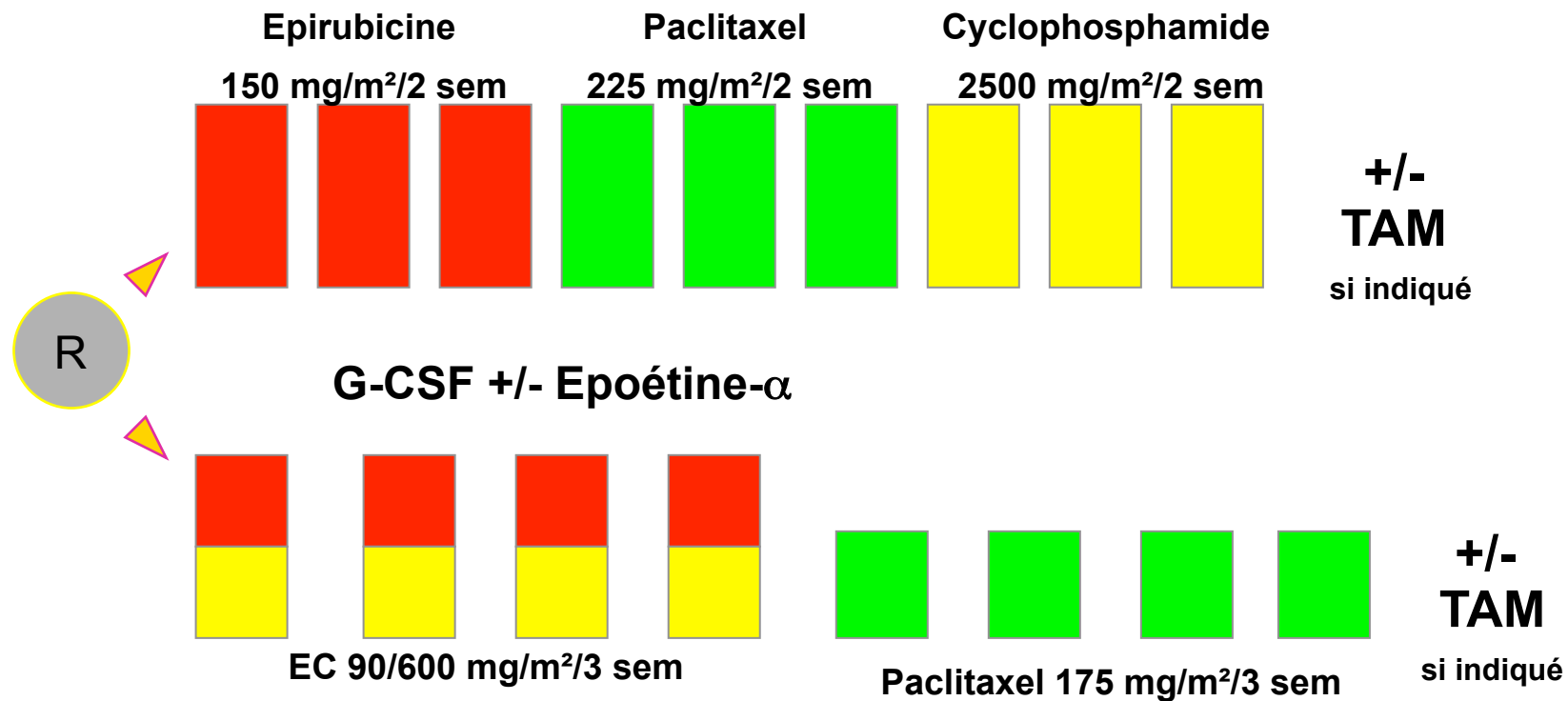
2x2	/ 2 sem.	/ 3 sem.
Séq.	22 sem.	33 sem.
Comb.	14 sem.	21 sem.

Citron ML, JCO 2003;
21: 1431- 1439

Résultats

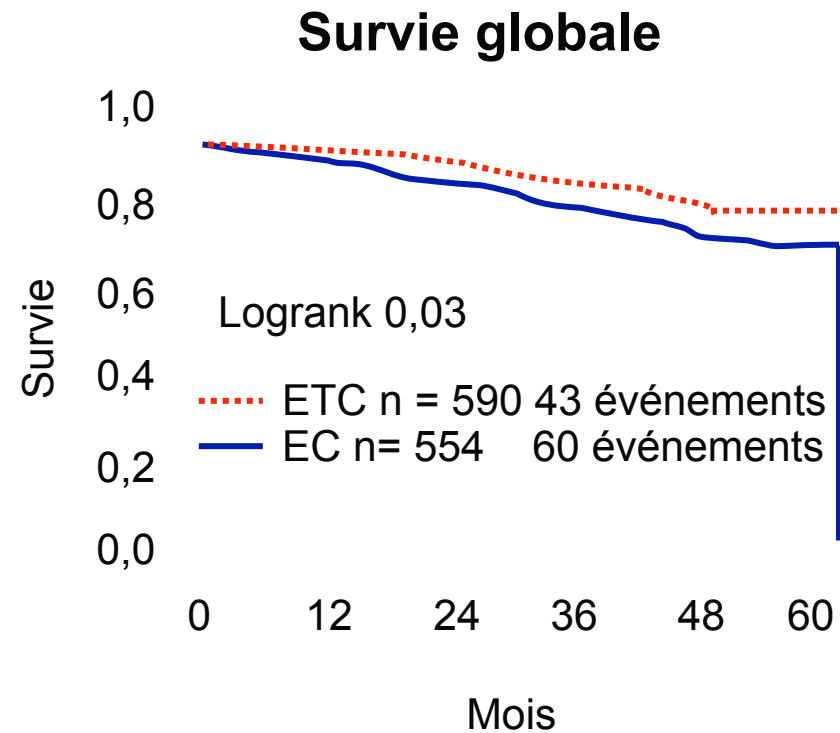
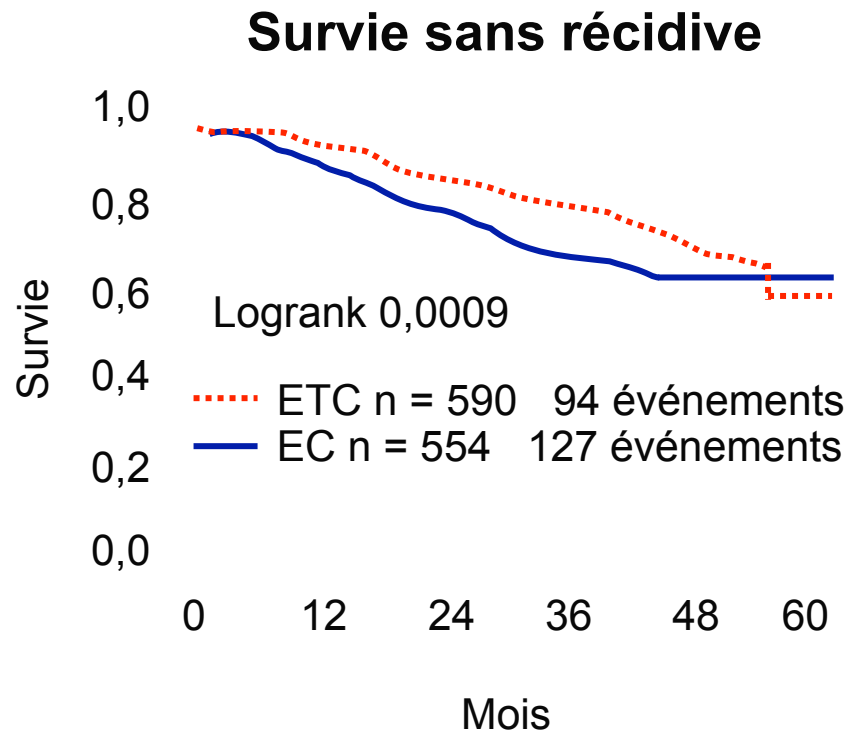
- Supériorité des schémas « dose densifiée » sur les administrations conventionnelles:
 - SSR: RR = 0,74 p = 0,0072
 - SG: RR = 0,69 p = 0,014
 - SSR à trois ans 85% versus 81%
 - SG à trois ans 92% versus 90%
- Pas de différence d'efficacité entre les traitements séquentiels ou combinés mais les traitements séquentiels sont moins toxiques

Essai AGO de phase III comparant une chimiothérapie dose-dense séquentielle par Epirubicine, Paclitaxel et Cyclophosphamide (ETC) à une chimiothérapie conventionnelle chez les patientes avec $\geq 4N+$



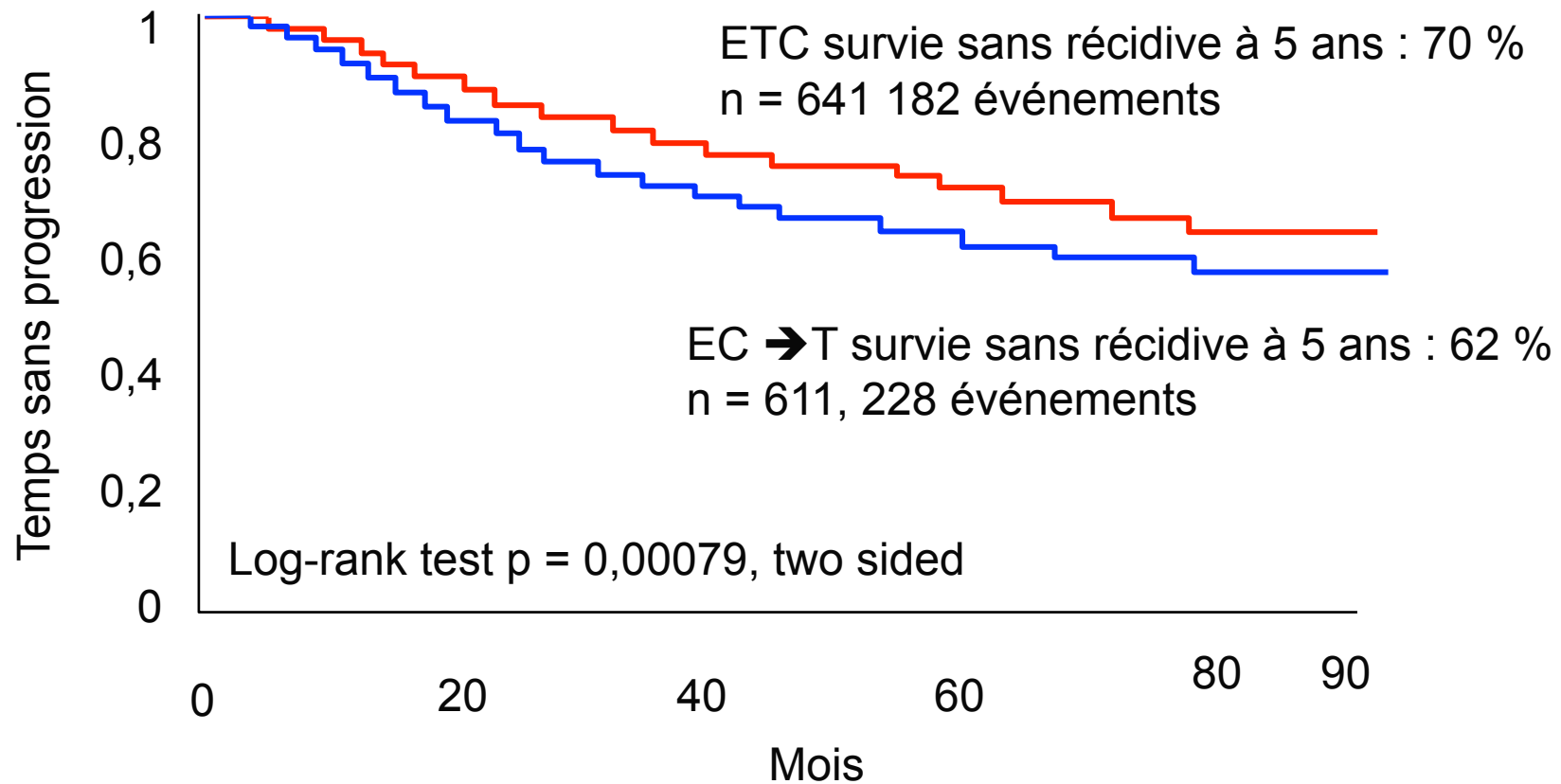
- 1 284 patientes incluses, suivi médian de 28 mois

Essai AGO de phase III comparant une chimiothérapie dose-dense séquentielle par Epirubicine, Paclitaxel et Cyclophosphamide (ETC) à une chimiothérapie conventionnelle chez les patientes avec $\geq 4N+$



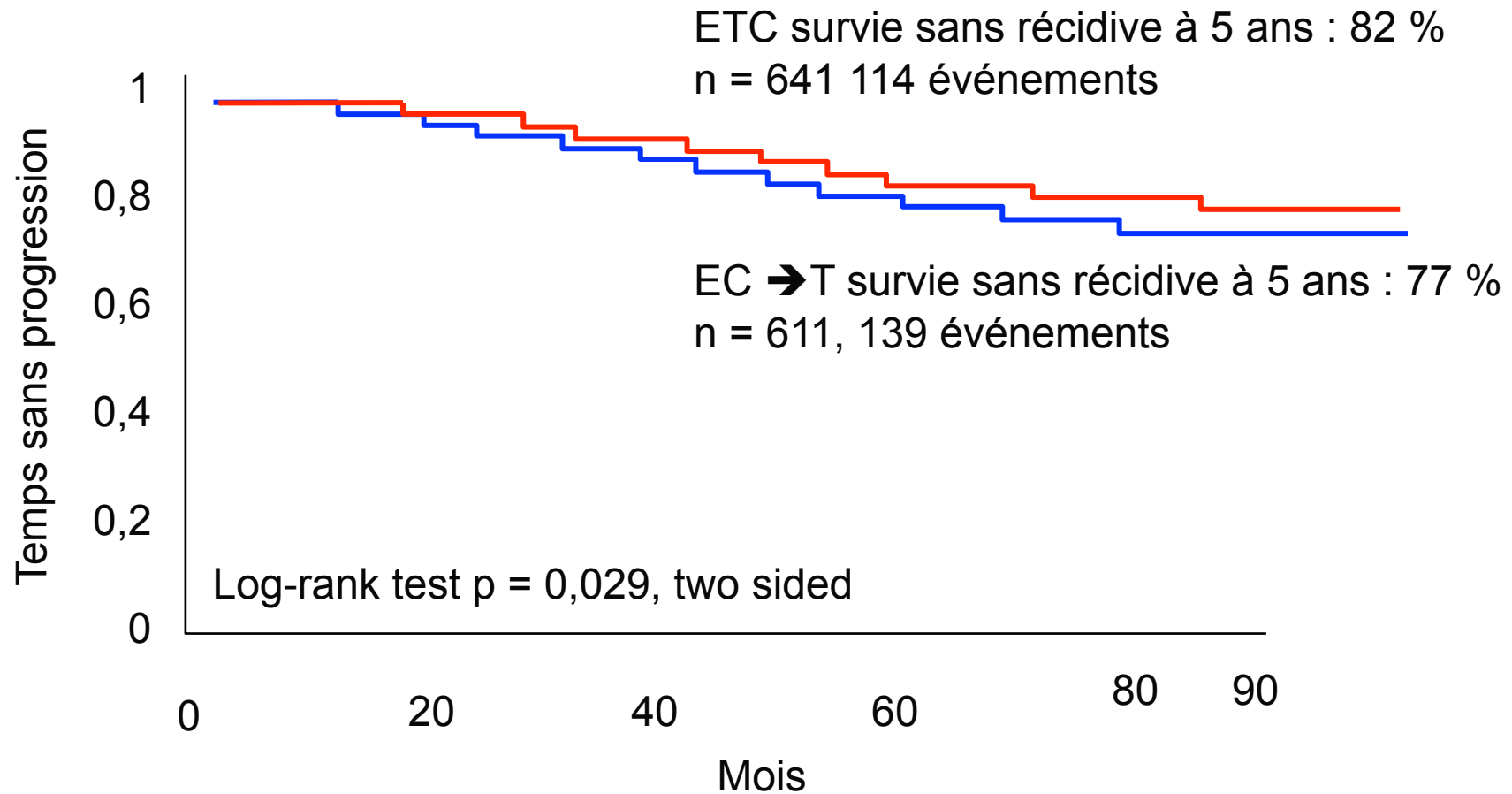
Essai de l'AGO ETC vs EC → T

Temps jusqu'à récurrence



Essai de l'AGO ETC vs EC → T

Survie globale

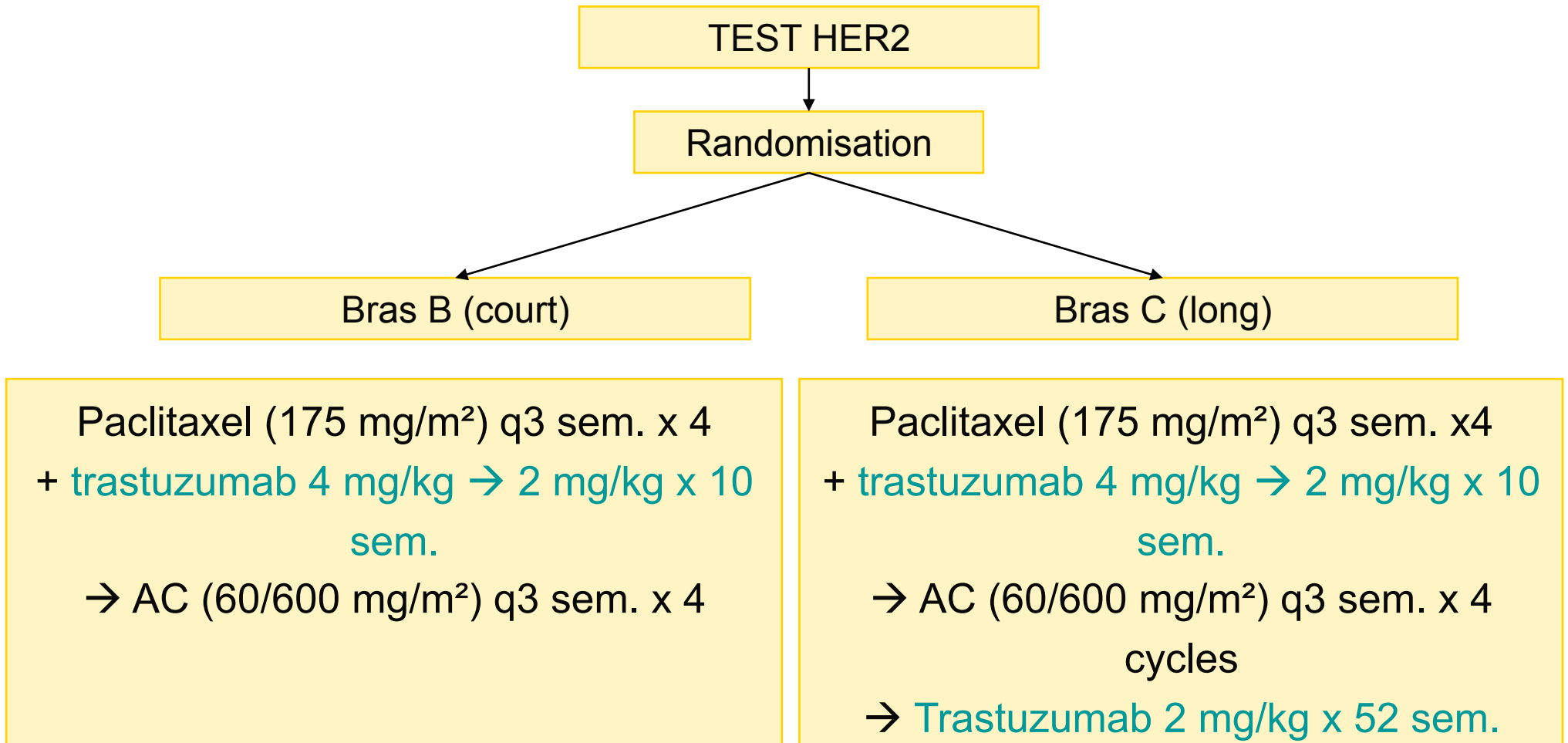


Herceptin en adjuvant

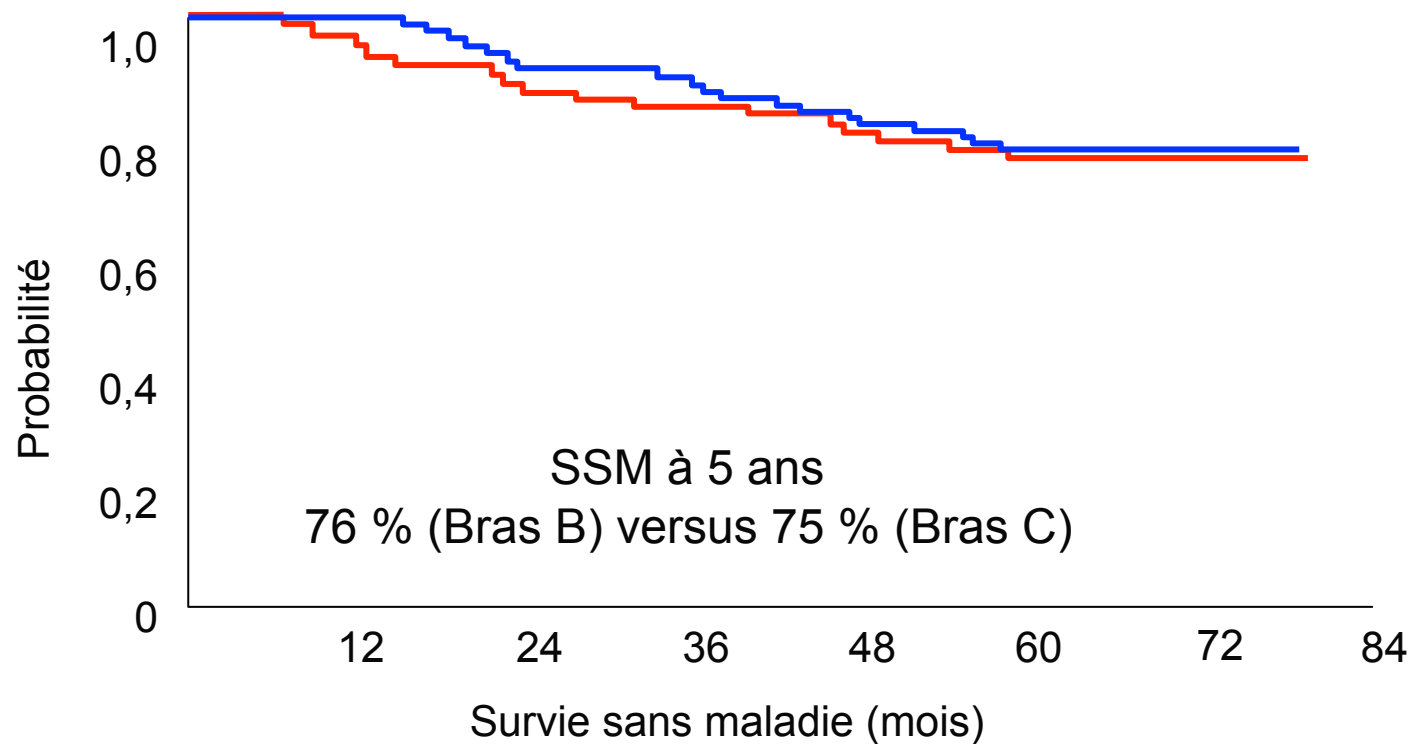
Études	Traitements	SSR	
		HR	IC
HERA	Chimio \Rightarrow herceptin un ou 2 ans	0,54	0,43-0,67
NCCTG NSABP	AC \Rightarrow P \pm herceptin (après ou avec Paclitaxel	0,48	0,39-0,60
BCIRG	AC \Rightarrow TH vs AC \Rightarrow T	0,49	0,37-0,65
	TCH vs AC \Rightarrow T	0,61	0,47-0,79
FINHER	T ou NVB \pm H \Rightarrow 3 FEC	0,42	0,21-0,83

Étude E2198 : schéma

234 patientes HER2 2+ ou 3+, pN+ Suivi médian 64 mois



Survie sans maladie à 5 ans



Traitement	Total	Événements	Censuré	Médian
— B	115	27	88	-
— C	112	28	84	-

Herceptin

- Majoration de la toxicité cardiaque 0,6% à 3%
- Hors essai, l'herceptin® doit actuellement en France être débuté après la fin de la chimiothérapie et de la radiothérapie pour une durée de un an à raison d'une injection toutes les trois semaines
- Une surveillance régulière de la FEVG est indispensable
- L'INCA a débuté un essai comparant 6 mois à un an d'Herceptin

Conclusion

- Pour les patientes N+ l'ajout des taxanes apporte un bénéfice
- Les schémas séquentiels sont moins toxiques que les schémas d'association
- De nouvelles études sont nécessaires avec les schémas dose-densifiée
- En cas de surexpression de Her2 il reste des questions sur les schémas d'association et la durée optimale des traitements

Je vous remercie



L'Album
des Kasbahs