



Actualités 2015



San Antonio 2014
ASCO 2015



CHIMIOPRÉVENTION



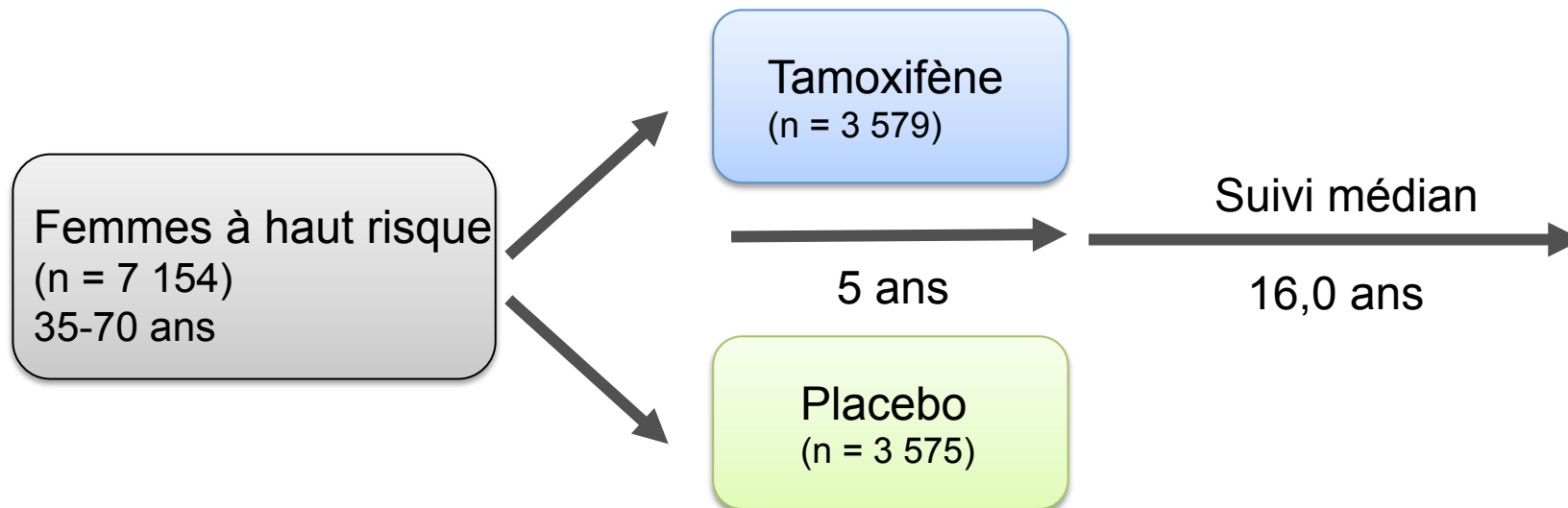
IBIS



STAR

Étude IBIS-I

International Breast Intervention Study

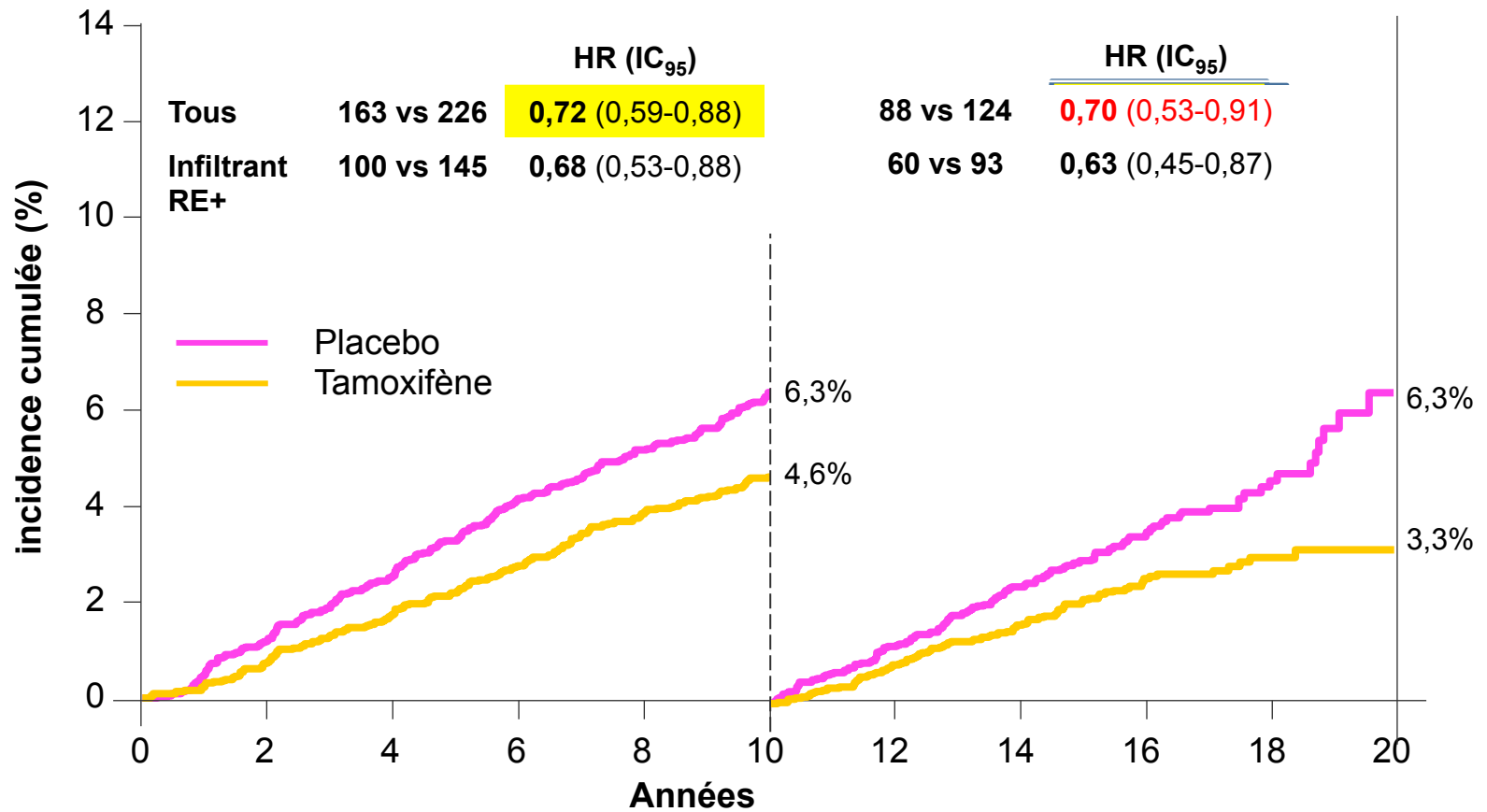


- **Objectifs**

- Principal : incidence de cancer du sein (CCIS inclus)
- Secondaires : autres cancers, mortalité par cancer du sein, mortalité toutes causes, effets indésirables

Étude IBIS-I

Incidence cumulée des cancers du sein



Étude IBIS-I

Décès

	Placebo (n = 3 575)	Tamoxifène (n = 3 579)	Δ	OR (IC₉₅)
Total, n (%)	166 (4,6)	182 (5,1)	+20	1,10 (0,88-1,37)
Sein (n)	9	18	+9	1,19 (0,68-2,10)
Endomètre (n)	0	5	+5	1,06 (0,77-1,47)
Autres (n)	78	83	+5	
Cardiovasculaire A/V (n)	62	63	+1	

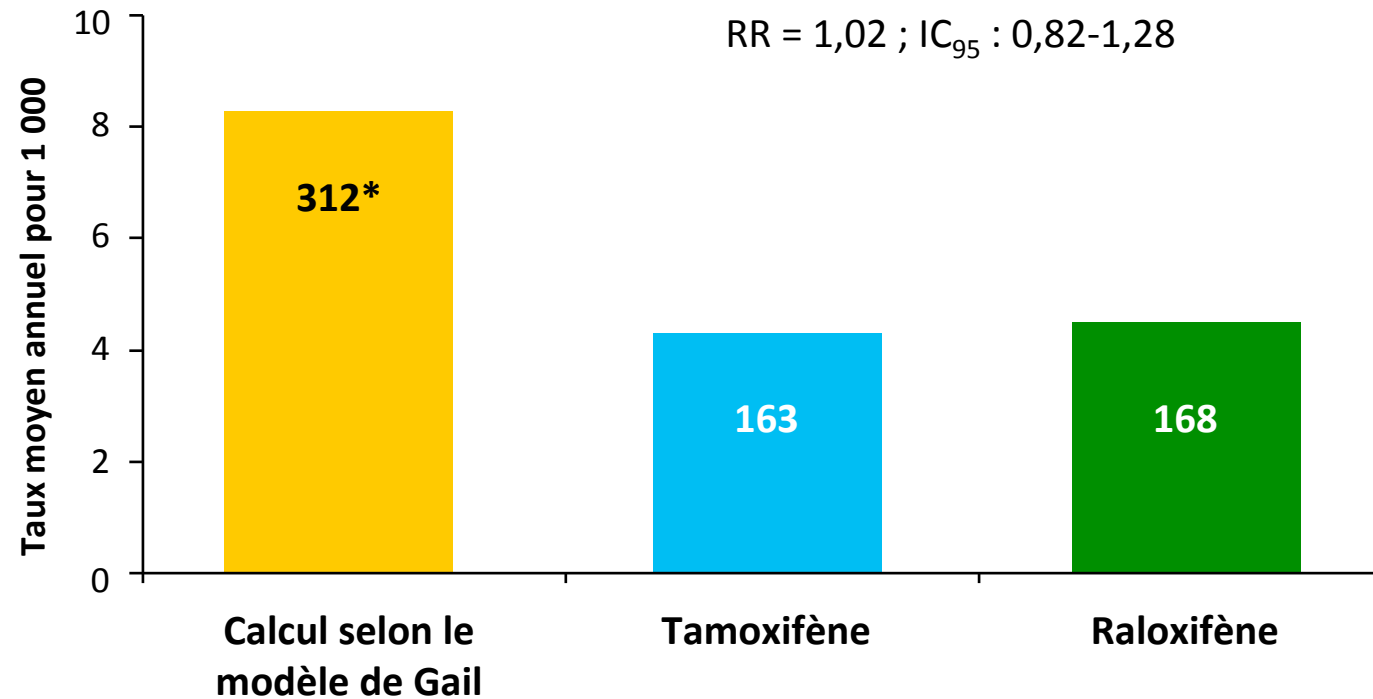
NSABP-P2=STAR

- 20 000 patientes à risque élevé (modèle de Gail; atcd familiaux, parité, âge..)
- Randomisées Tamoxifène 5 ans versus Raloxifène 5 ans
- Suivi médian = 116 mois

Wicherham DL abst 1500 ASCO

NSABP-P2=STAR

Taux **annuel moyen** et nombre de cancers du sein invasifs

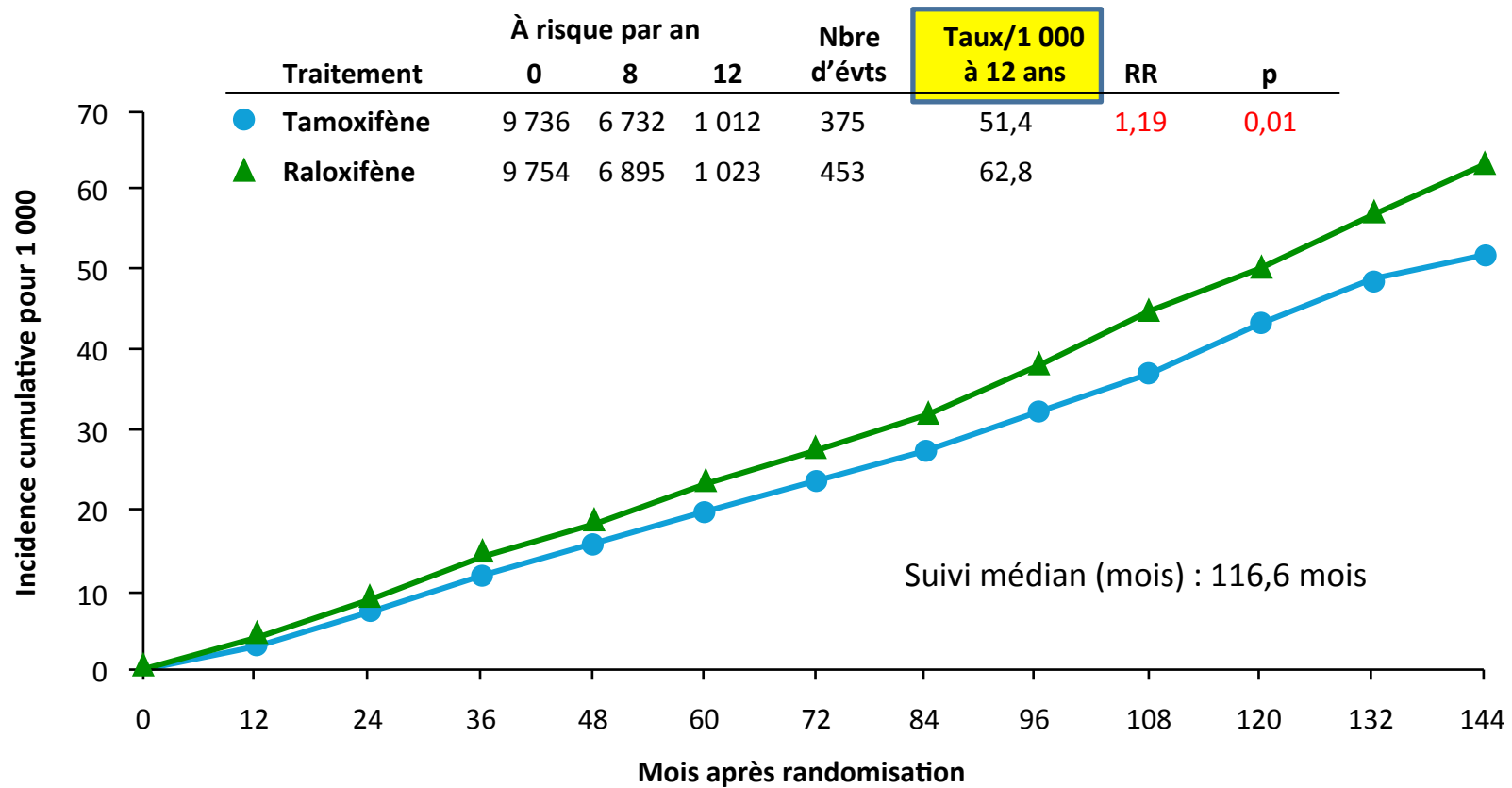


* Nombre d'événements.



NSABP P-2 STAR

Incidence cumulative de cancer du sein **invasif**



STAR: tamoxifène versus raloxifène

Raloxifène moins toxique:

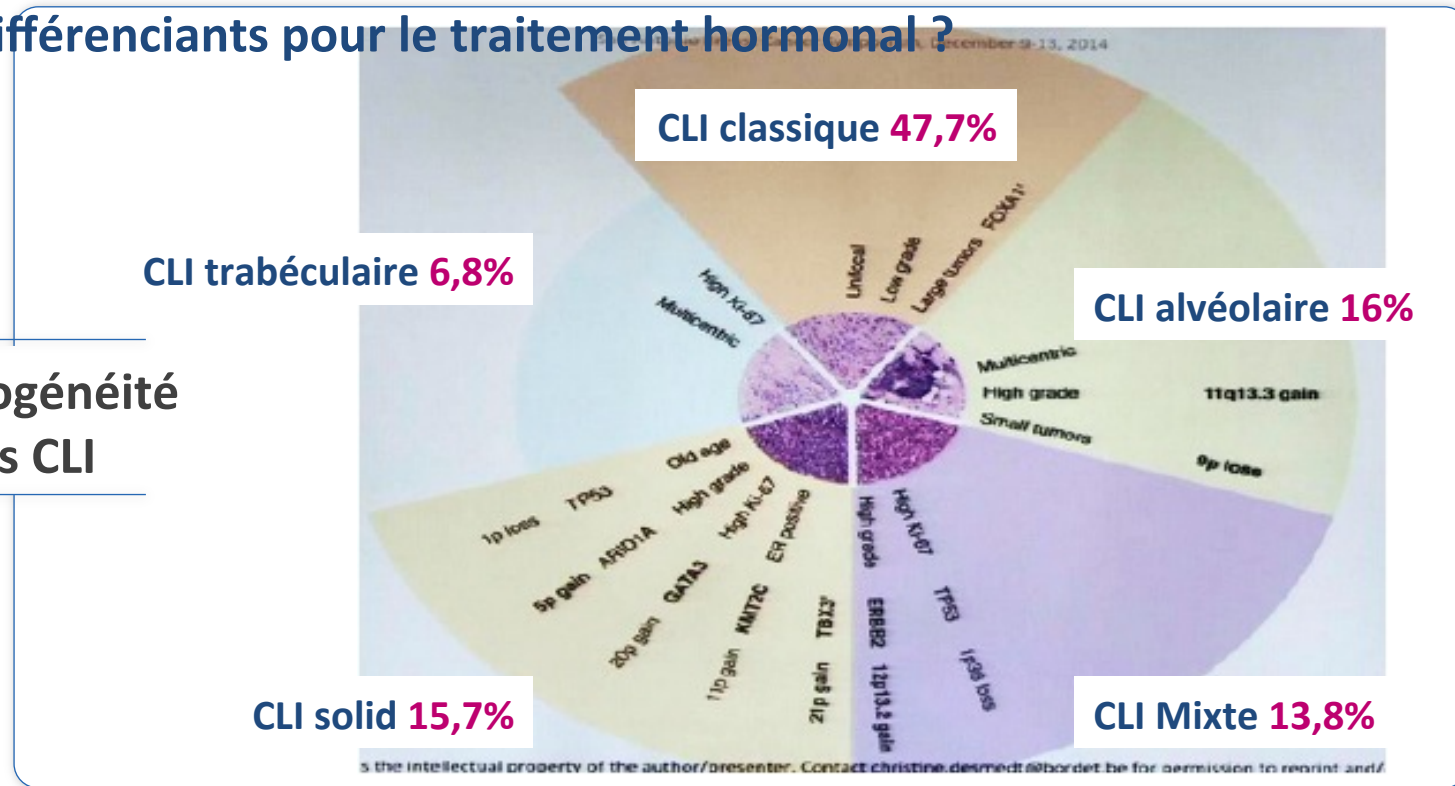
- Cancers de l'endomètre: RR= 0,56 (0,40-0,79)
- Phlébites-emb. Pulm: RR= 0,80 (0,66-0,96)
- Tendence mortalité accrue avec Tamoxifène
RR = 0,87 (0,75-1,00)

Raloxifène: 80% de l'efficacité du Tam mais
profil toxicité plus favorable.

Les lobulaires se démarquent enfin !

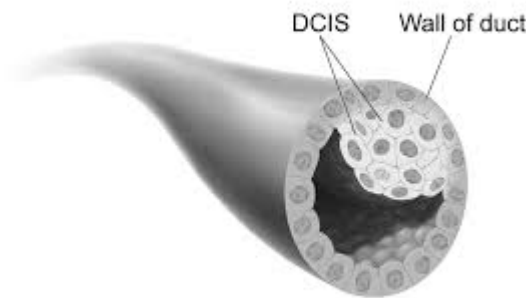
- 413 tumeurs lobulaires testées et prise en compte des types histologiques de CLI => anomalies récurrentes spécifiques
- Mutations ERBB-2, ERBB-3 (8,5%) et AKT1 (50%) associées à rechute précoce et possibilité de traitements spécifiques
- Fréquence élevée de mutations de FOXA1 (9%) et de gains de ESR1
 - différenciants pour le traitement hormonal ?

Hétérogénéité
des CLI



Carcinomes intra-canalaire

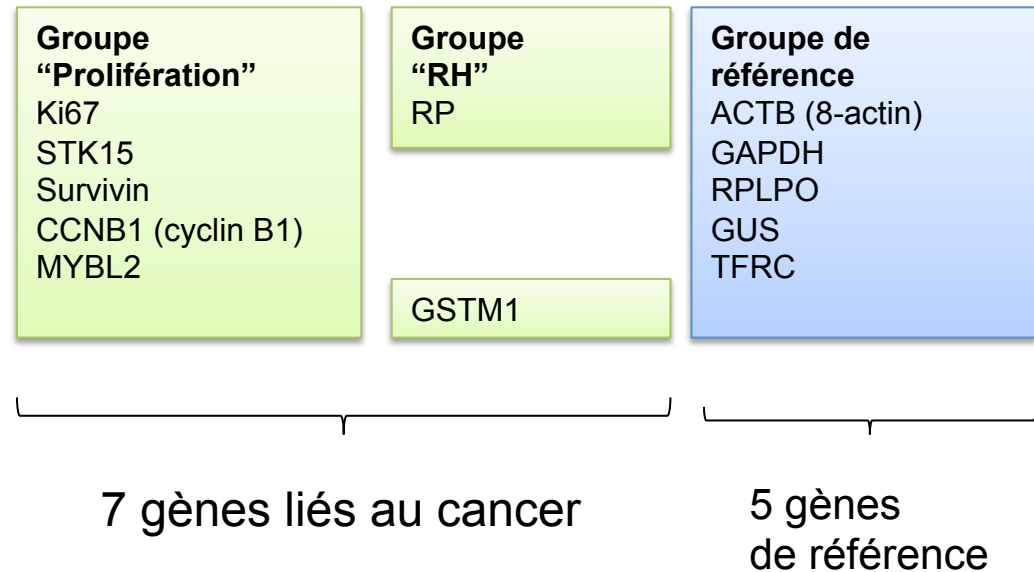
Groupe à faible risque de rechute après chirurgie conservatrice sans radiothérapie



???

signature génomique et risque de récurrence des CLC:

- Panel 12 gènes d' Oncotype DX
- CIS Score
 - Score continu (0-100)
 - 3 groupes pré-spécifiés de risque
 - Bas (< 39)
 - Intermédiaire (39-54)
 - Élevé (≥ 55)



Ontario cohorte

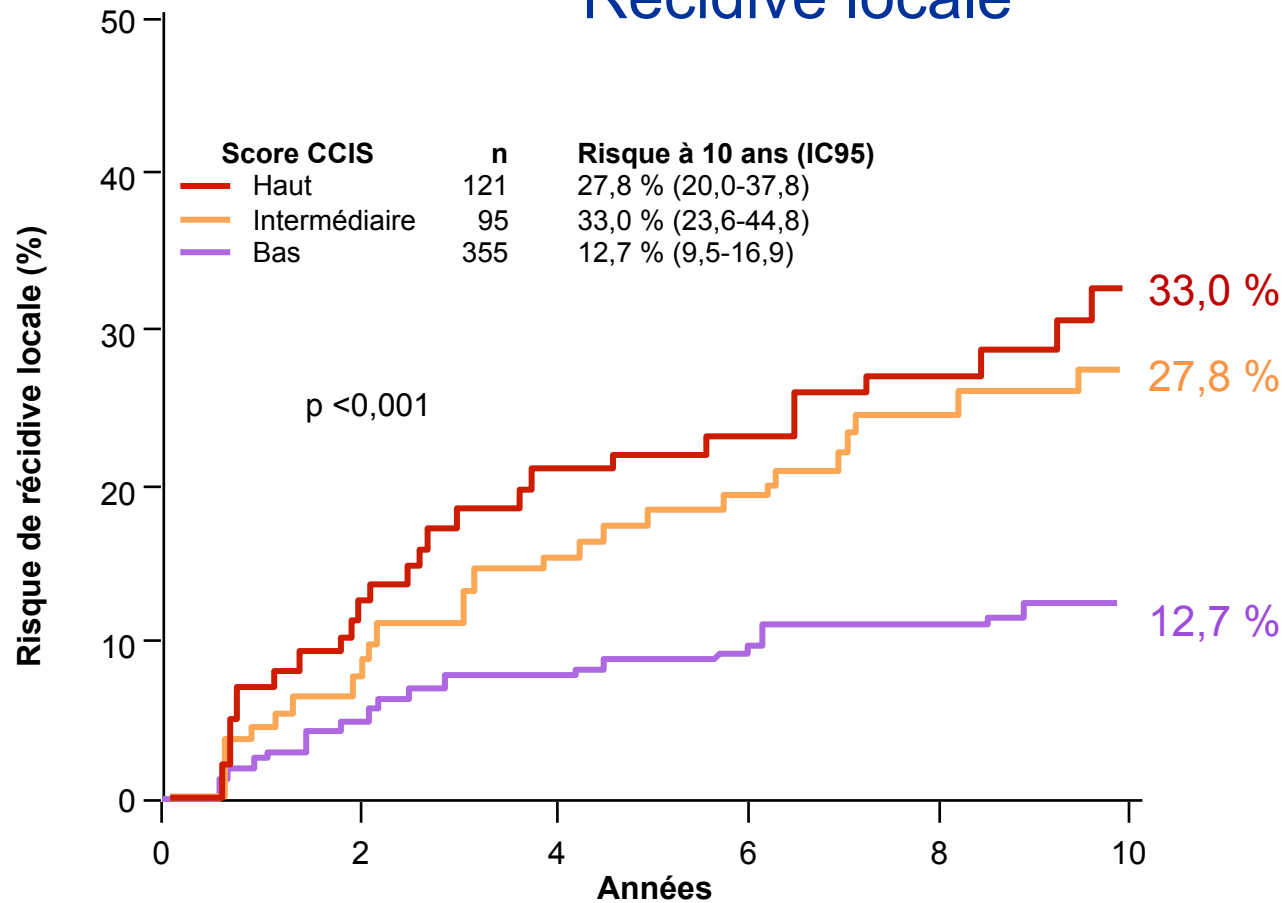
- 459 patientes ≥ avec carcinome intra-canalairé traitées par tumorectomie seule
- Marges négatives
- **Grade**
 - bas : 55 (10%)
 - intermédiaire : 332 (58%)
 - élevé : 184 (32%)
- **Taille tumorale**
 - ≤ 10 mm : 150 (26%)
 - > 10 mm : 140 (25%)
 - ? : 281 (49%)



Risque de récurrence locale à 10 ans après tumorectomie seule

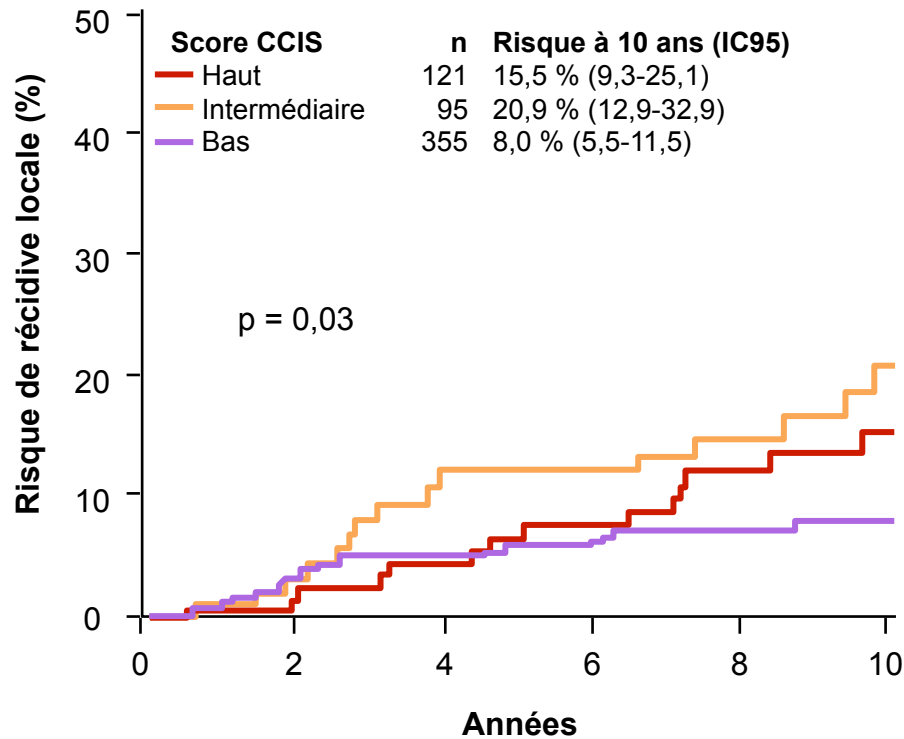
N = 571

Récidive locale

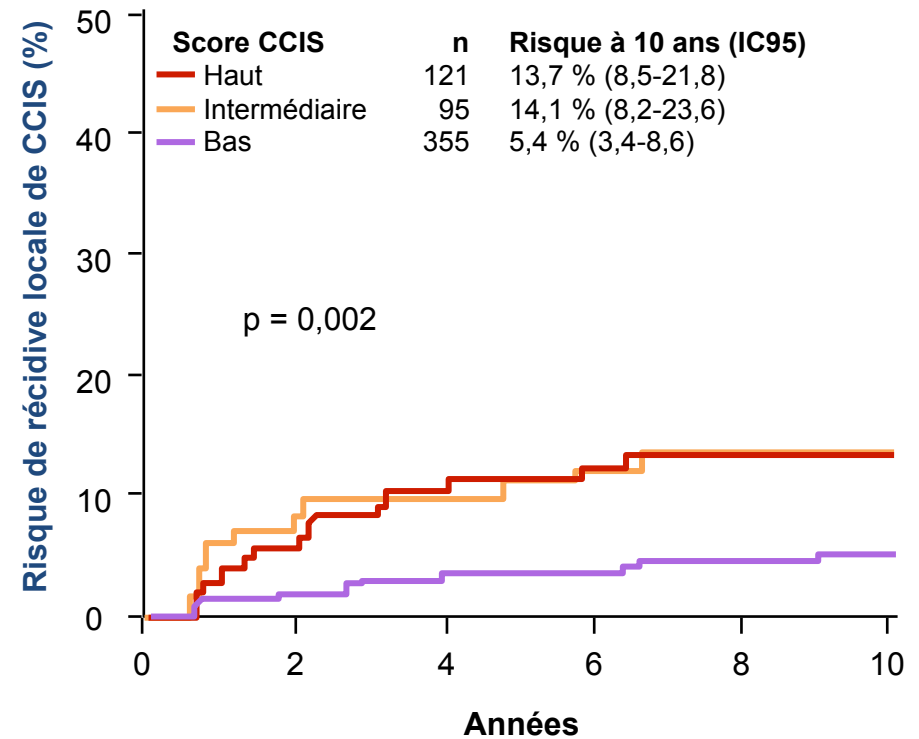


Risque de récurrence locale à 10 ans

Récurrence locale invasive

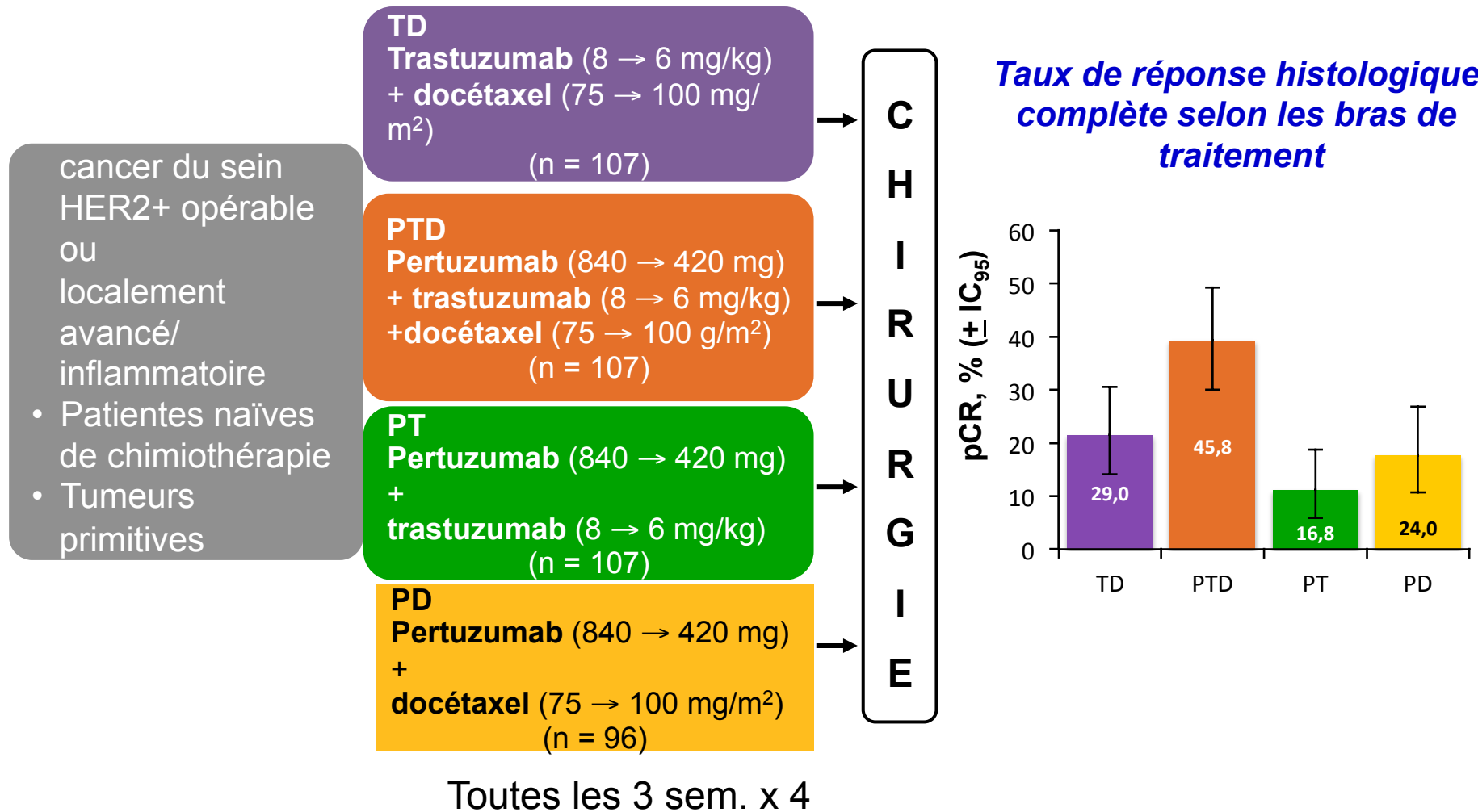


Récurrence locale in situ



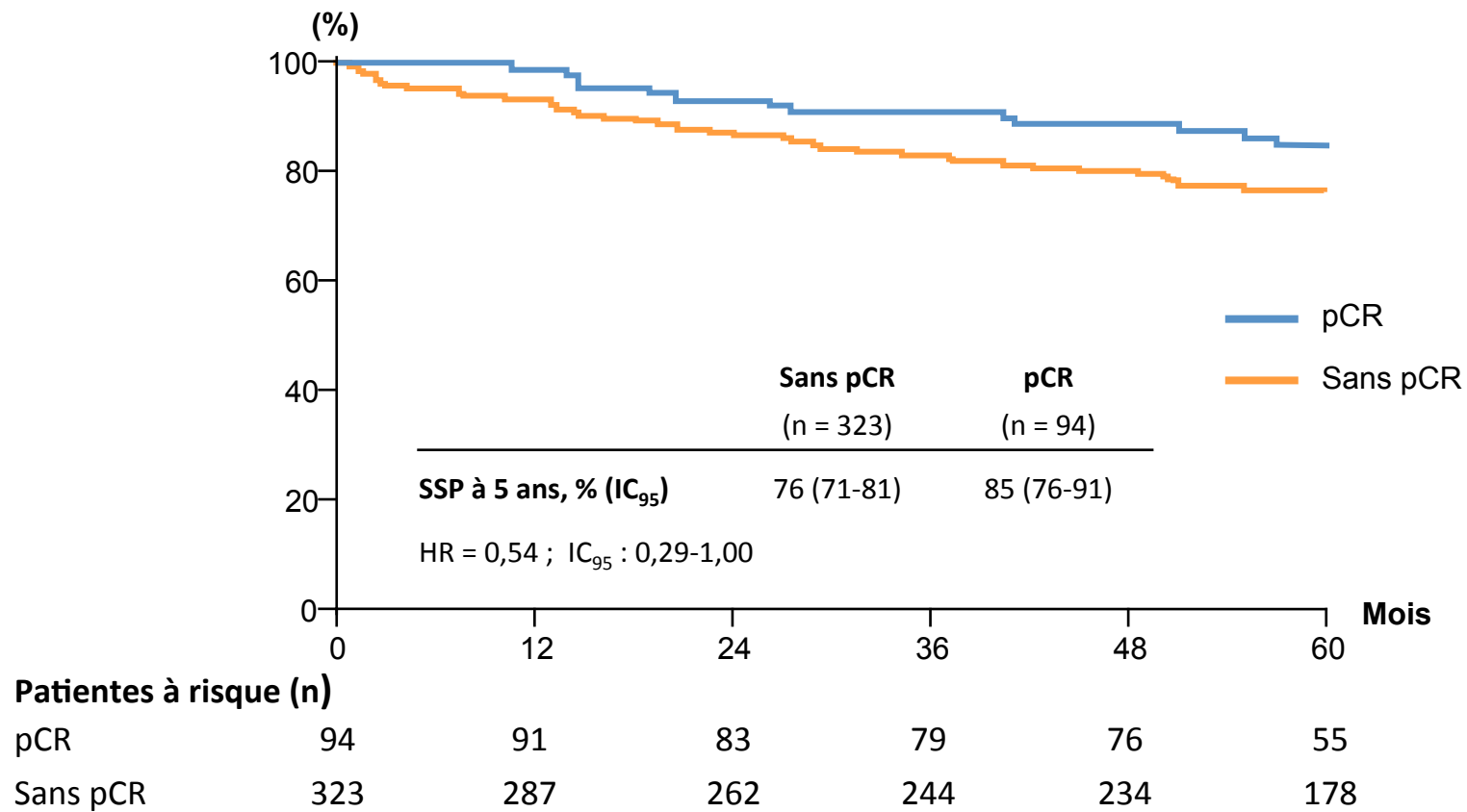
Traitement néoadjuvant

Essai de phase II randomisé en néo-adjuvant dans le cancer du sein HER2+ : étude NeoSphere



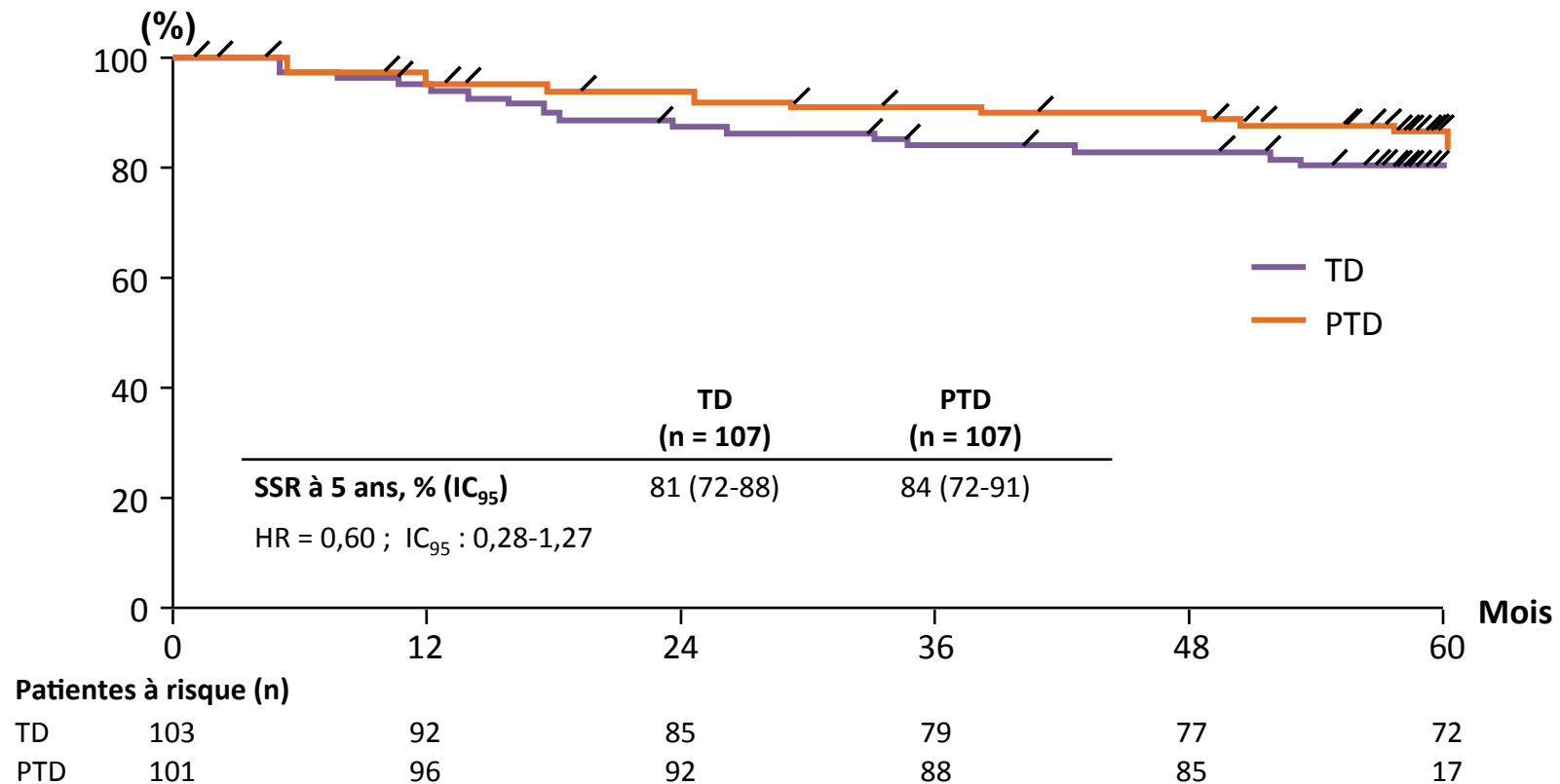
Etude NeoSphere, actualisation de la survie (2)

Survie sans progression selon la pCR : bras combinés tous traitements (population en ITT)



Etude NeoSphere

Survie sans récurrence entre les bras TD et PDT (population en ITT)



- Baisse de la FEVG chez 2 % des patientes des bras TD et PT et chez 8 % de celles des bras PDT et PD



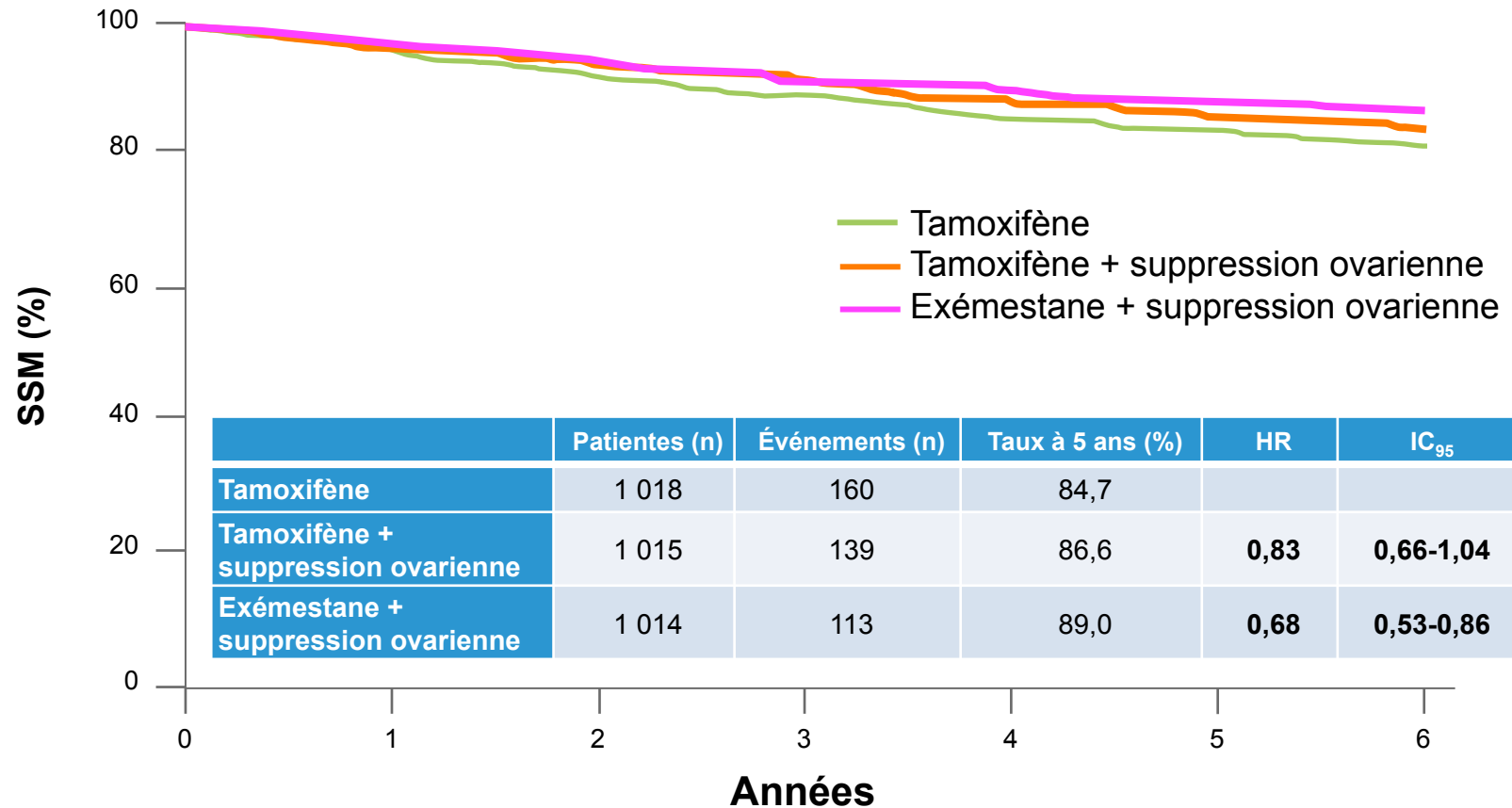
Traitements adjuvants



HORMONOTHÉRAPIE

Étude SOFT

Survie sans maladie

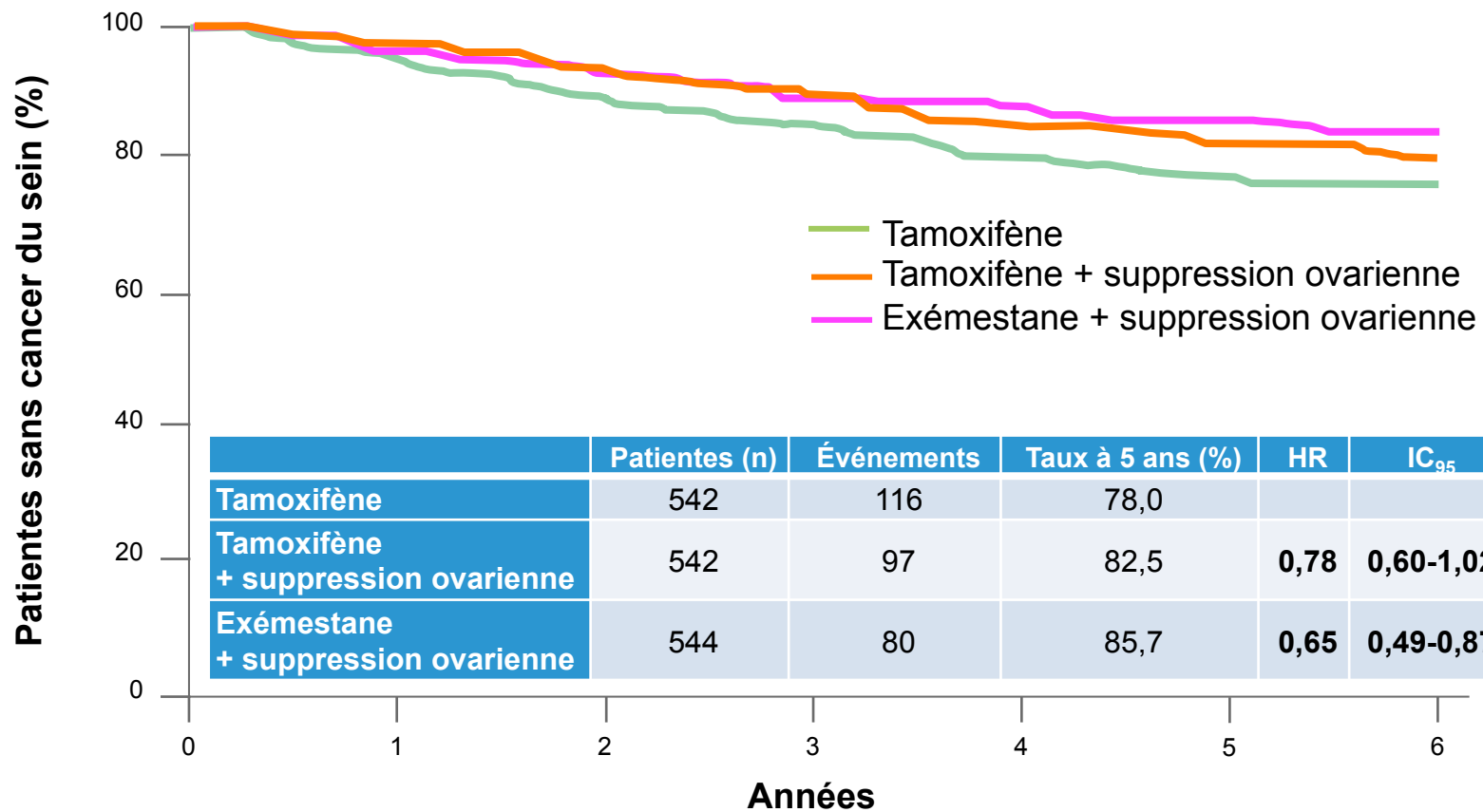


- Tamoxifène + suppression ovarienne versus tamoxifène = 19 % de réduction (p = 0,09)
- Exémestane + suppression ovarienne versus tamoxifène = 34 % de réduction

Étude SOFT

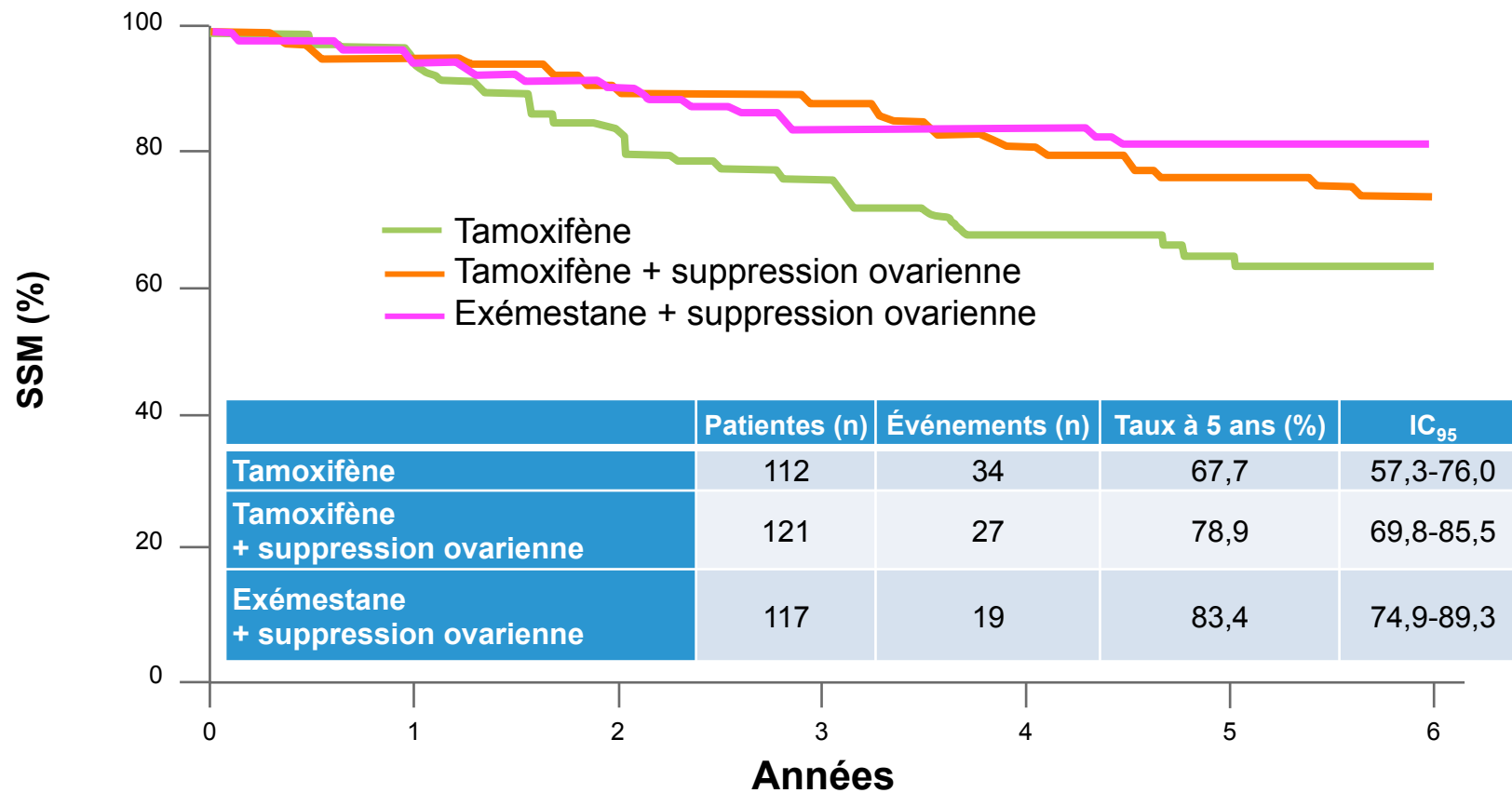


Survie sans rechute des patientes avec chimiothérapie



Étude SOFT

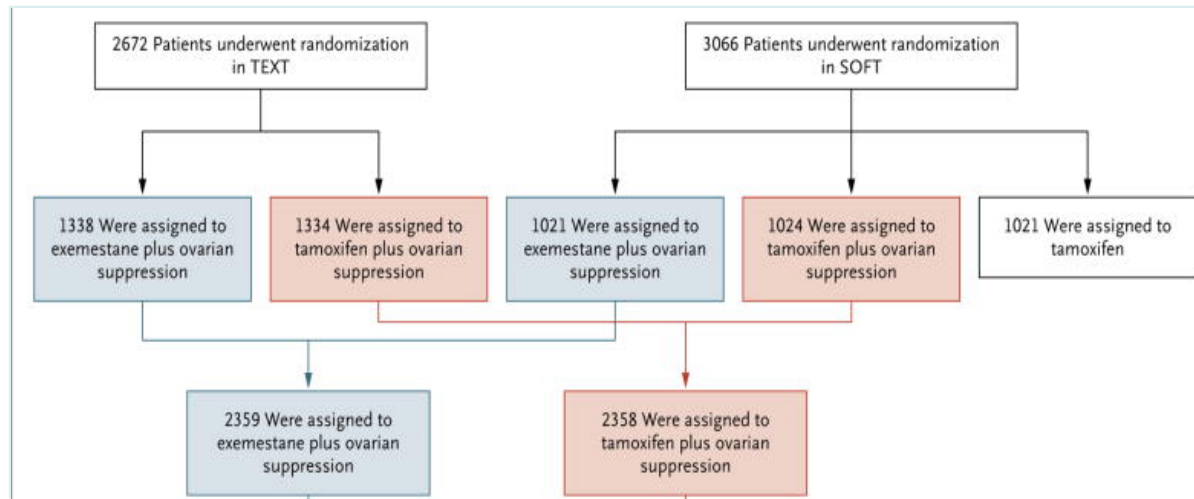
Survie sans rechute des patientes âgées de moins de 35 ans; N = 350
(94% ont reçu une chimio)



D'après Francis PA et al., N Engl J Med 2014;
372:436-46, actualisé

Soft + Text

4690 patientes non ménopausées RH +



Âge médian = 43 ans

Chimio: 57% des patientes

Suivi médian = 68 mois

Soft + Text

DFS 5 ans:

SO + Exe: 91,1%

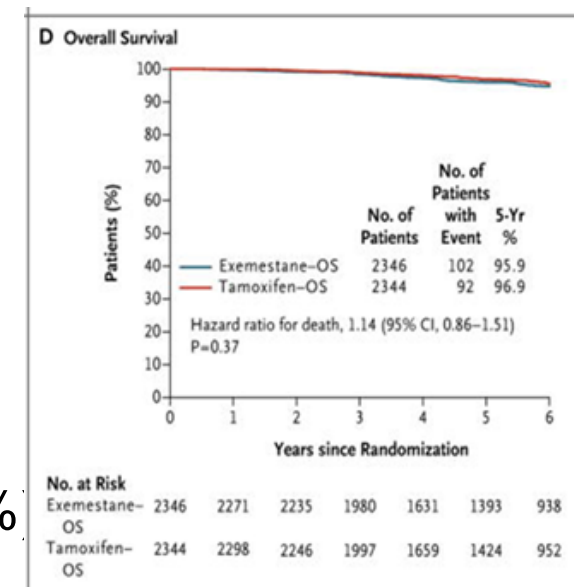
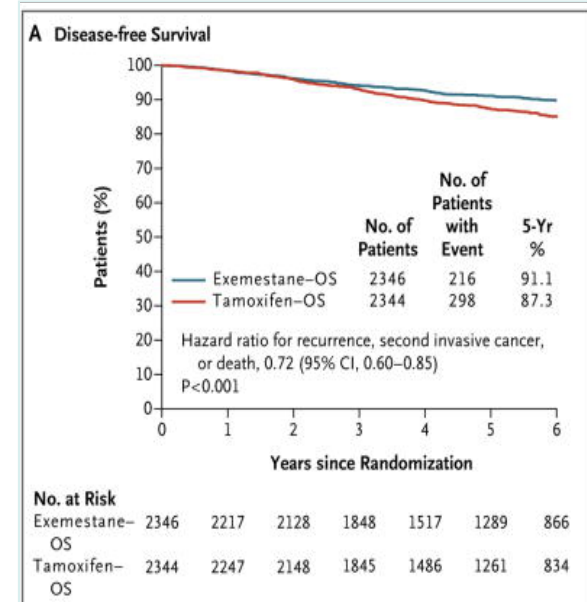
SO + TAM: 87,3%

HR = 0,72 (0,60-0,85)

p < 0,001

Pas de différence en SG

Syndrômes dépressifs : 50,2% des patientes
+ d'arrêts traitement pour exemestane (16 vs 11%)
Toxicité grade 3: pas de différence

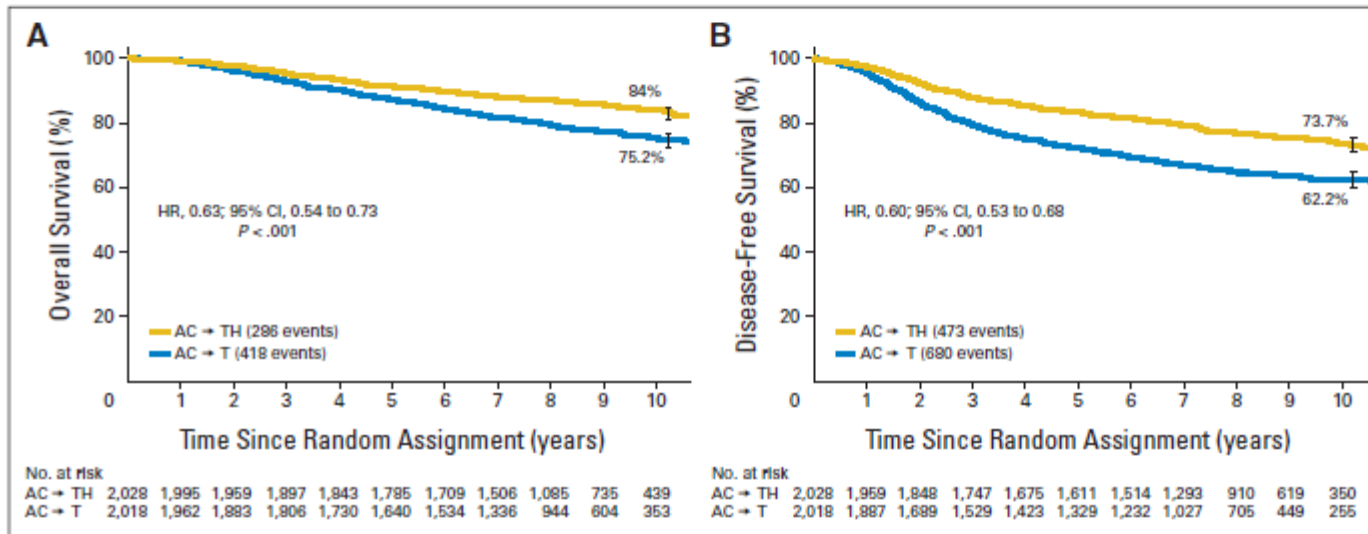


Thérapies ciblées

Trastuzumab adjuvant à 10 ans de suivi (essais américains)

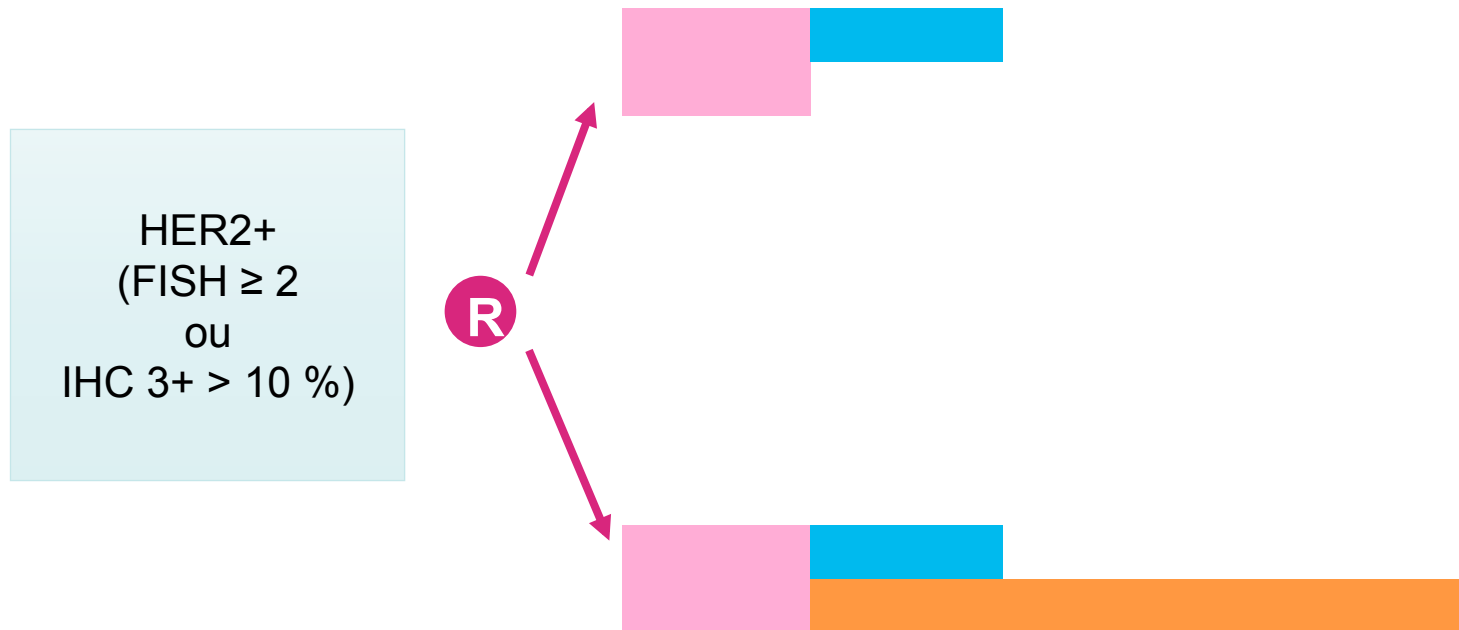





4046 patientes N+



ALLIANCE N9831 (1)

Trastuzumab en adjuvant



-  Doxorubicine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² (toutes les 3 sem. x 4)
-  Paclitaxel 80 mg/m²/sem. (x 12)
-  Trastuzumab 4 mg/kg en dose de charge + 2 mg/kg/sem. (x 51)

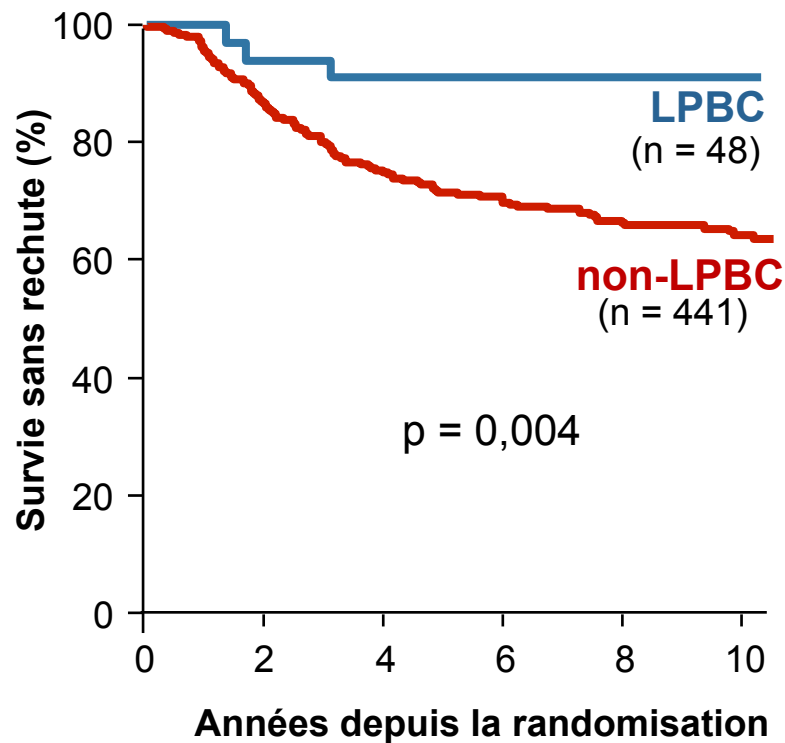
ALLIANCE N9831 TILs du stroma (2)

- **Évaluation en utilisant les recommandations sur les lames H&E**
 - ~10 % des cas étudiés par 2 pathologistes en tandem
 - ~10 % des cas étudiés par 1 pathologiste en plus
- **Définition des TILs du stroma**
 - Taux de stroma tumoral contenant des infiltrats lymphocytaires
 - Infiltrats lymphocytaires autour des CIS, sites de biopsie, zones de nécrose et lobules bénins n'étaient pas scorés
- **Mesure des TILs du stroma**
 - ≥ 60 % sont classées comme "cancer du sein a prédominance lymphocytaire" (LPBC)

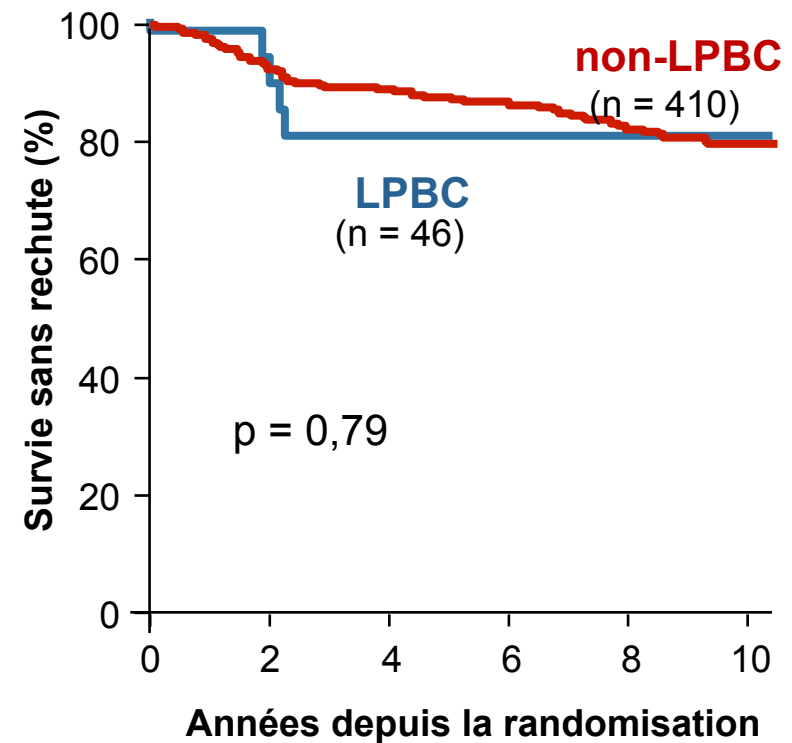
ALLIANCE N9831 (3)

TILs du stroma

Chimiothérapie



Chimiothérapie + trastuzumab



LPBC : Lymphocyte Predominant Breast Cancer.

D'après Perez EA et al., abstr. S1-06 actualisé

ALLIANCE N9831 (4)

TILs du stroma

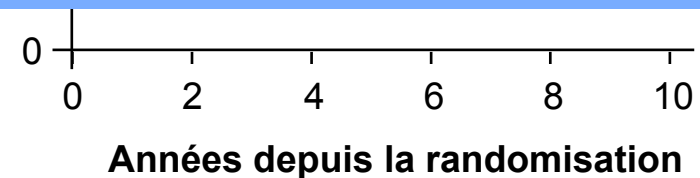
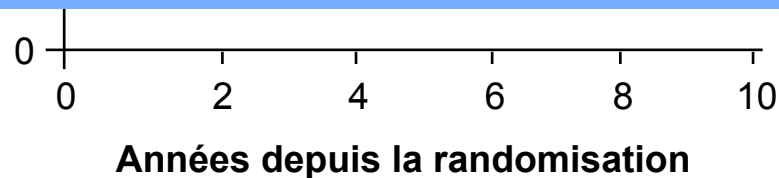
Prédominance lymphocytaire

Sans prédominance lymphocytaire



Résultats inattendus et provocants!!

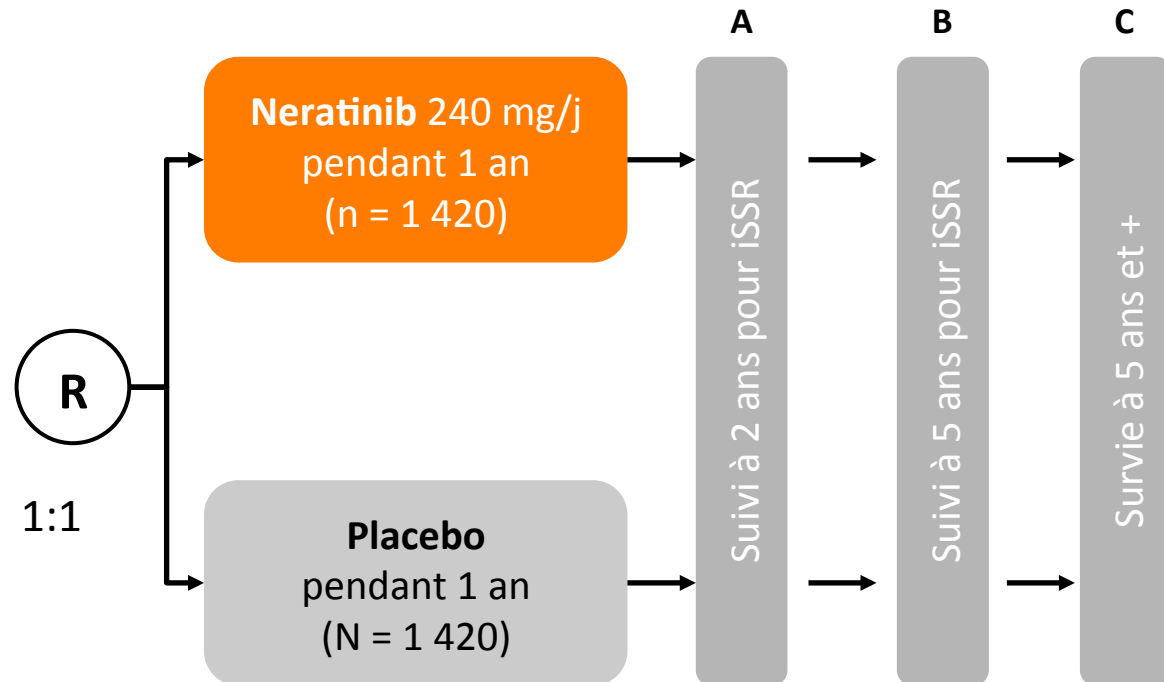
des taux élevés de TILs sont corrélés avec un bénéfice à la chimiothérapie (multivariée) mais pas au Traztuzumab plus chimio...à confirmer...



D'après Perez EA et al., abstr. S1-06 actualisé

Nératinib adjuvant = Extenet

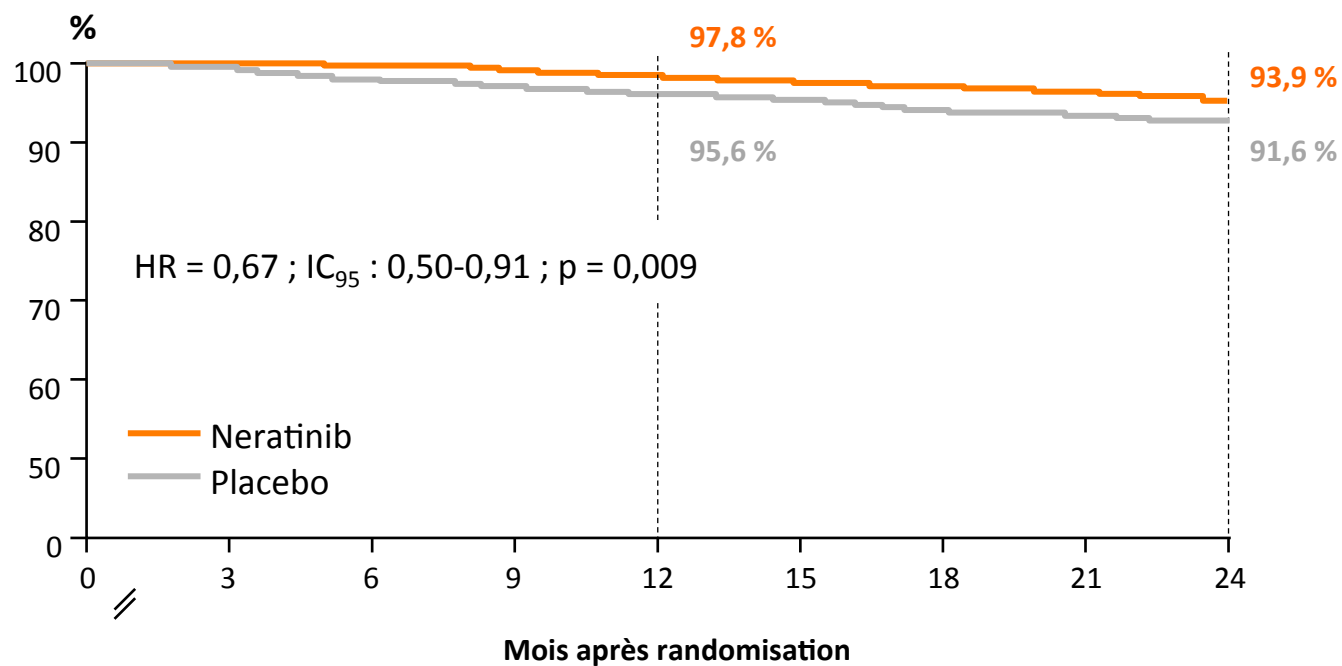
- Cancer du sein localisé HER2+
- Trastuzumab et CT adjuvante antérieure
- Ganglion+ ou maladie résiduelle après thérapie néo-adjuvante
- RE/RP + ou -



- Chan A et al., abstr. 508

Extenet

Critère principal : survie sans récidence (en ITT)



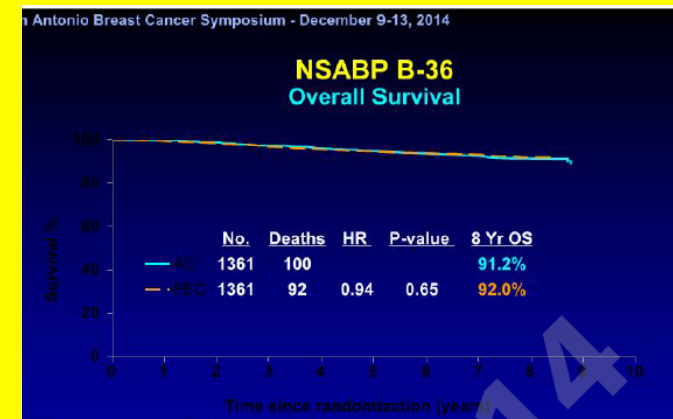
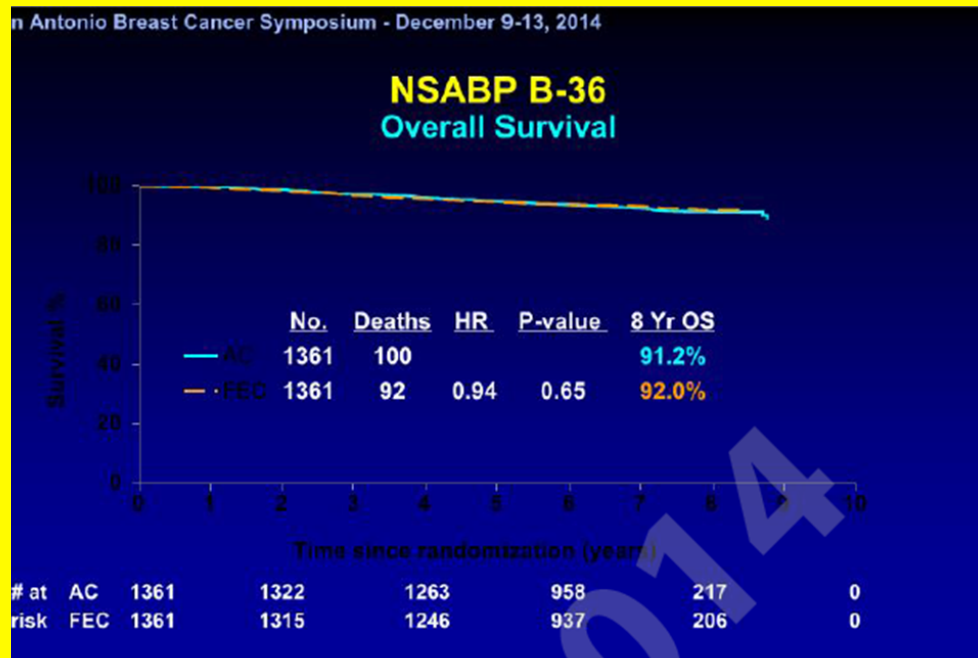
- tumeurs RH+ (HR = 0,51 ; IC95 : 0,33-0,77).

Extenet: toxicité nératinib

- Diarrhée: 95% des patientes
 - grade 3 ou 4 : 40% des patientes
- → réduction de doses = 25% des patientes
- → prévention par lopéramide systématique

Chimiothérapie

NSABP B36: 4 AC versus 6 FEC100



2 700 patientes N-

NSABP B36: 4 AC versus 6 FEC100

Antonio Breast Cancer Symposium - December 9-13, 2014

NSABP B-36 **Deaths on Chemotherapy**

- **AC - 2 deaths (0.15%)**
 - Enterocolitis
 - Death NOS
- **FEC-100 - 5 deaths (0.37%)**
 - Febrile neutropenia
 - Thromboembolic event
 - Endocarditis
 - Sudden death NOS
 - Death NOS

Étude WINS

Évaluation de la réduction de consommation de graisses chez des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce

Critères d'éligibilité

- Âge: 48-79 ans
- Thérapie systémique
 - RE+ : tam/chimiothérapie
 - RE- : chimiothérapie
- Consommation de graisses > 20 % de calories

2 437 patientes

RE+: 1587

RE-: 478

RE-/RP-: 362

R

Réduction de la consommation des graisses pendant 5 ans
(n = 975)

Contrôle
(n = 1462)

Objectif principal : survie sans récurrence

Inclusions : 1994 à janvier 2001

Suivi : 15 ans

Randomisation 60:40 dans l'année depuis la première chirurgie

Étude Wins



Death Rate by Randomization Group

	Number	Deaths	Percent
Control:	1462	250	17.0%
Diet:	975	133	13.6%

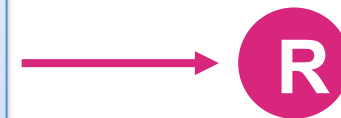
Lower death rate in Diet Group

Hazard ratios (HRs) are reported from Cox proportional hazards models and depicted in Kaplan Meier plots

Traitement métastatique

Étude BOLERO-1/TRIO 019 (1)

- Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+
- Pas de traitement pour maladie avancée ou métastatique (sauf traitement hormonal)
- Traitement (néo-)adjuvant par TRAS et/ou chimiothérapie autorisé
- Maladie mesurable ou présence de lésions osseuses (lytiques ou mixtes) (**n = 719**)



Facteurs de stratification

- (Néo-)adjuvant TRAS antérieur
- Métastases viscérales

Évérolimus 10 mg/j p.o. + paclitaxel + trastuzumab

Placebo + paclitaxel + trastuzumab

Traitement jusqu'à progression ou toxicité intolérable

- **Critère de jugement**

- Primaire : SSP (évalué par l'investigateur)

- Ensemble de la population
- Sous-population RH-

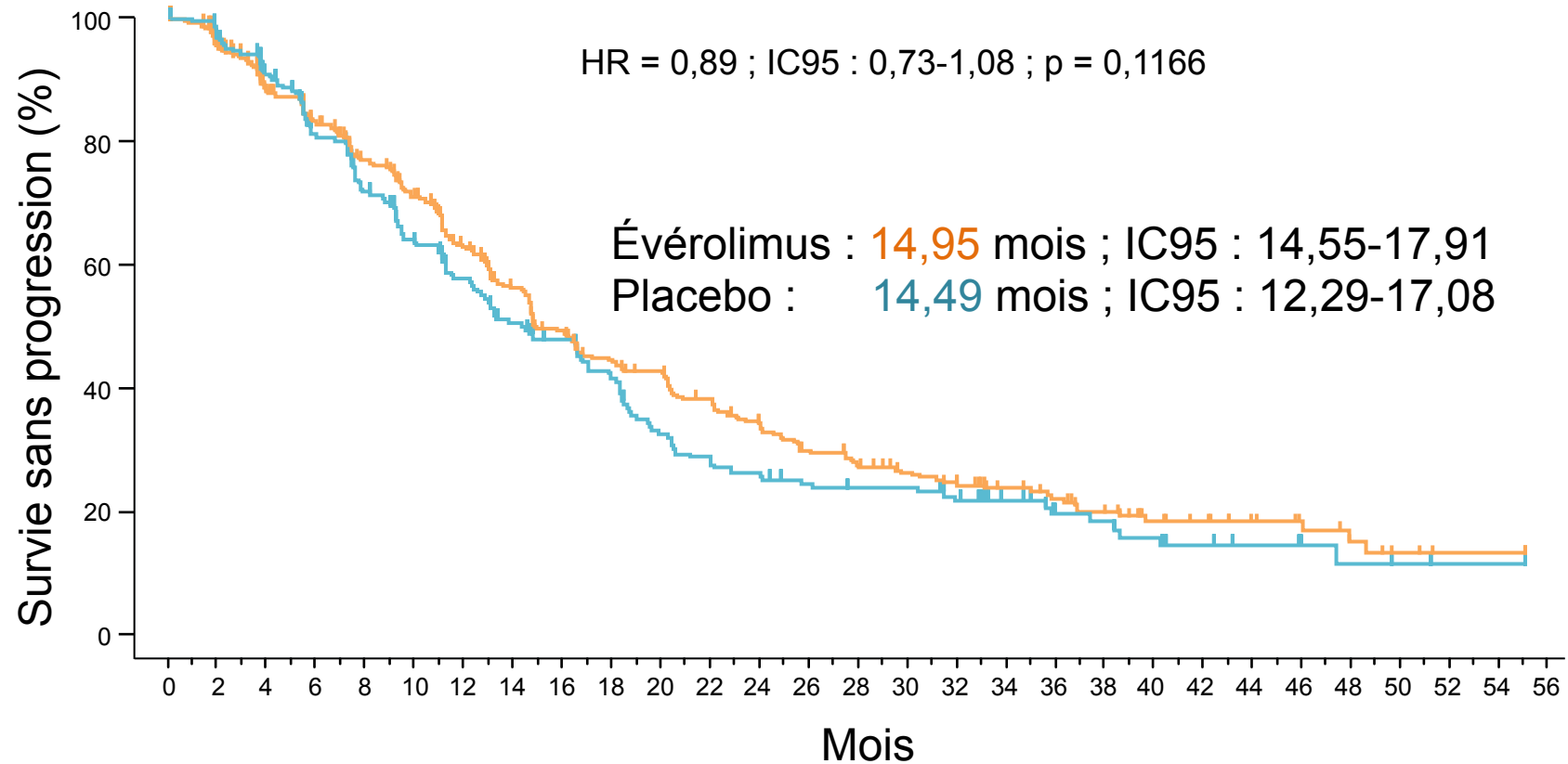
- Secondaires

- SG, taux de RO, CBR, temps jusqu'à réponse, toxicité, durée de réponse

Étude BOLERO-1/TRIO 019 (2)

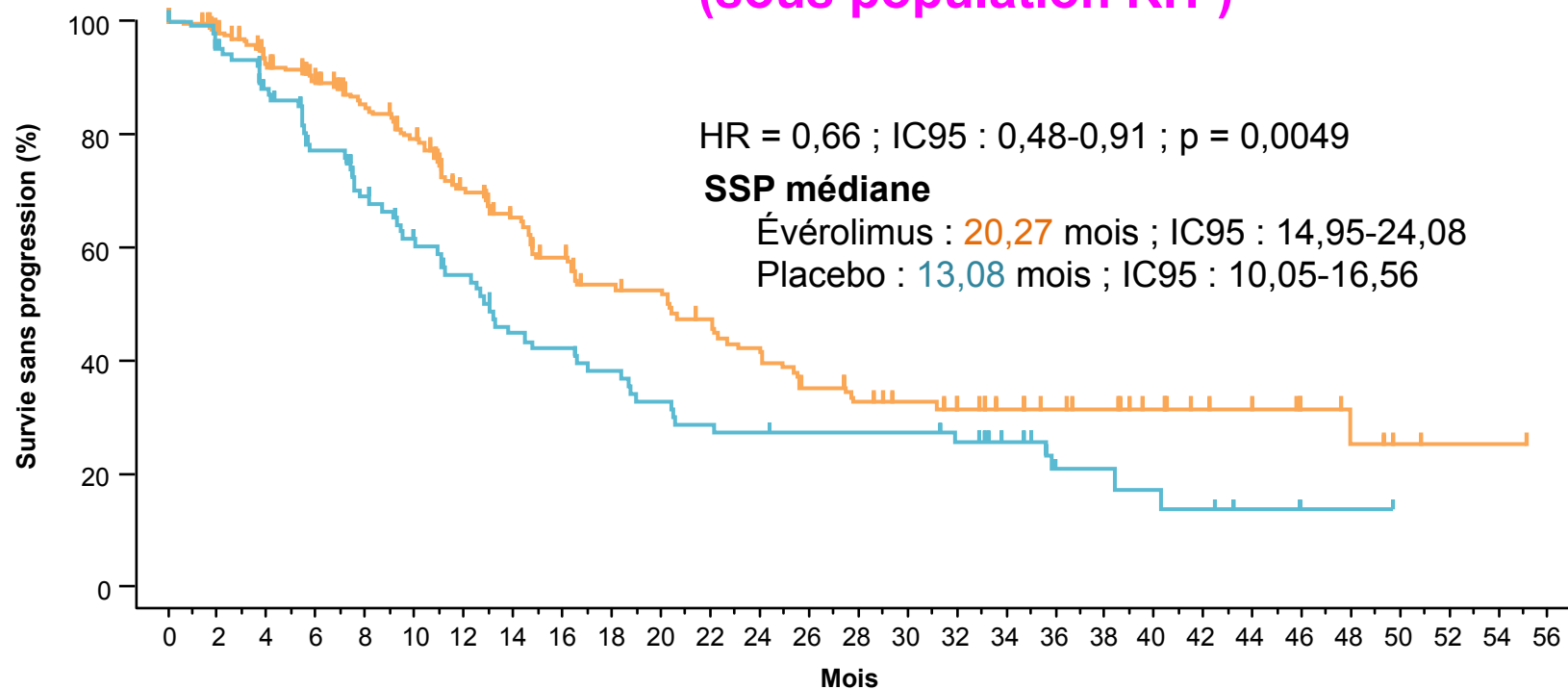


Survie sans progression (population totale)



Étude BOLERO-1/TRIO 019 (3)

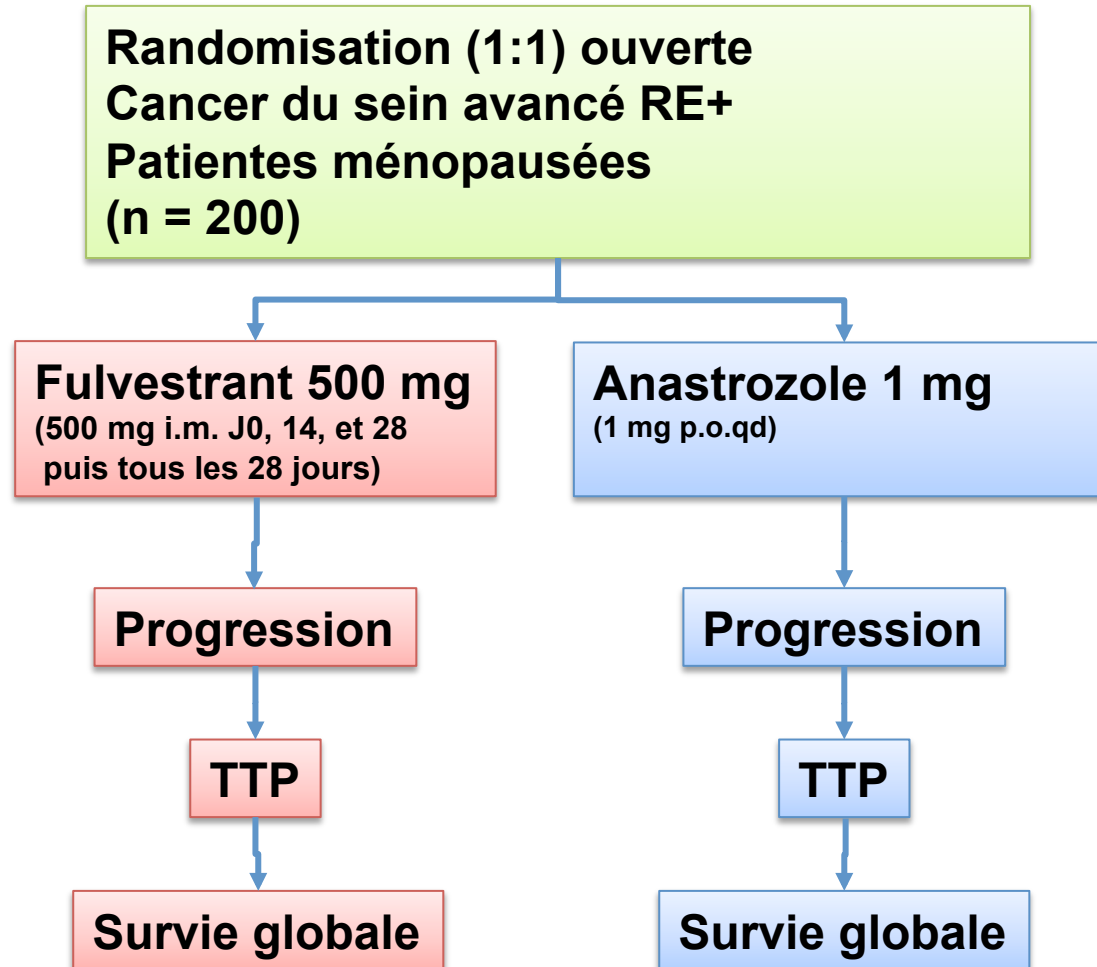
Survie sans progression selon l'investigateur (sous population RH-)



- Analyse de sensibilité sans censure des patientes au début d'un nouveau traitement antinéoplasique
 - SSP médiane et IC₉₅
 - 20,27 mois (14,82-24,08) pour évériolimus (n = 102)
 - 12,88 mois (10,94-16,56) pour placebo (n = 68)
 - HR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,48-0,9 ; p = 0,0043

Étude FIRST (1)

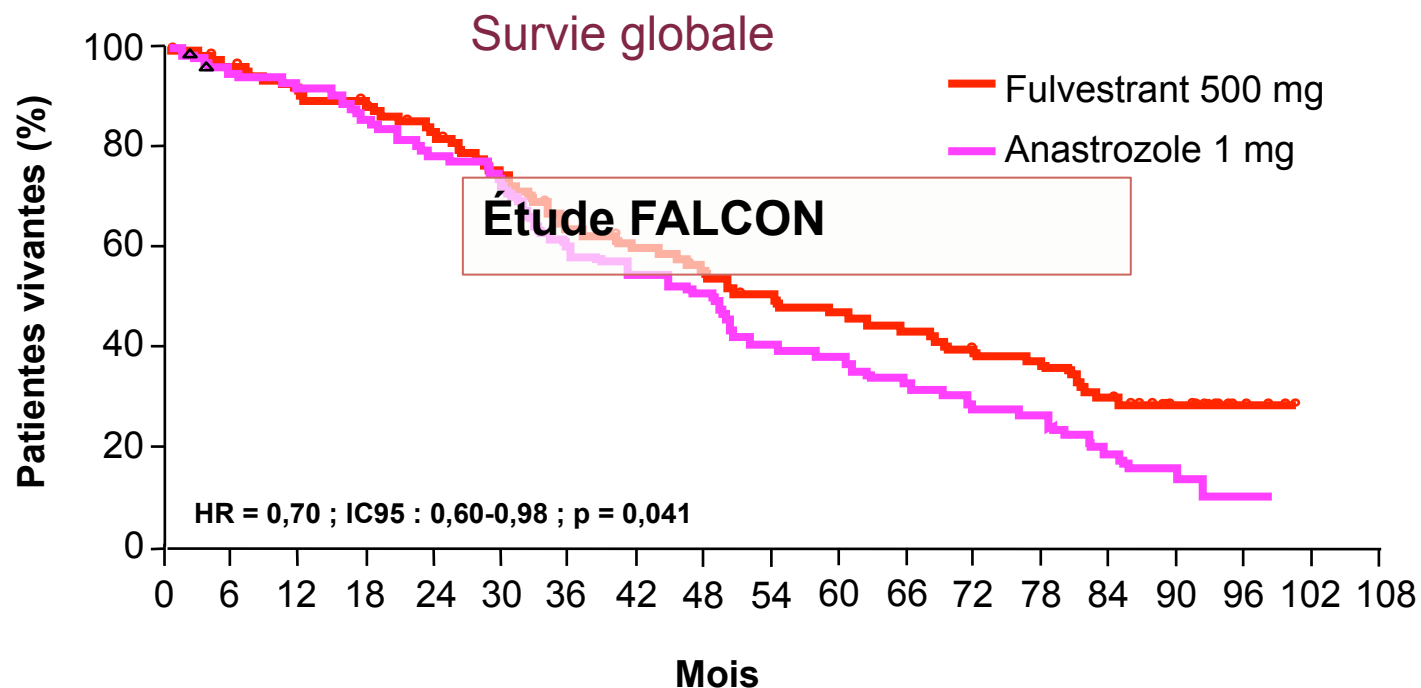
Fulvestrant 500 mg versus anastrozole en première ligne de traitement des cancers du sein avancés



D'après Robertson JFR et al., abstr. S6-04, Ellis MJ et al JCO.2015.61.5831

Étude FIRST (2)

Fulvestrant 500 mg versus anastrozole en première ligne de traitement des cancers du sein avancés (2)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Fulvestrant 500 mg	102	90	84	77	57	47	39	31	24	4									
Anastrozole 1 mg	103	90	80	72	49	39	29	21	14	2									

	Fulvestrant 500 mg (n = 102)	Anastrozole 1 mg (n = 103)
Décès, n (%)	63 (61,8)	74 (71,8)
Survie médiane (mois)	54,1	48,4

Les cancers du sein métastatiques

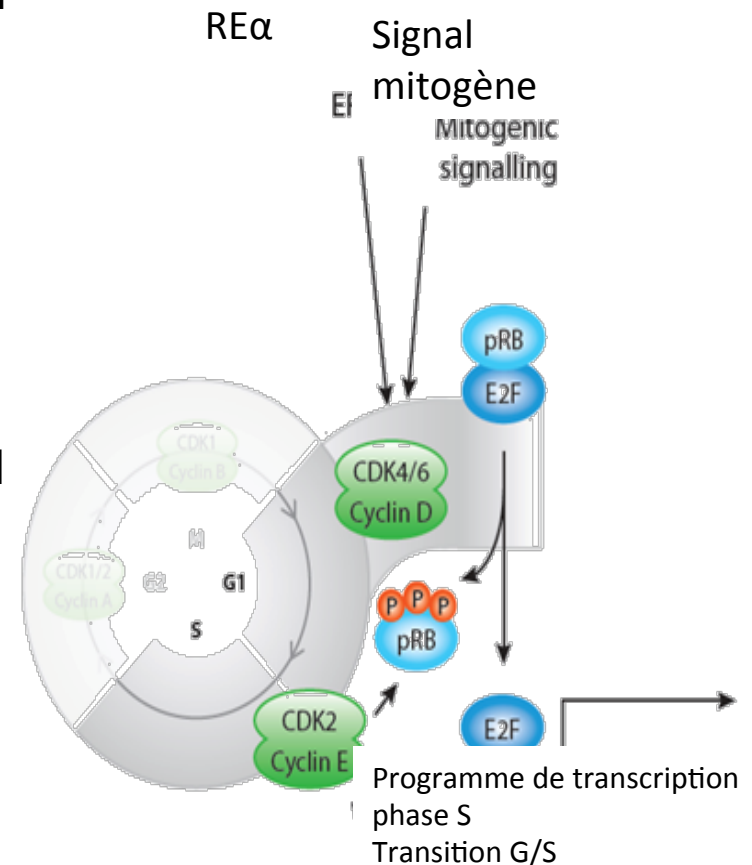
Étude PALOMA3 (1)

- Ciblage du cycle cellulaire en agissant sur les CDK, des serine/threonine kinases régulant le cycle cellulaire en agissant sur les cyclines
- La croissance des cancers du sein RH+ dépend de la cycline D1, une cible transcriptionnelle directe du récepteur aux estrogènes (RE)
- La cycline D1 active CDK4/6 entraînant
 - Une phase de transition G1-Set
 - Une entrée dans le cycle cellulaire¹

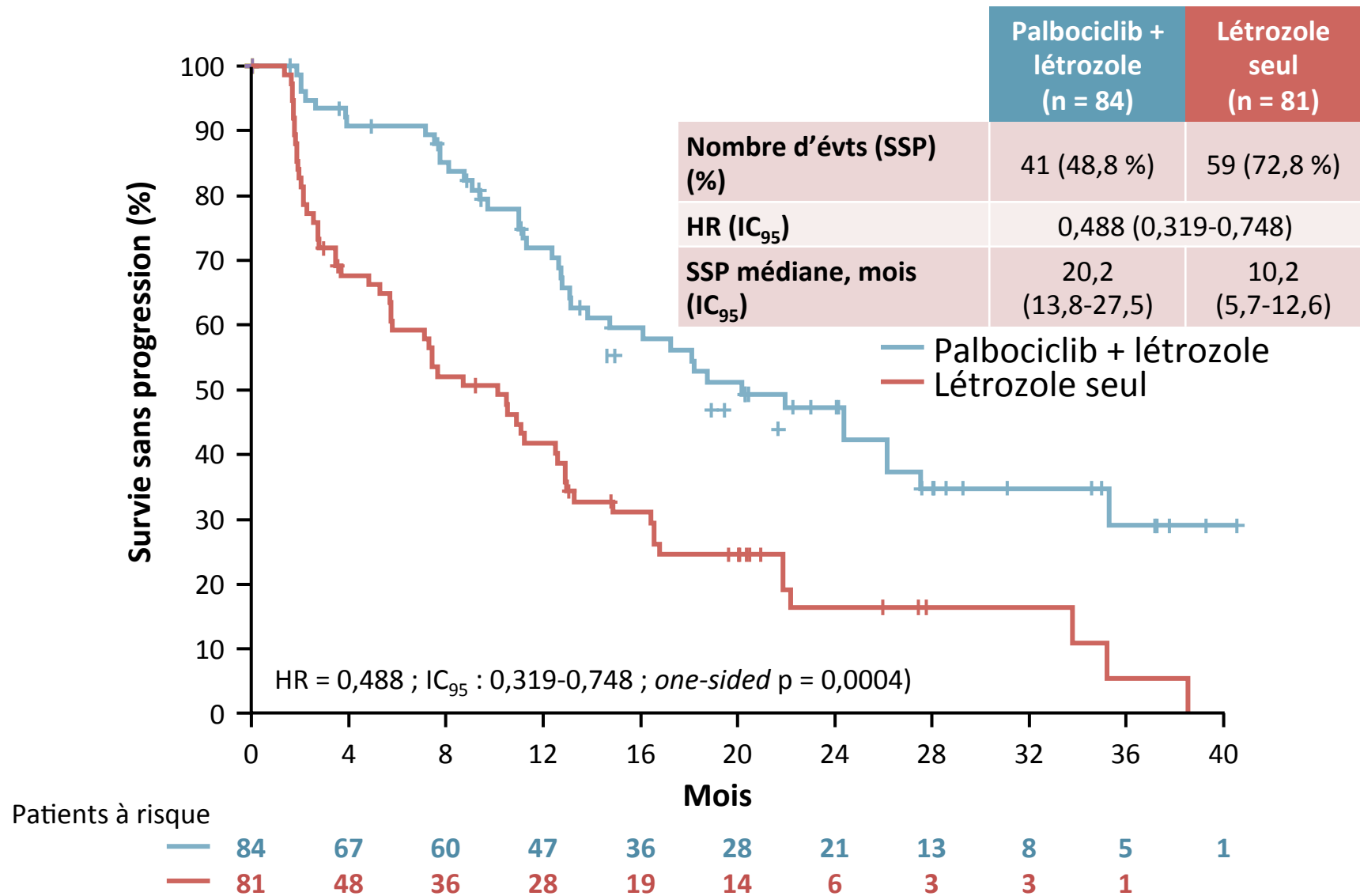
- **Le palbociclib bloque spécifiquement la CDK4/6 kinase et inhibe la production d'ADN et la progression des cellules de G1 à la phase S. Il inhibe donc la prolifération cellulaire**

- Ces kinases sont ubiquitaires

1. Asghar U et al. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:130-46.
2. Miller T et al. *Cancer Discov* 2011; 1:338-51.
3. Thangavel C et al. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333-45.

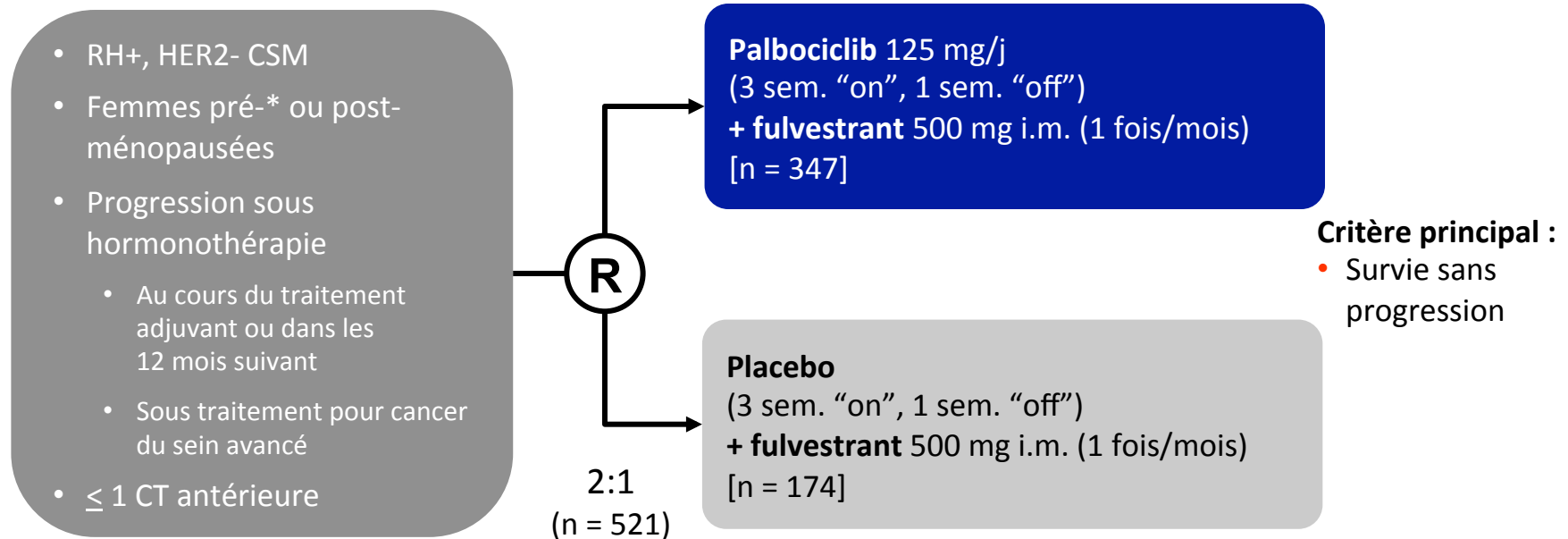


PALOMA-1 : survie sans progression (ITT)



Étude PALOMA3 (2)

- Étude de phase III randomisée en double aveugle
- Fulvestrant avec ou sans palbociclib chez des patientes ménopausées ou non ayant un cancer du sein métastatique RH+, HER2- ayant progressé après une première hormonothérapie

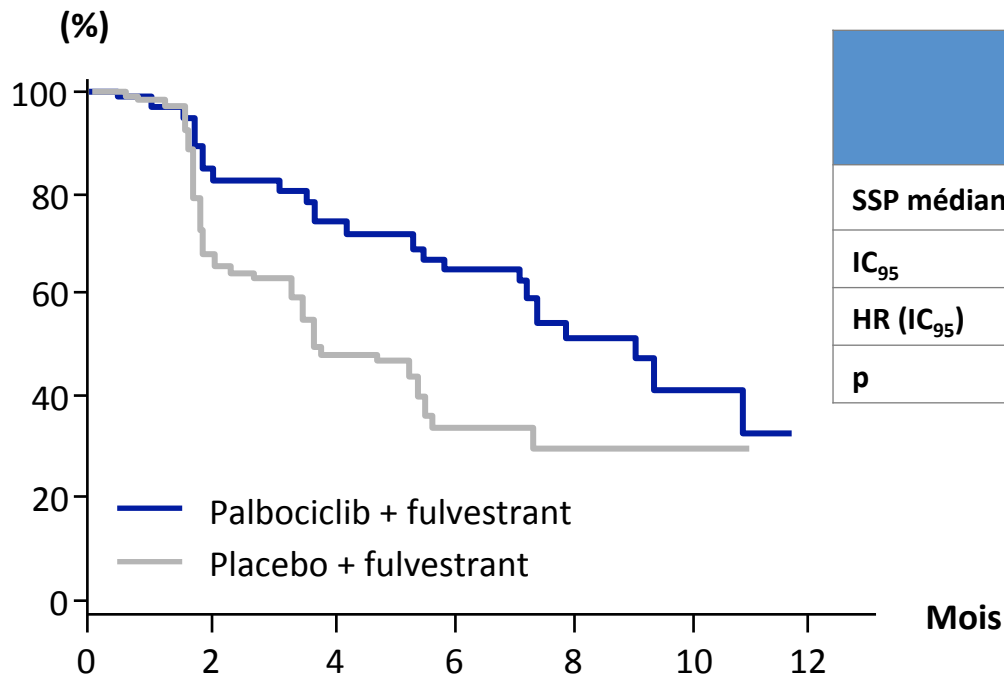


- Stratification
 - Métastases viscérales
 - Réponse à une hormonothérapie antérieure
 - Pré-/péri- versus ménopausée

* Toutes ont reçu de la goséréline.

Étude PALOMA3 (3)

**Critère principal : survie sans progression
(évaluée par les investigateurs) population en ITT**



	Palbociclib + fulvestrant (n = 347)	Placebo + fulvestrant (n = 174)
SSP médiane, mois	9,2	3,8
IC ₉₅	(7,5-NA)	(3,5-5,5)
HR (IC ₉₅)	0,422 (0,318-0,560)	
p	< 0,000001	

Patientes à risque (n)

PAL + FUL	347	279	132	59	16	6
FUL	174	109	42	16	8	1

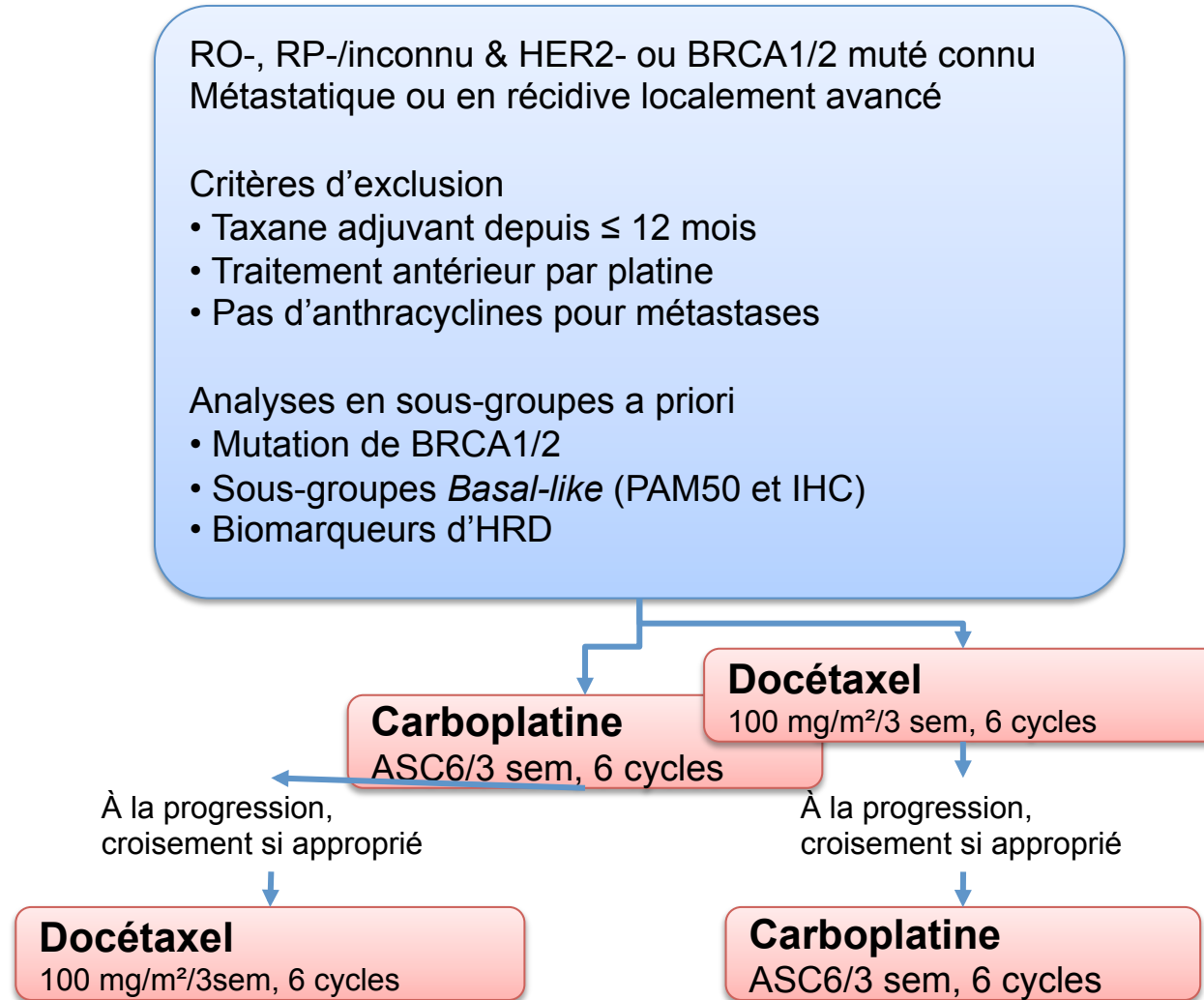
Étude PALOMA3 (4)

Tolérance

Effets indésirables (%)	Palbociclib + fulvestrant (n = 345)			Placebo + fulvestrant (n = 172)		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Tous	98	59	11	89	16	2
Neutropénie	79	53	9	3	0	1
Leucopénie	46	25	1	4	0	1
Anémie	26	3	0	10	2	0
Thrombocytopénie	19	2	1	0	0	0
Fatigue	38	2	0	27	1	0
Nausée	29	0	0	26	1	0
Céphalée	21	< 1	0	17	0	0
Infections respiratoires des voies aériennes supérieures	19	< 1	0	16	0	0
Diarrhée	19	0	0	17	1	0
Constipation	17	0	0	14	0	0
Alopécie	15	0	0	6	0	0

Les effets indésirables $\geq 15\%$ dans le groupe palbociclib + fulvestrant ont été reportés.

Cancers du sein triple négatifs Étude TNT (1)

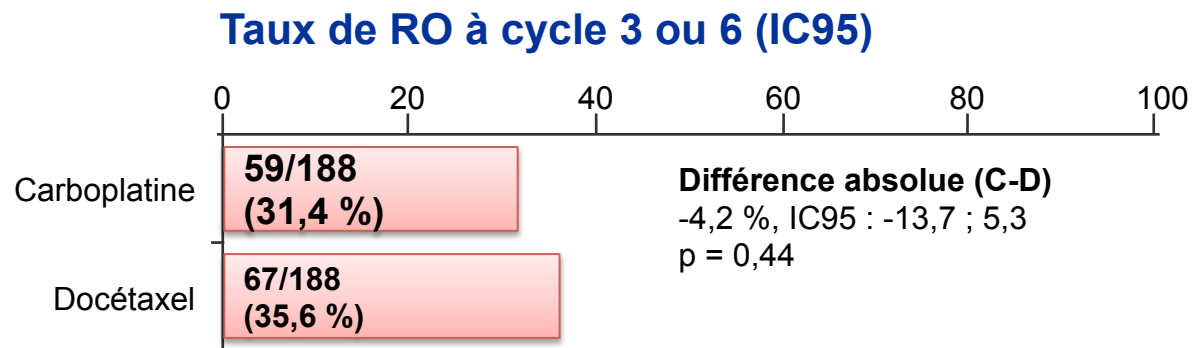


D'après Tutt A et al., abstr. S03-01 actualisé

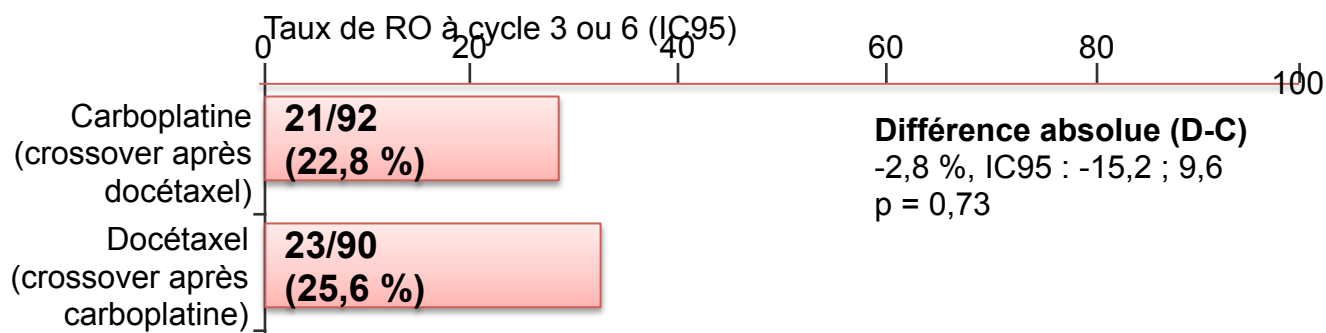
Étude TNT (2)

Taux de réponse objective (RO)

Ensemble
des patientes
randomisées
(n = 376)



Ensemble
des patientes
après crossover
(n = 182)



Étude TNT (3)

Survie sans progression

SSP médiane

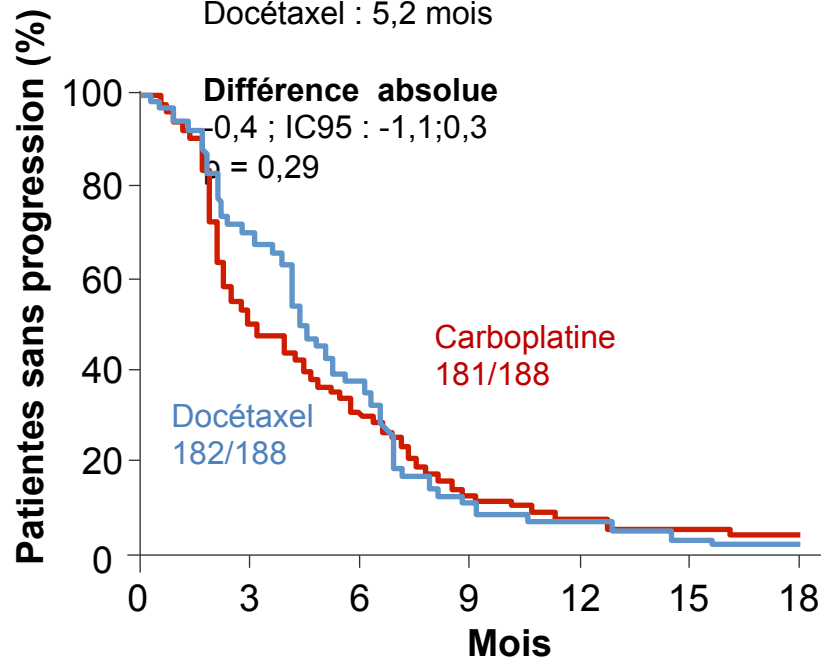
Carboplatine : 3,1 mois (IC95 : 2,5-4,2)

Docétaxel : 4,5 mois (IC95 : 4,1-5,2)

Survie médiane restreinte à 15 mois

Carboplatine : 4,8 mois

Docétaxel : 5,2 mois



Survie globale

SG médiane

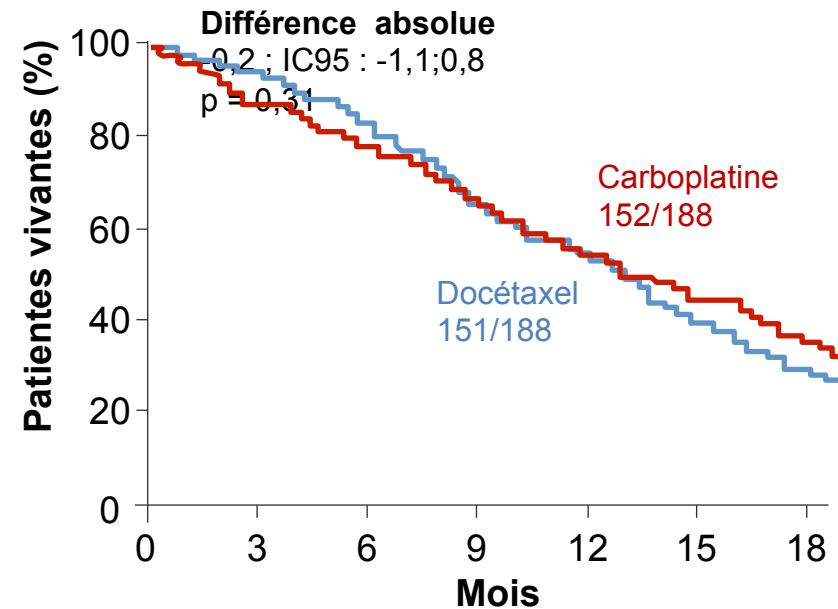
Carboplatine : 12,4 mois (IC95 : 10,4-15,3)

Docétaxel : 12,3 mois (IC95 : 10,5-13,6)

Survie médiane restreinte à 15 mois

Carboplatine : 10,7 mois

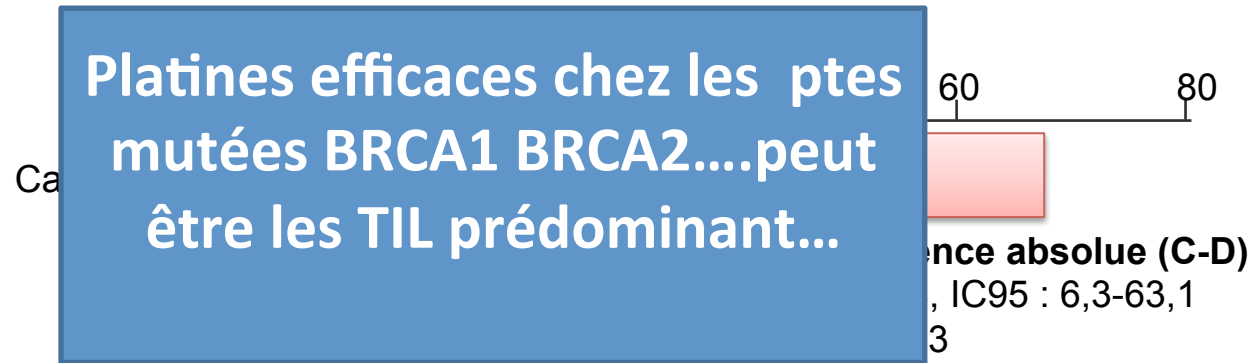
Docétaxel : 10,8 mois



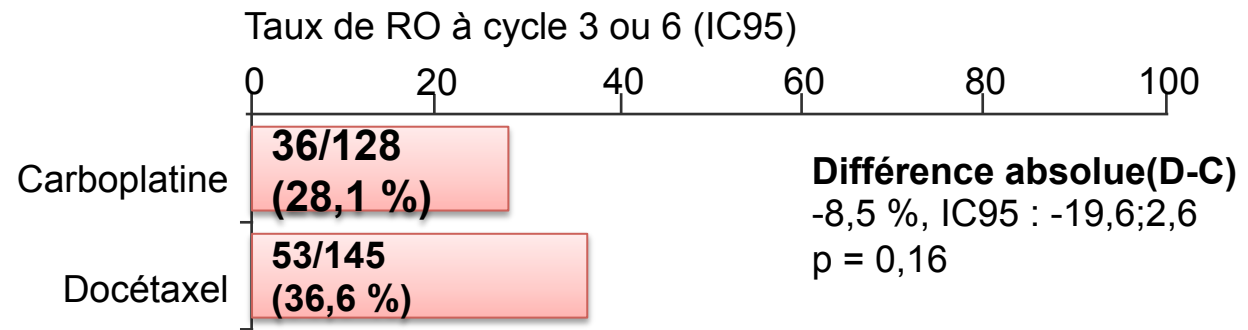
Étude TNT (4)

Réponse objective selon statut BRCA1/2

Mutation
BRCA1/2
constitutionnelle
(n = 43)

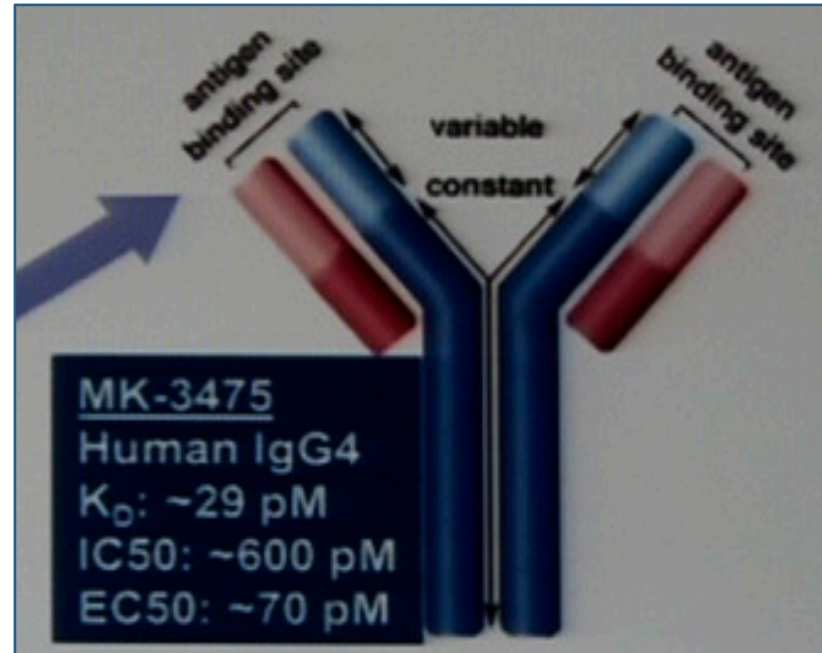
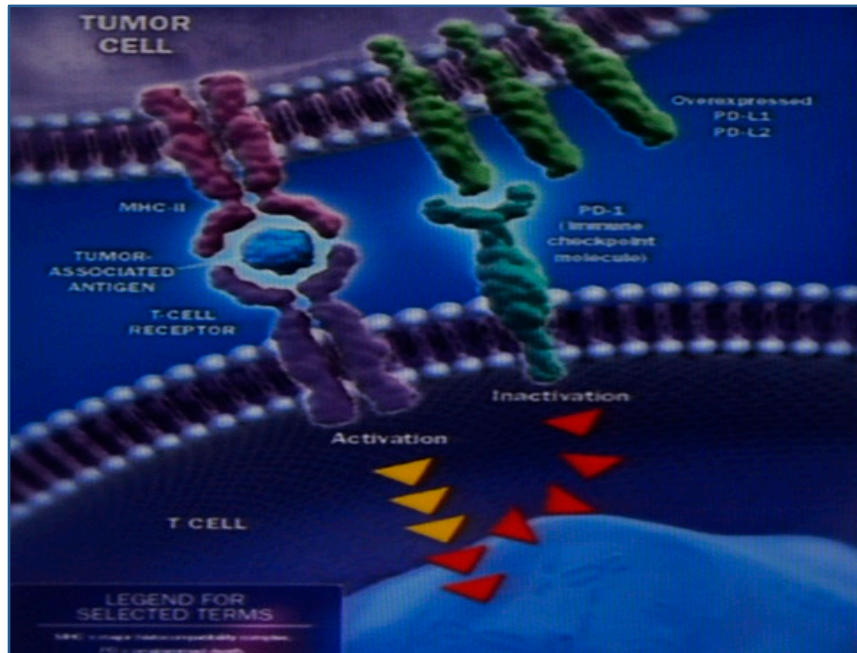


Pas de mutation
BRCA1/2
constitutionnelle
(n = 273)



Interaction : traitement randomisé et statut BRCA1/2 : p = 0,01

PD1/PD-L1, surveillance immune et Pembrolizumab



- PD-1 est exprimé par les cellules T activées
- PD-L1, PD-L2 se lie à PD-1 et inhibent les cellules T
- PD-L1 est exprimé par les cellules tumorales

- Ac monoclonal humanisé IgG4
- Dépourvu d'ADCC
- Haute affinité pour PD-1
- Activité dans diverses localisations tumorales
- Enregistré par la FDA dans le traitement des mélanomes M+

R. Nanda et al., SABCS 2014, S1-09

Phase Ib (KEYNOTE-012) : cohorte TNBC

Design

- CSM ou récidivant
- RE-/RP-/HER2-
- PS 0/1
- PD-L1-positif IHC*
- Pas de stéroïdes
- Pas de maladie AI
- Pas de métas cérébrales actives

Pembrolizumab
10 mg/kg/2 sem.

*Administré jusqu'à
progression
ou intolérance
(possible arrêt si RC)*

→ Evaluation toutes les 8 semaines (RECIST 1.1)

*PD-L1+ = $\geq 1\%$ des cellules (tumorales ou stromales) sur tissu archivé;
58% des patientes screenées étaient PD-L1 positives

Phase Ib (KEYNOTE-012) : cohorte TNBC

■ Activité antitumorale (RECIST 1.1)

Patients évaluable pour la réponse	n= 27
Réponse objective <ul style="list-style-type: none">● <i>Réponse complète</i>● <i>Réponse partielle</i>	5 (18,5%) 1 (3,7%) 4 (14,8%)
Maladie stable	7 (25,9%)
Maladie progressive	12 (44,4%)
Pas d'évaluation	3 (11,1%)

■ Tolérance

Effets indésirables liés au traitement	n= 32
Tous grades <ul style="list-style-type: none">● <i>Grade 3</i>● <i>Grade 4</i>● <i>Sévères</i>● <i>Fatal (CIVD)</i>	18 (56,3%) 4 (12,5%) 1 (3,1%) 3 (9,4%) 1 (3,1%)

Merci et à l'année prochaine pour



**San Antonio 2015
ASCO 2016**

