

**Quelle prise en charge en 2015 pour les patientes
avec un cancer du sein métastatique RH+ HER2+++
Quels critères décisionnels de prise en charge :**

**Analyse des données cliniques et application à la
pratique quotidienne**

Sylvie GIACCHETTI

Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis. Paris

Cancer du sein métastatique le plus souvent incurable



But des traitements et de la stratégie thérapeutique

- Amélioration de la qualité de vie
- Amélioration des symptômes
- Prolongation de la survie

Le parcours de la combattante

Un parcours rempli d'obstacles, mais un parcours que la patiente voudrait illimité

Evolution de la survie des cancers du sein métastatiques au cours du temps

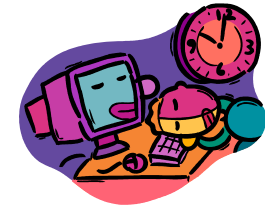
La survie des cancers du sein métastatiques augmente de 1 à 2% / an

Olivia Pagano et al, JNCI J Natl Cancer Inst (2010) 102 (7): 456-463.

Andre F et al Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol 2004;22(16):3302-3308.

Facteurs expliquant cette amélioration de survie ?

- **Diagnostic +précoce** des métastases.....



- **Nouvelles molécules**
 - Plus grand nombre de molécules
 - +grand nombre de lignes



- **« Personnalisation » des traitements**
 - **adaptation au phénotype tumoral +++**
- **Chirurgie des métastases**



Les cancers du sein de type luminal RE+ et/ou RP+ HER2-

- Sensibles à l'hormonothérapie mais développent des résistances au traitement
- Compréhension de mécanismes de l'hormono-résistance
 - nouvelles voies thérapeutiques: développement de TTT ciblant spécifiquement les voies moléculaires impliquées dans l'hormono-résistance:
 - Voies p13K-AKT mTor et la voie des Cyclin Dependant Kinase (CDK)

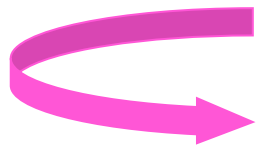
Choix entre chimiothérapie et hormonothérapie

- **Du type de métastases:**
(vicérales vs osseuses) et surtout agressivité et de l'existence de symptômes,
- **Du patient:** âge, état général (Performance status)
- **Intervalle** entre la fin du traitement adjuvant et les métastases
- **Type de la tumeur primitive**
 - Absence ou présence de récepteurs hormonaux ++++
 - surexpression de HER2+++

**Profil phénotypique
de la tumeur
primitive et surtout
des métastases +++**

Profil phénotypique des tumeurs évolue au cours du temps

- **20 à 25 % des tumeurs RH- deviendront RH+ ou le contraire**
- **La surexpression de HER2 évolue mais moins**
- La discordance dans la surexpression des récepteurs hormonaux (ER, PR, and HER2) entre la tumeur primitive et les métastases hépatiques entraîne un changement de traitement chez 31/ 255 patients (12.1%)



Biopsie des métastases si possible recommandée

Curigliano G, Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? Ann Oncol. 2011

Botteri E, et al. Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival. Breast. 2012 Jun;21(3):284-8.

Études comparant chimiothérapie à l'hormonothérapie, les études?

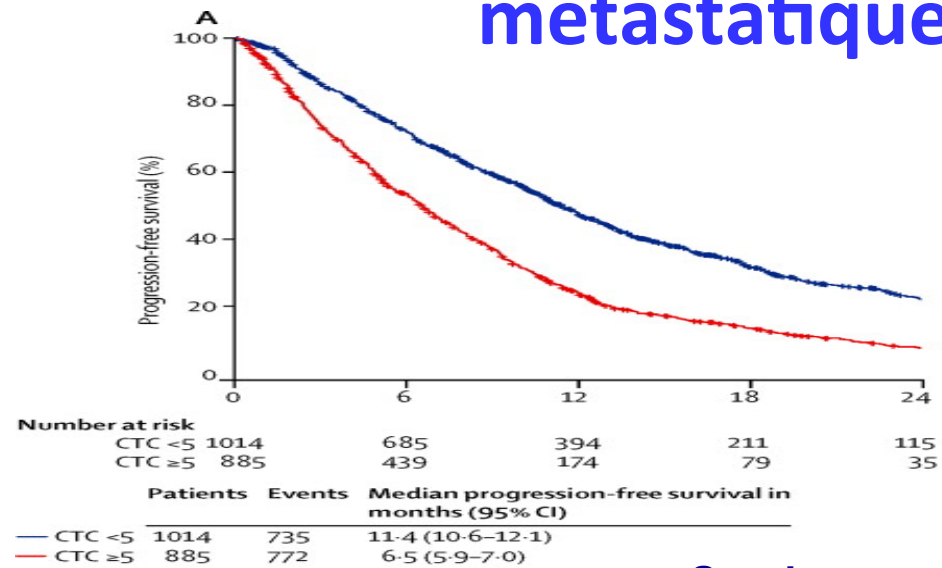
- Peu nombreuses mais surtout anciennes avec des chimiothérapies infraoptimales par CMF, mithoxantrone..

Dixon AR, et al RW. A randomised trial of second-line hormone vs single agent chemotherapy in tamoxifen resistant advanced breast cancer. Br J Cancer. 1992 Aug;66(2):402-4

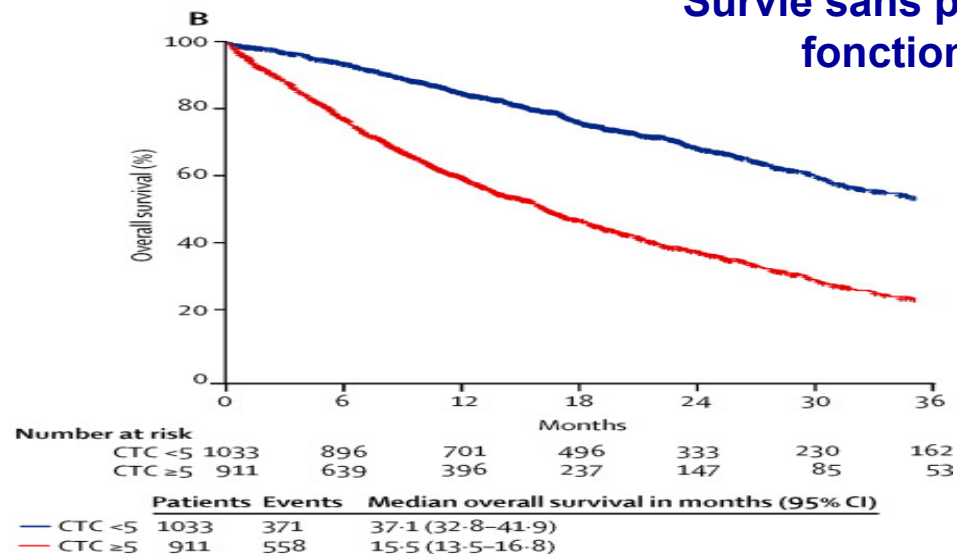
Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse à un traitement

**cellules circulantes...place dans les
cancers du sein RH+ HER2- en cours
d'évaluation (essai métabreast)**

Métaanalyse sur 1944 cancers du sein métastatiques

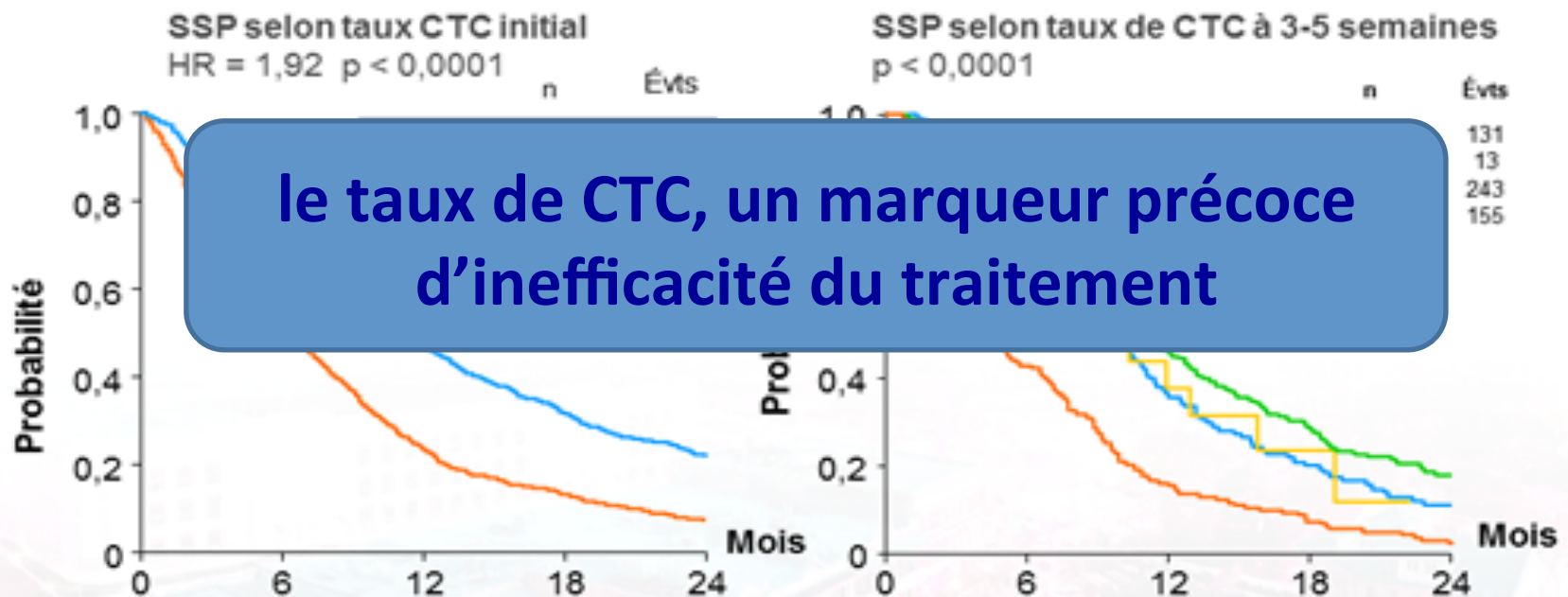


Survie sans progression et survie globale en fonction des cellules circulantes



Résultats de la méta-analyse portant sur 1 944 patientes métastatiques

≥ 5 CTC chez 47 % des patientes initialement → 45 % des patientes : diminution < 5 CTC
3-5 semaines après (courbe bleue)
55 % des patientes : avec encore ≥ 5 CTC
(courbe rouge)



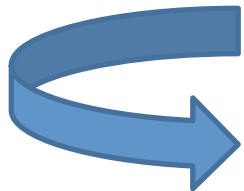
- Résultats identiques pour la survie globale
- Supériorité des CTC sur les marqueurs sériques tumoraux

Stratégie thérapeutique devant un cancer du sein métastatique RE+ HER2- dépend

- **Du type de métastases:** (vicérales vs osseuses) et surtout
- **agressivité**
- caractère **symptomatique** de la maladie
- Rapidité avec laquelle **l'intervention thérapeutique** semble nécessaire

« Recommendations » de prise en charge d'un cancer du sein métastatique RE+, HER2-

- **Hormonothérapie** (même si métas viscérales)
- Sauf si
 - Résistance à l'hormonothérapie « pressentie »
 - maladie rapidement progressive nécessitant une réponse rapide « visceral crisis..... »



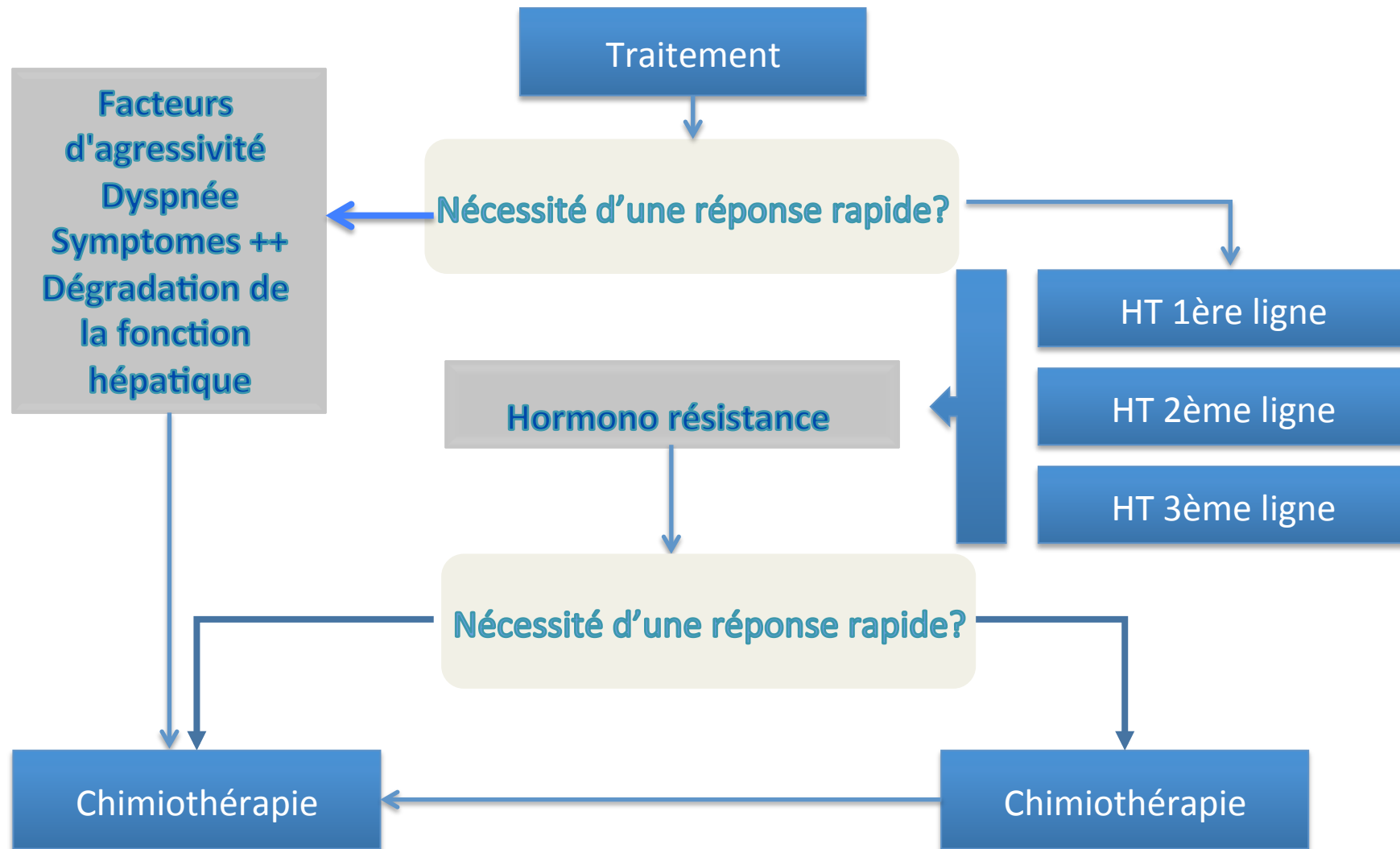
Chimiothérapie

Cardoso et al, Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):1871-88

Cope et al, BMC medicine, 2014, 12: 93

Algorithme

Patientes ER-positive/Her2-negative



Hormonothérapie

- Première thérapeutique ciblée dans les cancers du sein.
- **Tamoxifène** « gold standard » pendant 30 ans
- **Inhibiteurs de l'aromatase**
- **Fulvestrant**: régulateur sélectif du récepteur aux oestrogènes, se lie au récepteur, blocage et augmentation de la dégradation du récepteur et inhibition de la signalisation
- Des résistances surviennent soit de novo soit secondaire

Hormonothérapie patientes métastatiques ménopausées

- Comparaison des IA au tamoxifène en première ligne métastatique: **IA plus actifs** [HR = 0,87] et tolérance acceptable



**Référence en 1ère ligne métastatique
chez les femmes ménopausées (1,2,3,4)**



- Essais réalisés quand tamoxifène standard en adjuvant ; actuellement, IA en adjuvant chez les femmes ménopausées
- Essais chez des patientes métastatiques prétraitées par IA ont montré qu'un autre IA, le fulvestrant ou le tamoxifène, option valide lors de la progression (3, 5,6).

1 Nabholz JM et al: J Clin Oncol 2000;18(22); 2) Bonneterre J et al: Cancer 2001;92(9)

3) Mouridsen H et al: J Clin Oncol 2001;19(10); 4) Paridaens RJ et al: J Clin Oncol 2008;26(30):4883-90.

5) Carlson RW et al: J Natl Compr cancer Netw, 2012,

6) Chia et al: J Clin Oncol 2008;26(10):1664-70



Données récentes

On fait du neuf avec du vieux

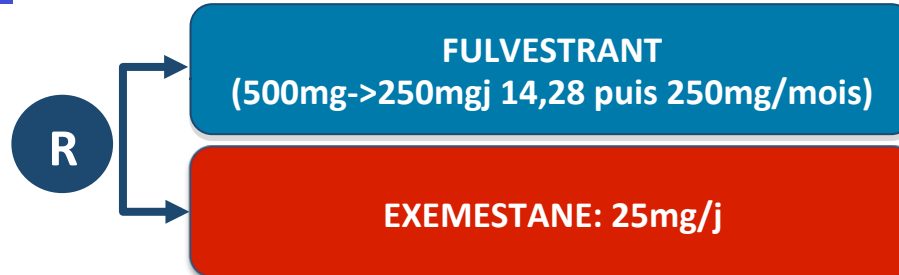


Hormonothérapie chez une patiente en rechute après un inhibiteur de l'aromatase

Fulvestrant après IA

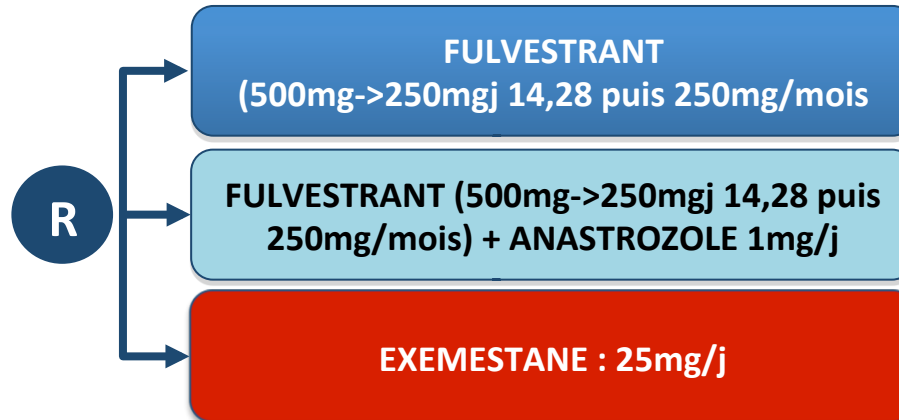
EFFECT

Rechute ou progression après IANS (60% ptes > 2 lignes)



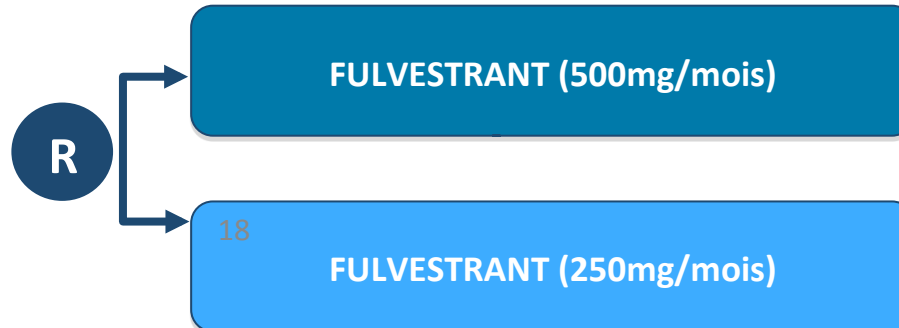
SoFEA

Une rechute ou progression après IA



CONFIRM

Tamoxifène chez plus de la moitié des ptes en adjuvant



Hormonothérapie seule pour rechute après un inhibiteur de l'aromatase ?

Exémestane

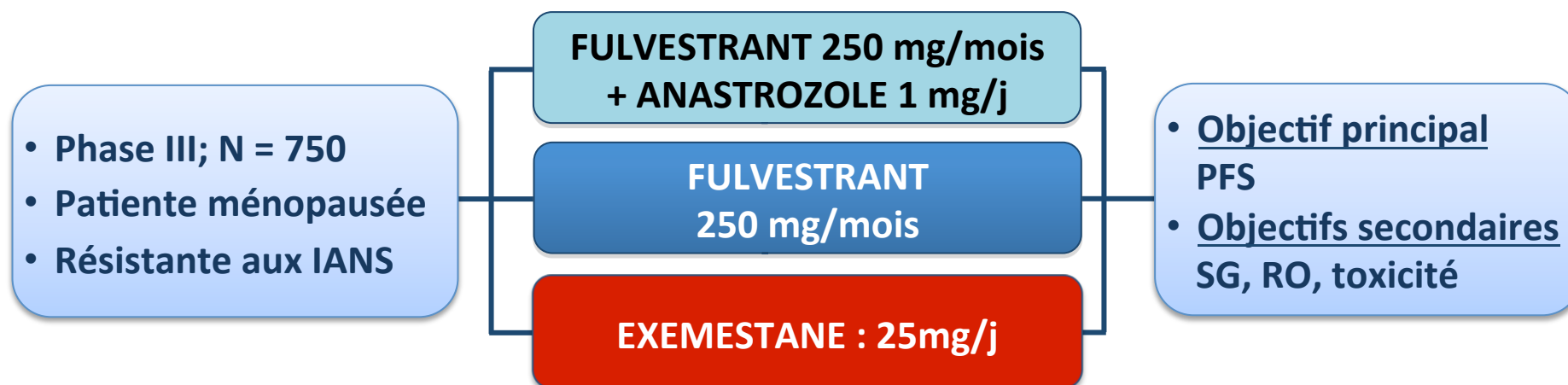
	Taux de réponse	Taux de bénéfice clinique	
EFACT Exémestane (342 patientes)	6,7 %	31,5 %	TTP 3,7 mois
SOFEA Exémestane (249 patientes)	2,8 %	39,5 %	PFS 3,4 mois

Etude EFECT



	Fulvestrant (n = 351)	Exemestane (n = 342)	P value
Médiane de suivie (mois)	13.0		
TTP (mois)	3.7	3.7	0.653
RO (%)	7.4	6.7	0.736
BC (%)	32.2	31.5	0.853
DOR (mois)	7.5	5.5	—

Etude SoFEA



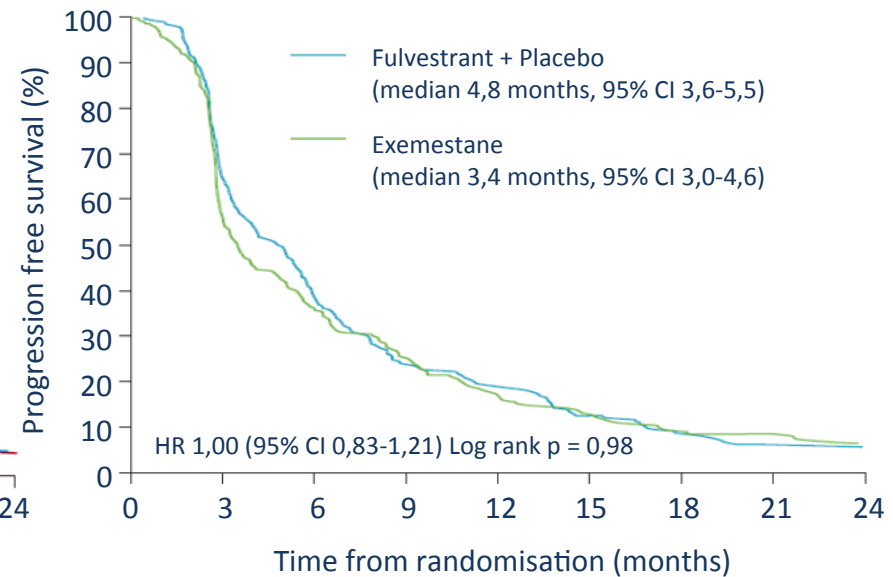
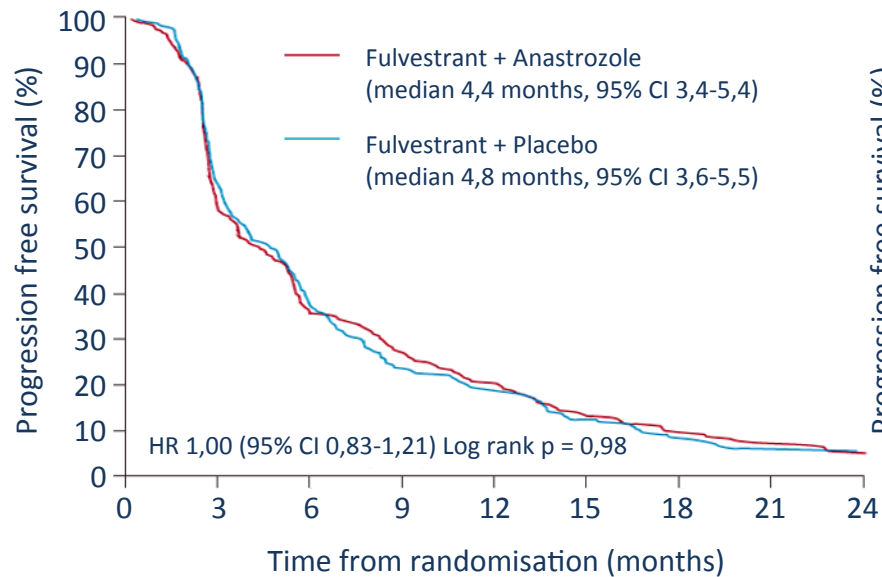
	Fulvestrant + Anastrozole (n = 250)	Fulvestrant (n = 250)	Exemestane (n = 250)	P value ^a	P value ^b
PFS (mois)	4.4	4.8	3.4	0.98	0.56
OS (mois)	20.2	19.4	21.6	0.61	0.68
RO (%)	7.4	6.9	3.6	0.82	0.10

AI, aromatase inhibitor; HR, hormone receptor; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival
^a Fulvestrant + anastrozole versus fulvestrant alone. ^b Fulvestrant alone versus exemestane alone.

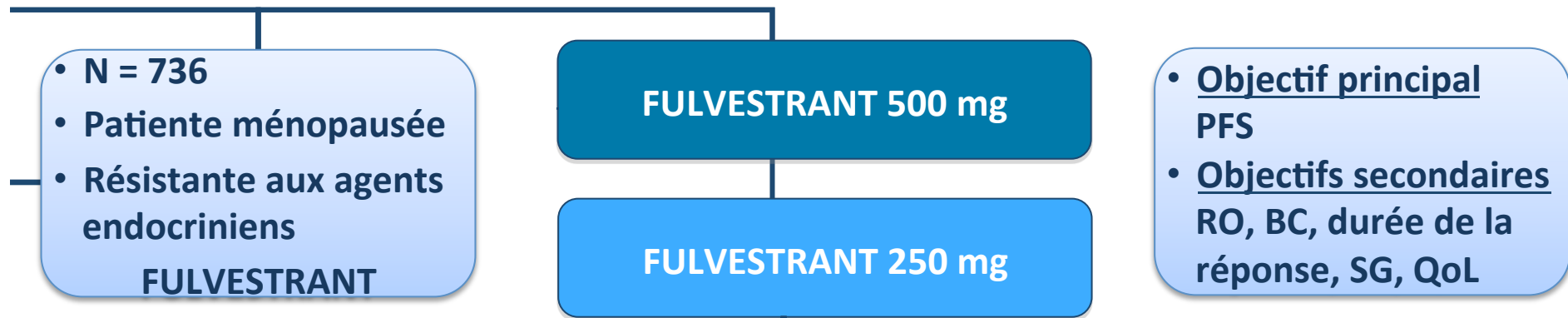
Etude SoFEA – survie sans progression

- 750 patientes –18% IA adj

	SSP médian
Exémestane	3,4 mois
Fulvestrant + placebo	4,8 mois
Fulvestrant + anastrozole	4,4 mois



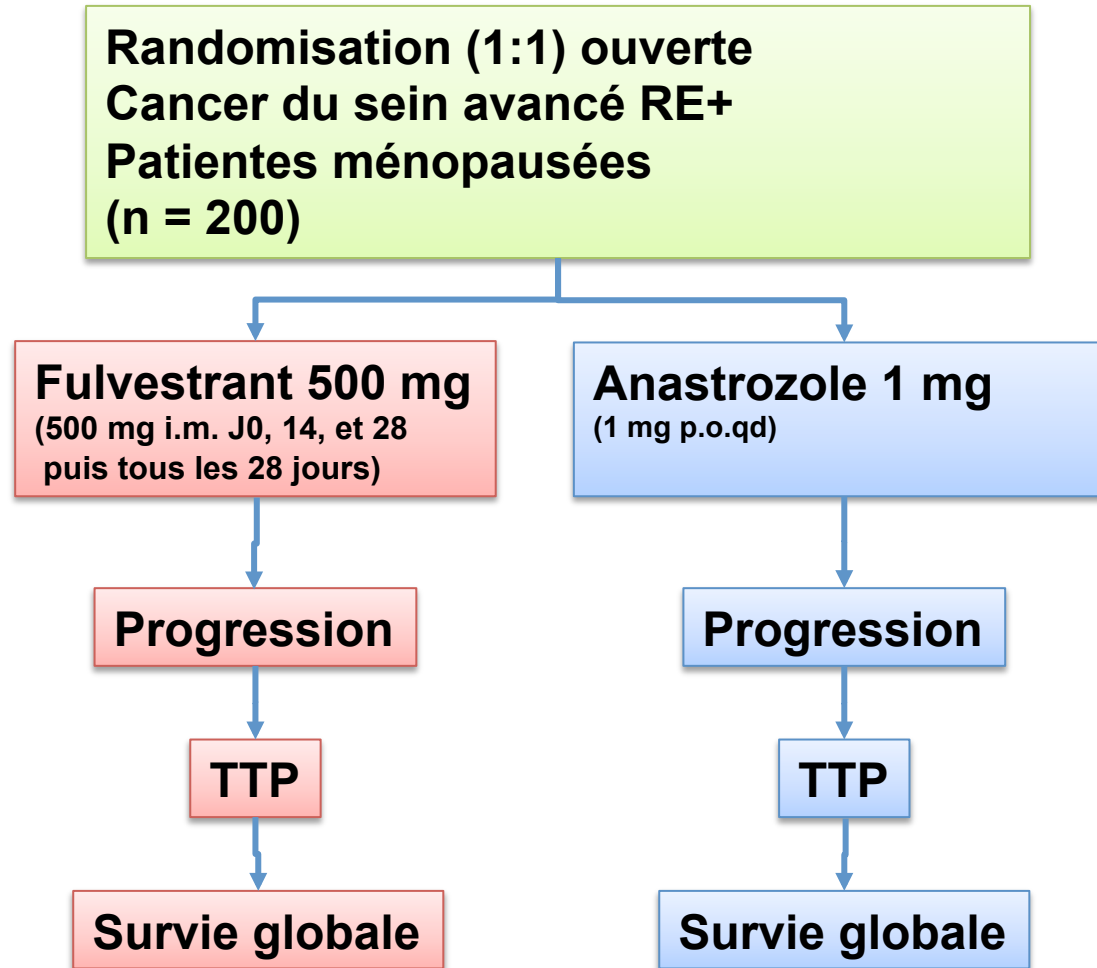
Etude CONFIRM



	Fulvestrant 500mg (n = 362)	Fulvestrant 250mg (n = 374)	P value
PFS (mois)	6,5	5,5	0,006
Bénéfice clinique	45,6	39,6	
ORR	9,1	10,2	
SG (mois)	25,1	22,8	0,091

Étude FIRST (1)

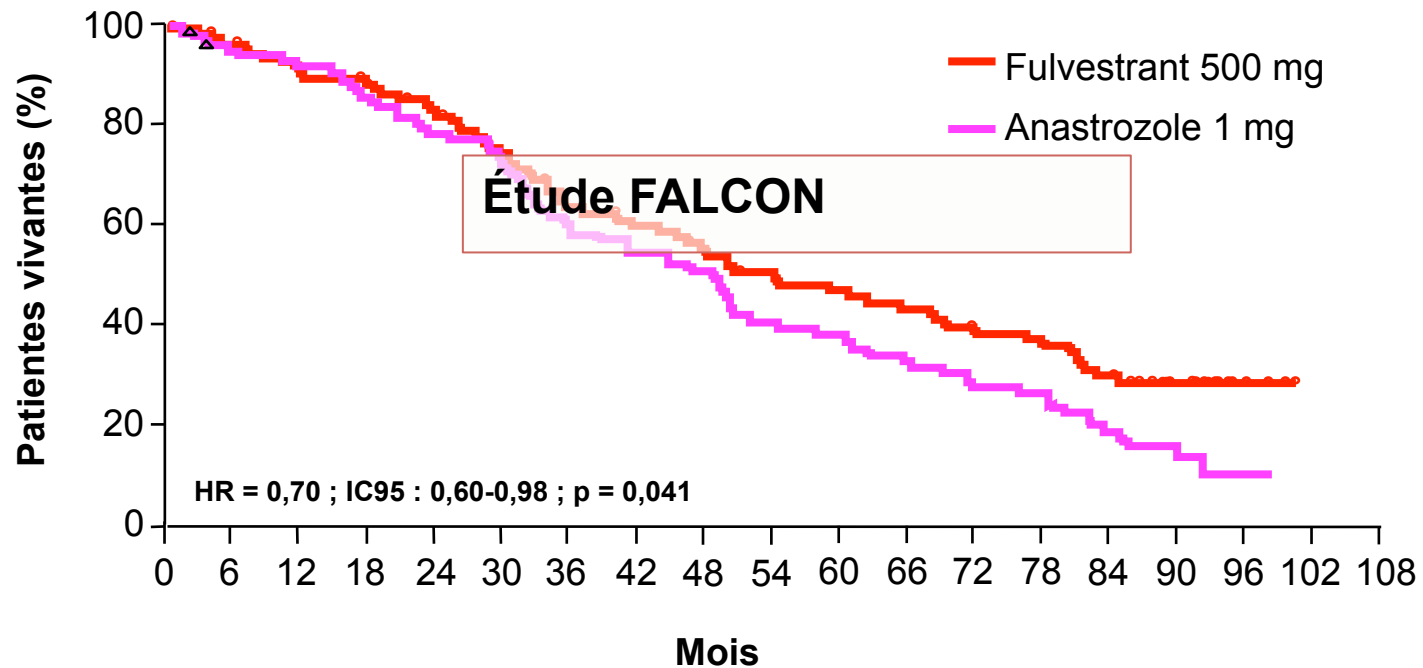
Fulvestrant 500 mg versus anastrozole en première ligne de traitement des cancers du sein avancés



Étude FIRST (2)

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

Survie globale



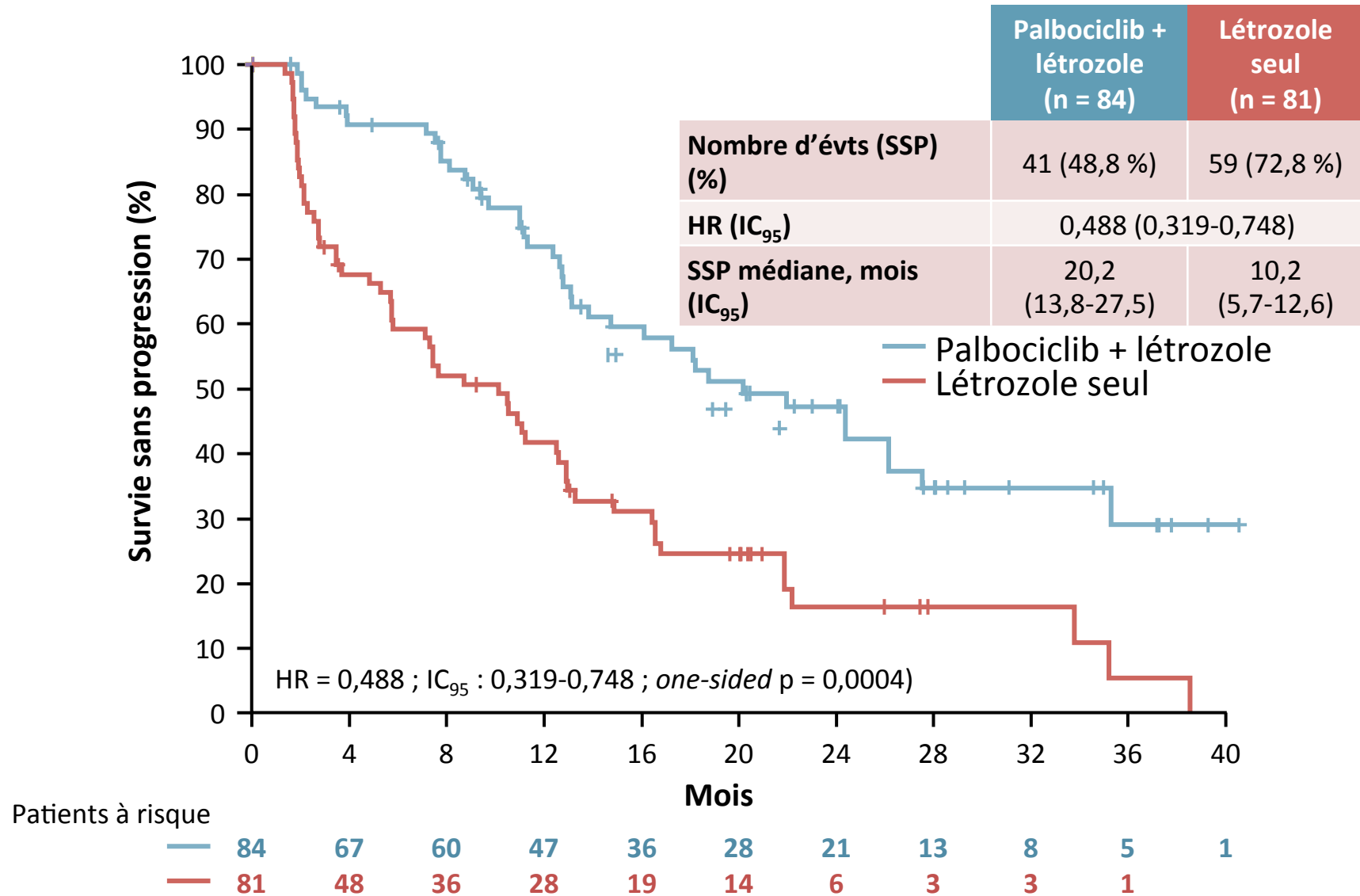
Fulvestrant 500 mg	102	90	84	77	57	47	39	31	24	4
Anastrozole 1 mg	103	90	80	72	49	39	29	21	14	2

	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

Une nouvelle classe thérapeutique: les inhibiteurs des kinases cycle-dépendantes (anti-CDK4/6)

- Ciblage du cycle cellulaire en agissant sur les CDK, des serine/threonine kinases régulant le cycle cellulaire en agissant sur les cyclines
- 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

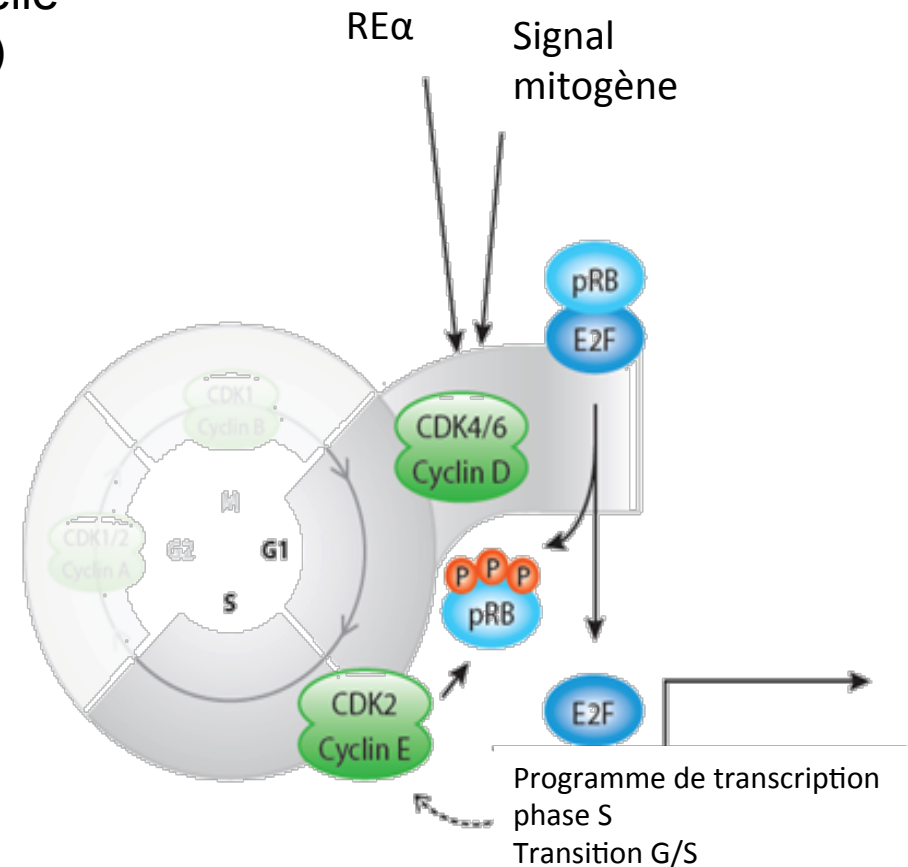
PALOMA-1 : survie sans progression (ITT)



Cancers du sein Métastatiques RH+

Étude PALOMA3 (1)

- 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
- Les modèles de lignées cellulaires de résistance à l'hormonothérapie restent dépendants de la cycline D1 et de CDK4/6^{2,3}



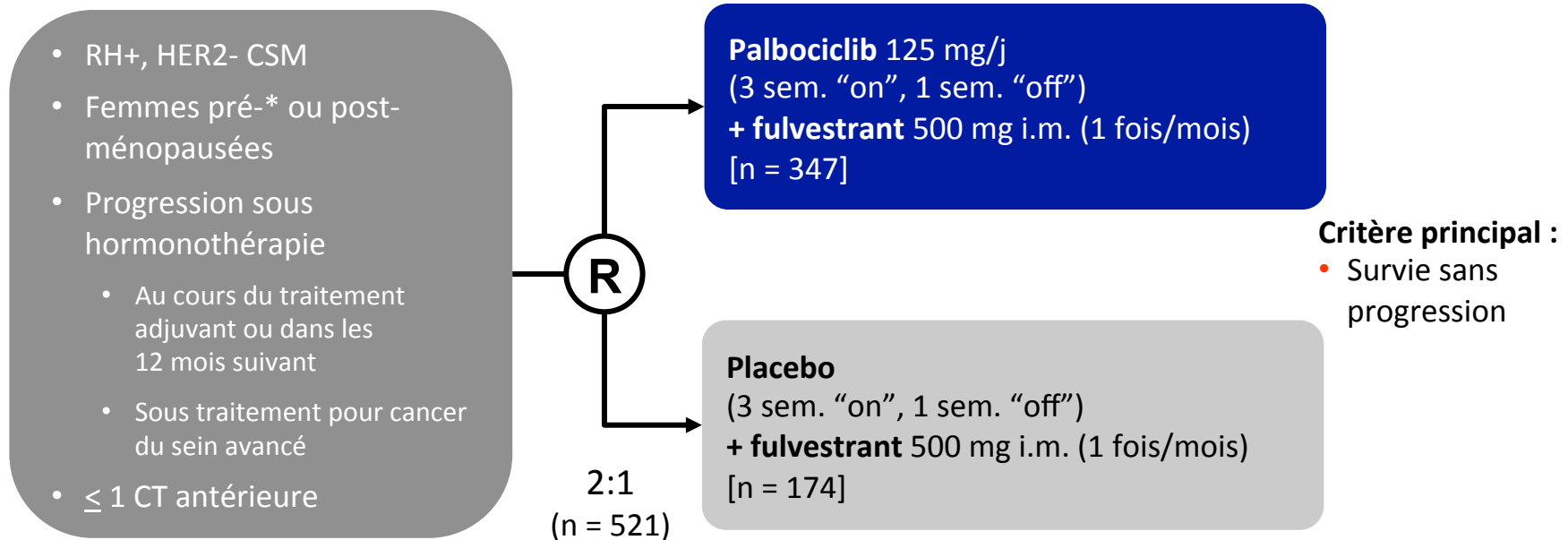
1. Asghar U et al. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:130-46.
2. Miller T et al. *Cancer Discov* 2011; 1:338-51.
3. Thangavel C et al. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333-45.

Cancers du sein Métastatiques RH+

18

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



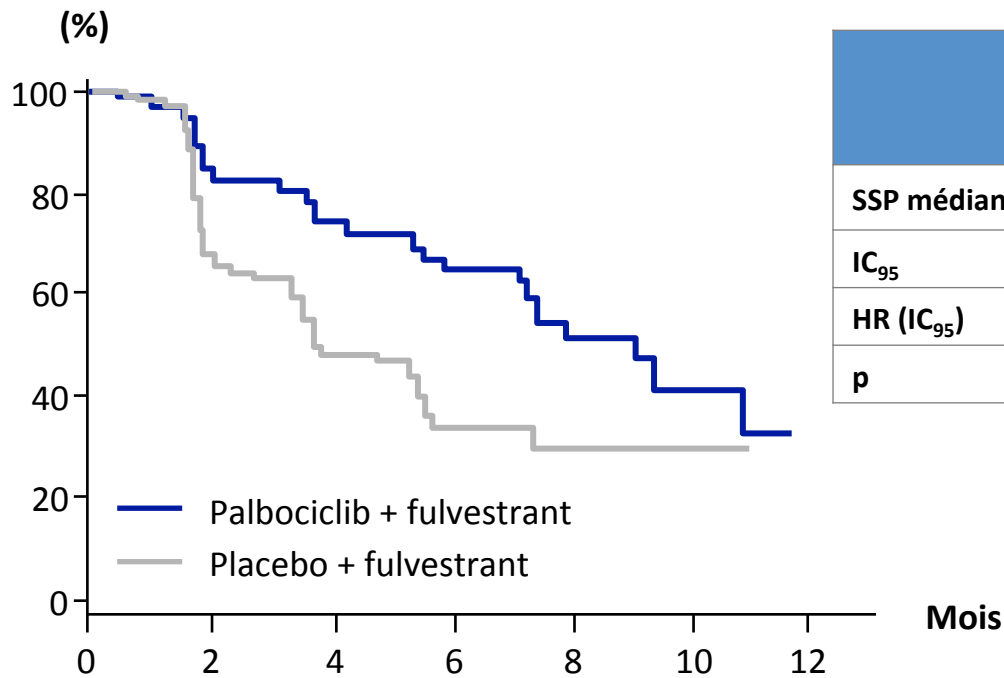
- RH+, HER2- CSM
- Femmes pré-* ou post-ménopausées
- Progression sous hormonothérapie
 - Au cours du traitement adjuvant ou dans les 12 mois suivant
 - Sous traitement pour cancer du sein avancé
- ≤ 1 CT antérieure

- 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

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.

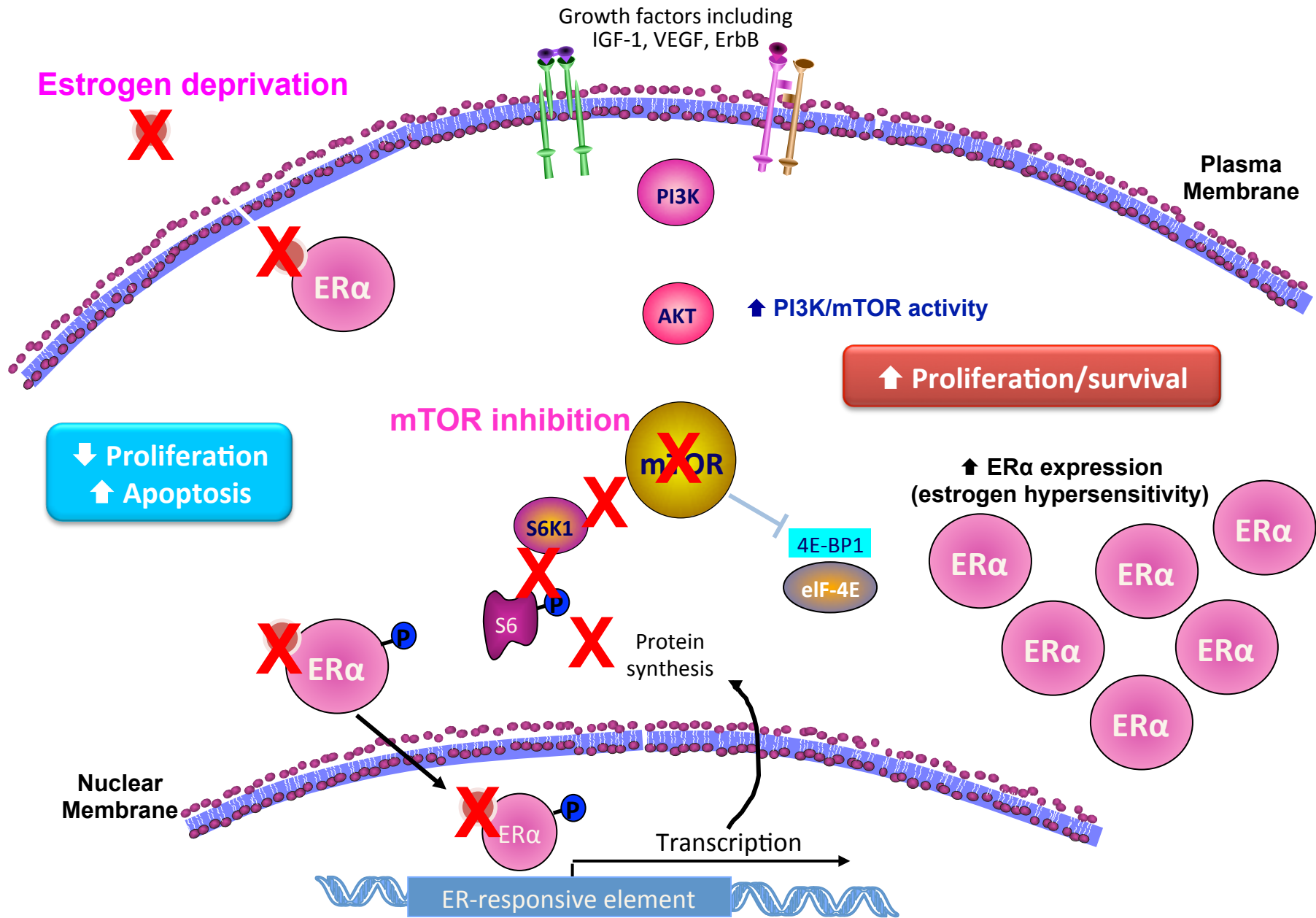
Reverser l'hormonorésistance

- Importance de la voie PI3K/AKT/m-tor impliquée dans la résistance primaire et secondaire à l'hormonothérapie pour les tumeurs lumineales en augmentant l'activité d'ER en présence ou absence d'oestrogènes

Ciblage de la voie PI3K/AKT/mTOR

- Signalisation PI3K joue un rôle dans la croissance tumorale. Altérations génétiques des éléments de cette voie de signalisation → activation anormale de cette voie → résistance à l'hormonothérapie et aux agents ciblant HER2
- Inhibiteur m-Tor, chef de file: Evérolimus
- Evérolimus est un dérivé de la rapamycine inhibant la protéine m-Tor
 - Activation indépendante du ligand du RE par activation de la signalisation mTor

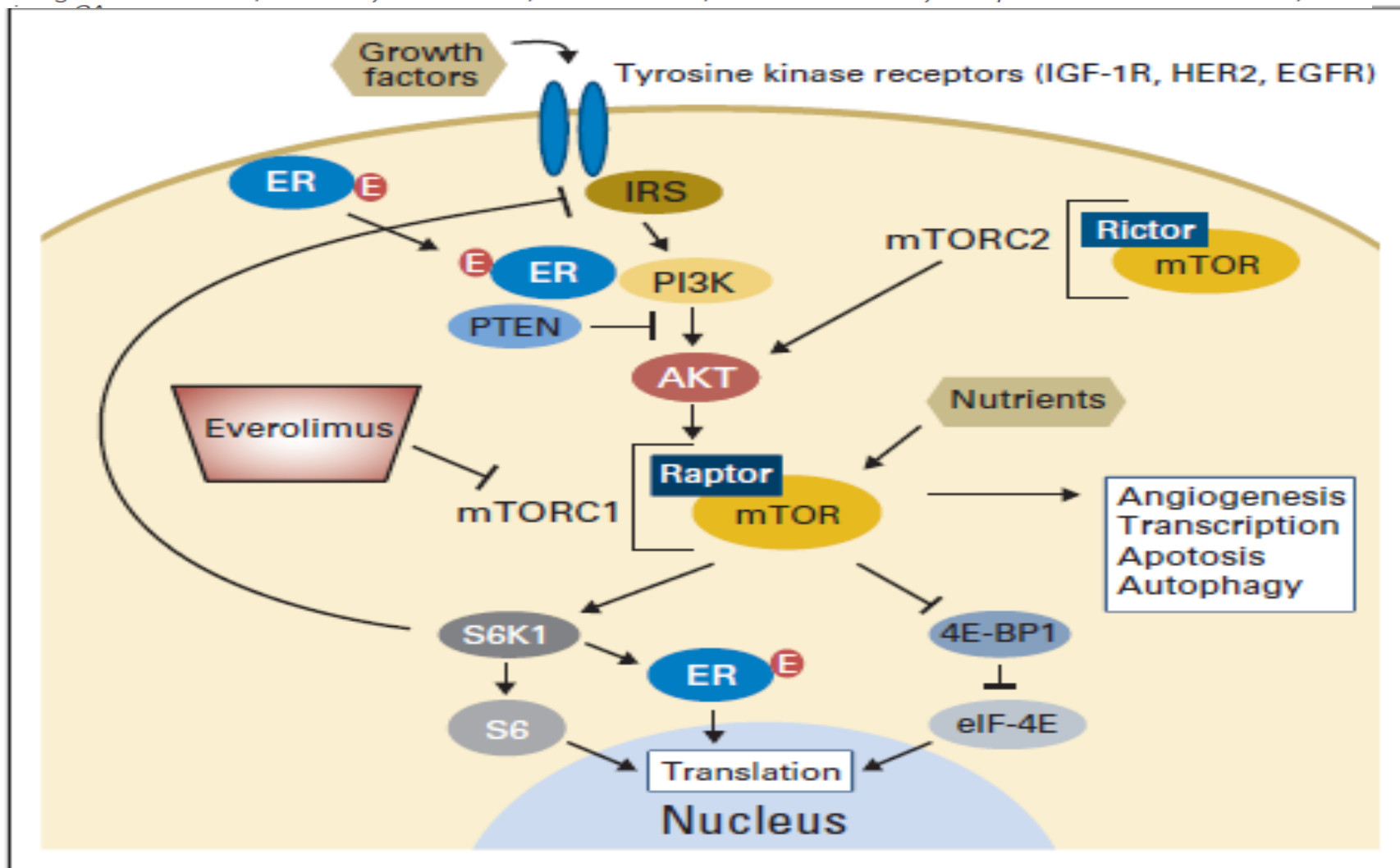




1. Bjornsti MA, et al. *Nat Rev Cancer*. 2004;34(5):335-348; 2. Crespo JL, et al. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2002;66(4):579-591; 3. Huang S, et al. *Cancer Biol Ther*. 2003;2(3):222-232; 4. Mita MM, et al. *Clin Breast Cancer*. 2003;4(2):126-137; 5. Wullschlegler S, et al. *Cell*. 2006;124(3):471-484; 6. Johnston SR. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 pt 2):889s-899s.

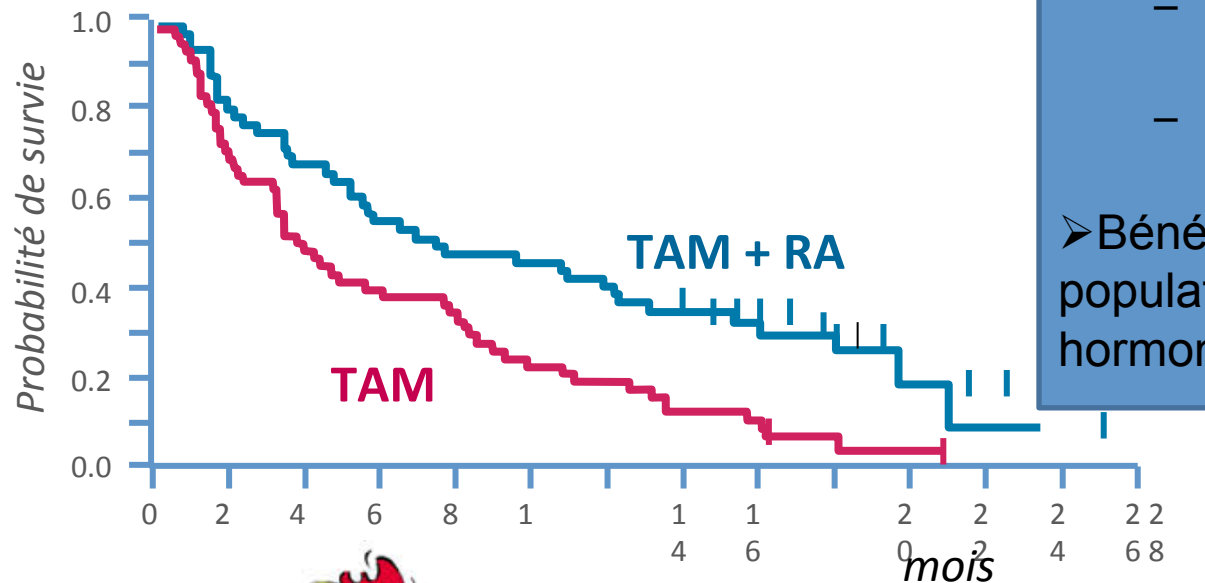
Reversing Hormone Resistance: Have We Found the Golden Key?

Hope S. Rugo and Sara Keck, *University of California, San Francisco, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco*



Etude Tamrad

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



➤ Ajout de l'évérolimus au Tamoxifène après progression sous IA

➤ Augmentation:

- Survie sans progression [4,5 m vs 8,6 m; HR = 0,54; p = 0,0021]
- Survie globale [HR = 0,45; p = 0,007]

➤ Bénéfice plus important dans la population ayant une hormonorésistance secondaire

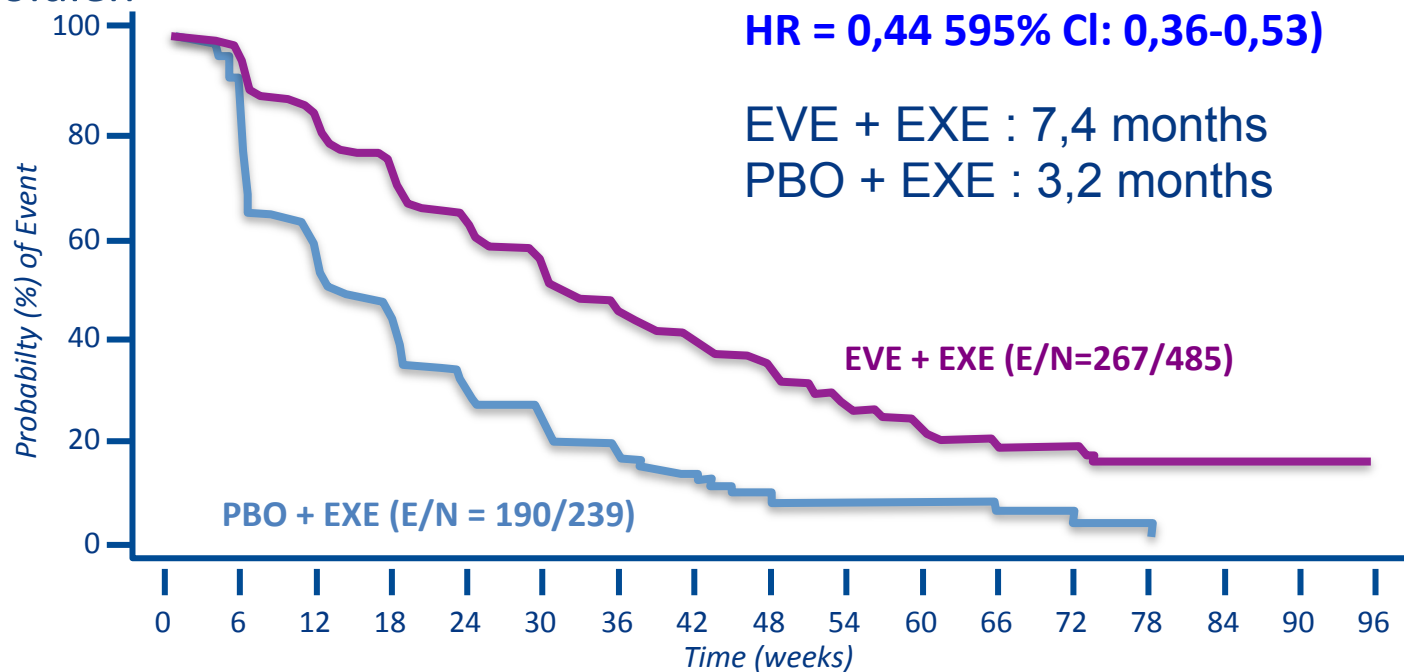


Etude BOLERO 2

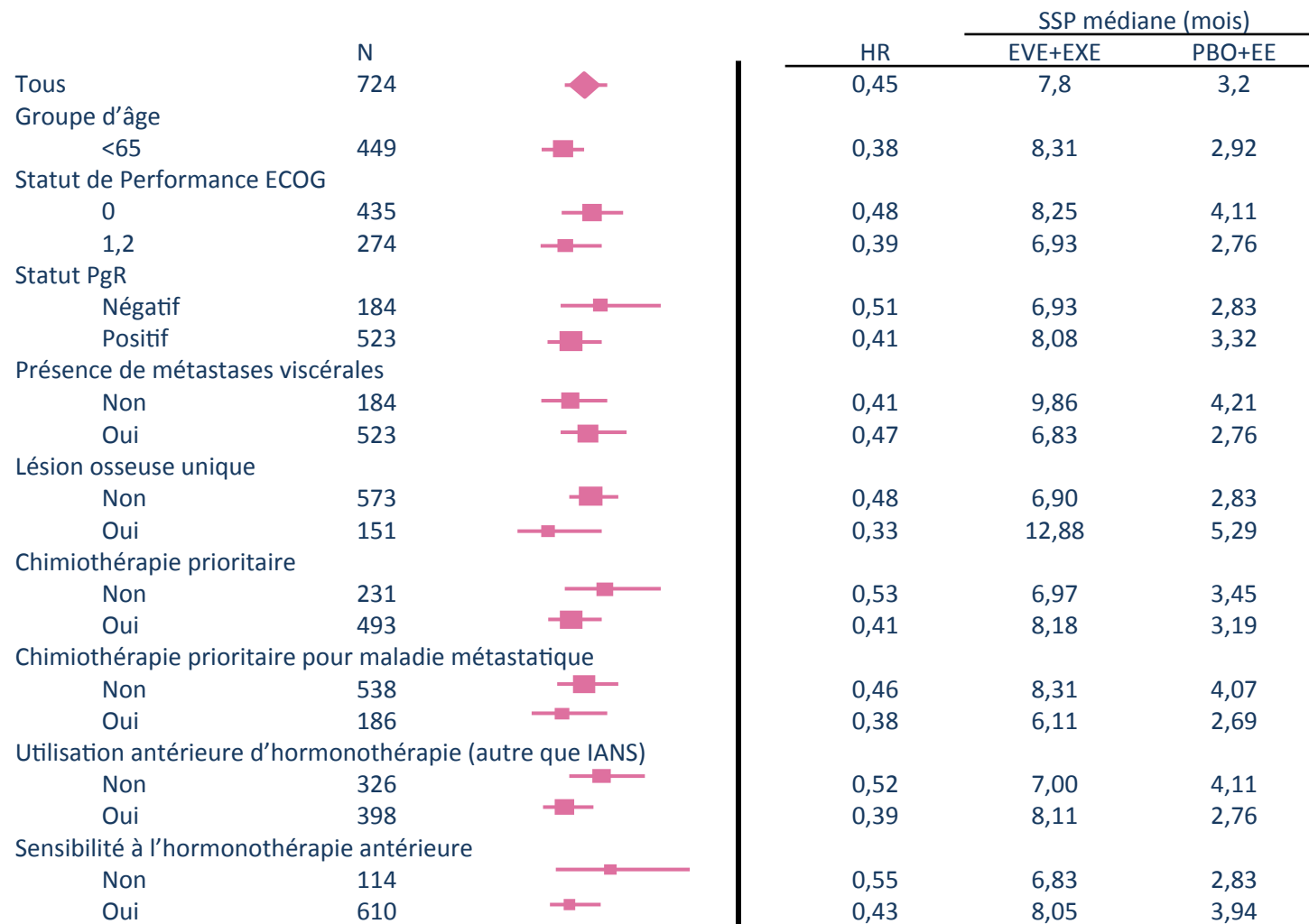


- Phase III randomisée comparant évérolimus exéméstane à exéméstane placebo chez 724 patientes ménopausées, RH+ HER2-, en échec IA NS (Letrozole, Anastrozole) = Récidive ou progression après ou pdt IA. Stratification selon sensibilité l'HT précédente et la présence de métas viscerales

- Progression sous traitement adjuvant et/ou métastatique par un IA non stéroïdien



BOLERO – 2 : PFS Forest Plot



Hormonothérapie + Everolimus

BRAWO study design and objectives

- Postmenopausal women
- HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer
- No symptomatic visceral metastasis
- Disease refractory to nonsteroidal aromatase inhibitors
- Treatment with EVE+EXE according to the clinical routine and labeling text from the EVE SmPC

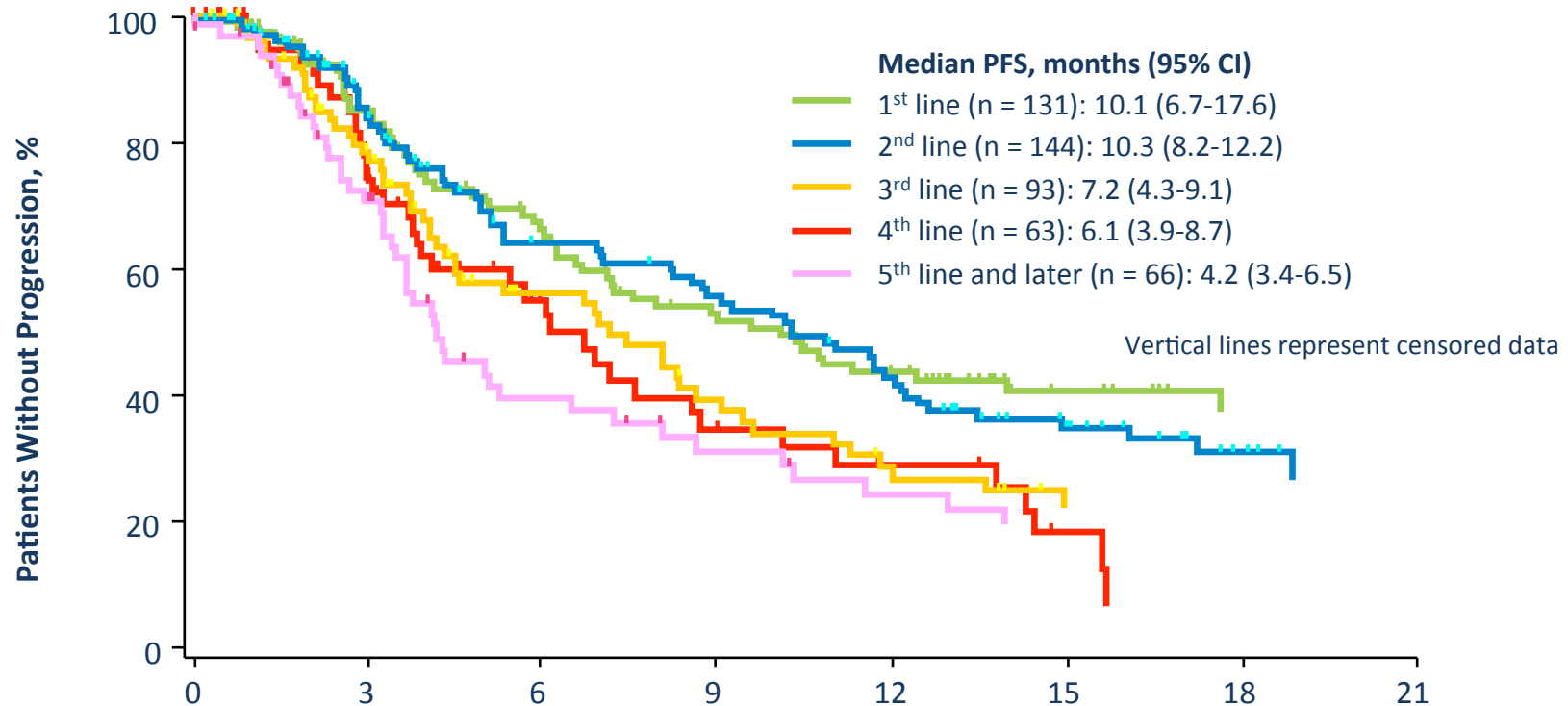
Approximately
3,000 patients
at 400 sites

- Non-interventional study
- Patients observed for the duration
 - of treatment with EVE+EXE
- Observation intervals after initiating EVE+EXE :
 - 2 weeks
 - 1 month
 - 3 months
 - Every 3 months thereafter
- Observation ends no later than 1 year after last patient enrolled

Start of enrollment: OCT 2012; End of enrollment: DEC 2015;
End of documentation: DEC 2016

Hormonothérapie + Everolimus

Progression-free survival by line of therapy in the advanced setting (n = 497)



	0	3	6	9	12	15	18	21
Patients at Risk, n								
1st line	131	86	60	45	36	20	10	1
2nd line	144	89	61	52	39	25	10	2
3rd line	93	59	33	22	15	8	2	1
4th line	63	38	21	13	9	3	1	0
5th line	66	41	20	14	10	5	2	0

Hormonothérapie + Everolimus



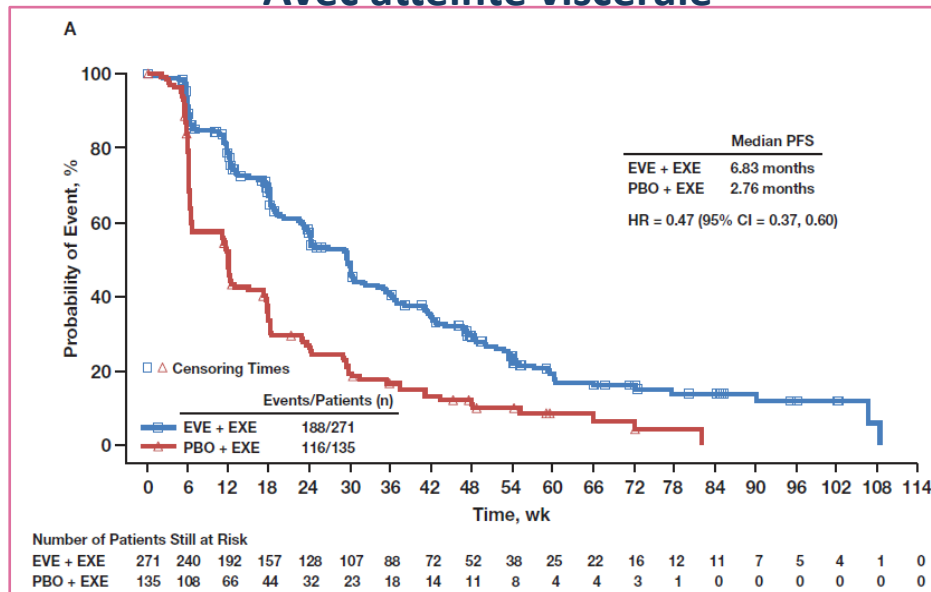
Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: Subgroup analysis from the BOLERO-2 study^{☆,☆☆}

Mario Campone^{*,†}, Thomas Bachelot[‡], Michael Gnant[§], Ines Deleu[¶], Hope S. Rugo[¶], Barbara Pistilli[¶], Shinzaburo Noguchi[¶], Mikhail Shtivelband[¶], Kathleen I. Pritchard[¶], Louise Provencher[¶], Howard A. Burris III^{¶,||}, Lowell Hart^{¶,km}

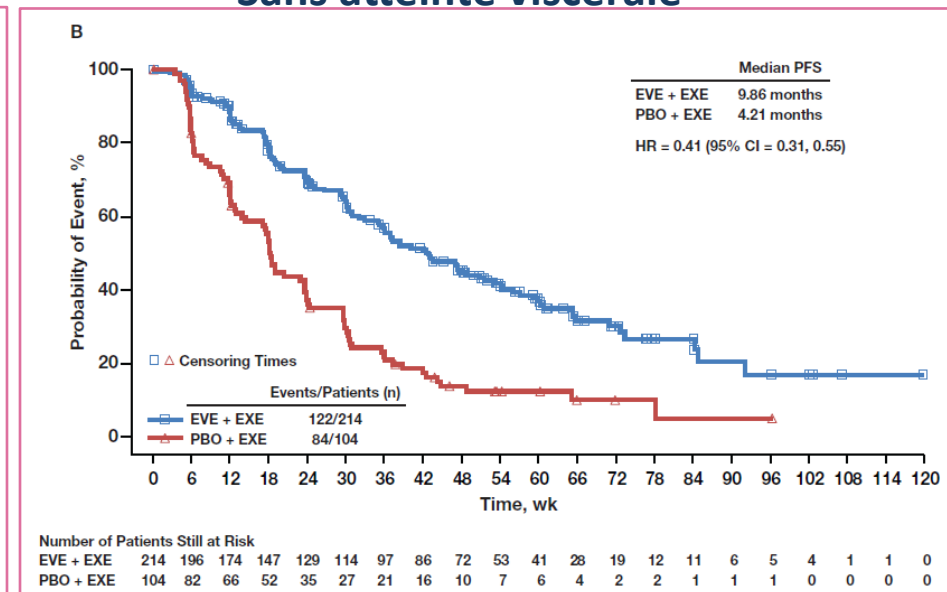
Patient demographics and baseline disease characteristics

Characteristic	Everolimus + exemestane		Placebo + exemestane	
	Visceral (n = 271)	Non-visceral (n = 214)	Visceral (n = 135)	Non-visceral (n = 104)
Mean age, years (SD) ≥ 65 years	62,7 (10,3) 42 %	62,2 (10,3) 38 %	61,3 (9,9) 35 %	61,1 (9,6) 32 %
ECOG PS				
0	61 %	60 %	62 %	56 %
1	35 %	37 %	33 %	38 %
2	2 %	1 %	2 %	4 %
Unknown	2 %	2 %	2 %	3 %
Time between initial diagnosis and first recurrence/metastasis > 3 months	19 %	22 %	21 %	15 %

Avec atteinte viscérale



Sans atteinte viscérale



Tolérance :

	Toxicité tout grade	Grade 3 / Grade 4
Mucite	59 %	8/0 %
Rash cutané	39 %	1/0 %
Toxicité pulmonaire	16 %	3/0 %
Hyperglycémies	14 %	5/< 1 %

Gestion de la tolérance une démarche pro active

Hormonothérapie + thérapie
ciblée = toxicité pour la
patiente et pour le médecin..



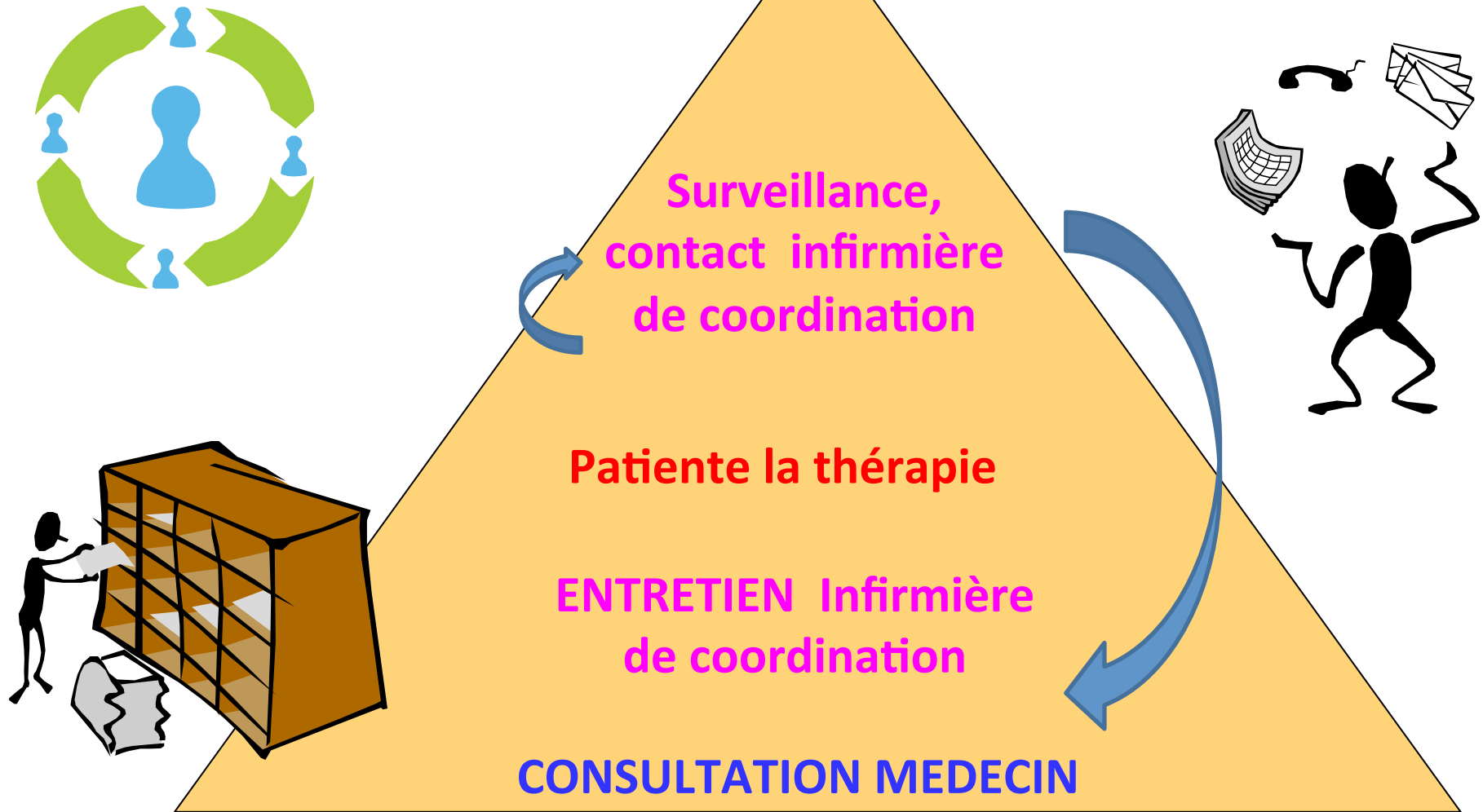
La patiente gagne en autonomie quand le
médecin en perd.....

- Médecin seul interlocuteur pour oral →
manque d'informations et de suivi des
patientes

Traitement possible grâce à l'éducation et le suivi de l'infirmière de coordination



Traitement oral un sommet d'organisation



Consultation infirmière de chimiothérapie orale (1)

- **Déroulement de la consultation :**
 - ✓ Evaluer la compréhension du patient +++
 - ✓ Informer sur le traitement :
- **Éducation thérapeutique du patient**
- Prévention spécifique
- Conseils hygiène-buccodentaire
- Nutrition adaptée
 - ❖ Prise des médicaments
 - ❖ Les effets secondaires
 - ❖ La conduite à tenir en cas de problème (qui contacter? quand? pourquoi?)

Observance des patientes sous chimiothérapie orale

Surveillance de la bonne observance du traitement :

- ✓ Appel téléphoniques de la patiente à des intervalles différents en fonction du traitement (hebdomadaire, tous les 15 jours ou 3 semaines) et **en fonction de la patiente....**
- ✓ Recueil de données qui répertorie les effets secondaires



Conclusion



Cette organisation et ce lien patiente-hôpital est nécessaire et indispensable à la prise en charge des patientes sous traitement oral garant de qualité, sécurité, confiance



“ Guérir ne signifie pas obligatoirement détruire toutes les cellules cancéreuses mais plutôt rendre la maladie “inoffensive” pendant des périodes prolongées.....

