D.I.U. Maladies du sein

TRAITEMENT du CANCER DU SEIN AU STADE DES METASTASES

François MORVAN
C.H. René Dubos PONTOISE

Mai 2023

INTERET DU THEME DANS CE D.I.U.

- Médicalement, les progrès des traitements au stade des métastases induisent les progrès en matière de traitement préventif pré et post-opératoire
- Mesurer le chemin parcouru en termes de réduction de la mortalité

LE PROCESSUS METASTATIQUE:

IL SUPPOSE:

- LE CARACTERE INVASIF DE LA TUMEUR PRIMITIVE
- L'INVASION DES STRUCTURES VASCULAIRES
- LE TRANSPORT DES CELLULES DANS LA LYMPHE OU LE SANG
- L'INVASION ET LA CROISSANCE DANS LE SITE D'ACCEUIL

LE PROCESSUS METASTATIQUE:

IL SELECTIONNE LES

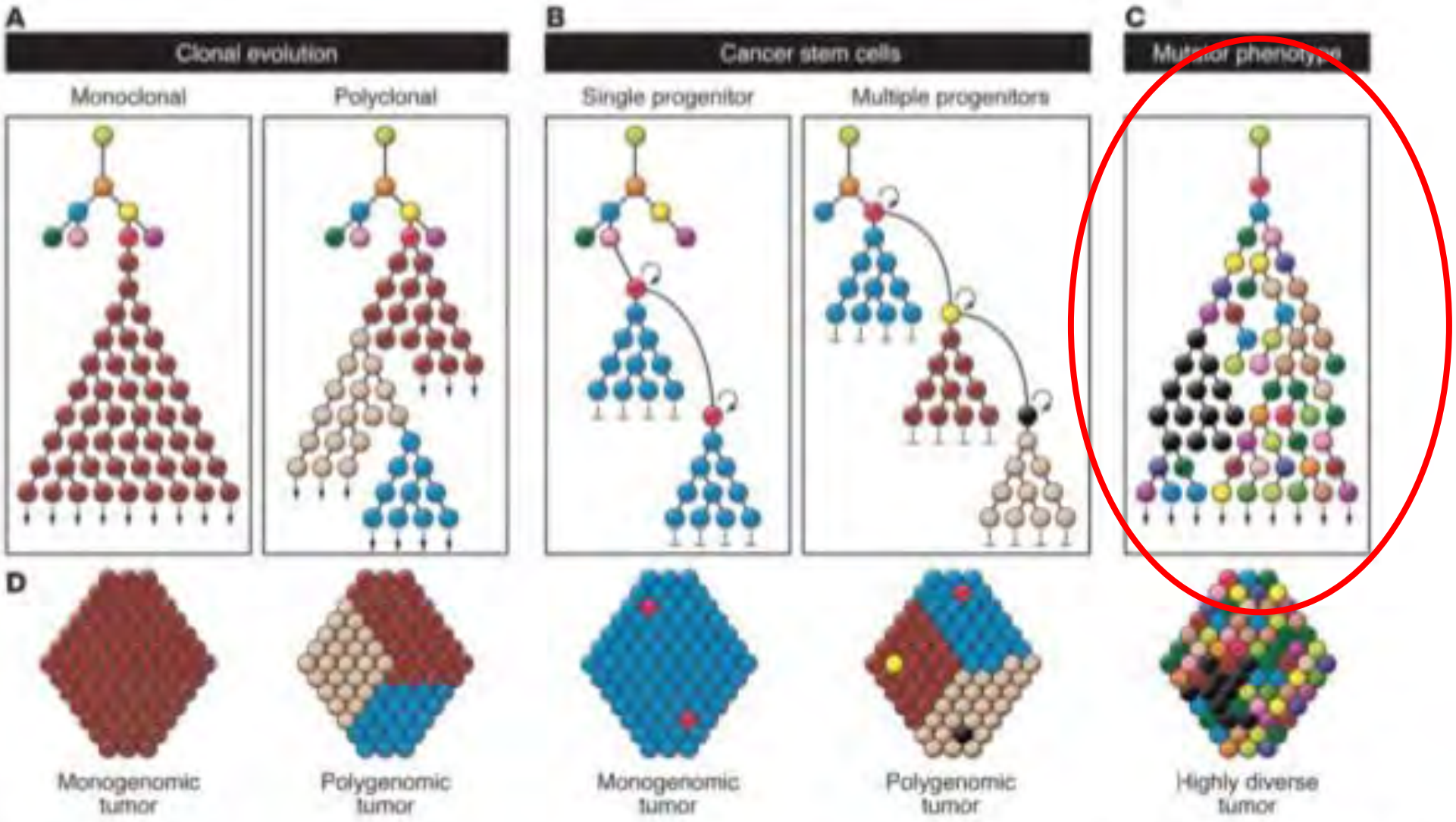
CELLULES LES PLUS RESISTANTES ET LES PLUS ADAPTATIVES

POURQUOI
NE PEUT-ON PAS (ENCORE) GUERIR ?

RESISTANCE ADAPTATIVE DES CELULES CANCEREUSES

PROLIFERATION DE PLUS EN PLUS POLYCLONALE

TYPOLOGIES DE PROLIFERATION

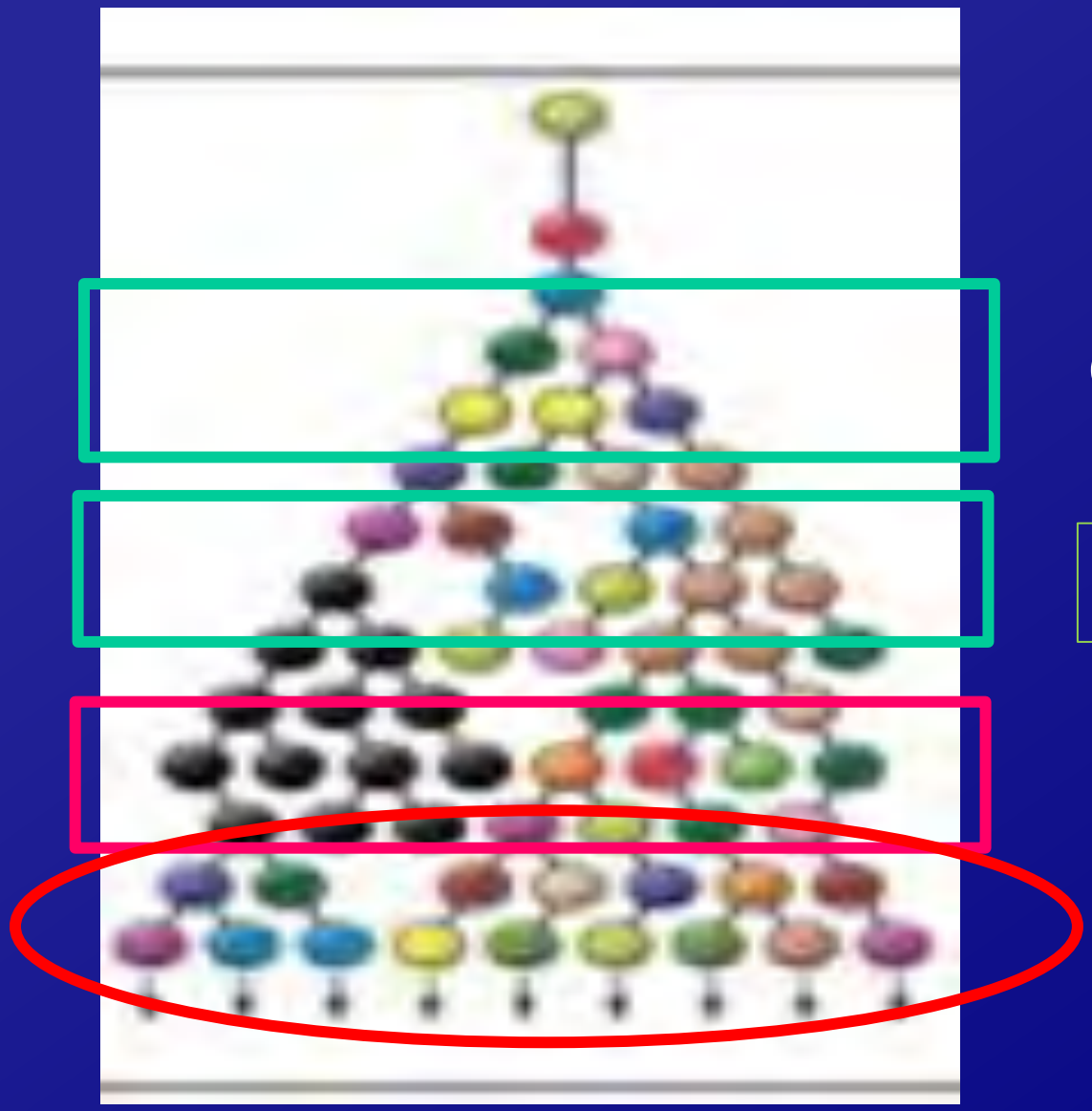


J Clin Invest. 2011;121(10):3810–3818

Chirurgie
Radiothérapie

Traitement médical précoce

Traitement tardif



Guérison

Guérison

Echec

SURVIES GLOBALES

CANCER DU SEIN N-

20 % ➡ < 10 %

A DIX ANS

CANCER DU SEIN N+

25 % ➡ 15 %

A DIX ANS

CANCER DU SEIN Stade IV

Médiane 36 mois +

10%+ SURVIE A 5 ANS ↗

SURVIE A 10 ANS RARES ↗

mais 3-5% de guérisons apparentes

FAUT- IL TRAITER SI ON NE PEUT GUERIR ?

PROLONGER LA SURVIE

6 mois versus 4-5 ans +

AMELIORER LA QUALITE DE LA SURVIE

EXPERIMENTER DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

Typologie du cancer du sein au stade des metastases

LE CANCER DU SEIN AU STADE DES METASTASES EST UBIQUITAIRE

OS	58%
FOIE	52%
POUMONS-PLEVRE	47%
PEAU	20%
MOELLE OSSEUSE	20%
CERVEAU	15%

OVAIRE RATE THYROIDE
PERICARDE SURRENALES PANCREAS<

LES METASTASES CEREBRALES COMME EVENEMENT DE PREMIERE LIGNE ET D'ECHEC

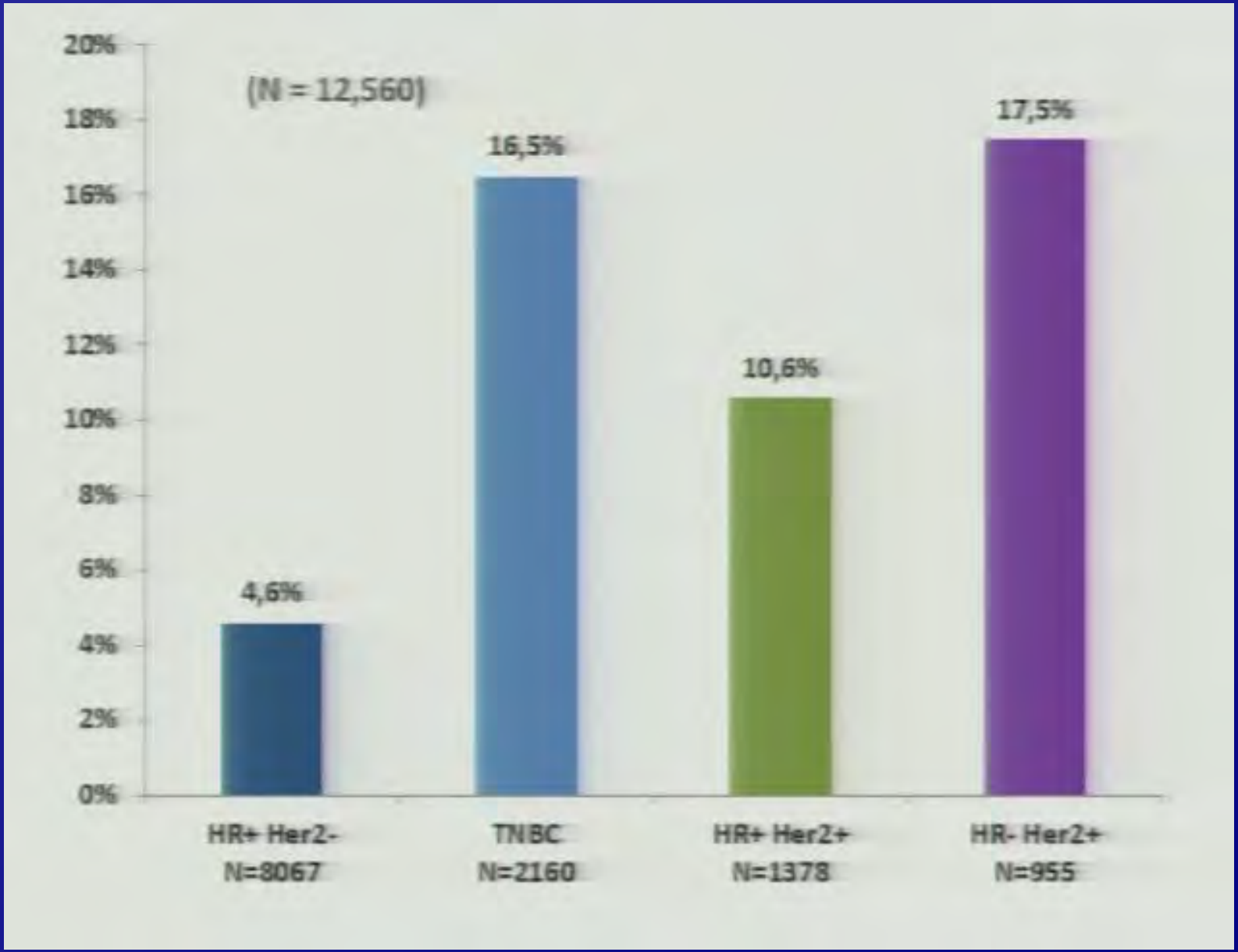
CANCERS GRAVES ET EVOLUTIFS :
RECEPTEURS HORMONAUX NEGATIFS
+/- H-Erb2 Surexprimé

Meilleure détection au bilan initial

TRAITEMENTS TRES EFFICACES SUR LA MALADIE EXTRA-CEREBRALE , moindre pénétration endo-cérébrale

PERTE DE LA REGULATION DU TISSU TUMORAL AU NIVEAU CEREBRAL
IRRADIATION PROPHYLACTIQUE ?

COHORTE ESME : PREVALENCE DES METASTASES CEREBRALES AU DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN STADE IV



LOCALISATIONS DES METASTASES OSSEUSES

PELVIS	33%
RACHIS LOMBAIRE	20%
COTES	13%
FEMUR	11%
CRANE	5%

FACTEURS CLINIQUES DE MEILLEUR PRONOSTIC

Bon état général,
Poids stable
Bilan biologique normal

→ TRADUISENT DES METASTASES ASSEZ LIMITEES

Long délai de survenue des métastases

→ TRADUIT DES METASTASES PEU EVOLUTIVES

Localisations Os
Peau, Ganglions

→ METASTASES MOINS EVOLUTIVES

FACTEURS CLINIQUES DE MAUVAIS PRONOSTIC

Mauvais état général,
Amaigrissement
Bilan biologique perturbé :
(Bilan Hep, Calcémie, Marqueurs...)

→ TRADUISENT DES METASTASES ETENDUES

métastases précoces

→ TRADUISENT UN CANCER EVOLUTIF

Localisations
Foie , Cerveau ,
Lymphangite pulmonaire

→ METASTASES EVOLUTIVES

DEFINITIONS DES REPONSES

REPONSE COMPLETE: Disparition de tous les signes de la maladie durant au moins deux mois

REPONSE PARTIELLE (RP) : Diminution de 50% au moins en volume de toutes les lésions mesurables pendant au moins deux mois

REPONSE COMPLETE + REPONSE PARTIELLE

=

TAUX DE REPONSE

SURVIES

SURVIE SANS PROGRESSION

SURVIE GLOBALE

HORMONOTHERAPIE CLASSIQUE

RESULTATS DU TRAITEMENT HORMONAL

Patientes non sélectionnées

TRAITEMENT	NB DE PATIENTES	TAUX DE REPONSE
Ovariectomie	1674	33%
Adrénalectomie	1739	32%
Hypophysectomie	1174	36%
Oestrogènes	1683	26%
Androgènes	2250	21%
Progestatifs	508	25%
Aminogluthetimide	280	31%
Tamoxifène	504	35%
Anti-Aromatases	N*1000	35-40%

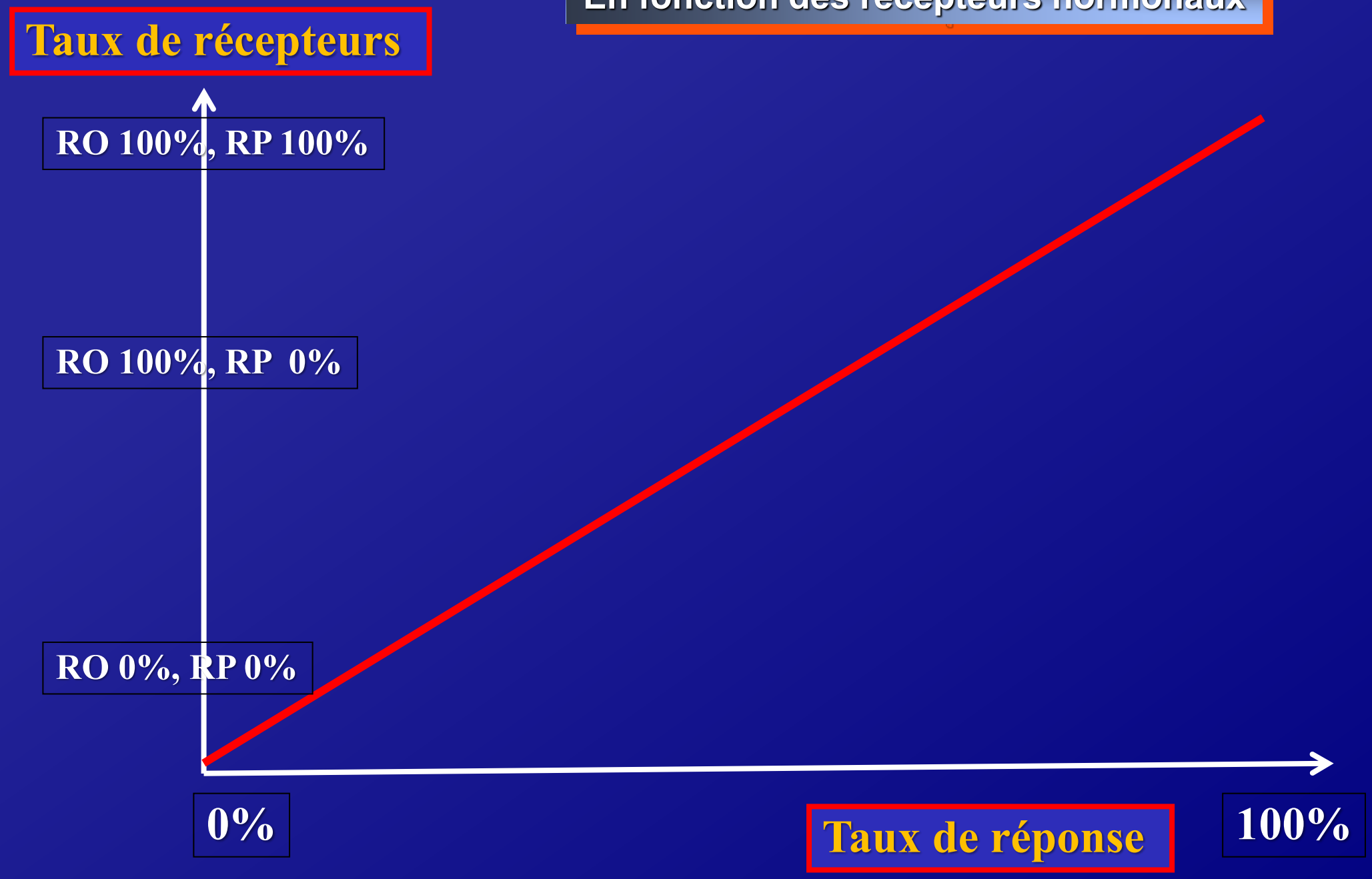
RESULTATS DU TRAITEMENT HORMONAL

En fonction des recepteurs hormonaux

TRAITEMENT	TAUX DE REPONSE	
	RE +	RE-
Ovariectomie		
Adrénalectomie	55%	8%
Hypophysectomie		
Oestrogènes		
Androgènes	60%	8%
Progestatifs		
Aminogluthetimide	60%	5%
Tamoxifène	59%	8%
Anti-Aromatases	70%	10%

RESULTATS DU TRAITEMENT HORMONAL STADE IV

En fonction des récepteurs hormonaux



RESULTATS DU TRAITEMENT HORMONAL

En fonction des récepteurs hormonaux

DEBAT USA / EUROPE

USA : RH + si RO > 1%

EUROPE : RH + si RO > 10%

En réalité

L'évolution clinique des cancers RO < 10% est similaire à celle des RO négatifs

CHIMIOTHERAPIE

Thérapeutique non ciblée
Index thérapeutique faible

RESULTATS DU TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE

LES DROGUES ACTIVES:

TAXANES Docetaxel et paclitaxel

Anthracyclines : Epirubicine-Mitoxantrone

ERIBULINE

Endoxan

5FU-Capécitabine

ALCALOÏDES de PERVENCHE

GEMCITABINE

SELS DE PLATINE

etc

RESULTATS DU TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE

MONOCHIMIOTHERAPIE:

de 20 à 40% % de Taux de réponse

Durée 4 à 6 mois

Survie en cas de réponse: 36 mois +

Non-réponse: quelques mois

RESULTATS DU TRAITEMENT CHIMIOTHERAPIQUE

POLYCHIMIOTHERAPIE vs

MONOCHIMIOTHERAPIE

Méta-analyse Cochrane Lybrary

Pas de bénéfice en survie sauf si Taxanes en première ligne

MONOCHIMIOTHERAPIE TRAITEMENT STANDARD

COMMENT AMELIORER LES RESULTATS ?

COMMENT AMELIORER LES RESULTATS ?

PREVENIR LES METASTASES:

TRAITEMENTS ADJUVANTS

CHIMIOTHERAPIE, HORMONOTHERAPIE, THERAPEUTIQUES CIBLEES

COMMENT AMELIORER LES RESULTATS ?

CHIIMIOTHERAPIE + HORMONOTHERAPIE ?

AUGMENTATION DES TAUX DE REPONSE SI RE+

PAS D'AMELIORATION DE LA SURVIE

GARDER DES RESERVES THERAPEUTIQUES

COMMENT AMELIORER LES RESULTATS ?

AUGMENTER LE NOMBRE DE DROGUES
> 3 : PAS D'EFFICACITE SUPERIEURE
TOXICITE PLUS GRANDE

EFFET - DOSE: INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE

CONTOURNER ET VAINCRE LES RESISTANCES :
Nouvelles voies d'action pharmacologiques

AMELIORER L'INDEX THERAPEUTIQUE:
TRAITEMENTS CIBLES

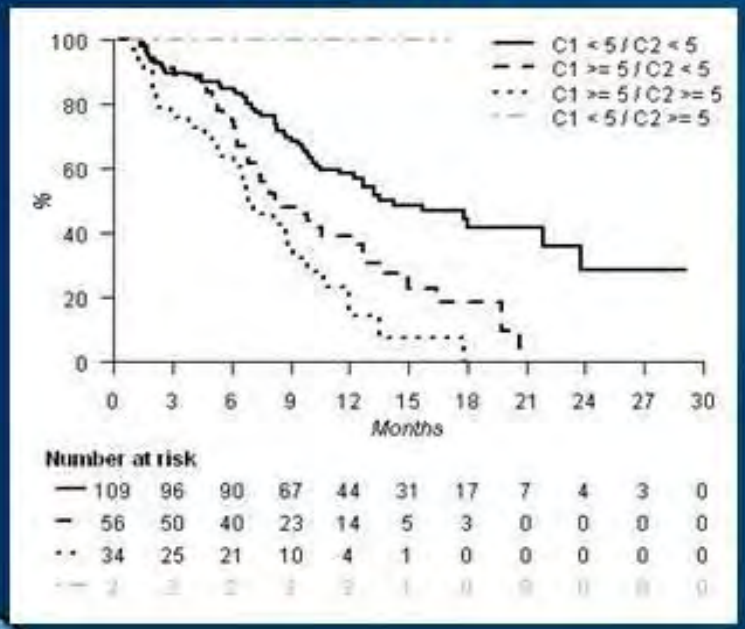
CELLULES SOUCHES CIRCULANTES

CELLULES SOUCHES CIRCULANTES

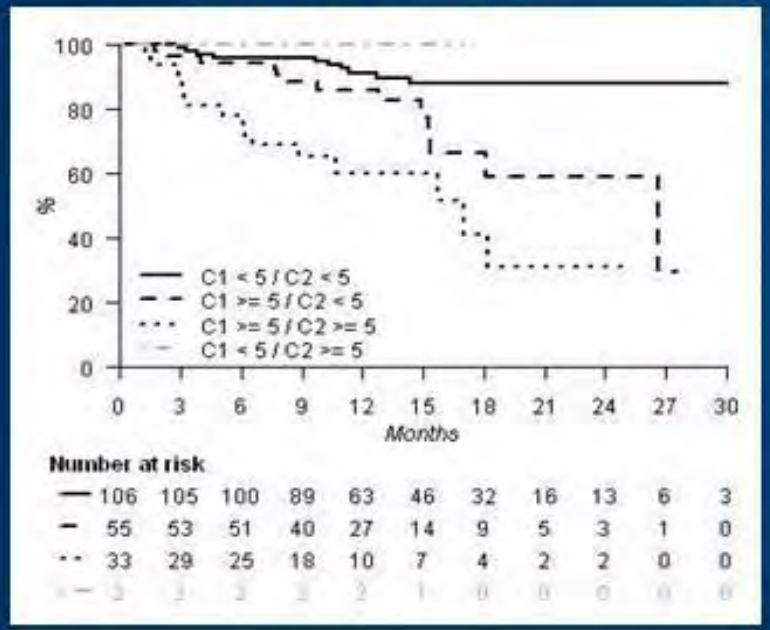
CTC : valeur pronostique confirmée x 2 : phase métastatique

- **Pierga : valeur pronostique dynamique !! (modification des CTC après 1 cycle)**

Survie sans progression
p< 0.00001



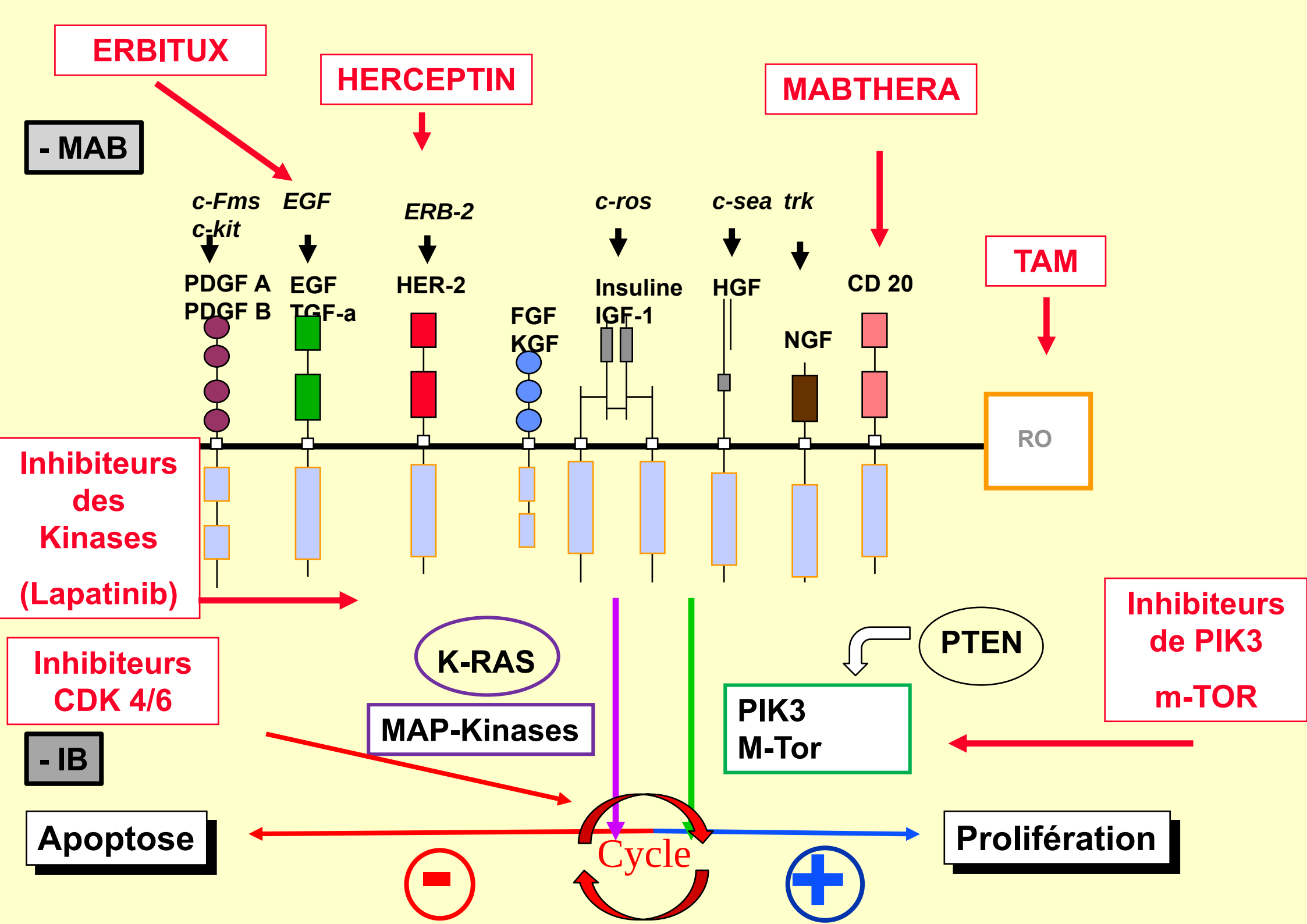
Survie globale
p< 0.00001

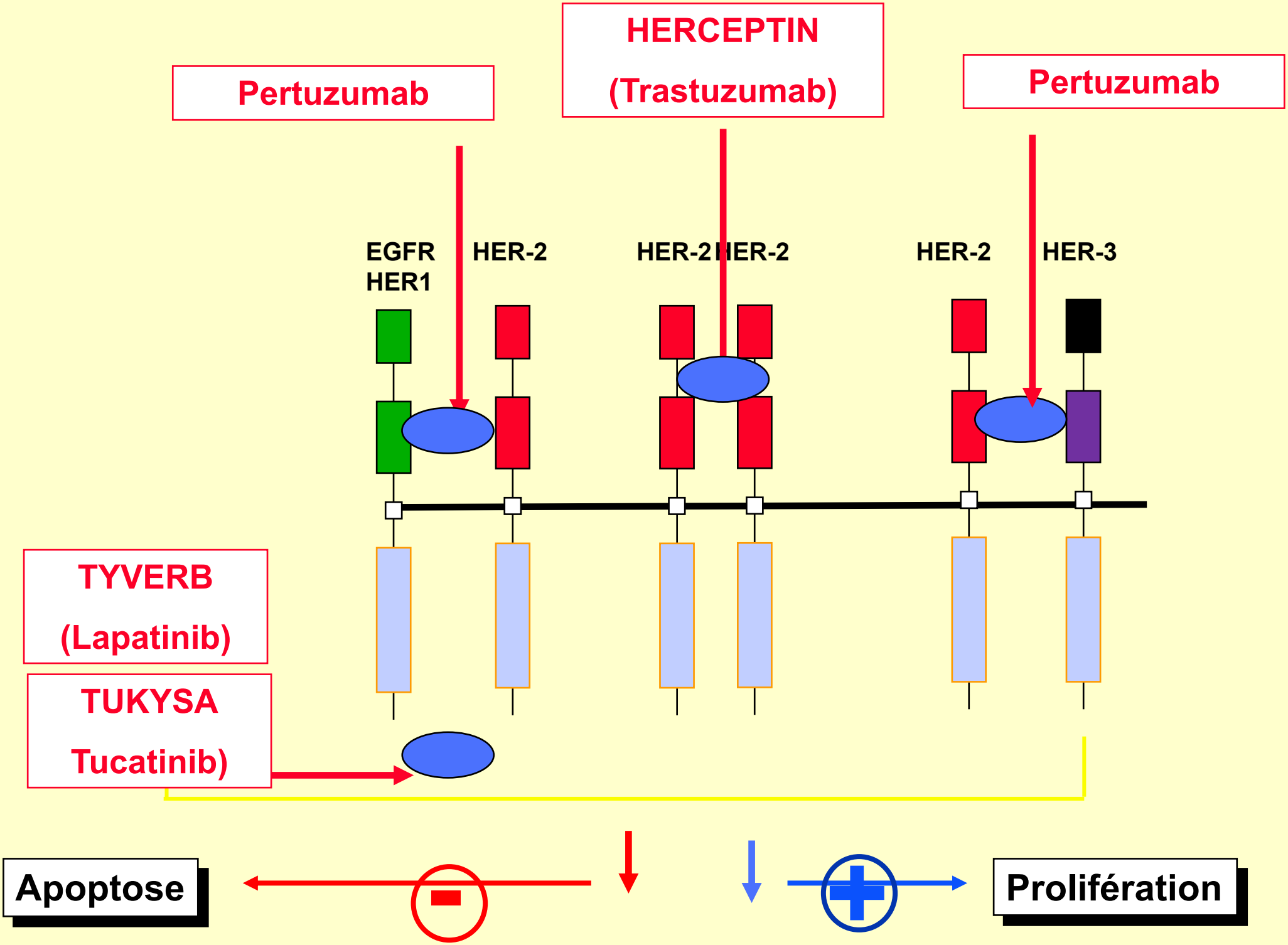


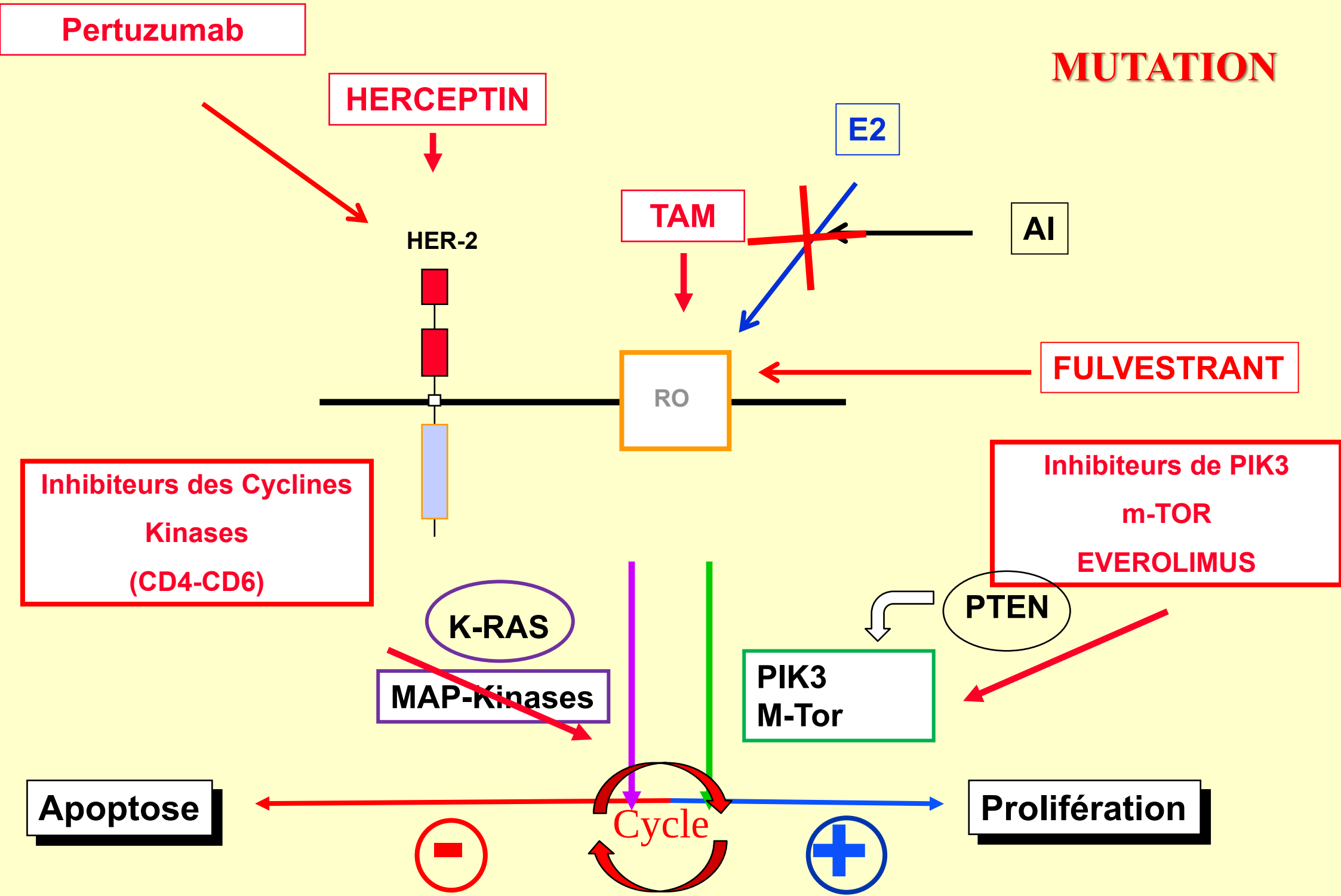
Main study endpoints: PFS p=0.04; OS p=0.01

Pierga et *al.* SABCS 2010. S-6-06

COMPRENDRE LES THERAPEUTIQUES CIBLEES


ERBITUX
HERCEPTIN
MABTHERA
- MAB
c-Fms
c-kit
EGF
ERB-2
c-ros
c-sea
trk
PDGF A
PDGF B
EGF
TGF-a
HER-2
FGF
KGF
Insuline
IGF-1
HGF
NGF
CD 20
TAM
RO
Inhibiteurs des Kinases
(Lapatinib)
Inhibiteurs CDK 4/6
- IB
K-RAS
MAP-Kinases
PTEN
PIK3
M-Tor
Inhibiteurs de PIK3
m-TOR
Apoptose
Cycle
Prolifération


HERCEPTIN
(Trastuzumab)
Pertuzumab
Pertuzumab
EGFR
HER1
HER-2
HER-2
HER-2
HER-2
HER-3
TYVERB
(Lapatinib)
TUKYSA
Tucatinib)
Apoptose
Prolifération


Pertuzumab
MUTATION
HERCEPTIN
E2
TAM
AI
HER-2
RO
FULVESTRANT
Inhibiteurs des Cyclines
Kinases
(CD4-CD6)
Inhibiteurs de PIK3
m-TOR
EVEROLIMUS
PTEN
K-RAS
MAP-Kinases
PIK3
M-Tor
Apoptose
Cycle
Prolifération

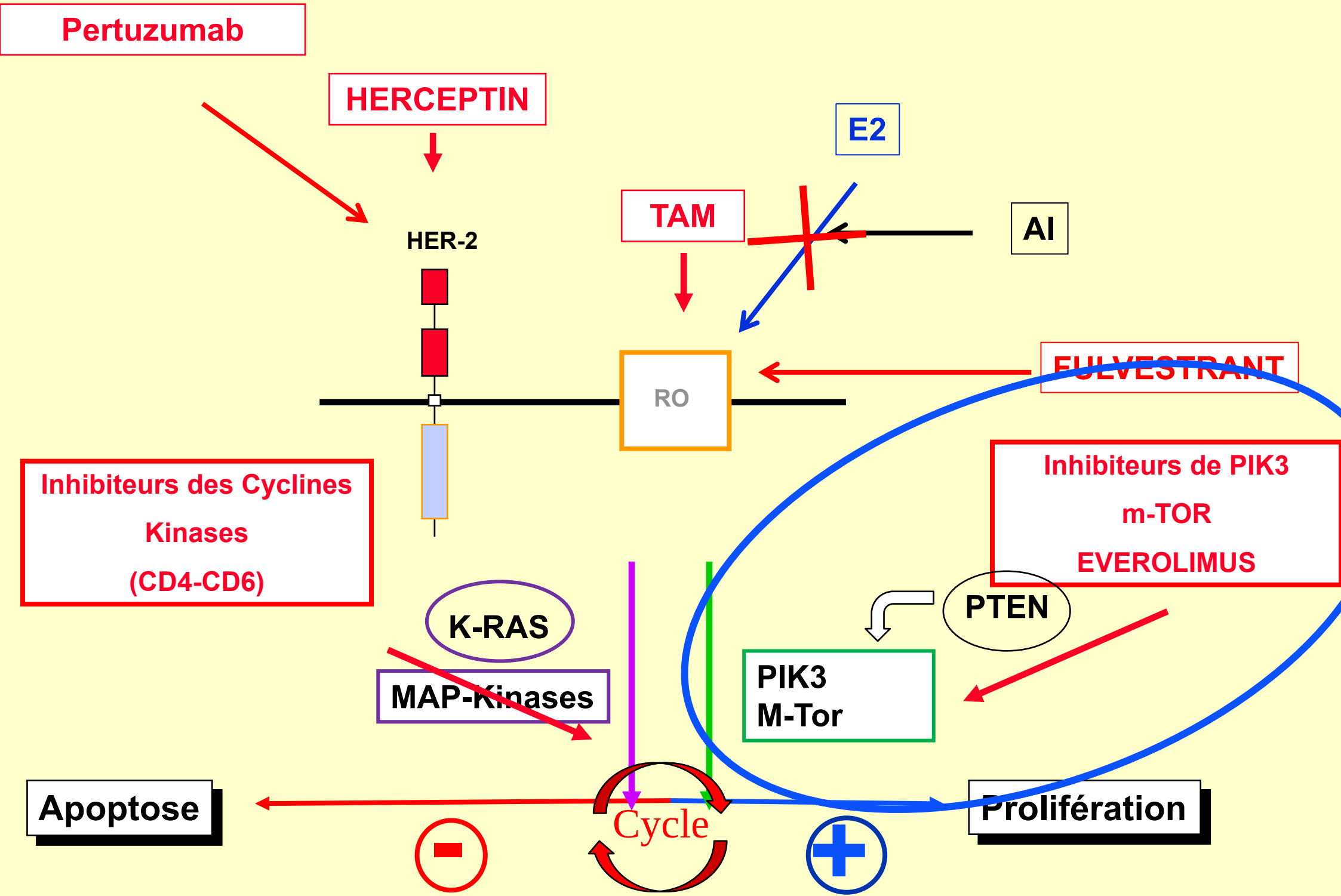
INNOVATIONS DIX DERNIERES ANNEES

1. Cancers Hormonaux sensibles
2. Cancers Erb2 +++ (“ positif, fort ”)
3. Cancers Erb2 + à ++ (“ faible ”)
4. Cancers « triple négatifs »
5. Cancers BRCA mutés

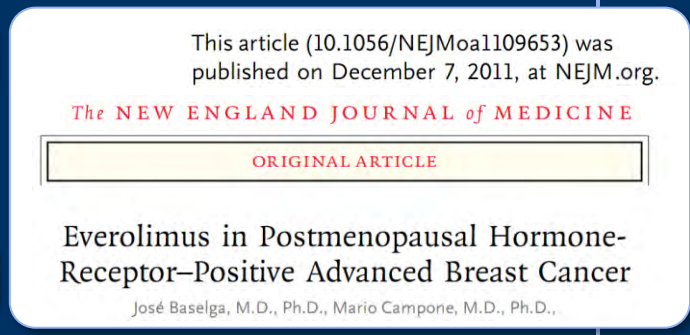
1. Cancers Hormonaux sensibles

1. Cancers Hormonaux sensibles

INHIBITEURS DE m-TOR


Pertuzumab
HERCEPTIN
E2
TAM
AI
HER-2
RO
FULVESTRANT
Inhibiteurs des Cyclines
Kinases
(CD4-CD6)
Inhibiteurs de PIK3
m-TOR
EVEROLIMUS
PTEN
K-RAS
MAP-Kinases
PIK3
M-Tor
Apoptose
Cycle
Prolifération

Inhibiteur de mTOR : BOLERO 2


This article (10.1056/NEJMoa1109653) was published on December 7, 2011, at NEJM.org.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Mario Campone, M.D., Ph.D.,

- **Objectif principal : SSP**
- **Objectifs secondaires : SG, RO, QoL**
- **Clôture des données : juillet 2011**
- **Suivi médian : 12,5 mois**

- 84 % des patientes ont été sensibles à l'hormonothérapie précédente
- **53 % des patientes ont reçu ≥ 3 lignes de traitements**
- **457 évènements pour la SSP**

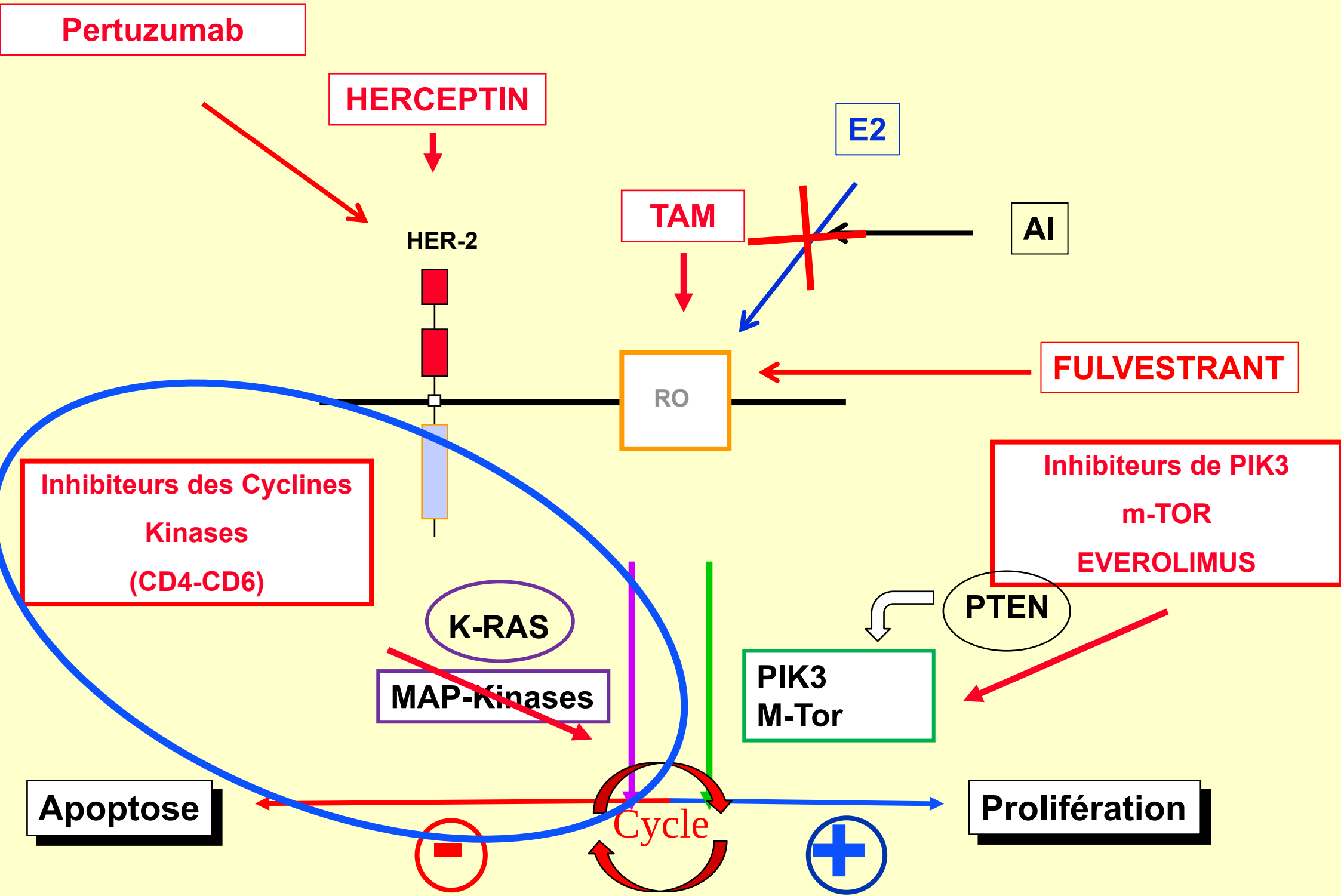
1. Cancers Hormonaux sensibles

LA REVOLUTION DES INHIBITEURS DES CYCLINES KINASES

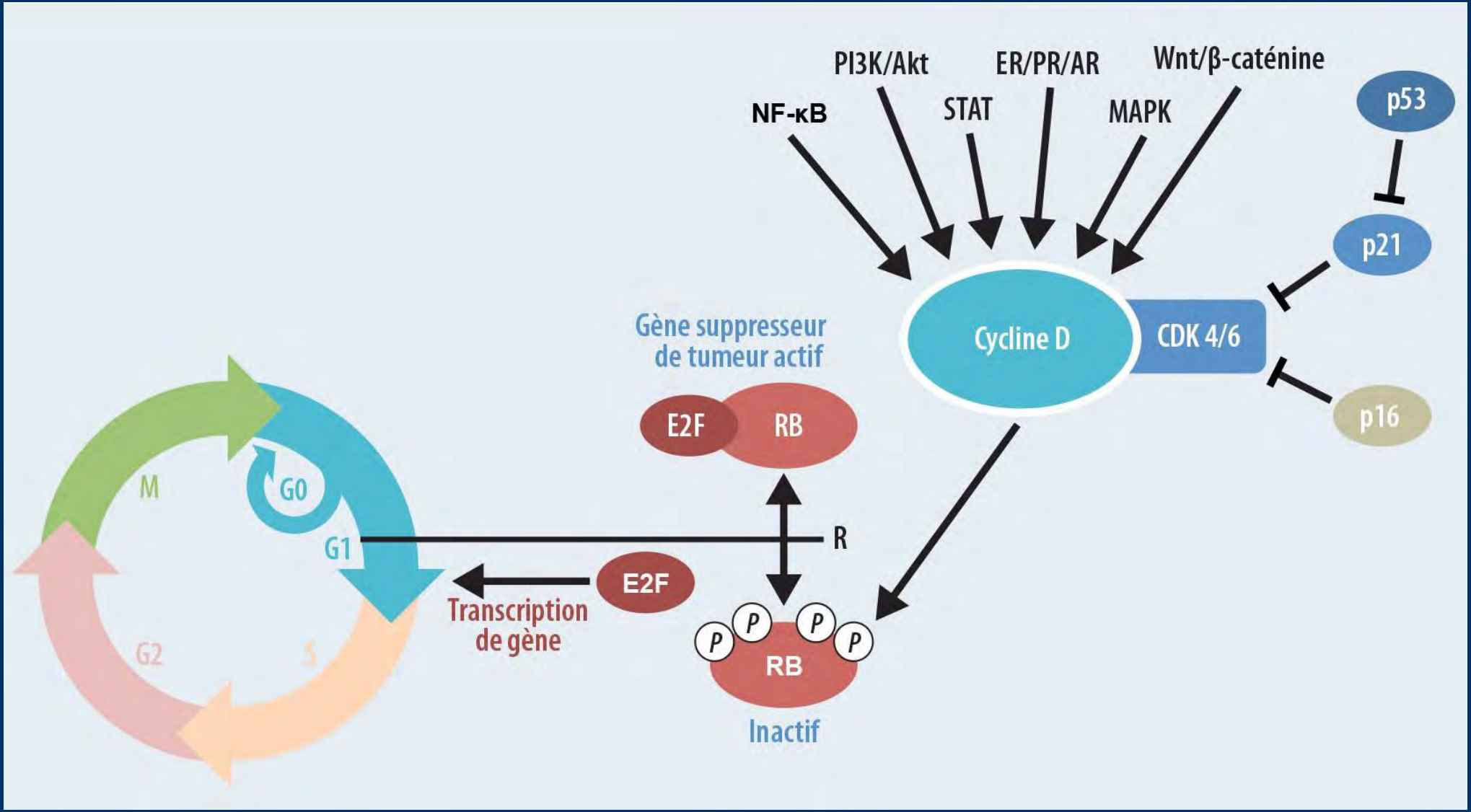
Palbociclib (Pfizer), Ribociclib (Novartis), Abémaciclib (Lilly)

L'HORMONOTHERAPIE EST RENFORCEE

LA CHIMIOTHERAPIE REMPLACEE EN PREMIERE LIGNE


Pertuzumab
HERCEPTIN
E2
TAM
AI
HER-2
RO
FULVESTRANT
Inhibiteurs des Cyclines
Kinases
(CD4-CD6)
Inhibiteurs de PIK3
m-TOR
EVEROLIMUS
PTEN
K-RAS
MAP-Kinases
PIK3
M-Tor
Apoptose
Cycle
Prolifération

Une cible interconnectée avec l'action nucléaire de l'estradiol



PALOMA-2 *(1)*

Méthodologie

Patientes
- Ménauposées
- Cancer du sein avancé ER+, HER2–
- Naïves de traitement pour la maladie métastatique
- Patientes résistantes exclues

2:1

R

Palbociclib (125 mg QD, schéma 3/1) + letrozole (2,5 mg QD)

Placebo (schema 3/1) + letrozole (2,5 mg QD)

Critère principal
SSP évalué par les investigateurs

Critères secondaires
Réponse, SG, tolérance, biomarqueurs,

Critères de stratification
–Viscérale, non-viscérale
–Intervalle libre (métastatique d'emblée ; ≤ 12 mois, > 12 mois)
–Hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure (oui, non)

Analyses statistiques
- Hypothèse : augmentation de la SSP avec un HR de 0,69 avec 347 événements- puissance 90 % avec α = 0,025
- Hypothèse : SSP médiane sous placebo plus letrozole = 9 mois versus13 mois pour palbociclib plus letrozole

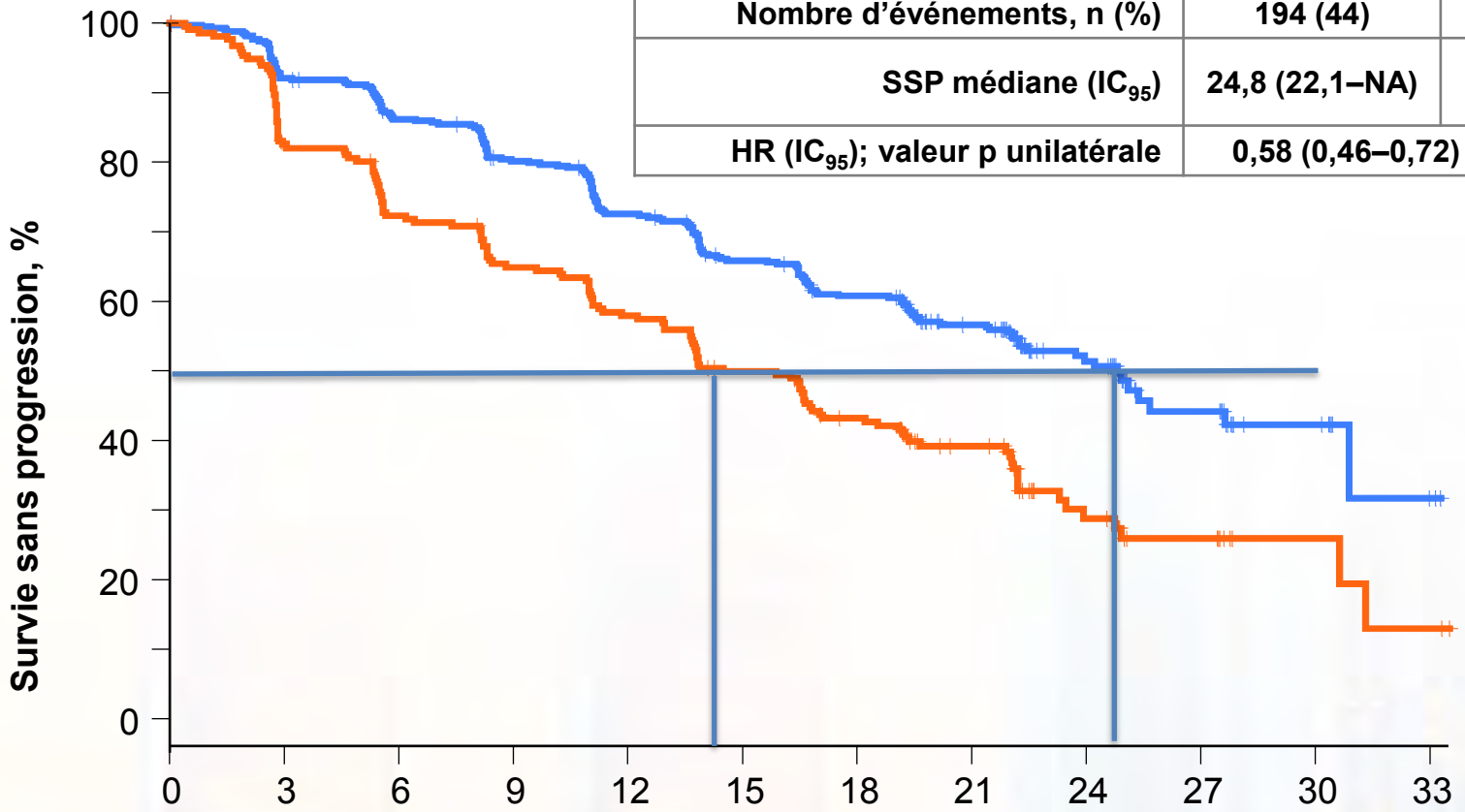
SSP : survie sans progression ; SG : survie globale

ASCO® 2016 - D'après Finn RS et al., abstr. 507 actualisé

PALOMA-2 *(2)*

SSP: évaluation par les investigateurs (population en ITT)

	PAL+LET (N=444)	PCB+LET (N=222)
Nombre d'événements, n (%)	194 (44)	137 (62)
SSP médiane (IC_{95})	24,8 (22,1–NA)	14,5 (12,9–17,1)
HR (IC_{95}); valeur p unilatérale	0,58 (0,46–0,72) ; *P* < 0,000001	



Nombre de patients à risque

PAL + LET	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
PCB + LET	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

ITT= intention de traiter ; LET=letrozole; NA=non atteint; PAL=palbociclib; PCB=placebo; SSP=survie sans progression.

ASCO® 2016 - D'après Finn RS et al., abstr. 507 actualisé

MONALEESA-7: design

- Première étude de phase III avec CDK4/6 inhibiteur réalisée exclusivement chez des femmes non ménopausées

Femmes Pré/périménopausées avec RH+/HER2- ABC

pas ET préalable pour ABC ≤ 1 ; CT préalable pour ABC

N = 672

R **1:1**

Ribociclib
600 mg/j ;
3 sem. /1 sem. off
+
NSAI/TAM + GOS
n = 335

Placebo
3 sem./1 sem. off
+
NSAI/TAM + GOS
n = 337

Critère principal
- PFS (local)

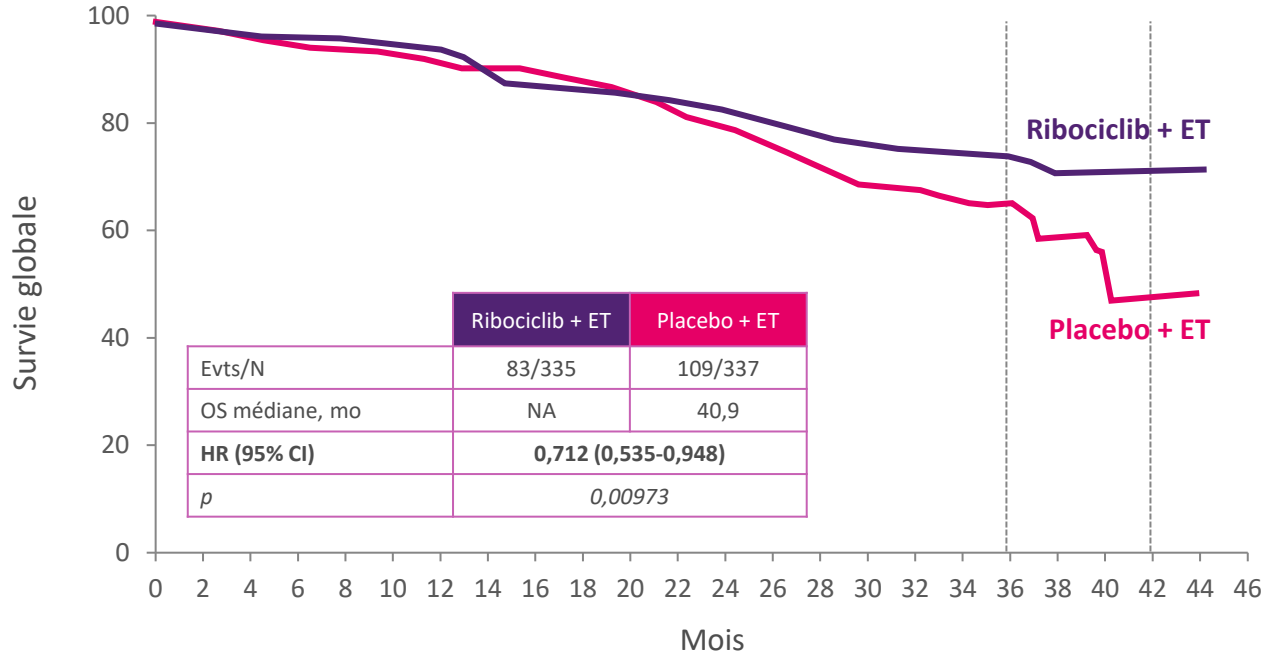
Critère secondaire "clé"
- OS

Critères secondaires
- Qualité de vie
- Taux de réponse
- Temps jusqu'à détérioration du PS
- Tolérance

Facteurs de stratification
- Métas pulm./hépatiques (oui/non)
- Chimio. antérieure (oui/non)
- HT associée (IA/TAM)

S. A. Hurvitz, et al., ASCO® 2019, Abs.#LBA1008

MONALEESA-7 : Survie globale



	Ribociclib + ET	Placebo + ET
Evts/N	83/335	109/337
OS médiane, mo	NA	40,9
HR (95% CI)	**0,712 (0,535-0,948)**	
p	*0,00973*	

Nbre de pts encore à risque

Ribociclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

- ≈ 29% de réduction relative du risque de décès
- *p* = 0,00973 franchit la borne pré-spécifiée permettant de conclure à la supériorité

Analyse Landmark

Estim.de Kaplan-Meier	Ribociclib + ET	Placebo + ET
36 mois	71,9%	64,9%
42 mois	**70,2%**	**46,0%**

S. A. Hurvitz, et al., ASCO® 2019, Abs.#LBA1008

Effets secondaires des inhibiteurs CD4-CD6

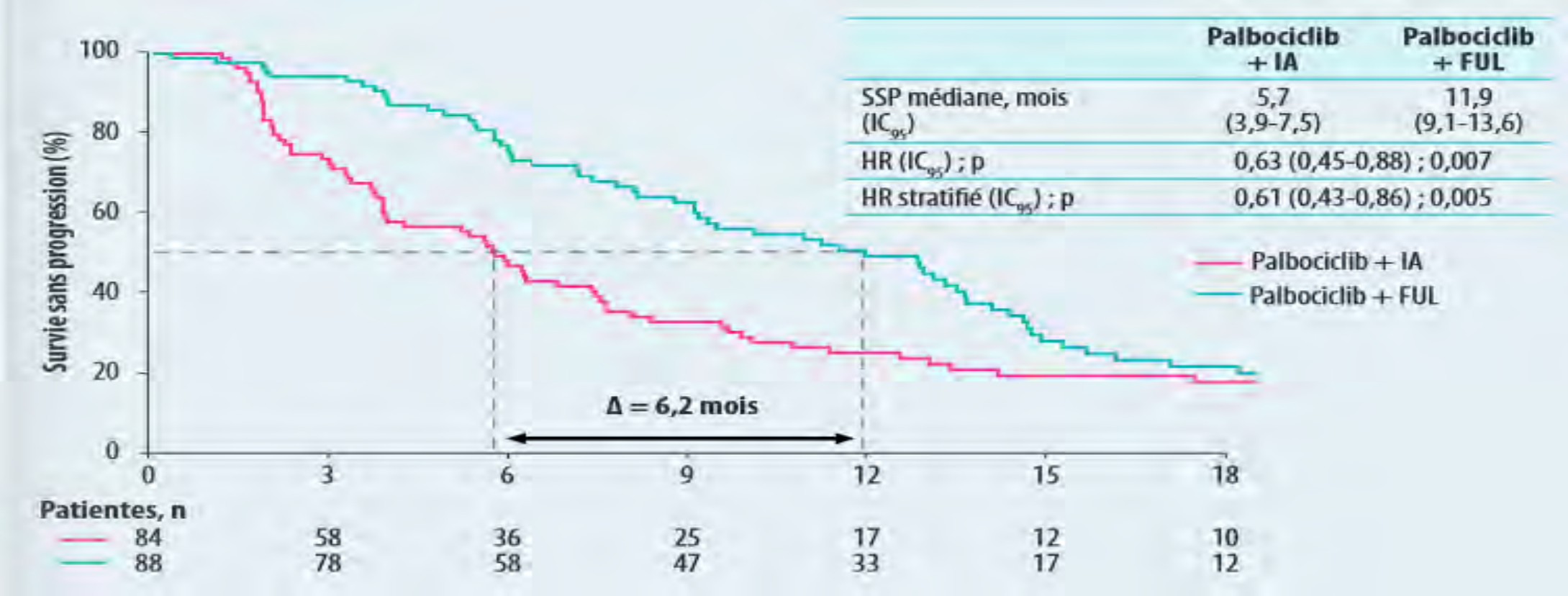
Palbociclib ,Ribociclib

Neutropénie rarement fébrile
Fatigue
Allongement espace QT (Ribociclib)

Abémaciclib

Diarrhée Grade 3 20%

Séquence inhibiteurs aromatase - Fulvestrant et CD4-CD6



	Palbociclib + IA	Palbociclib + FUL
SSP médiane, mois (IC_{95})	5,7 (3,9-7,5)	11,9 (9,1-13,6)
HR (IC_{95}) ; p	0,63 (0,45-0,88) ; 0,007	
HR stratifié (IC_{95}) ; p	0,61 (0,43-0,86) ; 0,005	

PADA-1 : 1000patientes, 172 randomisations
Fulvestrant vs Letrozole si détection R0m

La lettre du Cancérologue, Mars 2022

Cancers HER2 / Erb2

EVALUATION SUREXPRESSION HER2

Score IHC Immuno-histochimie (membranne)	Hybridation in-situ (noyau)	RESULTAT FINAL
0	-	NEGATIF
1+	-	FAIBLE
2+	négatif	FAIBLE
2+	positif	FORT
3+	-	FORT

2. Cancers Erb2 +++ ou ++ DISH + , (Erb2 “positif”, “fort”)

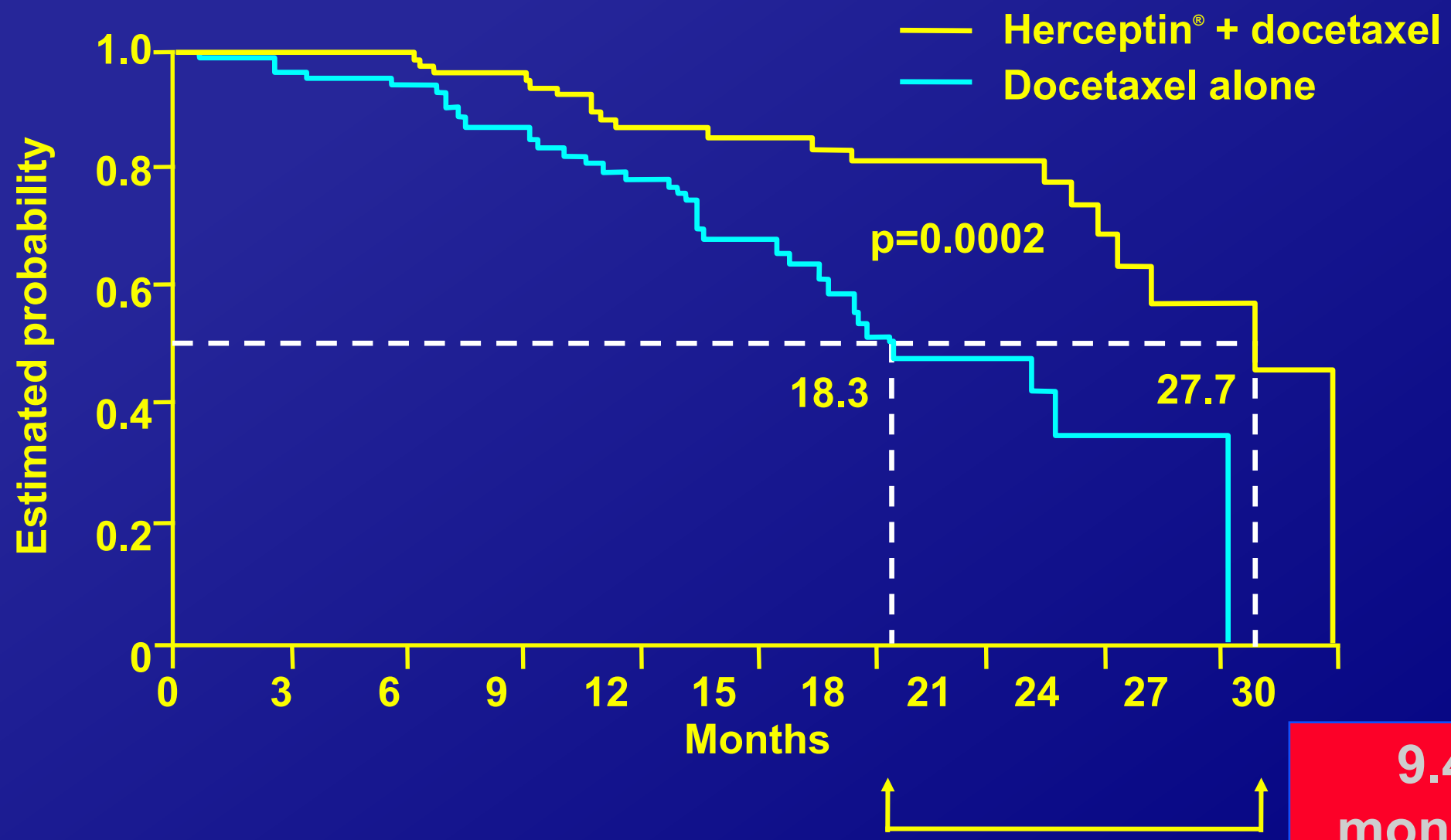
Score IHC Immuno-histochimie (membranne)	Hybridation in-situ (noyau)	RESULTAT FINAL
0	-	NEGATIF
1+	-	FAIBLE
2+	négatif	FAIBLE
2+	positif	FORT
3+	-	FORT

2. Cancers Erb2 +++ (FORT)

HERCEPTiN :
anti-corps monoclonal chimérique
anti HER-2

2. Cancers Erb2 +++ (FORT)

M77001: estimated survival

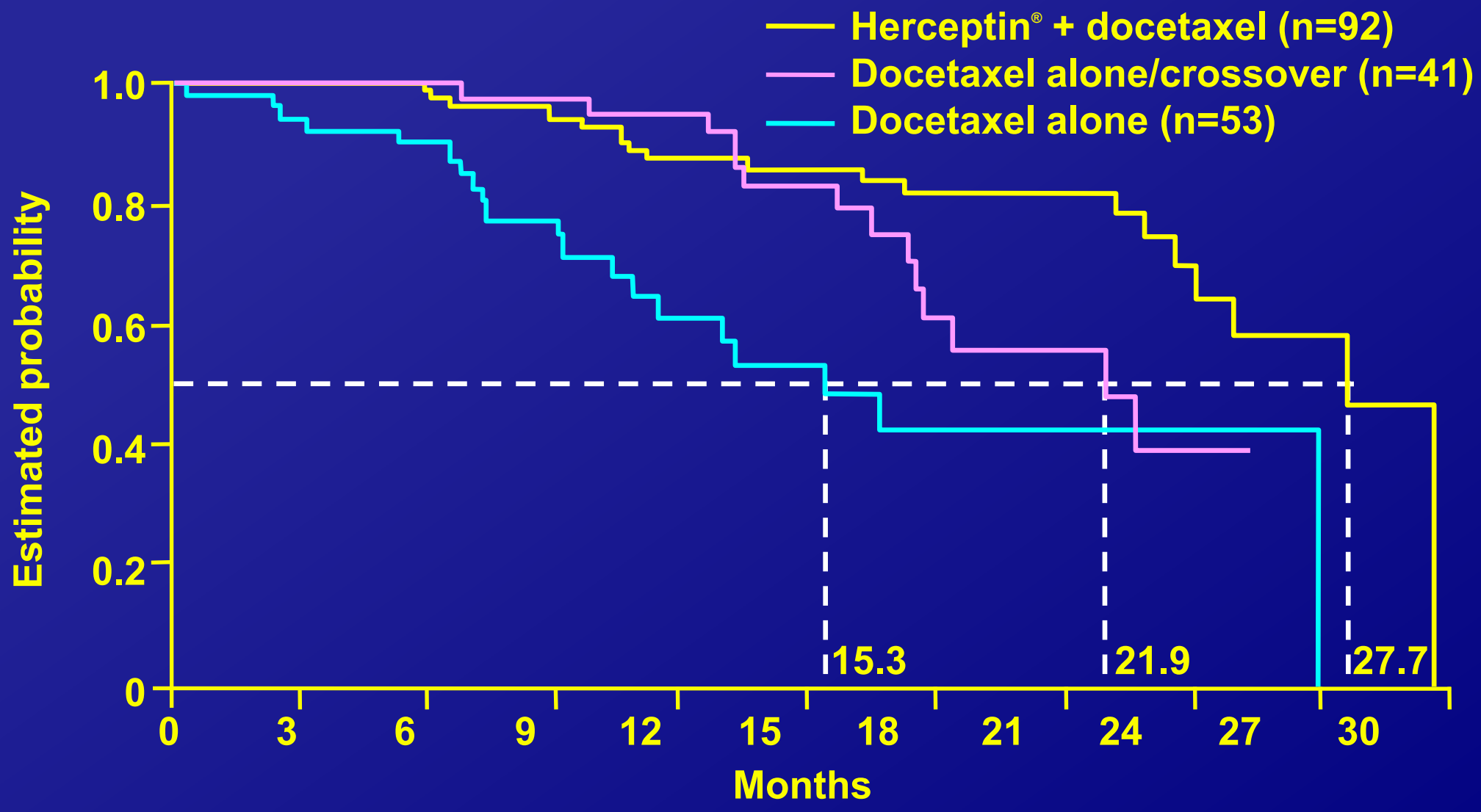


9.4 months

Documented crossover = 44%

2. Cancers Erb2 +++ (FORT)

M77001: estimated survival (cont'd)



2. Cancers Erb2 +++ (FORT)

M77001: incidence of febrile neutropenia/neutropenic sepsis

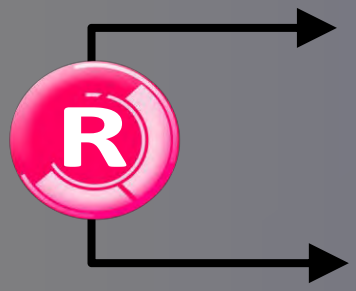
	Percentage of patients	
	Herceptin® + docetaxel (n=92)	Docetaxel* alone (n=94)
Febrile neutropenia/ neutropenic sepsis	23	17
No. patients (episodes) with febrile neutropenia/ neutropenic sepsis	21 (22)	16 (19)

*Two patients in the docetaxel-alone arm died of septic shock

2. Cancers Erb2 +++ (FORT)

Bi-THERAPIE anti HER2

Etude CLEOPATRA : étude de phase III randomisée double aveugle (analyse intermédiaire)



Docétaxel + Trastuzumab + Placebo

n= 808, Février 2008 à Juillet 2010

Docétaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

Stratification : Trastuzumab en (néo)adjuvant vs non

Critères d'inclusion

- HER2+ (IHC ou FISH/CISH)
- 1ère ligne, naïve de CT
- Maladie mesurable/évaluable

Critères d'efficacité

- I : PFS
- II : OS, toxicité, RO, durée de réponse, TTP
- Hypothèse statistique HR à 0,75

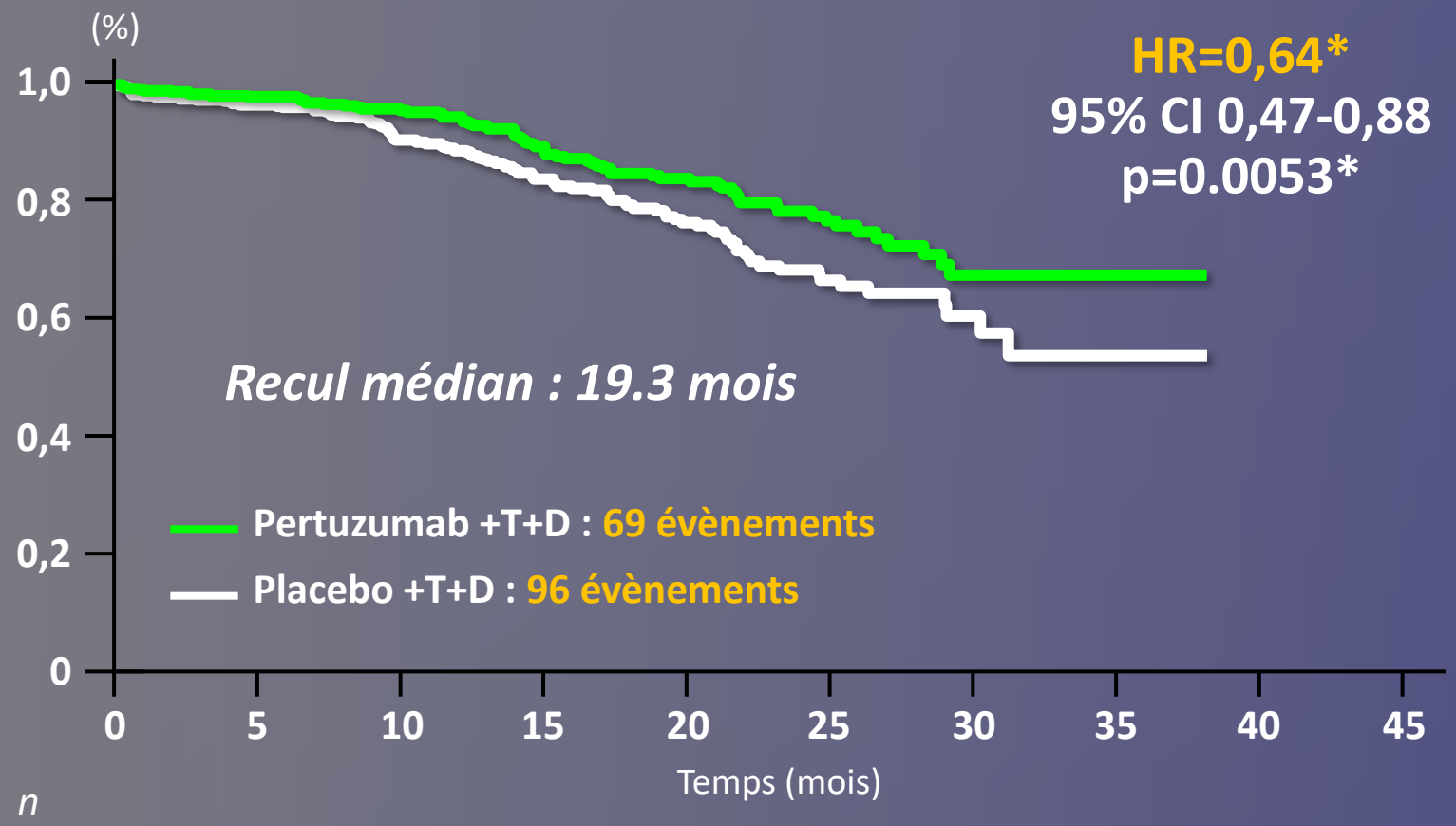
Docétaxel : 100 mg/m² toutes les 3 semaines x 6

Trastuzumab : 8 mg/kg → 6 mg/Kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression

Pertuzumab : 840 mg puis 420 mg toutes les 3 semaines jusqu'à progression

Baselga J. *et al.*, SABCS 2011. Abstract S5-5

Analyse intermédiaire : survie globale

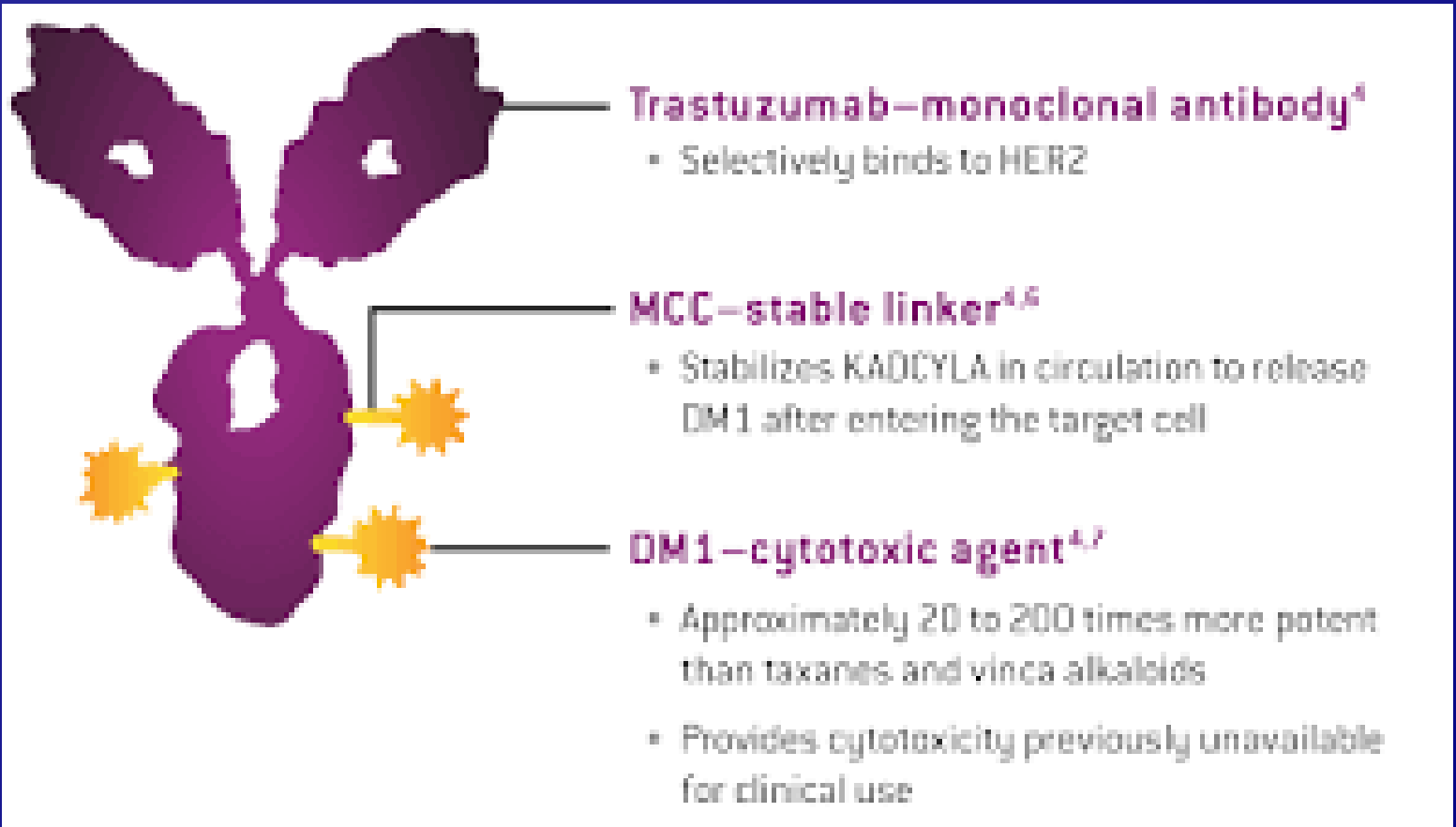


n										
Pertuzumab +T+D	402	387	367	251	161	87	31	4	0	0
Placebo+T+D	406	383	347	228	143	67	24	2	0	0

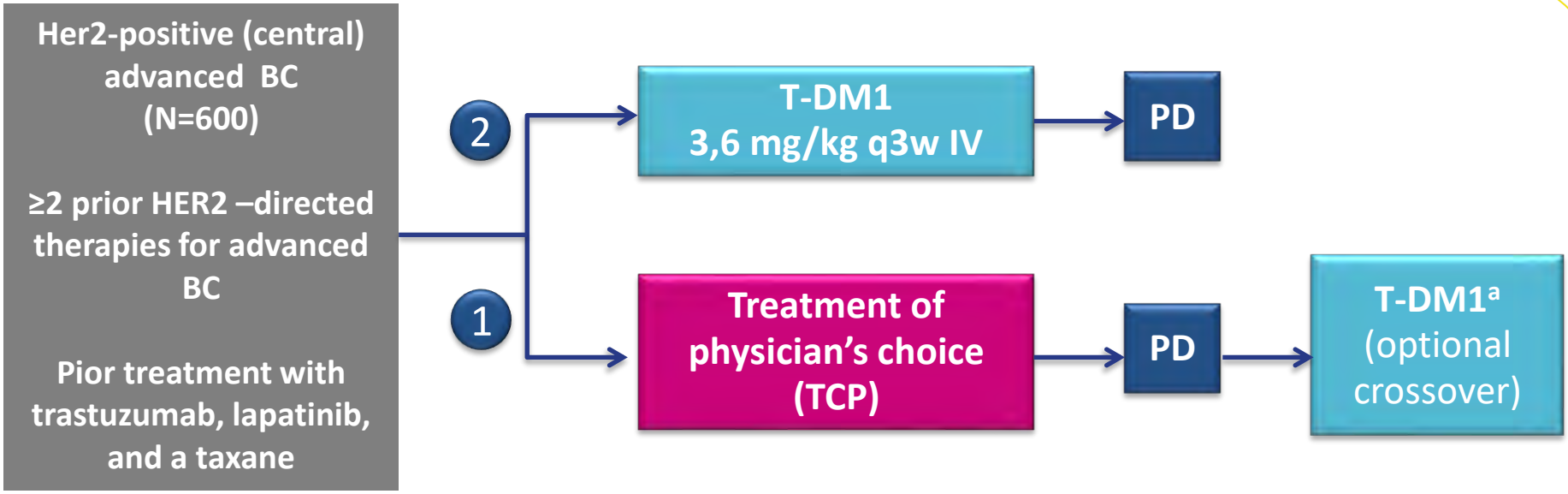
Baselga J. *et al.*, SABCS 2011. Abstract S5-5

TDM-1 (Kadcyla ®)

conjugué anticorps-médicament (ADC)



TH3RESA : Schéma de l'étude

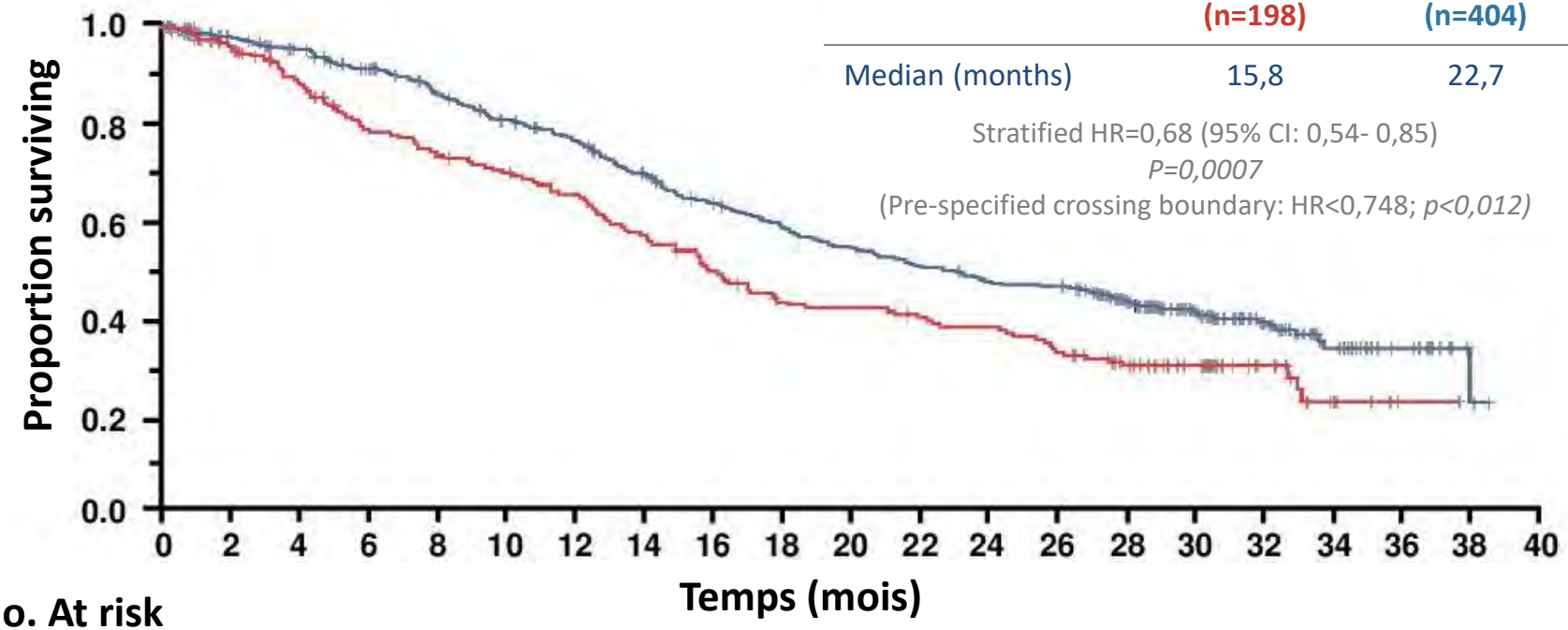


- **Stratification factors**: world region, number of prior regimens for advanced BC, presence of visceral disease
- **Co-primary endpoints :** PFS by investigator and OS
- **Key secondary endpoints**: ORR by investigator and safety

*First patient in : sept, 2011. Study amended: sept, 2012 following EMILIA 2nd interim OS results to allow patients in the TPC arm to receive T-DM1 after documented PD

Analyse finale de l'OS

SABCS 2015



	TCP (n=198)	T-DM1 (n=404)
Median (months)	15,8	22,7

Stratified HR=0,68 (95% CI: 0,54- 0,85)
P=0,0007
(Pre-specified crossing boundary: HR<0,748; *p<0,012)*

No. At risk

TPC	198	168	150	131	122	115	107	93	80	68	66	62	59	51	39	28	16	6	1	0	0
T-DM1	404	388	368	347	321	298	280	251	226	207	192	179	167	164	132	84	54	25	12	2	0

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu ®)

conjugué anticorps-médicament (ADC)

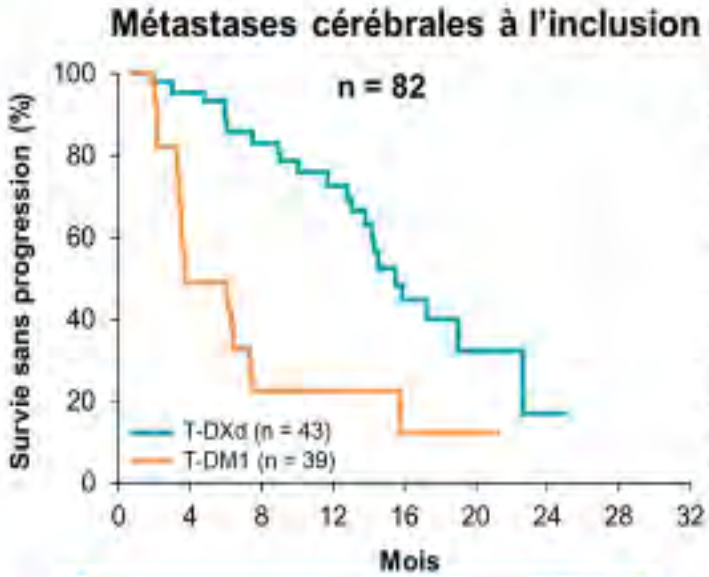
Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu ®) vs TDM-1 (Kadcyla ®) en deuxième ligne

Actualités en onco-si au congrès San Antonio

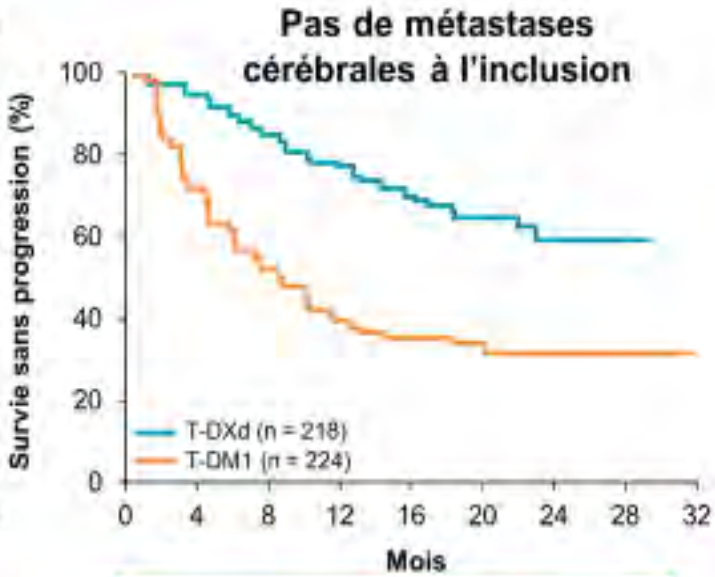
Actualités en onco-sénologie au congrès San Antonio Breast Cancer 2021

Etude DESTINY-Breast 03

Analyse des métastases cérébrales



	T-DXd	T-DM1
SSP médiane, mois (IC_{95})	15,0 (12,5-22,2)	3,0 (2,8-5,8)
SSP médiane à 12 mois (IC_{95})	72,0 (55,0-83,5)	20,9 (8,7-36,6)
HR (IC_{95}) ; p	0,25 (0,13-0,45)	



	T-DXd	T-DM1
SSP médiane, mois (IC_{95})	NE (22,2-NE)	7,1 (5,6-9,7)
SSP médiane à 12 mois (IC_{95})	76,5 (70,0-81,8)	36,4 (29,4-43,4)
HR (IC_{95}) ; p	0,30 (0,22-0,40)	

La Lettre du Cancérologue

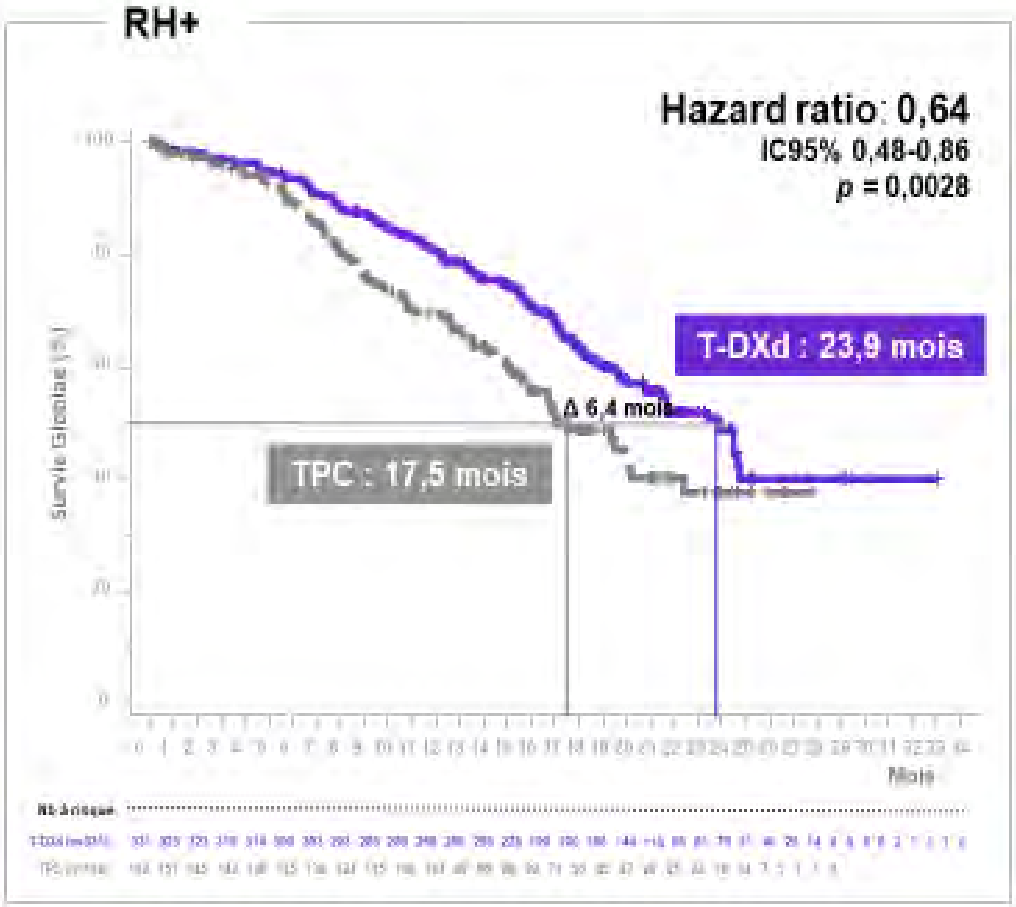
SABCS 2021 - D'après Hurvitz S. et al. abstract GS3-01, actualisé

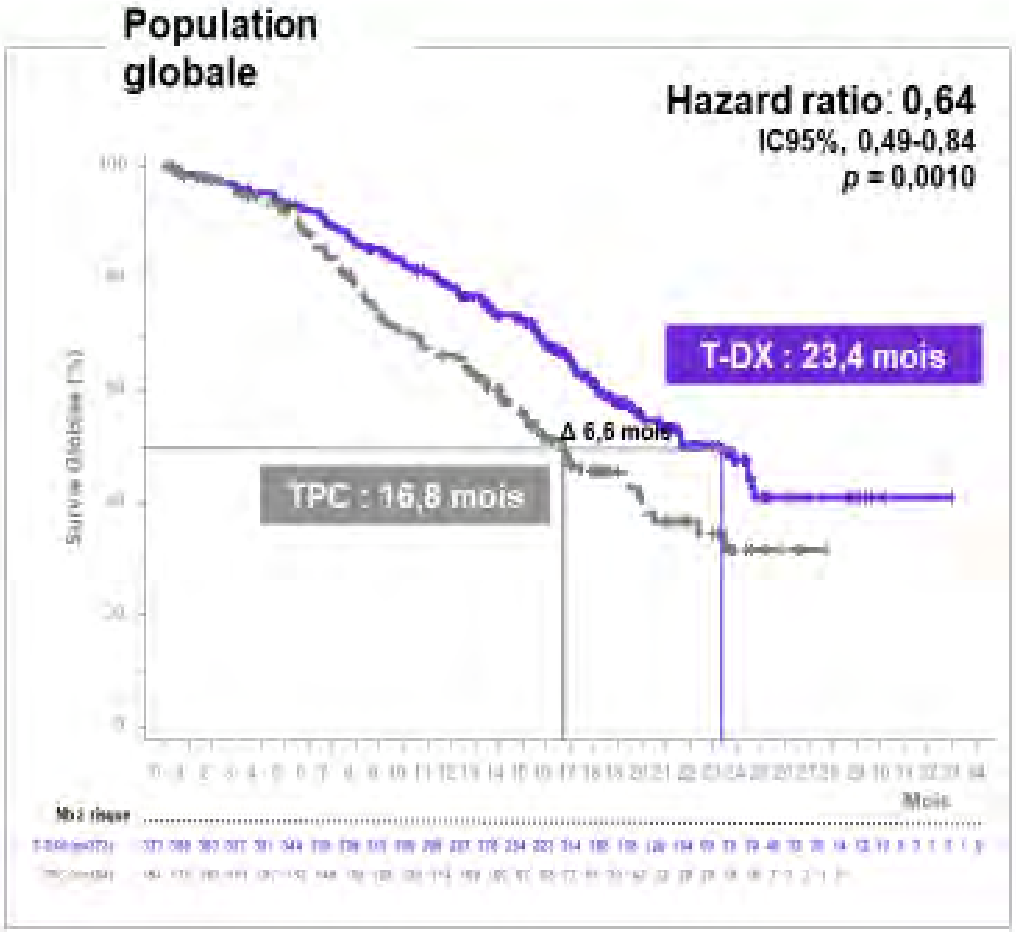
3. Cancers Erb2 + à ++ DISH négatif (FAIBLE)

Score IHC Immuno-histochimie (membranne)	Hybridation in-situ (noyau)	RESULTAT FINAL
0	-	NEGATIF
1+	-	FAIBLE
2+	négatif	FAIBLE
2+	positif	FORT
3+	-	FORT

Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu ®) vs traitement au choix HER 2 faible : étude Destiny 04

Survie Globale





S. Modi, et al., ASCO*2022, Abs. #LBA 3

4. Cancers « triple négatifs »

4. Cancers « triple négatifs »

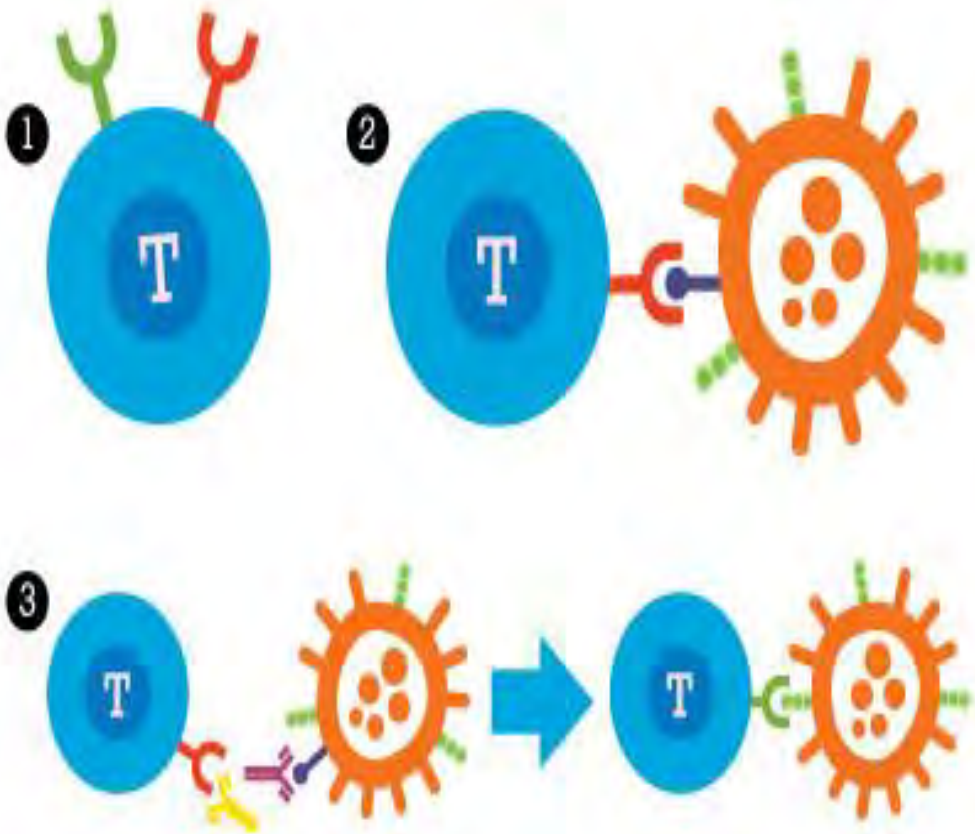
IMMUNOTHERAPIE

4. Cancers « triple négatifs »

UN SIECLE DE MYSTERE

POURQUOI L'ABSENCE DE REPONSE IMMUNITAIRE CONTRE LE CANCER ?

- 1920 :Immunothérapie non selective (BCG)
- 1985 : Médiateurs immunités (IFN, ILK)
- 2015 : inhibiteurs du rétrocontrôle tumoral



Traitement par des inhibiteurs du point de contrôle :

1. Les cellules immunitaires (lymphocytes T) ont sur leur surface des récepteurs qui leur permettent d'être activées (**en marche**) ou désactivées (**en arrêt**). Ces signaux d'arrêt agissent comme des freins qui tiennent le système immunitaire en échec. Ils sont appelés points de contrôle.
2. De nombreux cancers déjouent ces freins en fabriquant une molécule qui les met en marche, ce qui empêche le système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses.
3. Un inhibiteur du point de contrôle est un médicament qui relâche les freins, afin que le système immunitaire puisse activer les lymphocytes T et leur faire détruire les cellules cancéreuses.

CHIMIOTHERAPIE +/- IMMUNOTHERAPIE

Pembrolizumab (Keytruda ®) Cancers du sein TN stade IV

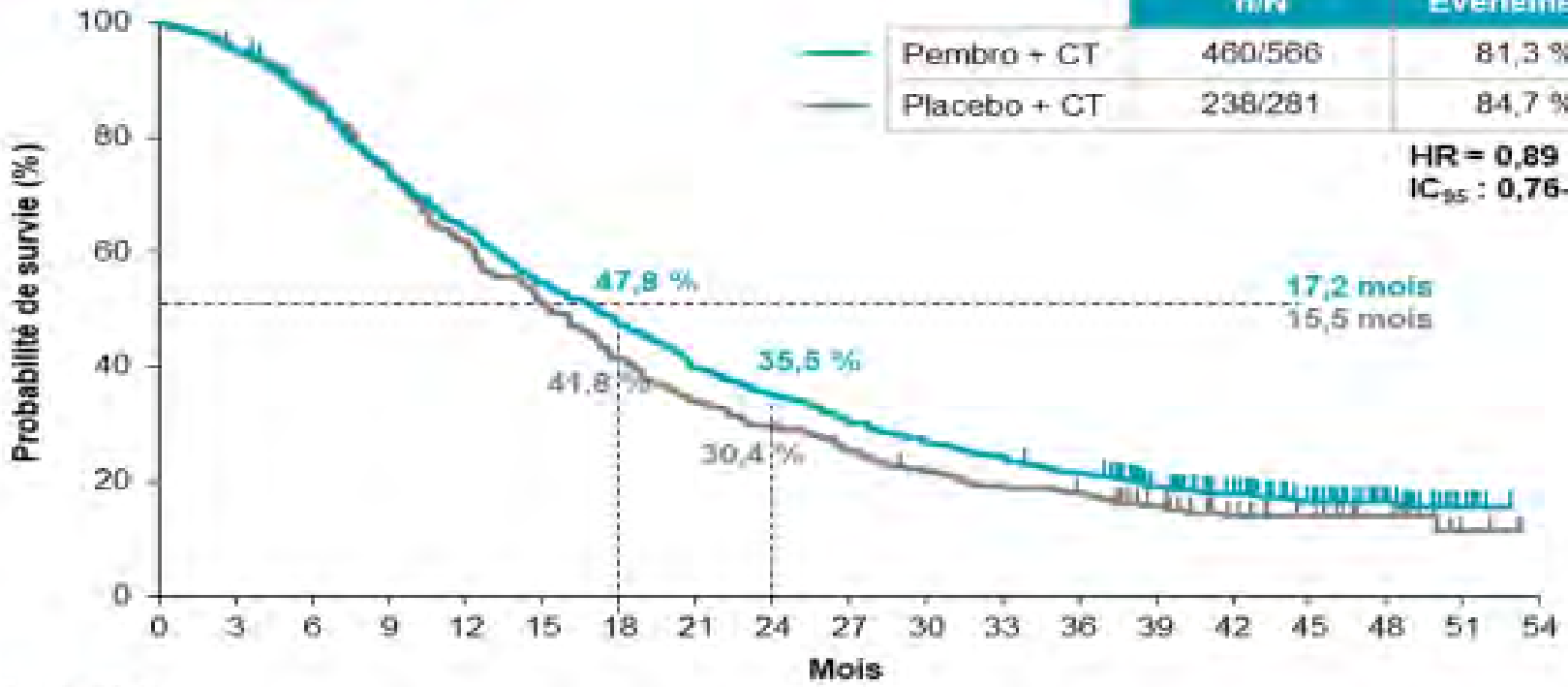
Rétrospective des congrès 2021 et 2022 en onco-sénologie au stade métastatique

KEYNOTE-355 (3)

Survie globale (ITT)

	n/N	Événements
Pembro + CT	460/566	81,3 %
Placebo + CT	238/281	84,7 %

HR = 0,89
IC_{95} : 0,76-1,05



Date de cut-off 15 juin 2021

Patientes (n)

566	539	486	415	363	309	269	226	200	174	153	137	124	94	69	42	22	4	0
281	267	246	209	174	144	117	97	85	73	62	54	50	38	18	25	12	3	0

La Lettre du Cancérologue
La Lettre du Sénologue

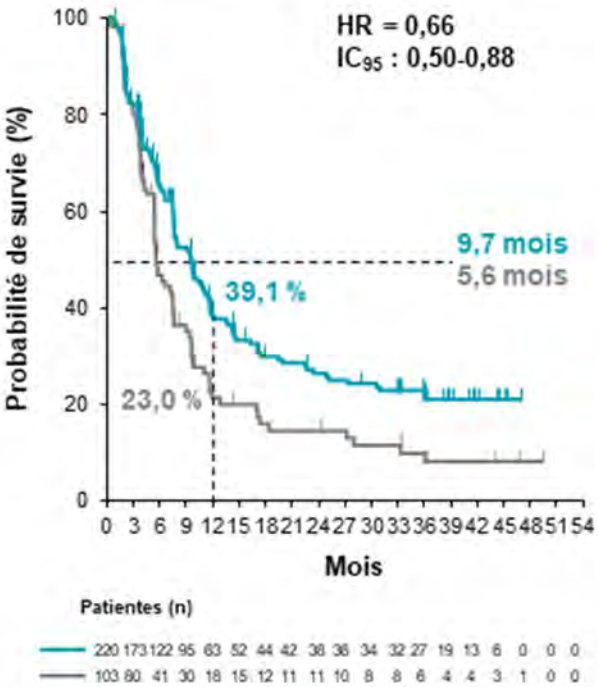
ESMO 2021 – D'après Rugo H et al., adapt. LBA16, actualisé

KEYNOTE-355 *(4)*

Survie sans progression

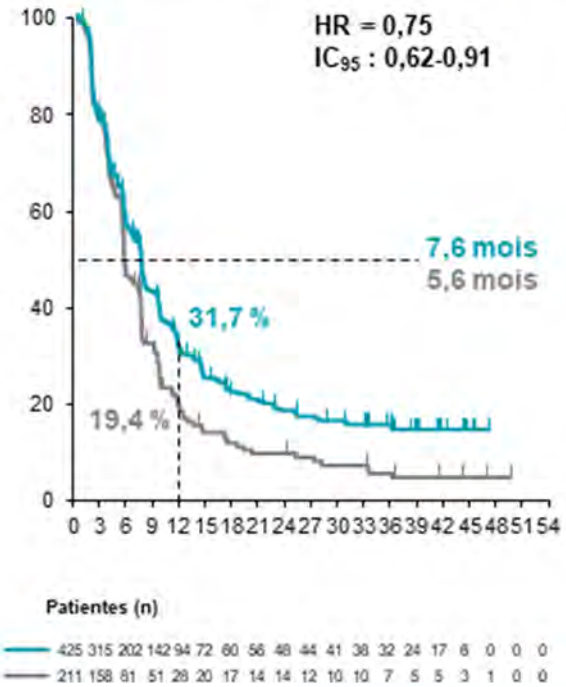
PD-L1 CPS ≥ 10

	n/N	Événements
Pembro + CT	144/220	65,5 %
Placebo + CT	81/103	78,6 %



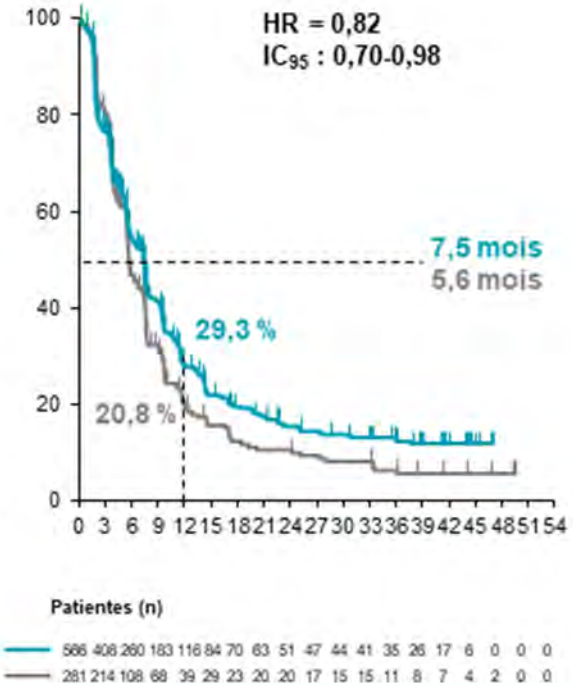
PD-L1 CPS ≥ 1

	n/N	Événements
Pembro + CT	299/425	70,4 %
Placebo + CT	166/211	78,7 %



ITT

	n/N	Événements
Pembro + CT	406/566	71,7 %
Placebo + CT	217/281	77,2 %



ESMO 2021 - D'après Rugo H et al., abstr. LBA16, actualisé

SACITUZUMAB GOVITECAN
(Trodelvy ®)
Cancers triple négatifs

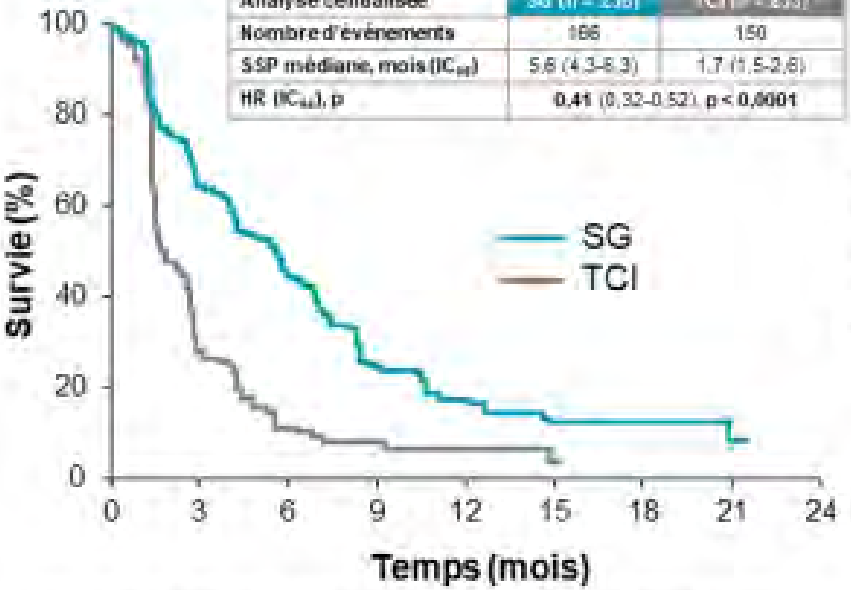
conjugué anticorps-médicament (ADC) dirigé contre Trop-2.
La petite molécule, SN-38, est un inhibiteur
de la topo-isomérase I

ASCENT (2)

Survie sans progression et survie globale dans la population sans métastases cérébrales

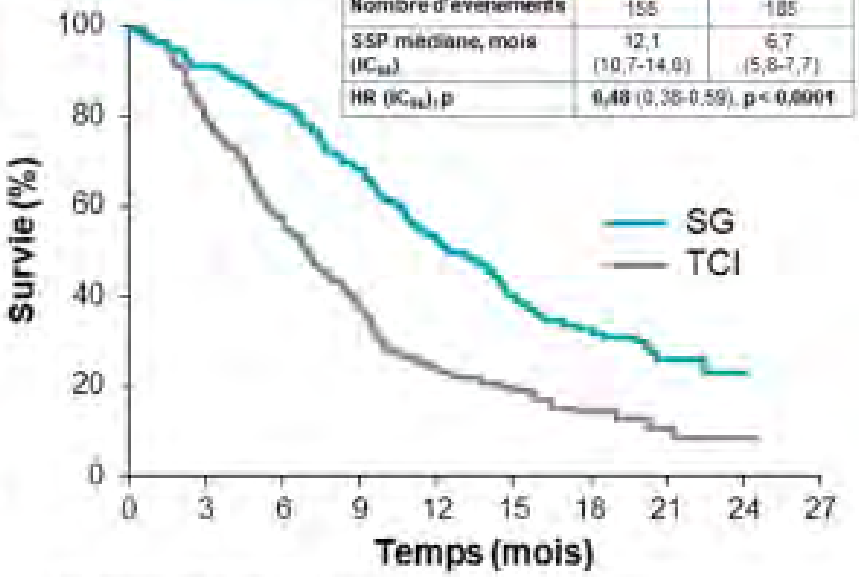
Survie sans progression

Analyse centralisée	SG (n = 235)	TCI (n = 233)
Nombre d'événements	186	150
SSP médiane, mois (IC_{95})	5,6 (4,3-6,3)	1,7 (1,5-2,6)
HR (IC_{95}), p	**0,41** (0,32-0,52), **p < 0,0001**	



Survie globale

	SG (n = 235)	TCI (n = 233)
Nombre d'événements	155	185
SSP médiane, mois (IC_{95})	12,1 (10,7-14,0)	6,7 (5,8-7,7)
HR (IC_{95}), p	**0,48** (0,38-0,59), **p < 0,0001**	



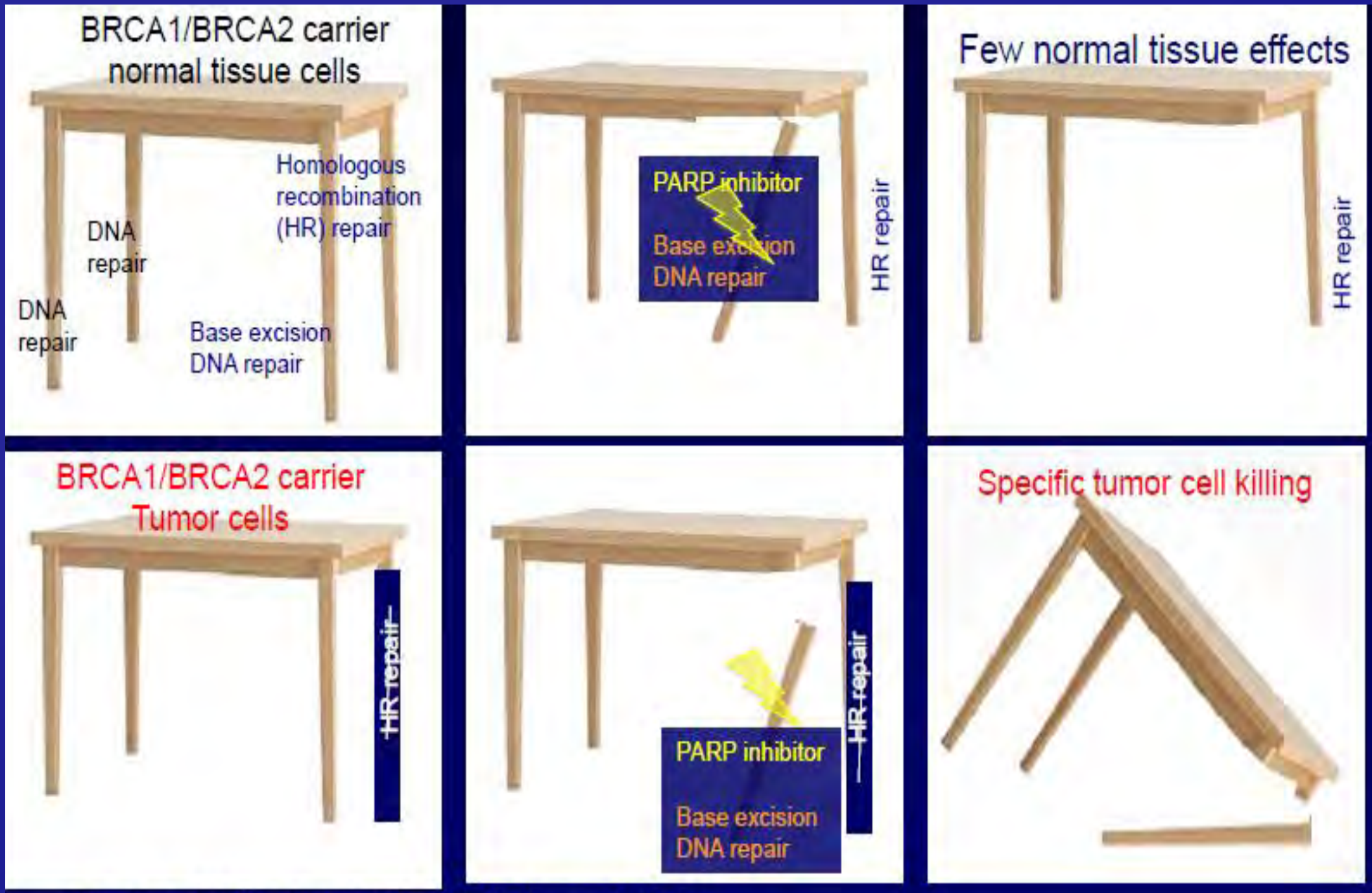
Critère principal : SSP selon une évaluation centralisée indépendante dans la population sans métastases cérébrales, tel que prédéfini dans le protocole de l'étude
Critère secondaire : SSP dans l'ensemble de la population (avec ou sans métastases cérébrales). Le bénéfice en SSP était cohérent (HR = 0,43, IC : 0,35-0,54, p < 0,0001)
SG : sacituzumab govitécan ; TCI : traitement au choix de l'investigateur

SG : sacituzumab govitécan ; TCI : traitement au choix de l'investigateur

Bardia A et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-41.

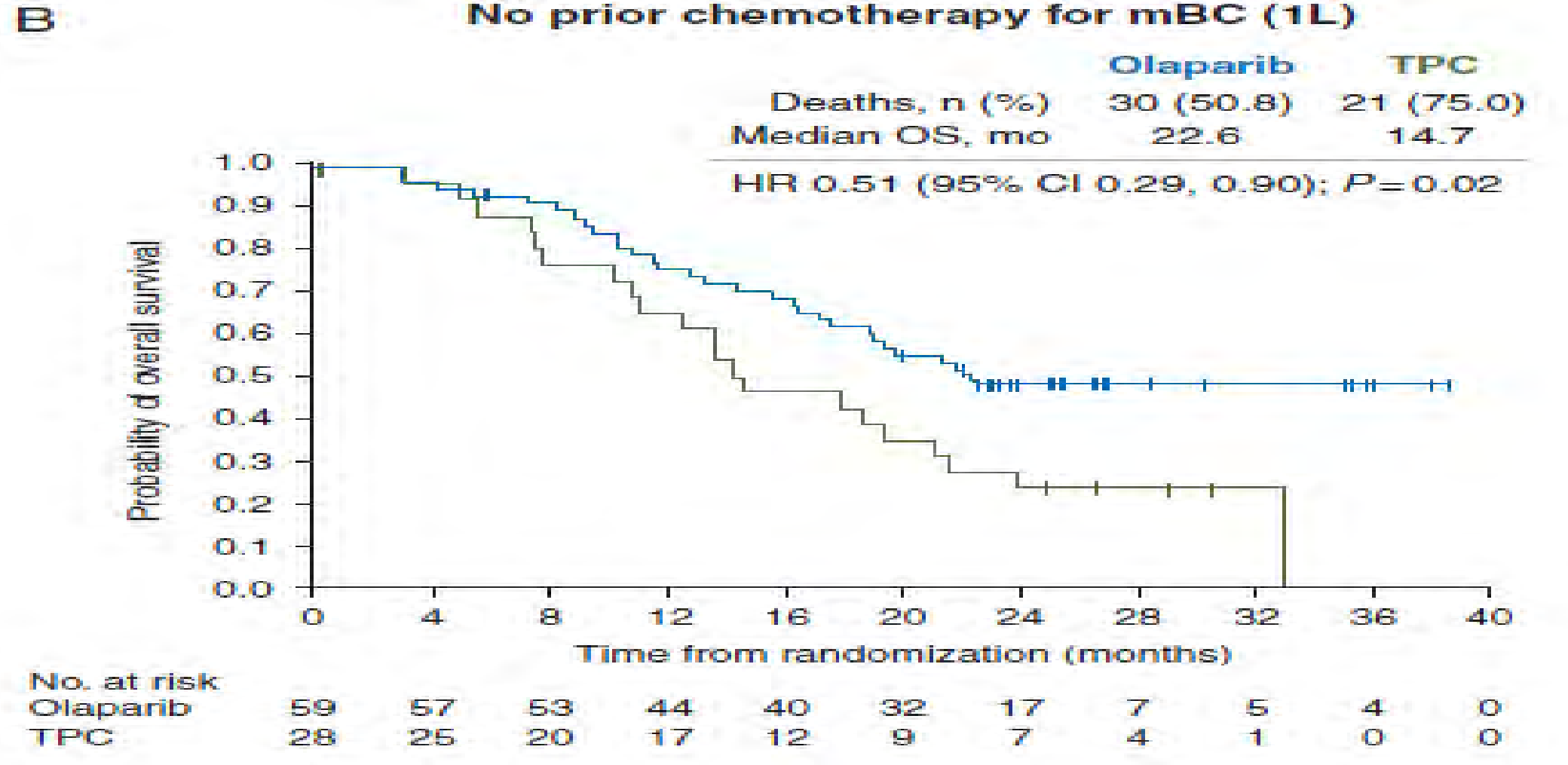
5. Cancers BRCA mutés

INHIBITEURS DE PARP



Tutt A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(18S): Abstract CRA501.

OLAPARIB (Lynparza ®)



OlympiAD : 205 patientes Olaparib vs Chimiothérapie

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

UNE STRATEGIE AUTREFOIS BINAIRE….
CHIMIOTHERAPIE vs HORMONOTEHRAPIE

STRATEGIE THERAPEUTIQUE CLASSIQUE
QUAND CHOISIR UNE HORMONOTHERAPIE ?

MENOPAUSE

AGE AVANCE

TUMEURS RE + OU GRADE I

LONG DELAI PRIMITIF / METASTASES

LOCALISATIONS OSSEUSES OU CUTANEES

METASTASES LENTES

REPONSE A UNE PREMIERE HORMONOTHERAPIE

ECHAPPEMENT A LA CHIMIOTHERAPIE

ENTRETIEN POST-CHIMIOTHERAPIE

STRATEGIE THERAPEUTIQUE CLASSIQUE
QUAND CHOISIR UNE CHIMIOTHERAPIE ?

AVANT LA MENOPAUSE

TUMEURS RE- OU GRADE III

COURT DELAI PRIMITIF / METASTASES

LOCALISATIONS VISCERALES

METASTASES EVOLUTIVES

ECHAPPEMENT A L' HORMONOTHERAPIE

AUJOURD'HUI UNE STRATEGIE FONDEE SUR LA TYPOLOGIE TUMORALE

STRATEGIE THERAPEUTIQUE CANCERS ERB2 FORT

RH- : Taxane + Trastuzumab + Perjeta

puis Enhertu…puis Kadcyla,

RH + : AI + Trastuzumab + Perjeta

STRATEGIE THERAPEUTIQUE
LA NOUVELLE VOIE
Pour les Cancers RH+ Erb2-

LETROZOLE- anti CDK 4

Ou/puis

FULVESTRANT + anti CDK 4

Puis

EXEMESTANE – AFINITOR

Puis chimiothérapie

Les cancers “triple négatifs” ne sont plus le parent pauvre

Chimiothérapie + Immunothérapie

Chimiothérapie suivie d’anti-PARP

(BCRAm)

STRATEGIE THERAPEUTIQUE TRAITEMENTS ASSOCIES

RADIOTHERAPIE: OS, CERVEAU...

But : réduction du volume tumoral, antalgique et décompressif

CHIRURGIE: ORTHOPEDIE, METASTASES UNIQUES ET LENTES....

Traitement d'appoints

ANTALGIQUES, CORTICOIDES, DIPHOSPHONATES , NUTRITION

LES RESULTATS S ’AMELIORENT-ILS ?

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO OPEN | CANCER HORIZONS

Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort

T. Grinda[1], A. Antoine[2], W. Jacot[3], C. Blaye[4], P.-H. Cottu[5], V. Diéras[6], F. Dalenc[7], A. Gonçalves[8], M. Debled[3], A. Patsouris[9], M.-A. Mouret-Reynier[10], A. Mailliez[11], F. Clatot[12], C. Levy[13], J.-M. Ferrero[14], I. Desmoulins[15], L. Uwer[16], T. Petit[17], C. Jouannaud[18], M. Lacroix-Triki[19], E. Deluche[20], M. Robain[21], C. Courtinard[21,22,23], T. Bachelot[24], E. Brain[5], D. Pérol[2] & S. Delaloge[1*]

Median OS (95% CI) (months) by year of diagnosis of MBC	
2008	36.4 (34.1-38.7)
2009	37.7 (35.5-40.2)
2010	35.8 (33.8-37.8)
2011	37.4 (35.5-39.8)
2012	40.6 (37.9-43.0)
2013	41.3 (39.1-43.3)
2014	39.5 (37.2-42.2)
2015	39.4 (37.5-41.8)
2016	43.9 (41.7-45.9)

Population globale

Median OS (95% CI) (months) by year of diagnosis of MBC	
2008	43.4 (40.9–46.5)
2009	42.8 (40.5–45.7)
2010	41.8 (38.9–44.1)
2011	42.5 (40.0–45.9)
2012	46.9 (43.4–49.3)
2013	43.4 (41.4–46.4)
2014	42.2 (39.3–44.5)
2015	39.8 (38.0–42.6)
2016	44.8 (42.5–NR)

RH +, HER2 -

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO OPEN CANCER HORIZONS

Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort

T. Grinda[1], A. Antoine[2], W. Jacot[3], C. Blaye[4], P.-H. Cottu[5], V. Diéras[6], F. Dalenc[7], A. Gonçalves[8], M. Debled[3], A. Patsouris[9], M.-A. Mouret-Reynier[10], A. Mailliez[11], F. Clatot[12], C. Levy[13], J.-M. Ferrero[14], I. Desmoulins[15], L. Uwer[16], T. Petit[17], C. Jouannaud[18], M. Lacroix-Triki[19], E. Deluche[20], M. Robain[21], C. Courtinard[21,22,23], T. Bachelot[24], E. Brain[5], D. Pérol[2] & S. Delaloge[1*]

Median OS (95% CI) (months) by year of diagnosis of MBC	
2008	14,0 (12,3-15,9)
2009	14,4 (12,2-16,6)
2010	13,8 (11,9-16,4)
2011	14,2 (12,0-16,1)
2012	13,7 (11,4-16,4)
2013	15,1 (12,9-17,6)
2014	15,5 (14,3-18,1)
2015	14,3 (13,2-18,1)
2016	14,2 (12,1-16,5)

Triple négatif

Median OS (95% CI) (months) by year of diagnosis of MBC	
2008	39,1 (36,2-46,5)
2009	42,1 (38,2-50,8)
2010	39,4 (35,9-45,4)
2011	41,1 (35,5-48,3)
2012	50,8 (45,0-55,5)
2013	58,0 (52,0-68,4)
2014	NR (50,6-NR)
2015	NR (55,7-NR)
2016	NR (NR-NR)

Her2 +

TRAITEMENT du CANCER DU SEIN AU STADE DES METASTASES : Encore un effort…….

Dr François MORVAN
C.H. René Dubos PONTOISE

Mai 2024