

Cancer Du Sein RH+ Her 2 -

AH.Boudjella

A.Bounedjar

COM5

Zeralda

AZ Hôtel

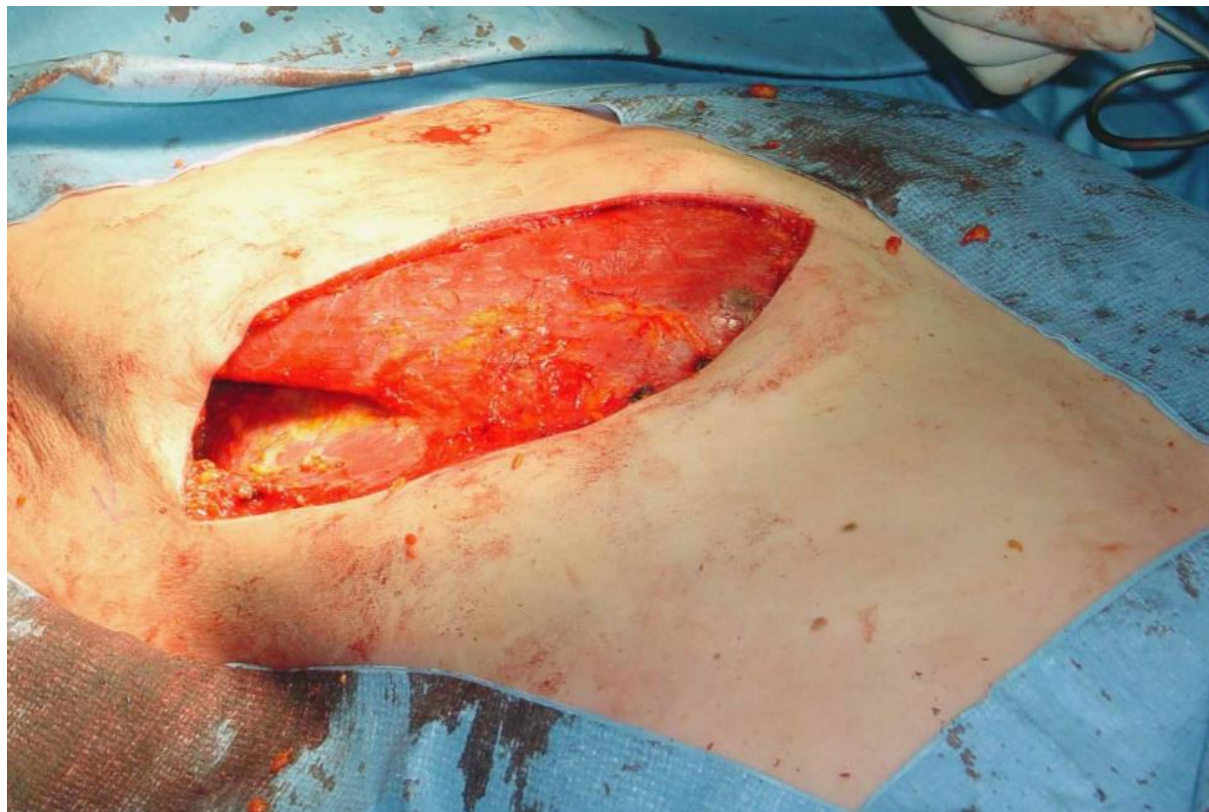
14/11/2021

Introduction

- ✓ Le cancer du sein reste l'un des cancers les plus fréquents chez la femme.
- ✓ Il représente un quart de tous les cancers diagnostiqués chez la femme à travers le monde.
- ✓ Si les progrès en termes de traitement et de diagnostic améliorent le pronostic, les formes agressives avec métastases restent difficiles à traiter.

Traitement locorégional

Chirurgie



Radiothérapie

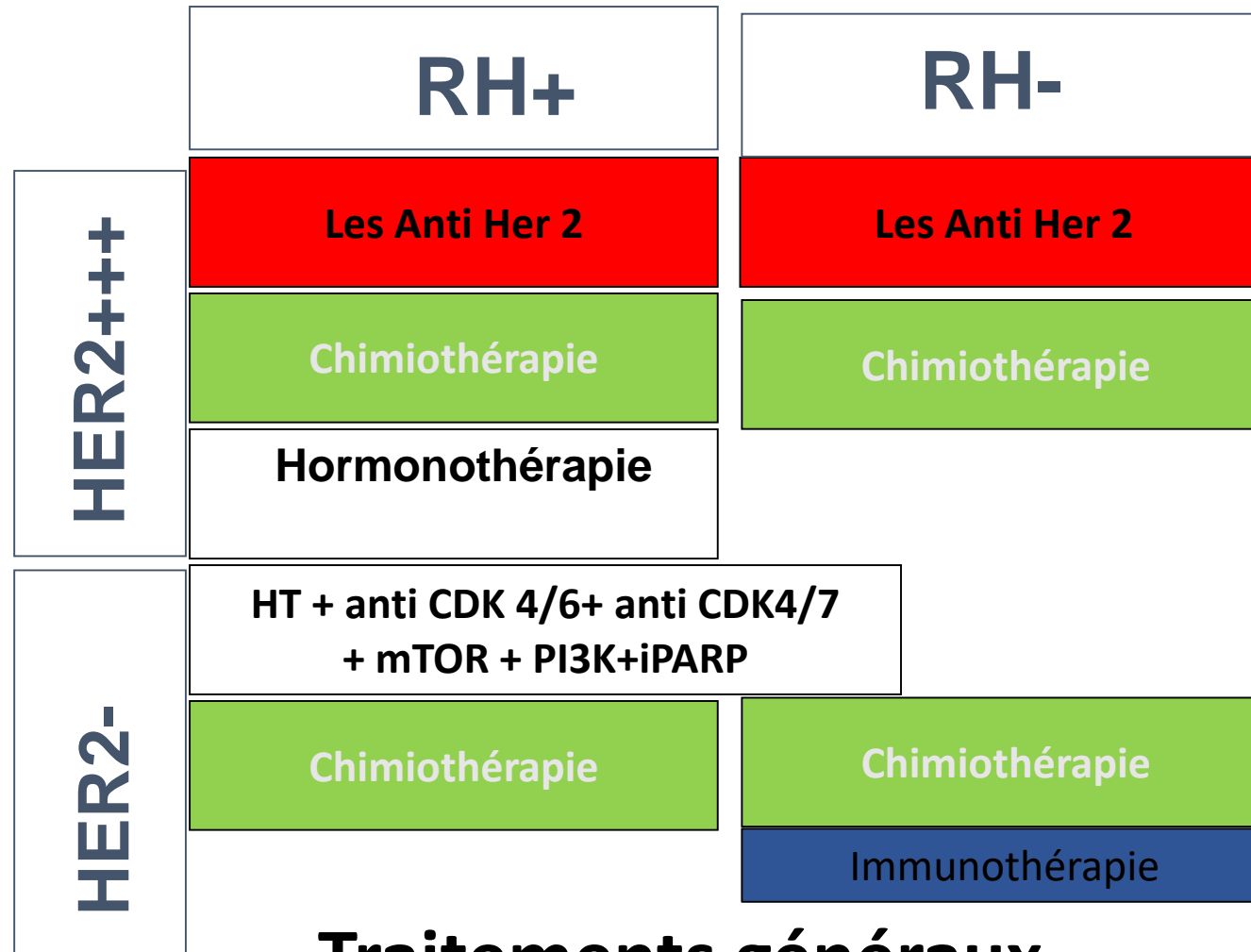


Cancer du sein plusieurs sous types

	RH+	RH-
HER2+++	Trastuzumab Chimiothérapie Hormonothérapie	Trastuzumab Chimiothérapie
HER2-	Hormonothérapie Chimiothérapie	Chimiothérapie

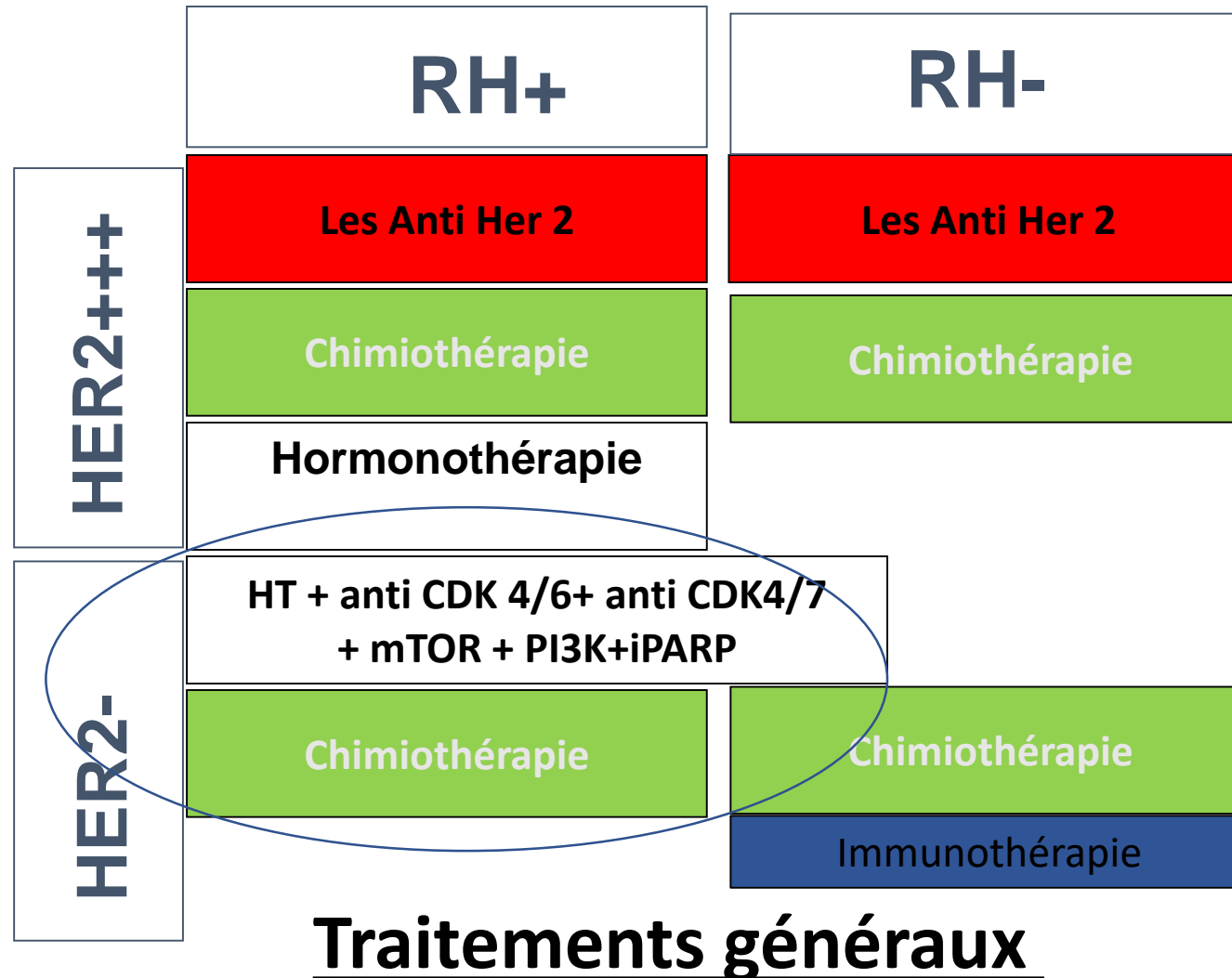
Traitements généraux

Cancer du sein plusieurs sous types



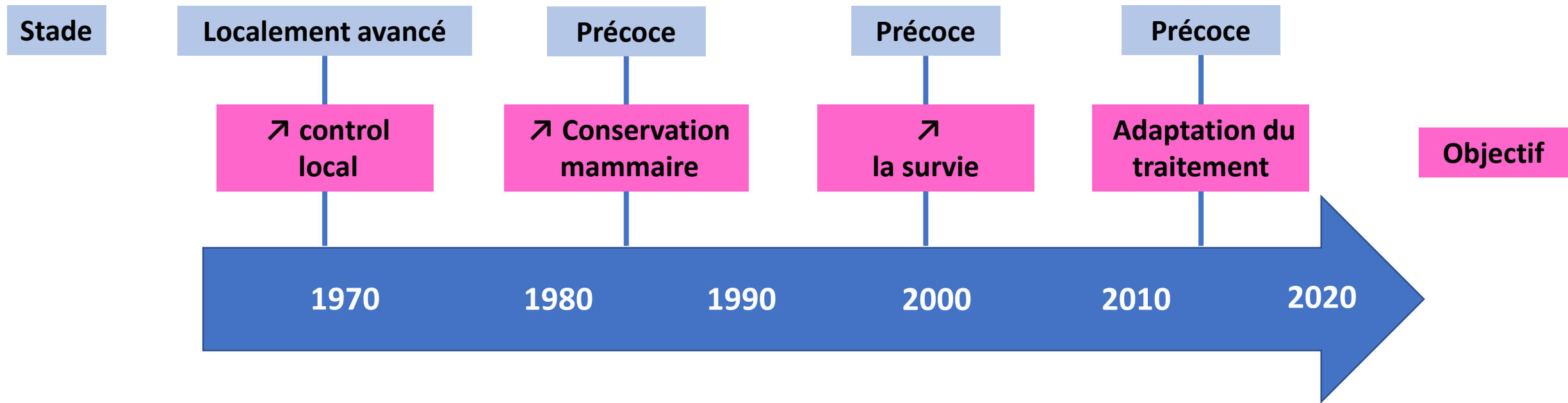
Traitements généraux

Cancer du sein plusieurs sous types

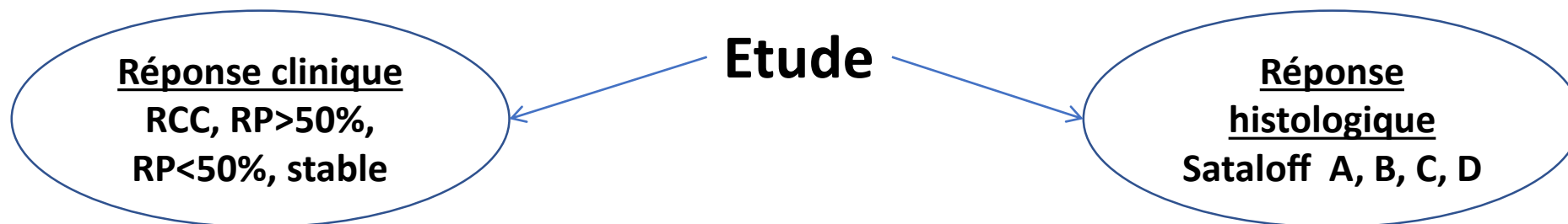


RH + Her2 - néo-adjuvant

Chimiothérapie néo-adjuvante



Buts CNA



Bonne
réponse
histologique

→ Effets sur la tumeur primaire mammaire:

TA: effet thérapeutique total ou presque total

TB: effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total

TC: moins de 50% d'effet thérapeutique

TD: pas d'effet thérapeutique

→ Effets sur les ganglions axillaires:

NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle

NB: pas de métastase ou d'effet thérapeutique

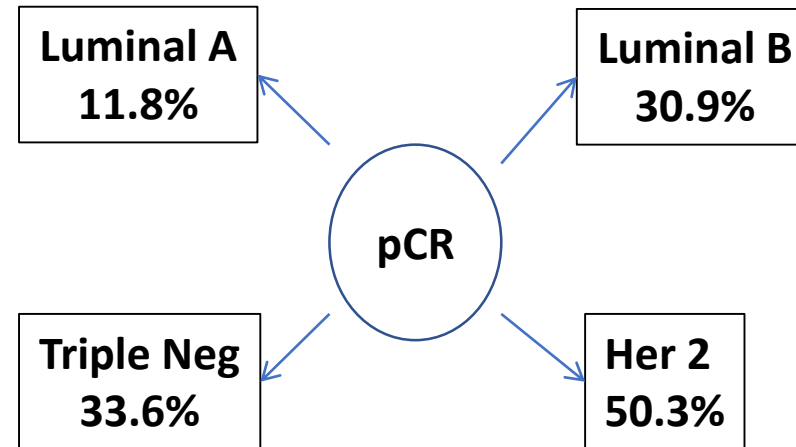
NC: évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente

ND: métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

THE LANCET

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cDr Patricia Cortazar, MD
correspondence Press enter key for correspondence information email Press enter key to Email the author, Lijun Zhang, PhD, Prof Michael Untch, MD, Keyur Mehta, MBA, Joseph P Costantino cancer the CTNeoBC pooled analysis

- Pooled analysis 12 RCTs
- 11955 patients
- ypT0ypN0 significantly improved DFS compared to ypT0 alone
- TN and Her2 + better correlation between PCR and EFS-OS
- 87% partial or no response to NACT
- pCR not a valid surrogate endpoint for Improved DFS and OS



Rates of pCR post NACT by breast cancer subtype

PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY**Known Benefits of Preoperative Systemic Therapy**

- Facilitates breast conservation
- Can render inoperable tumors operable
- Treatment response provides important prognostic information at an individual patient level, particularly in patients with TNBC or HER2-positive breast cancer
- Identifies patients with residual disease at higher risk for relapse to allow for the addition of supplemental adjuvant regimens, particularly in patients with TNBC or HER2-positive breast cancer.
- Allows time for genetic testing
- Allows time to plan breast reconstruction in patients electing mastectomy
- Allows time for delayed decision-making for definitive surgery.

Opportunities

- May allow SLNB alone if initial cN+ becomes cN0 after preoperative therapy.
- May provide an opportunity to modify systemic treatment if no preoperative therapy response or progression of disease
- May allow for more limited radiation fields in patients with cN+ who become cN0/pN0 after preoperative therapy.
- Excellent research platform to test novel therapies and predictive biomarkers

Cautions

- Possible overtreatment with systemic therapy if clinical stage is overestimated
- Possible undertreatment locoregionally with radiotherapy if clinical stage is underestimated
- Possibility of disease progression during preoperative systemic therapy

Candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with inoperable breast cancer:
 - ▶ IBC
 - ▶ Bulky or matted cN2 axillary nodes
 - ▶ cN3 nodal disease
 - ▶ cT4 tumors
- In patients with operable breast cancer, preoperative systemic therapy is preferred for:
 - ◇ HER2-positive disease and TNBC, if cT ≥2 or cN ≥1
 - ◇ Large primary tumor relative to breast size in a patient who desires breast conservation
 - ◇ cN+ disease likely to become cN0 with preoperative systemic therapy
- Patients in whom definitive surgery may be delayed.

Non-candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with extensive in situ disease when extent of invasive carcinoma is not well-defined
- Patients with a poorly delineated extent of tumor
- Patients whose tumors are not palpable or clinically assessable

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

- Randomized trials of chemotherapy demonstrate similar long-term outcomes when patients are given the same treatment preoperatively compared with postoperatively.^a
- Pathologic complete response (pCR) to preoperative systemic therapy is associated with an extremely favorable disease-free and overall survival, particularly in situations in which all treatment is given preoperatively. The correlation between pathologic response and long-term outcome is strongest for TNBC, somewhat less so for HER2-positive disease, and least for ER-positive disease.^{b,c}
- A number of chemotherapy regimens have activity in the preoperative setting. In general, those chemotherapy regimens recommended in the adjuvant setting may be considered in the preoperative setting. [See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-L\).](#)
- Preoperative endocrine therapy alone may be considered for patients with ER-positive disease based on comorbidities or low-risk luminal biology based on clinical characteristics and/or genomic signatures.
- Patients with HER2-positive tumors should be treated with preoperative systemic therapy incorporating trastuzumab.^d A pertuzumab-containing regimen may be administered preoperatively to patients with \geq pT2 or \geq pN1, HER2-positive early-stage breast cancer. [See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-L\).](#)
- Some studies suggest an increased risk of locoregional recurrence following use of preoperative chemotherapy.^e These trials delivered chemotherapy regimens that are no longer standard, did not include targeted therapies, did not use modern imaging techniques, and/or used non-standard locoregional management. Care should be taken to follow the procedures outlined in [BINV-12](#) and [BINV-14](#) to assure appropriate locoregional management. Not all patients are appropriate candidates for preoperative systemic therapy. Accurate clinical staging at baseline prior to initiation of preoperative systemic therapy is critical. [See Potentially Operable Disease: Breast and Axillary Evaluation Prior to Preoperative Systemic Therapy \(BINV-12\)](#)
- Tumor response should be routinely assessed by clinical exam and imaging studies (see footnote tt on [BINV-13](#)) during delivery of preoperative therapy. It is preferred that the standard regimen is completed prior to surgery. If all intended treatment is not completed prior to surgery, the remainder may be given in the adjuvant setting. Patients with operable breast cancer experiencing progression of disease during preoperative systemic therapy may be given an alternate systemic regimen or proceed to surgery if deemed resectable. Locoregional therapy principles should be applied in the same manner as in patients treated with adjuvant systemic therapy.

^a Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26(5):778-785.

^b von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1796-1804.

^c Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384(9938):164-72.

^d An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^e Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27-39.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Traitement adjuvant Cancer du sein RH+ Her2 -

Chimiothérapie



Facteurs pronostiques

Age

Type histologique (TNG)

Taille tumorale

Statut ganglionnaire

Grade (SBR)

Emboles tumoraux

RH, Her 2, Ki 67

Qualité des limites d'exérèse chirurgicale

Oncotype DX

Urokinase activatrice du plasminogène (uPA) et
inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1)

Luporsi E, Bellocq JP, Barriere J et al. [uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint((R)).
Prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management].
Bull Cancer 2015; 102: 719- 729.

Critères en faveur de chimiothérapie

- Grade III
- Ki 67 élevé (> 20%)
- Taux RH faible (< 1% ou <10%)
- Her2 score 3
- Statut triple négatif
- > 3 N+
- EVx
- Score génomique haut
(**Oncotyp DX** : faible <26 – intermédiaire 26 à 31 – haut ≥ 31)

Cancers du sein luminaux (RH+)

A = RE +++ et RP +++, grade 1 ou 2 et Ki 67 \leq 15% ,

La CHT est recommandée dans une de ces situations :

- pN2 ou + (\geq 4 N+)
- pN1 (1 à 3 N+) et pT2-3 ($>$ 2 cm)
- pN0 et pT \geq 3cm
- S'il existe d'autres facteurs de risque comme un risque élevé déterminé par une signature génomique ou un âge jeune (\leq 35 ans).
 - **Pour les cas rares : grade 1 avec Ki67 élevé ou grade 3 avec Ki67 bas : Discussion au cas par cas en RCP**

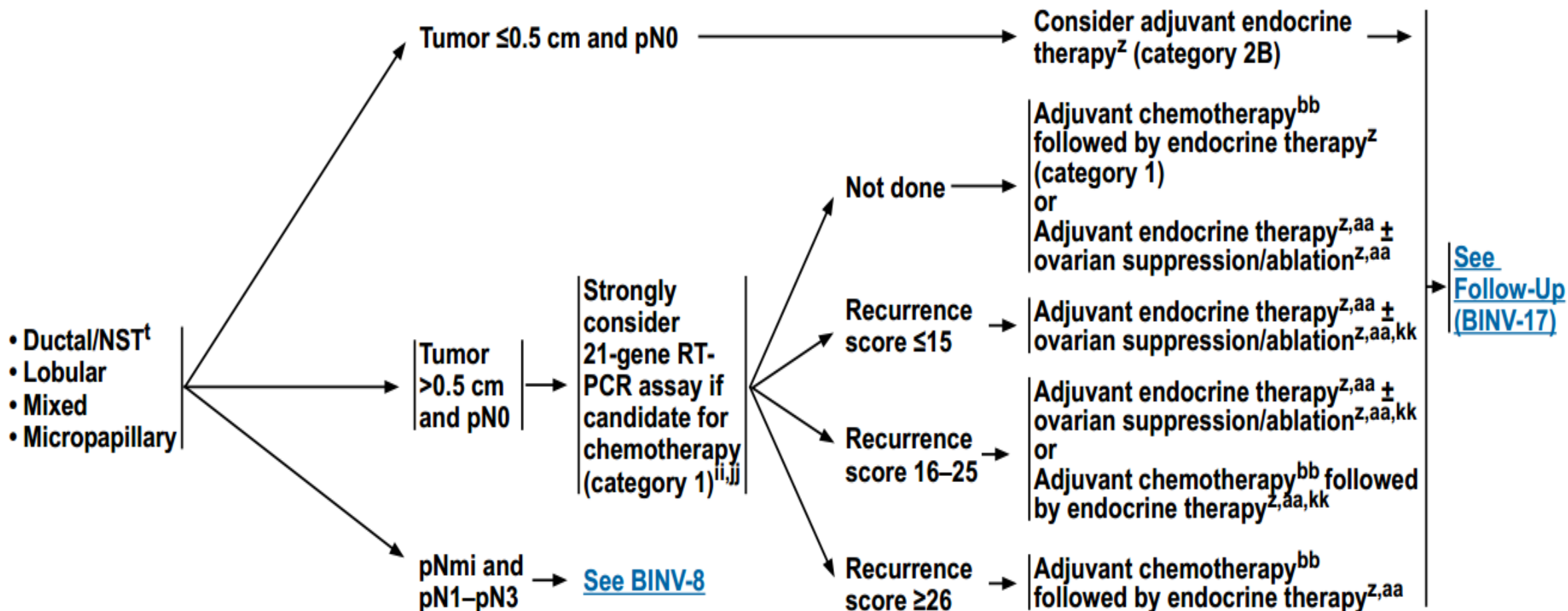
B = RE+, RP+/-, grade 2 ou 3 et Ki67 > 15-20% une chimiothérapie est recommandée dans une de ces situations :

- pN1-2-3
- grade 2 et pT \geq 2 cm
- grade 3 et pT \geq 1 cm



NCCN Guidelines Version 3.2021 Invasive Breast Cancer

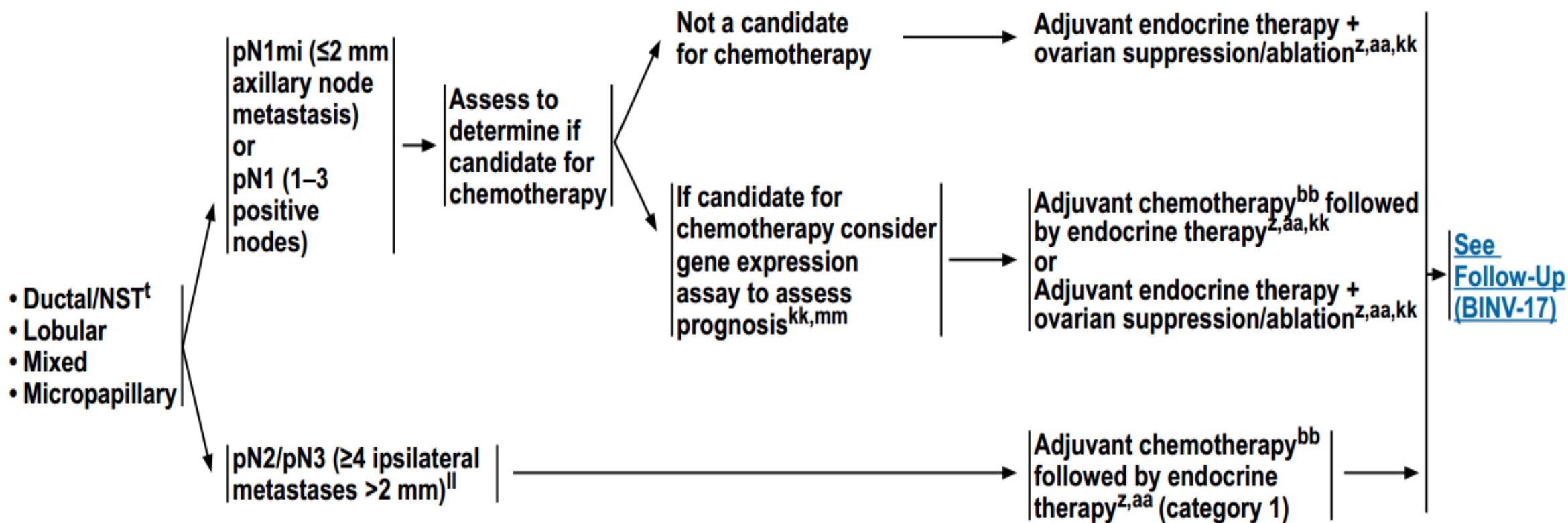
SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,q,y} PREMENOPAUSAL⁹⁹ PATIENTS with pT1-3 AND pN0 TUMORS





NCCN Guidelines Version 3.2021 Invasive Breast Cancer

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,q,y} PREMENOPAUSAL^{gg} PATIENTS with pT1-3 AND pN+ TUMORS



Protocoles de chimiothérapie

- 3-4 (F)EC ou (F)AC + 3-4 D(C)
- 3-4 (F)EC ou (F)AC + 12 wP
- 4-6 TC - 6 TAC
- Chimiothérapie dose-dense (SIM, Citron)

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS^{a,b,c,d,e,f}

HER2-Negative^g	
<p>Preferred Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks^h • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel^h • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • If triple-negative breast cancer (TNBC) and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy: capecitabineⁱ 	
<p>Useful in Certain Circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel^h 	<p>Other Recommended Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC followed by docetaxel every 3 weeks^h • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Select patients with TNBC in the preoperative setting only:^j <ul style="list-style-type: none"> ▶ Weekly paclitaxel + carboplatin^j ▶ Docetaxel + carboplatin^j

^a Retrospective evidence suggests that anthracycline-based chemotherapy regimens may be superior to non-anthracycline-based regimens in patients with HER2-positive tumors.

^b Randomized clinical trials demonstrate that the addition of a taxane to anthracycline-based chemotherapy provides an improved outcome.

^c CMF and RT may be given concurrently, or the CMF may be given first. All other chemotherapy regimens should be given prior to radiotherapy.

^d Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy.

^e Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m².

^f Consider scalp cooling to reduce incidence of chemotherapy-induced alopecia for patients receiving neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. Results may be less effective with anthracycline-containing regimens.

^g The regimens listed for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting.

^h It is acceptable to change the administration sequence to taxane (with or without HER2 targeted therapy) followed by AC.

ⁱ Capecitabine 1,000–1,250 mg/m² PO twice daily on days 1–14. Cycled every 21 days for 6–8 cycles. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.

^j The inclusion of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy for TNBC remains controversial. Several studies have shown improved pCR rates with incorporation of platinum. However, long-term outcomes remain unknown. The routine use of platinum agents as part of neoadjuvant therapy for TNBC is not recommended for most patients (including *BRCA* mutation carriers), but it may be considered in select patients (such as those for whom achieving better local control is necessary). The use of platinum agents in the adjuvant setting is not recommended. If platinum agents are included in an anthracycline-based regimen, the optimal sequence of chemotherapy and choice of taxane agent is not established.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

Hormonothérapie

Les tumeurs RH+ sont définies par l'expression nucléaire des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone en immunohistochimie

-Résultats exprimés en pourcentage de cellules tumorales marquées.

-Seuil de positivité d'une tumeur hormonosensible : 10 % ¹

Le score d'Allred prend également en compte l'intensité du marquage des cellules tumorales marquées .

➡ permet de mieux dissocier les tumeurs hormonosensibles des tumeurs non hormonosensibles ^{2 3}

Intensité du marquage des cellules tumorales marquées (noyaux)	Score
< 1 %	0
Marquage faible	1
Marquage modéré	2
Marquage intense	3

1. Debled M, et al. Traitements médicaux des cancers du sein RH+ Her2-. Bull Cancer. 2011;98(6):655-70.

2. Guinebretière JM, et al. Comment définit-on, en 2012, une tumeur hormonosensible ? La Lettre du Cancérologue.2012;XXI(8):384-90.

3. Delozier T. Hormonothérapie du cancer du sein. J Gynecol Obstet Biol Reproduction. 2010;39S:F71-8.

Principe de l'hormonothérapie



Positivity in about 70% of breast cancer cases¹



Antagonistes

Selective oestrogen receptor modulators²
Tamoxifen

SERM



Selective oestrogen receptor downregulators²
Fulvestrant

SERD

Suppressives

Oestrogen synthesis inhibitors²
- Ovarian function suppression
- Aromatase inhibitor

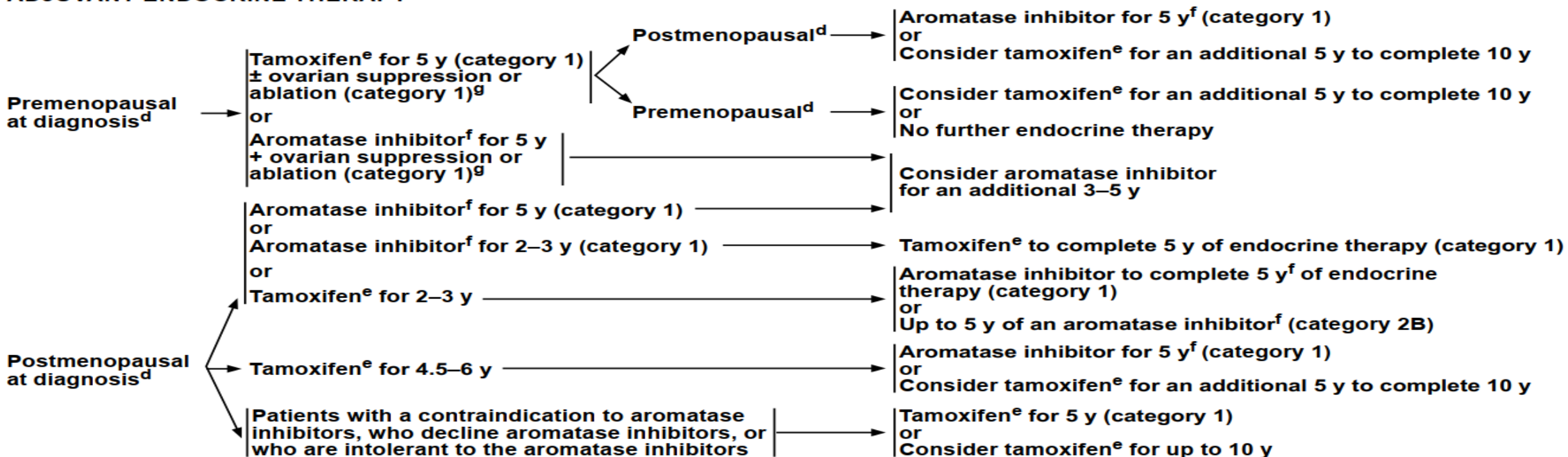
ER, oestrogen receptor

1. Clark GM, et al. *J Clin Oncol* 1984;2:1102-09;
2. Miller WR, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:149-60

Treatment

Summary of recommendations	
Premenopausal patients	<ul style="list-style-type: none">• Tamoxifen for 5–10 years is standard, AI alternative for high-risk patients (if AI is given, OFS/OA is mandatory)• Patients becoming postmenopausal during the first 5 years of tamoxifen, can be switched to letrozole• Patients < 35 years not requiring ChT should receive OFS combined with ET
Postmenopausal patients	<ul style="list-style-type: none">• AIs (upfront, after tamoxifen or as extended adjuvant therapy) and tamoxifen are standard treatments• There is only a minimal benefit for the use of AIs for more than 5 years

ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY^{a,b,c}



^a If patient is not postmenopausal, sequential evaluation of hormonal status is recommended to consider an alternative endocrine agent.

^b Baseline assessment of bone density recommended for patients receiving an aromatase inhibitor who are at risk of osteoporosis (eg, age >65, family history, chronic steroids).

^c The use of a bisphosphonate (oral/IV) or denosumab is acceptable to maintain or to improve bone mineral density and reduce risk of fractures in postmenopausal (natural or induced) patients receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy.

^d [See Definition of Menopause \(BINV-O\).](#)

^e Some SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen, 4-OH tamoxifen, and active metabolites of tamoxifen, and may impact its efficacy. Caution is advised about coadministration of these drugs with tamoxifen. However, SNRIs (citalopram and venlafaxine) appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against CYP2D6 gene testing for patients being considered for tamoxifen therapy. Coadministration of strong inhibitors of CYP2D6 should be used with caution.

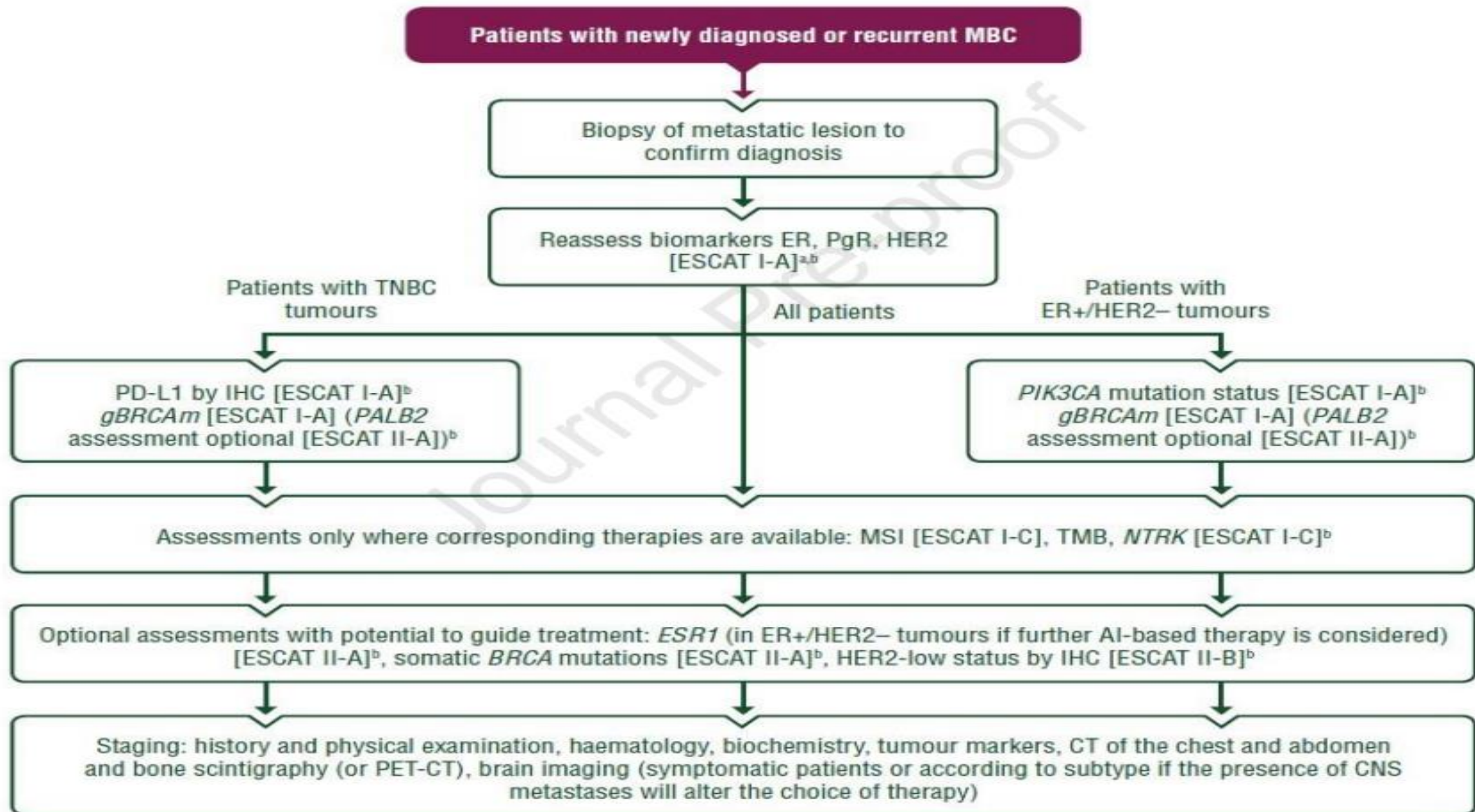
^f The three selective aromatase inhibitors (ie, anastrozole, letrozole, exemestane) have shown similar anti-tumor efficacy and toxicity profiles in randomized studies in the adjuvant and preoperative settings. The optimal duration of aromatase inhibitors in adjuvant therapy is uncertain.

^g A balanced discussion of the risks and benefits associated with ovarian suppression therapy is critical. Aromatase inhibitor or tamoxifen for 5 y plus ovarian suppression should be considered, based on SOFT and TEXT clinical trial outcomes, for premenopausal patients at higher risk of recurrence (ie, young age, high-grade tumor, lymph node involvement).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

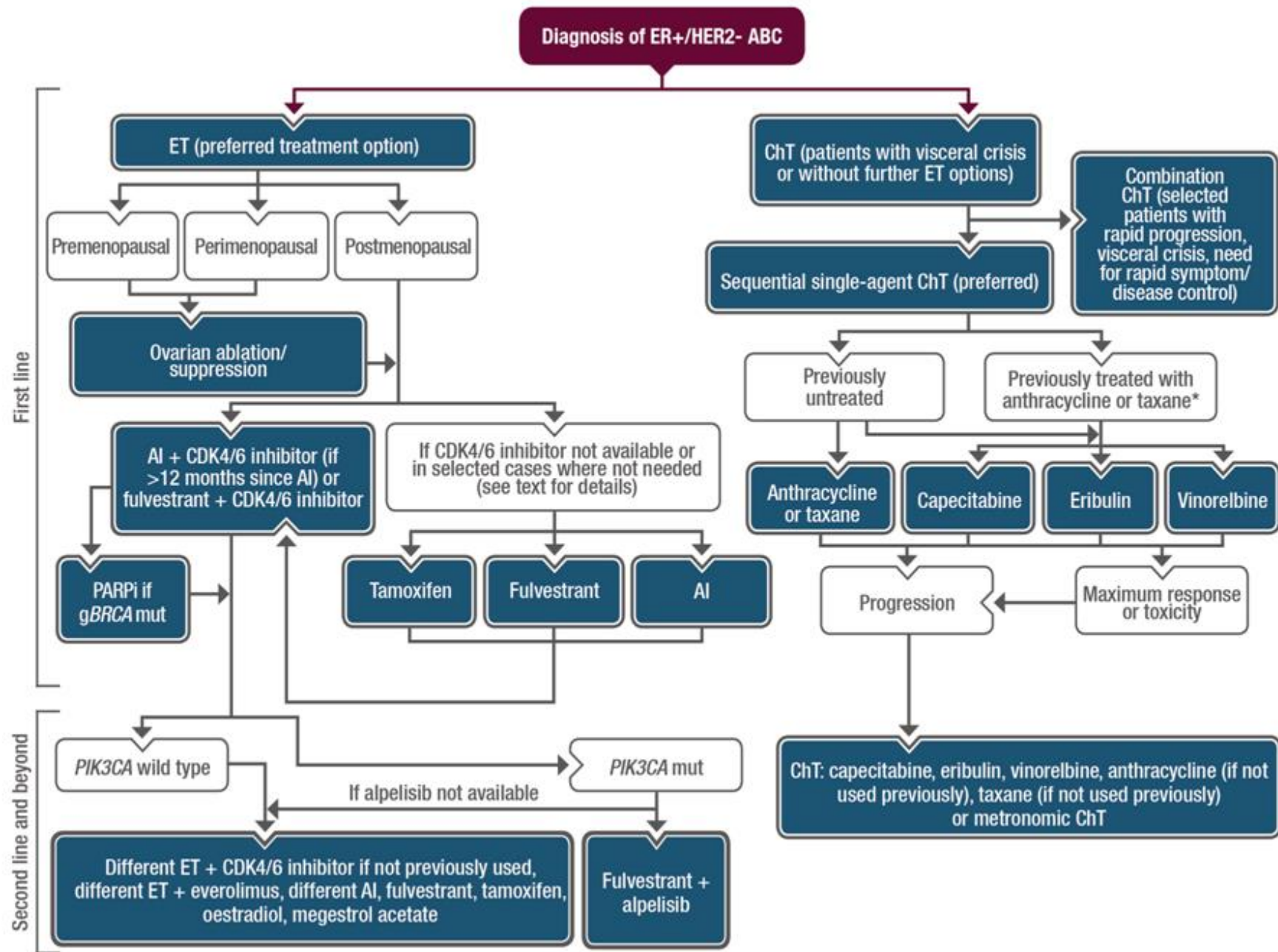
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Cancer du sein métastatique



CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

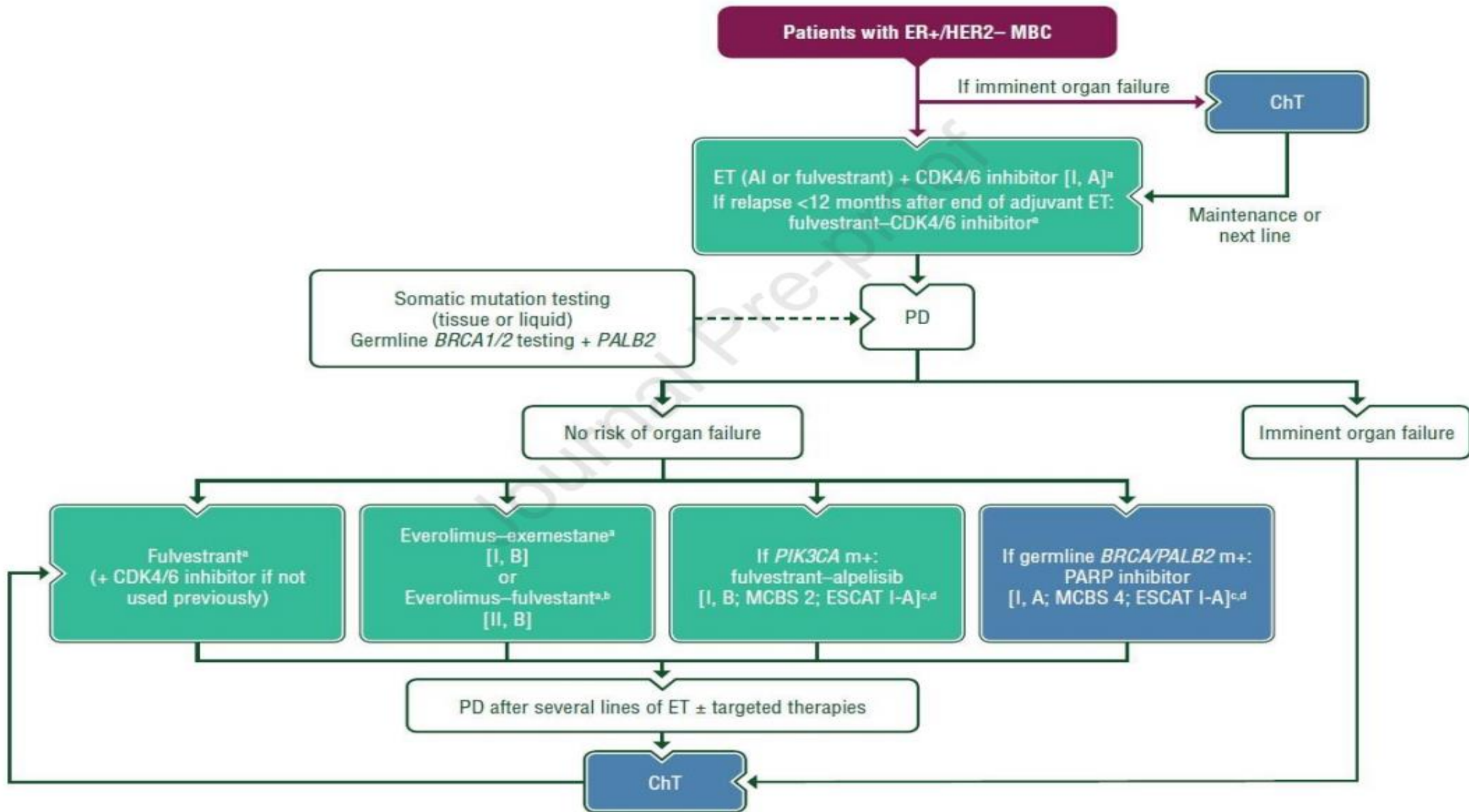
Treatment of ER-positive/HER2-negative ABC



For ESMO-MCBS scores, please refer to the manuscript and www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS

*Rechallenge with a taxane or anthracycline is possible if cumulative dose not reached and DFI ≥ 12 months





Facteurs d'hormonosensibilité en phase métastatique

➤ Expression des RH: RE+/RP+:

- 70% de réponse

➤ Localisation des métastases:

- Os: 20-50%
- Tissus mous: 30-60%
- Pleuro pulmonaire : 20-40%
- Foie: 5-30%

Facteurs d'hormonosensibilité en phase métastatique

➤ Intervalle libre depuis le diagnostic:

- Moins de 5 ans: 30-42%
- Sup à 5 ans : 56%

➤ Age des patientes:

- 60-69 ans: 37%
- Plus de 70 ans: 46 %

➤ Réponse antérieure à une première ligne métastatique:

- 35-60%

CRISE VISCÉRALE

La **CRISE VISCÉRALE** est définie comme un **dysfonctionnement organique grave** objectivé par des signes cliniques, des résultats biologiques et une progression rapide de la maladie. Cette « crise viscérale » **n'est pas la simple présence de métastases viscérales, mais implique une atteinte viscérale « compromettante »**, nécessitant une efficacité thérapeutique rapide car **une nouvelle option thérapeutique à la progression serait probablement irréalisable**

(LoE: Expert opinion/NA) (95%)

« Crise viscérale hépatique »

- ✓ Augmentation significative des transaminases: quel seuil choisir??
- ✓ Envahissement métastatique hépatique > 1/3
- ✓ Infiltration diffuse du foie
- ✓ Altération de la fonction hépatique:
 - Augmentation de la bilirubine à l'exclusion d'un obstacle sur les voies biliaires
 - Altération de la coagulation

« Crise viscérale pulmonaire »

- ✓ Lymphangite pulmonaire
- ✓ Multiples métastases pulmonaires symptomatiques
- ✓ Insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie

« crise viscérale ostéo-médullaire »

- ✓ Envahissement métastatique médullaire massif
- ✓ Atteinte des différentes lignées cellulaires circulantes
- ✓ Support transfusionnel requis

Cas clinique

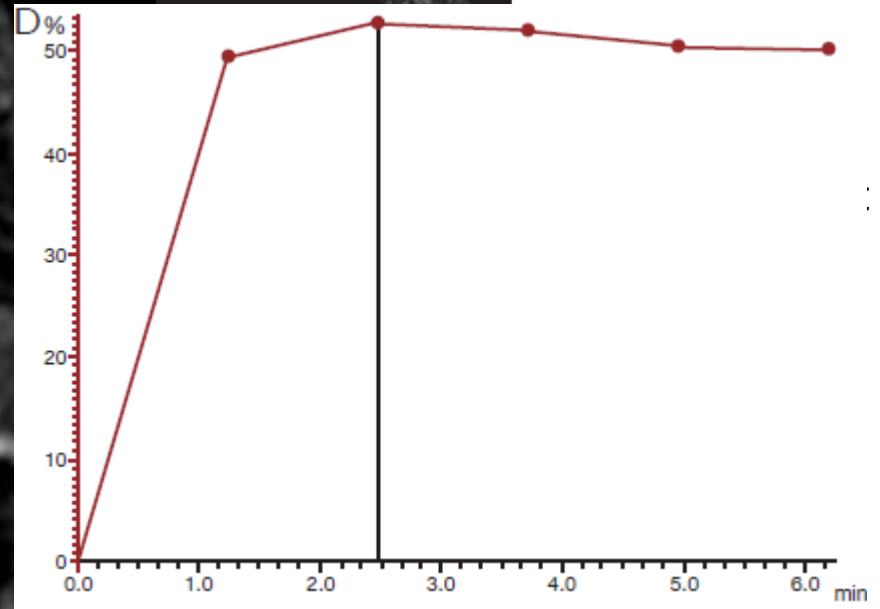
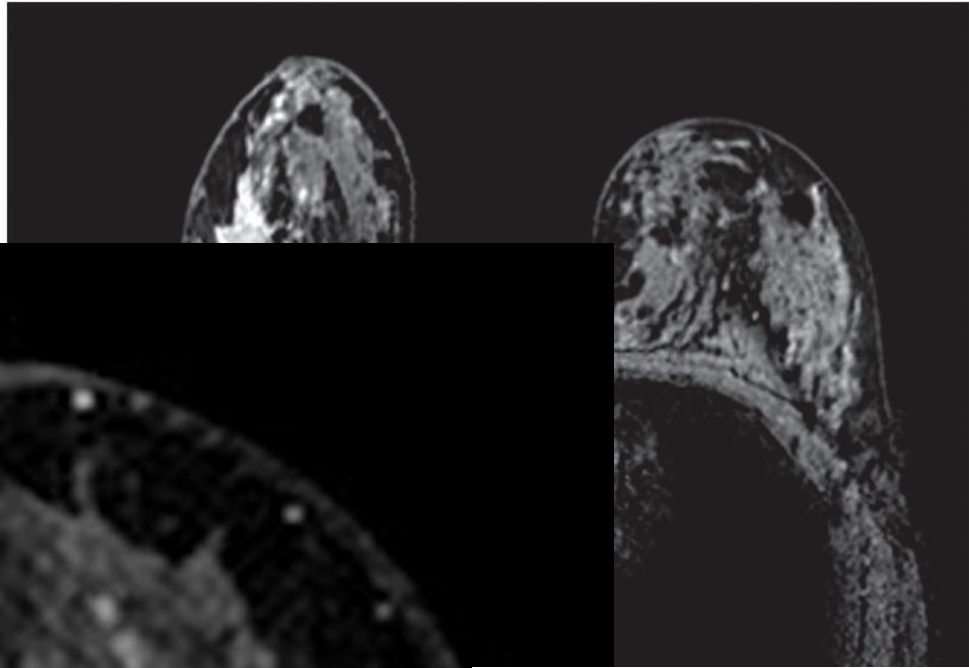
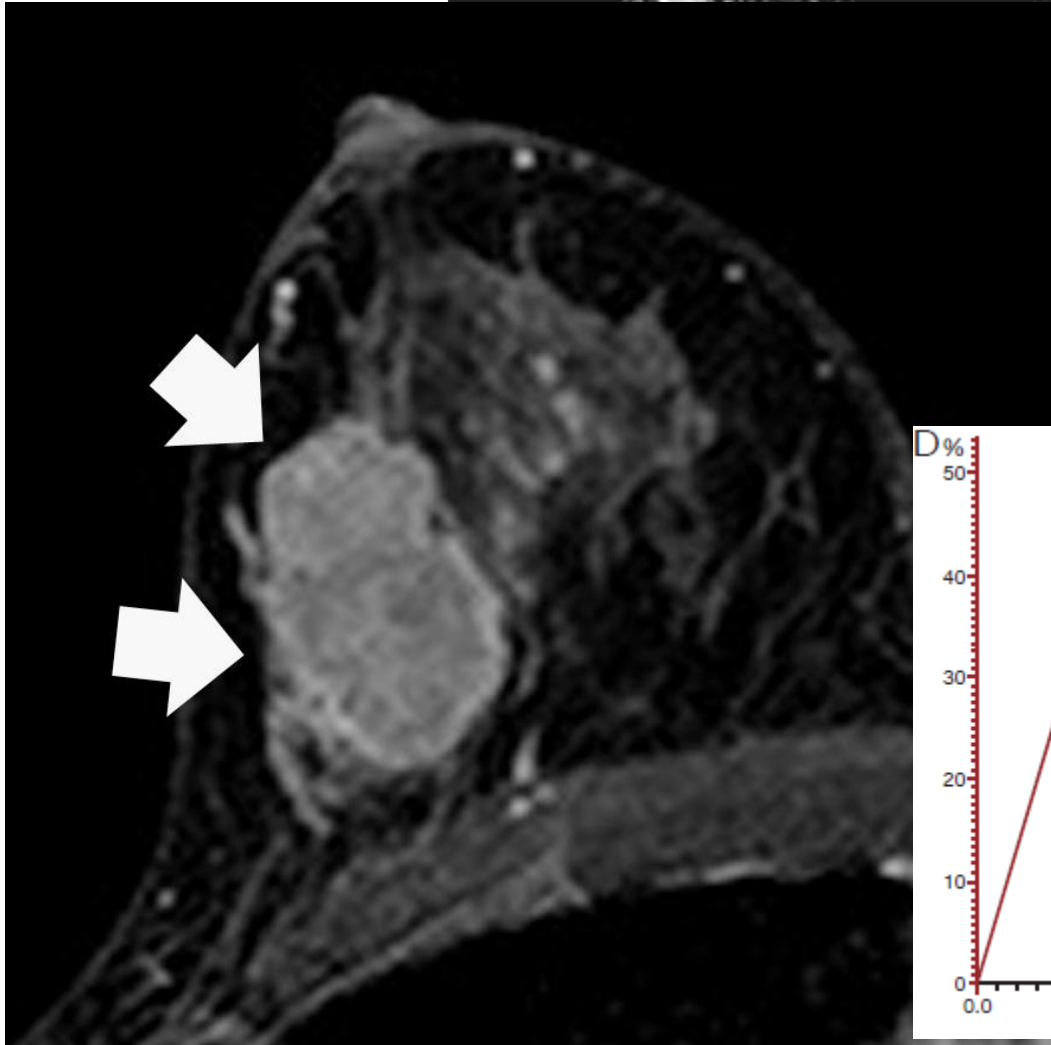
- ✓ Patiente M.S âgée de 31 ans
- ✓ Mariée, G1P1
- ✓ ATCDS personnels: RAS
- ✓ ATCDS familiaux: Cancer du sein chez sa sœur (38ans) et néo de l'ovaire chez la cousine paternelle (40ans)
- ✓ S'est présentée en consultation chez sa gynécologue pour douleurs du sein droit avec augmentation du volume du sein

- ✓ L'examen clinique retrouve une masse du QME droit de 6 cm mobile / 2 plans sans signes inflammatoires ni infiltration de la peau
- ✓ La palpation du creux axillaire retrouve une ADP axillaire droite de 1 cm mobile, pas d'ADP sus claviculaire
- ✓ Pas d'anomalies du sein controlatéral

Mammographie plus échographie mammaire

- ✓ Clichés mammographiques montrant des seins de densité mammaire de type IV sans possibilité de visualiser une anomalie sous jacente.
- ✓ Un échographie mammaire faite retrouve:
 - Une masse hypoéchogène du QME droit de 55mm avec cône d'ombre postérieur classée ACR3
 - Une ADP axillaire droite de 15mm à cortex épaissi





Une microbiopsie a été réalisée, est en faveur:

➤ CINOS

➤ Grade II

➤ RE score (7) RP score (6)

➤ Her2 score (1)

➤ Ki67 à 50%

- ✓ Bilan d'extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse ne retrouvent pas de localisations secondaires
- ✓ Dossier discuté en RCP: Décision de faire chirurgie première puis TRT systémique et RTH

La RCP a décidé une mastectomie curage
d'emblée

Pourquoi mastectomie? T3 et extension vers le
mamelon à l'IRM

Pourquoi curage ? N1

Pourquoi pas TRT néo adjuvant? Luminal A et
malade opérable d'emblée

- ✓ La patiente âgée de 31 ans a été opérée et a bénéficié d'une mastectomie + curage axillaire.
- ✓ L'anapath de la pièce opératoire:
 - Carcinome canalaire infiltrant
 - Grade II de SBR
 - Taille histologique 62mm
 - Base de résection à 1mm
 - Présence d'embolies vasculaires
 - Curage axillaire: 6N+ / 15 N prélevés.
 - RE (7) RP (8) Her2 (1) Ki67 à 70%

pT3 N2a M0 → Stade IIIA

Quelle est votre séquence thérapeutique?

A- Radiothérapie suivie de chimiothérapie puis une hormonothérapie

B- Radiothérapie puis hormonothérapie

C- Chimiothérapie suivie de radiothérapie puis hormonothérapie

D- Chimiothérapie puis hormonothérapie sans radiothérapie

E- Analogue LH-RH puis chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie

Facteurs pronostiques

Age

Type histologique

Taille tumorale

Statut ganglionnaire

Grade (SBR)

Emboles tumoraux

RH, Her 2, Ki 67



Prise en charge des cancers du sein RH+

3. L'âge jeune (< 40 ans) à lui seul ne justifie pas une chimiothérapie adjuvante (hors comorbidités) ? (niveau 3)

1. **Oui, je suis d'accord avec la proposition**
2. **Non, je ne suis pas d'accord avec la proposition**
3. **Je m'abstiens**

Jury	Salle
93%	86%
7%	11%
0%	3%

Quelle est votre séquence thérapeutique?

A- Radiothérapie suivie de chimiothérapie puis une hormonothérapie

B- Radiothérapie puis hormonothérapie

C- Chimiothérapie suivie de radiothérapie puis hormonothérapie

D- Chimiothérapie puis hormonothérapie sans radiothérapie

E- Analogue LH-RH puis chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie

Quelle est votre séquence thérapeutique?

A- Radiothérapie suivie de chimiothérapie puis une hormonothérapie

B- Radiothérapie puis hormonothérapie

C- Chimiothérapie suivie de radiothérapie puis hormonothérapie

D- Chimiothérapie puis hormonothérapie sans radiothérapie

E- Analogue LH-RH puis chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie

✓ La patiente a reçu le Protocole suivant:

✓ 03 EC puis 03 Docetaxel

✓ Tolérance:

Vomissements grade II

Alopécie grade III

Leuco-neutropénies grade II et III

Arthralgies grade II

Hormonothérapie

Quelle hormonothérapie?

A- Tamoxifène

B- Tamoxifène plus analogue LH-RH

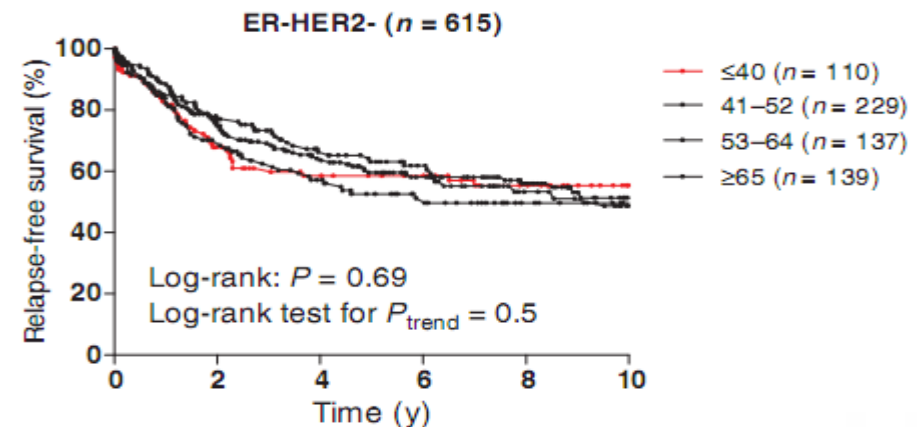
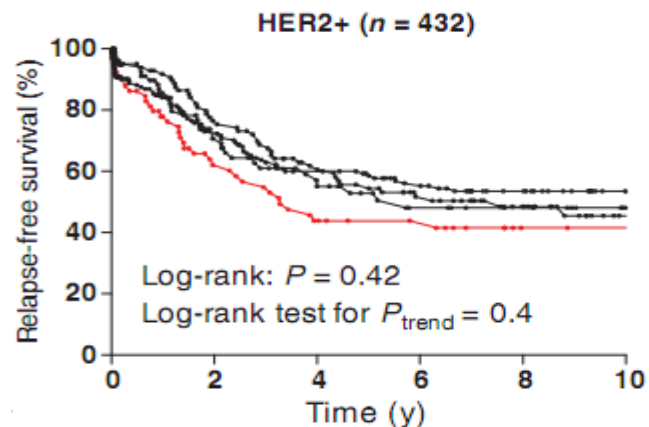
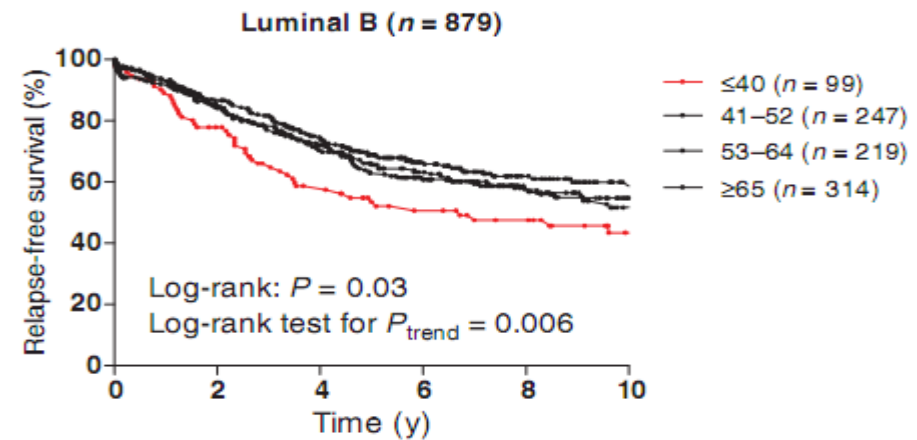
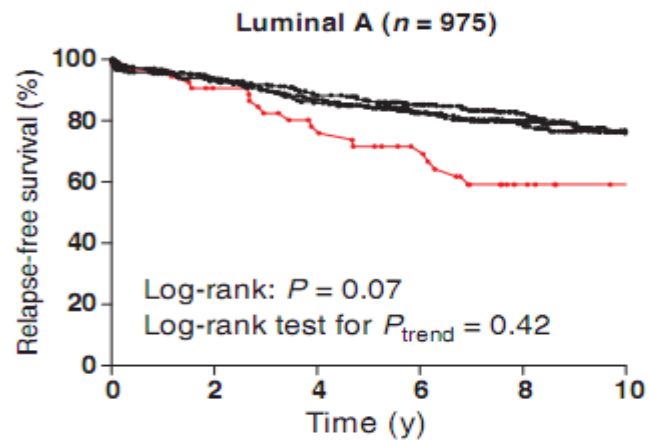
C- Aromasine plus analogue LH-RH

D- Anastrozol plus analogue LH-RH

E- Analogue LH-RH

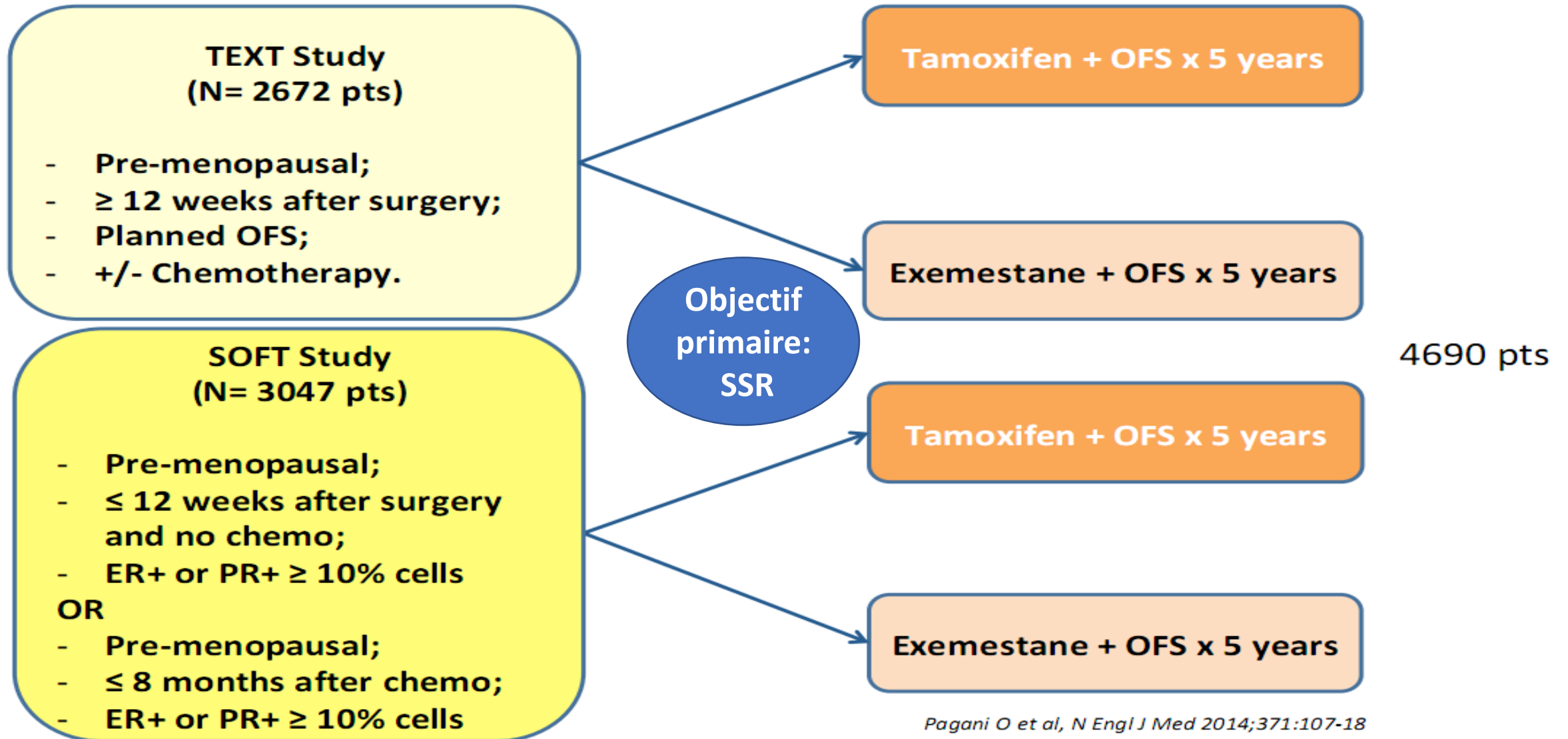
Sous-type moléculaire et pronostic

L'effet de l'âge sur la survie varie **selon le sous-type de cancer du sein**:
L'âge jeune à un pronostic particulier pour **les femmes avec maladie luminal**

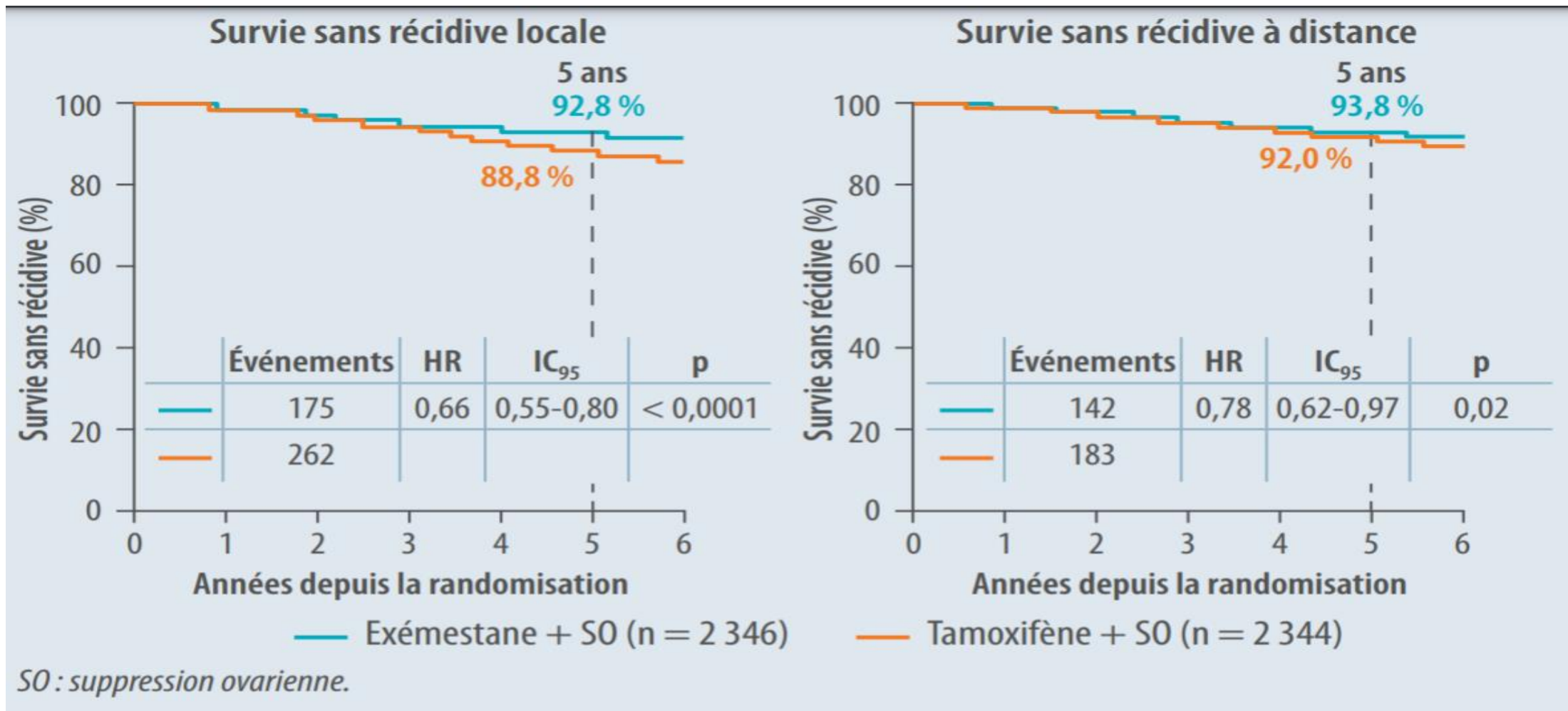


Suppression ovarienne plus anti-Aromatases

Analyse conjointe TEXT et SOFT



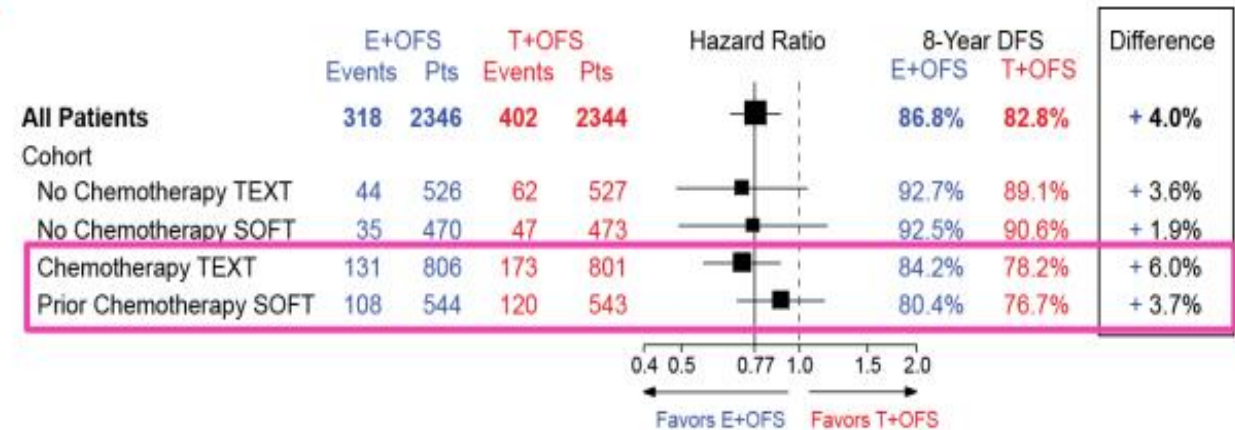
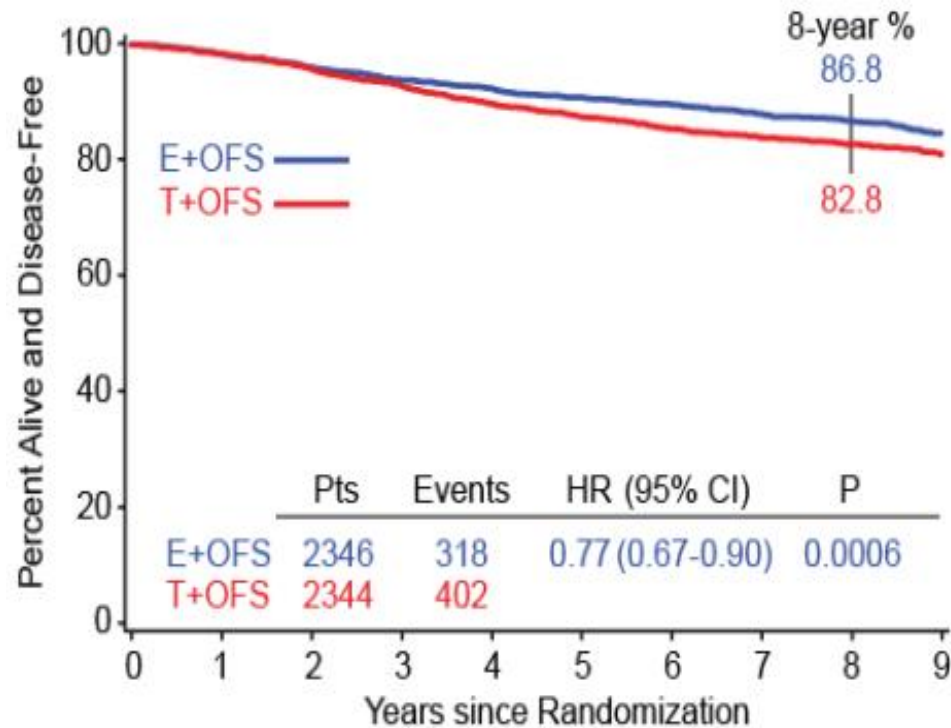
Résultats à 5 ans



Suppression ovarienne plus anti-Aromatases

Analyse conjointe TEXT et SOFT

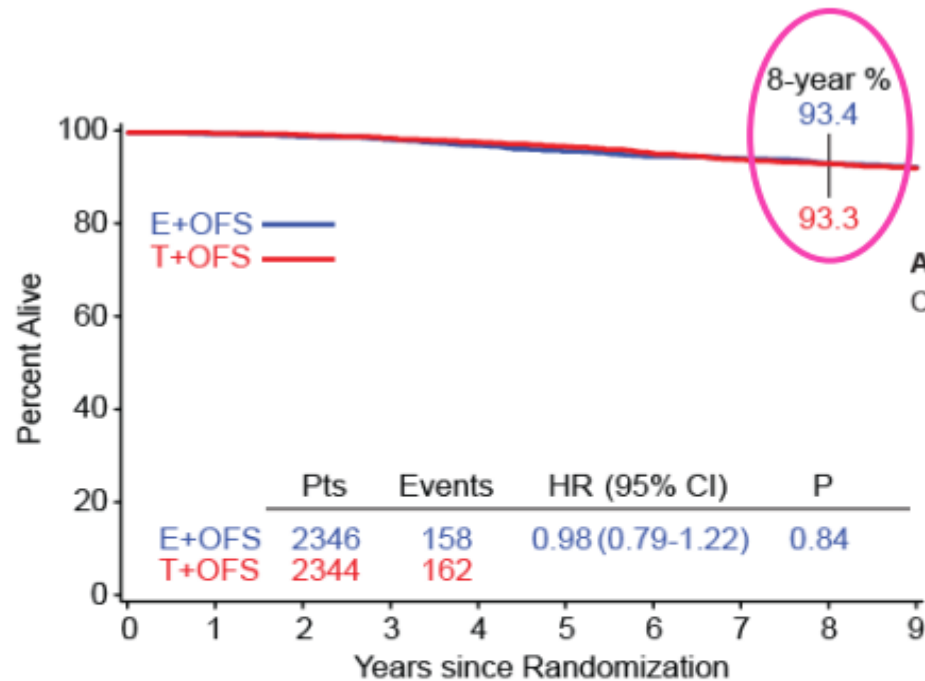
Survie sans maladie
(suivi médian: 9 ans)



Suppression ovarienne plus anti-Aromatases

Analyse conjointe TEXT et SOFT

Survie Globale



All Patients Cohort

	E+OFS		T+OFS		Hazard Ratio	8-Year OS	
	Events	Pts	Events	Pts		E+OFS	T+OFS
All Patients Cohort	158	2346	162	2344		93.4%	93.3%
No Chemotherapy TEXT	12	526	14	527		98.4%	98.1%
No Chemotherapy SOFT	9	470	10	473		97.7%	97.9%
Chemotherapy TEXT	70	806	87	801		91.7%	90.1%
Prior Chemotherapy SOFT	67	544	51	543		87.2%	89.4%

↓

Pas de gain en SG à ce jour!

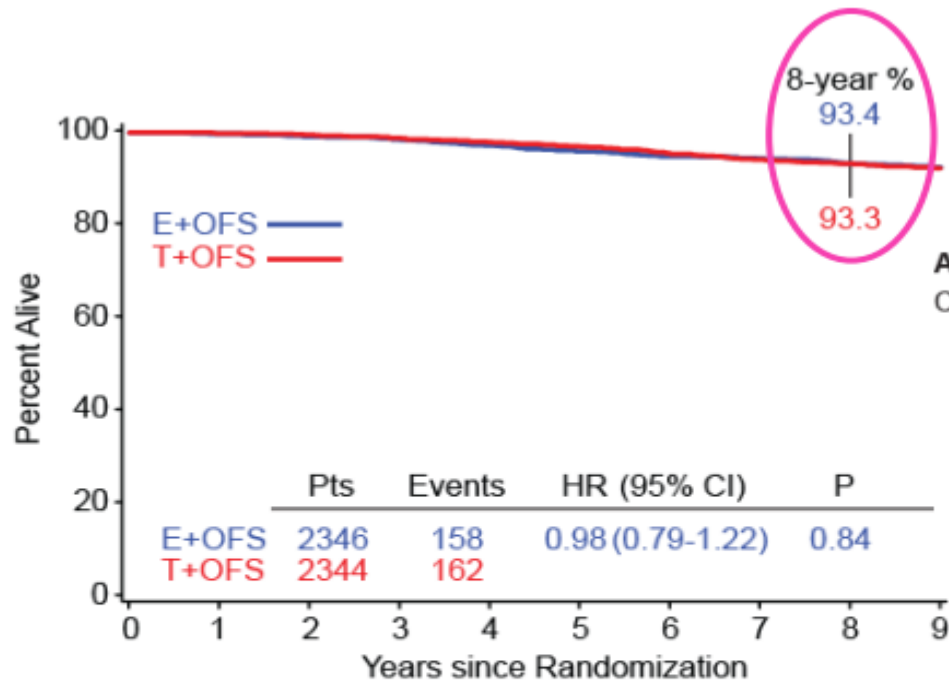
In the E+OFS vs. T+OFS arm:

- 1) 25% vs. 19% stopped ET at 4 years
- 2) 12.6% vs. 24.3% used ET ≥ 6 years

Suppression ovarienne plus anti-Aromatases

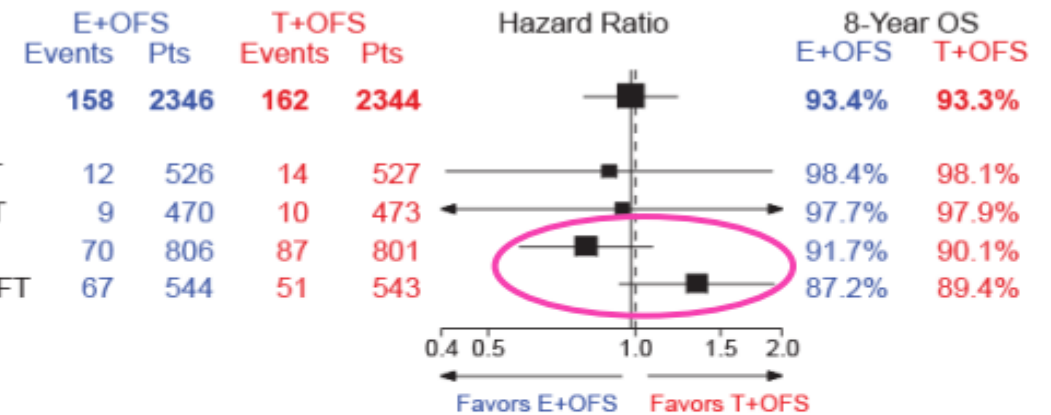
Analyse conjointe TEXT et SOFT

Survie Globale



Pas de gain en
SG à ce jour!

Les jeunes patientes atteintes d'une
maladie luminal ont **de bons résultats**



In the E+OFS vs. T+OFS arm:

- 1) 25% vs. 19% stopped ET at 4 years
- 2) 12.6% vs. 24.3% used ET \geq 6 years

Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression

Harold J. Burstein, Christina Lacchetti, Holly Anderson, Thomas A. Buchholz, Nancy E. Davidson, Karen E. Gelmon, Sharon H. Giordano, Clifford A. Hudis, Alexander J. Solky, Vered Stearns, Eric P. Winer, and Jennifer J. Griggs

- 1.2 Women with stage II or stage III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
 - 1.3 Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
 - 1.4 Women with stage I breast cancers not warranting chemotherapy should receive endocrine therapy but not receive ovarian suppression.
 - 1.5 Women with node-negative cancers 1 cm or less (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not receive ovarian suppression.
2. If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?
 - Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI.

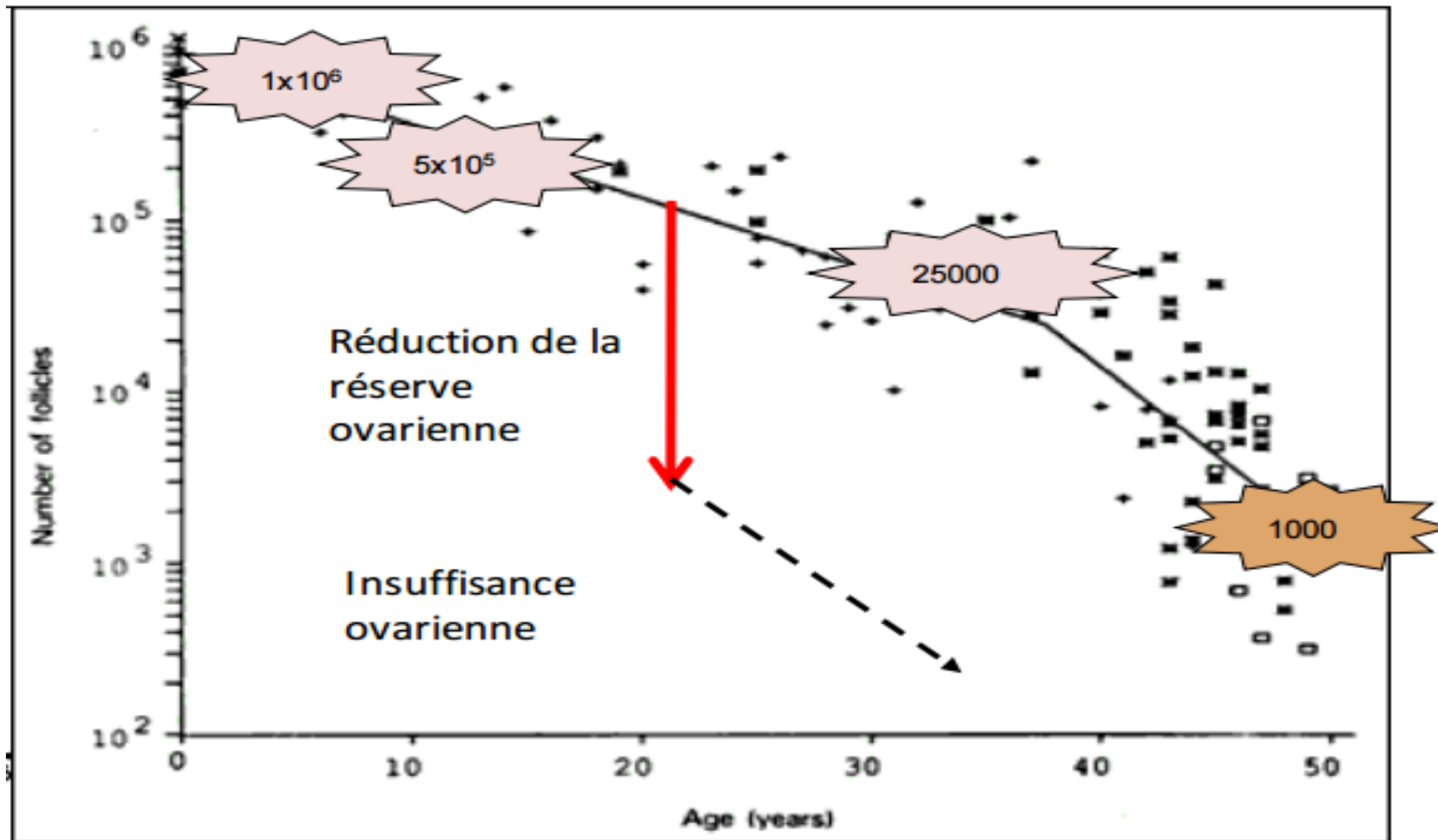
Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression

Harold J. Burstein, Christina Lacchetti, Holly Anderson, Thomas A. Buchholz, Nancy E. Davidson, Karen E. Gelmon, Sharon H. Giordano, Clifford A. Hudis, Alexander J. Solky, Vered Stearns, Eric P. Winer, and Jennifer J. Griggs

- 1.2 Women with stage II or stage III breast cancers who would ordinarily be advised to receive adjuvant chemotherapy should receive ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
 - 1.3 Women with stage I or II breast cancers at higher risk of recurrence, who might consider chemotherapy, may also be offered ovarian suppression in addition to endocrine therapy.
 - 1.4 Women with stage I breast cancers not warranting chemotherapy should receive endocrine therapy but not receive ovarian suppression.
 - 1.5 Women with node-negative cancers 1 cm or less (T1a, T1b) should receive endocrine therapy but not receive ovarian suppression.
-
2. If ovarian suppression is recommended, should ovarian suppression be administered in combination with tamoxifen or an AI?
 - Ovarian suppression may be administered with either tamoxifen or an AI.

Fertilité

Réserve ovarienne: physiopathologie

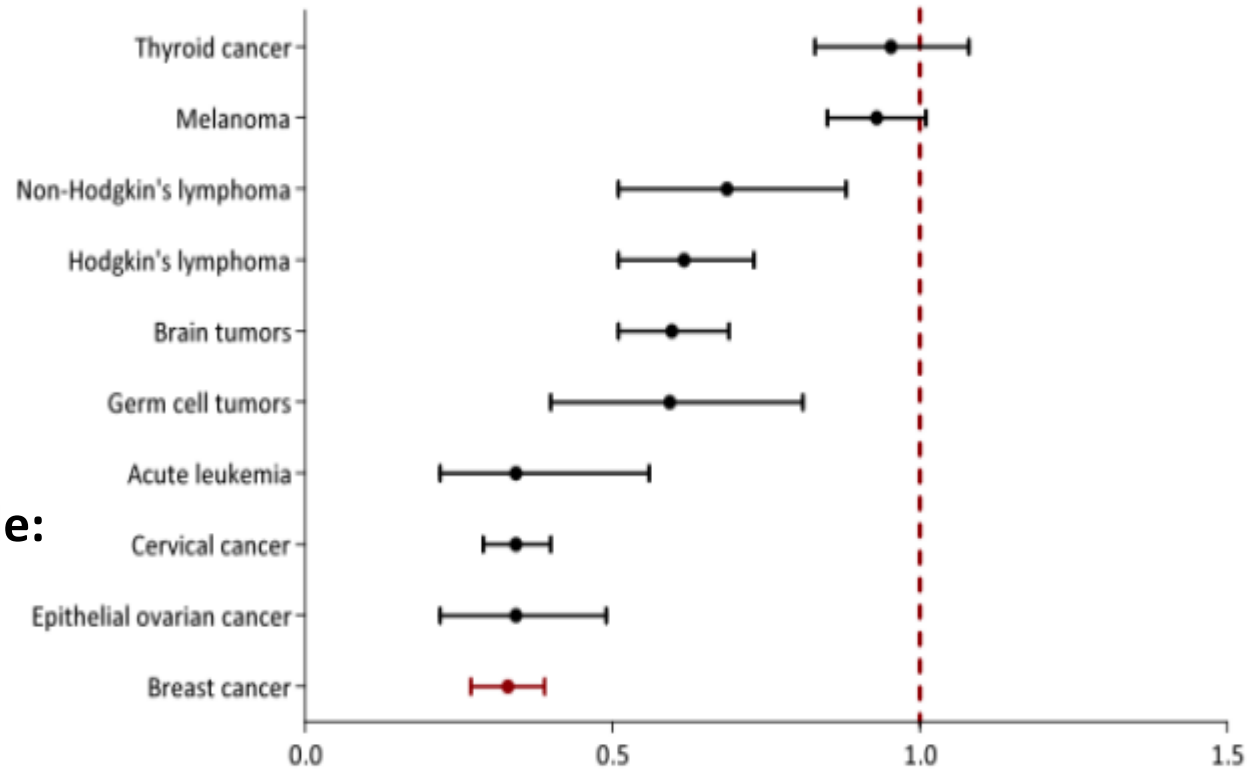


Grossesse après cancer du sein: gonadotoxicité de la chimiothérapie

✓ Diminution de la fertilité voire une défaillance ovarienne prématurée

✓ Cet effet dépend de:

- l'âge
- l'agent utilisé
- la dose cumulée



Stensheim et al; Int J Cancer 2011

Analysis adjusted for education level, previous pregnancy and age

Aménorrhée après cancer du sein

Type	Age	% aménorrhée
4 AC + Doxetaxel	<31	6 %
	31-39	12 %
	40-49	35 %
AC ou EC	30-39	<20 %
	>40	30-70 %
6 CMF ou FEC ou FAC	<30	<20 %
	30-39	30-70 %
	>40	>80 %
6 FEC	<40	38 %
	>40	73 %
Methotrexate + Fluorouracil		Très faible
Taxanes		?

AC : doxorubicin-cyclophosphamide

EC : epirubicin-cyclophosphamide

CMF : cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil

FAC : fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide

FEC : fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide

Quelles options ?

REDUIRE LA GONADOTOXICITE

PRESERVATION DE GAMETES

PROTECTION PHARMACOLOGIQUE

**CRYOPRESERVATION DE TISSU
OVARIEN**

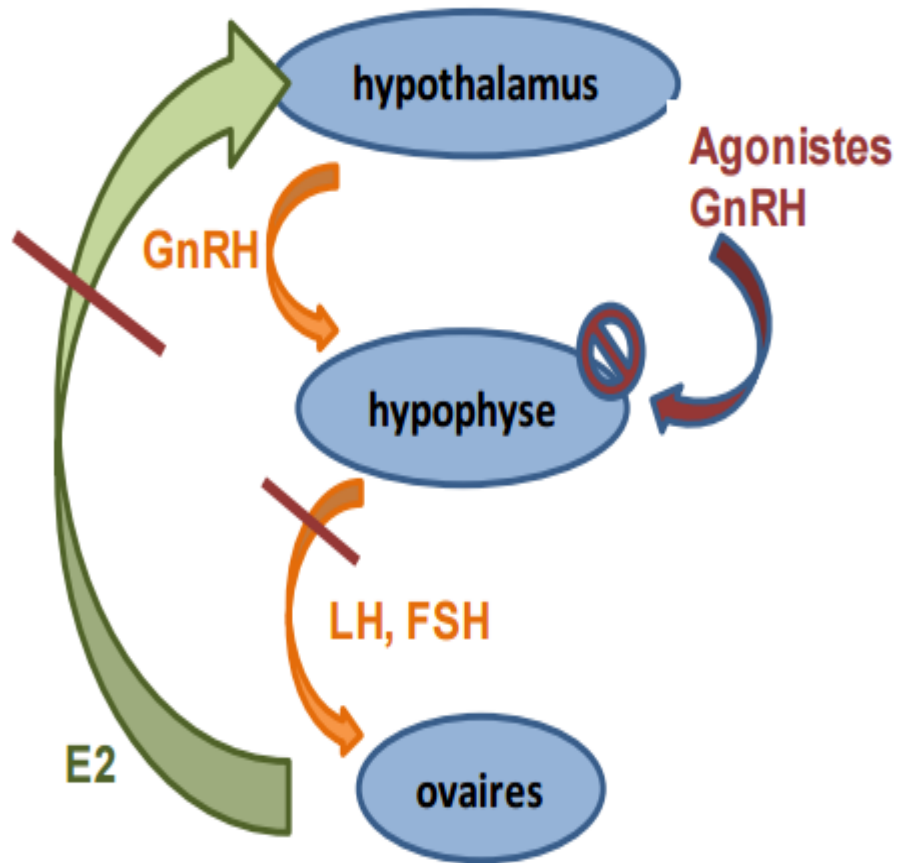
ADAPTER AGENT/DOSE

CRYOPRESERVATION D'OVOCYTES

TRANSPOSITION OVARIENNE

CRYOPRESERVATION D'EMBRYONS

Protection pharmacologique : analogue GnRH: mécanisme d'action



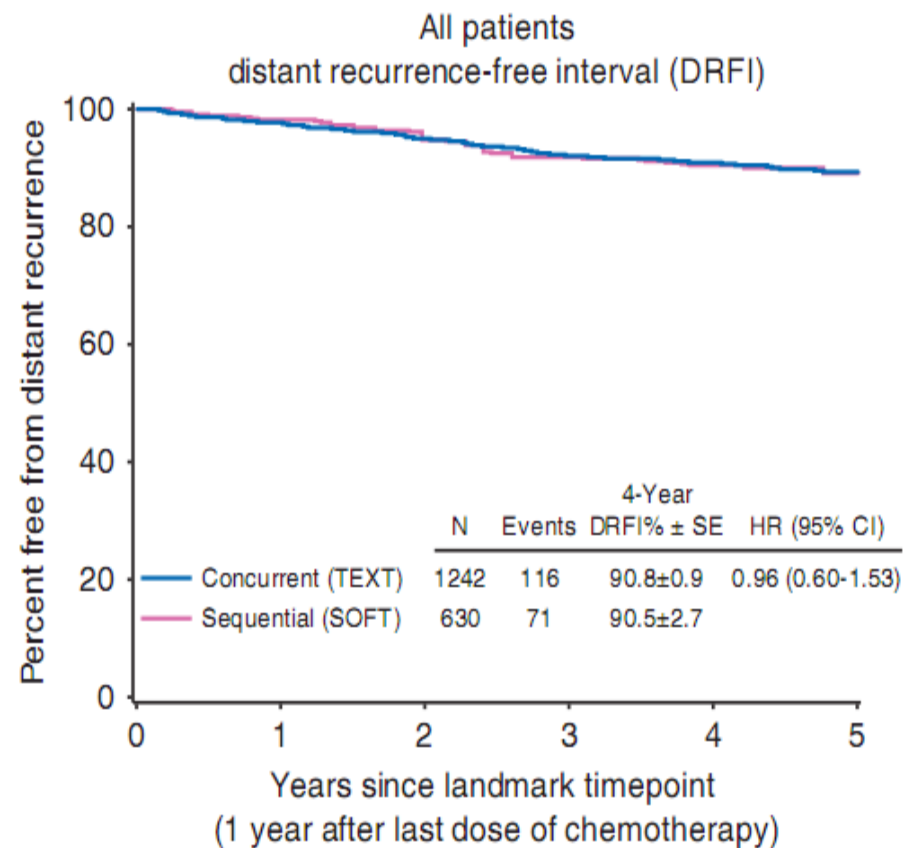
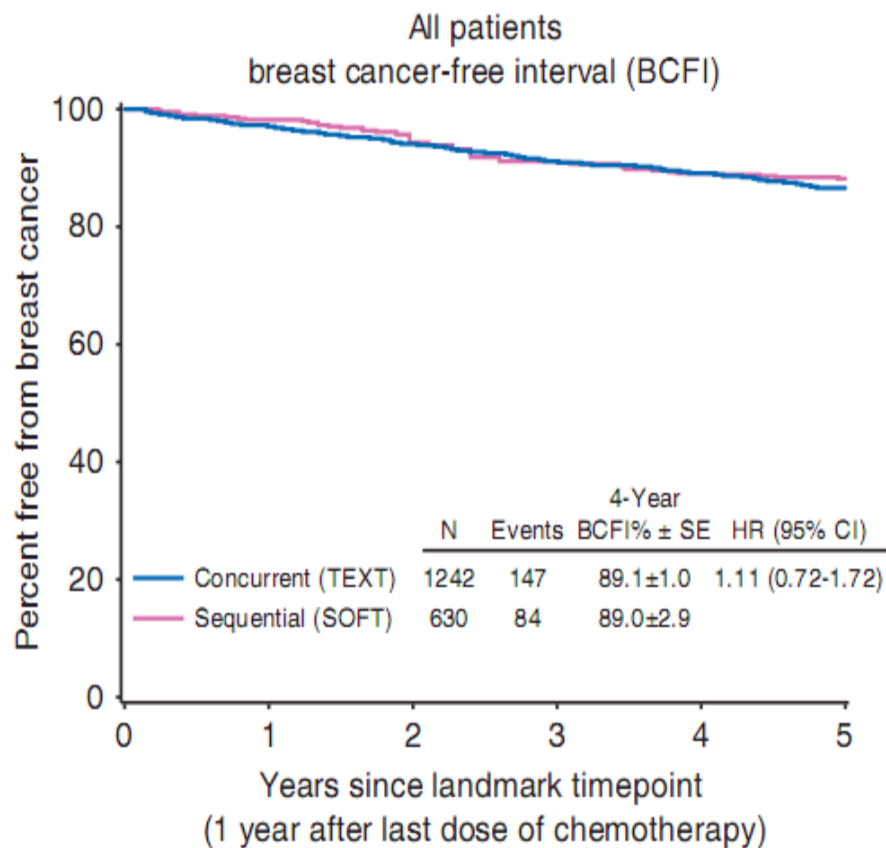
« Downregulation » de l'hypophyse

- Inhibition de la sécrétion des Gn
- Inhibition de la stimulation ovarienne
- Réduction de la vascularisation ovarienne
- Diminution de l'apoptose et protection des cellules germinales

Administration de GnRH au cours de la chimiothérapie

Analyse des essais TEXT et SOFT

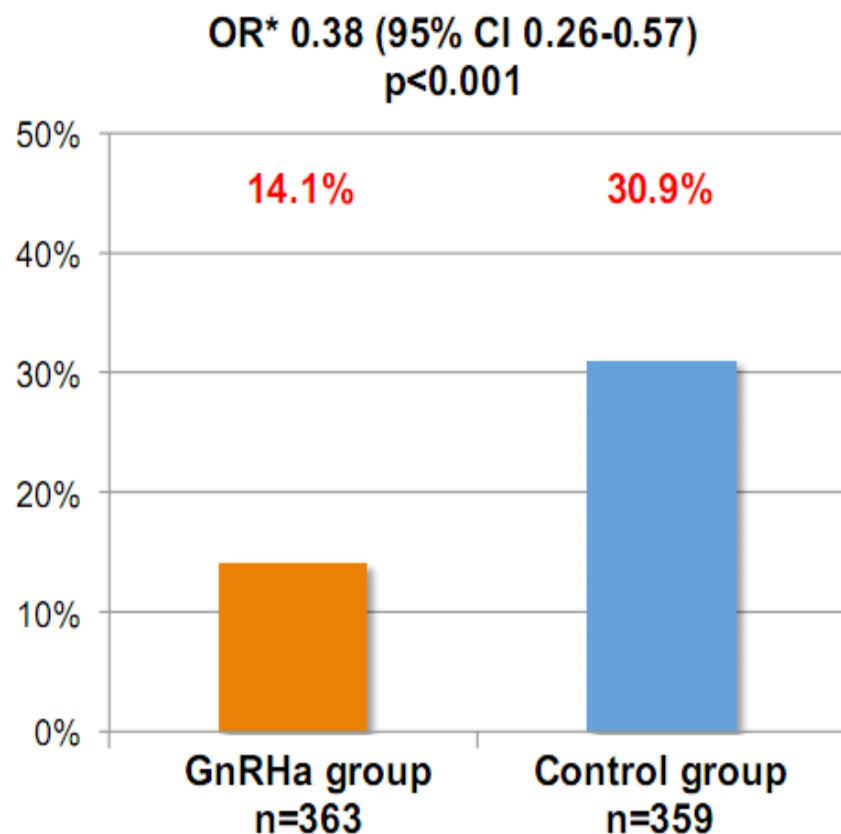
N=1872 HR+/HER2- patients who received triptorelin during or after CT



Administration de GnRH au cours de la chimiothérapie

Méta-analyse individuelle au niveau du patient

Insuffisance ovarienne prématurée



Grossesses après traitement

GnRHa Group: 37/359 (10.3%)
vs.
Control Group: 20/367 (5.5%)

IRR* 1.83 (95% CI 1.06-3.15)
p=0.030

	GnRHa group (n = 37) No. (%)	Control group (n = 20) No. (%)
Age distribution, years		
≤ 40	37 (100)	20 (100)
≥ 41	0 (0.0)	0 (0.0)
Estrogen receptor status		
Positive	6 (16.2)	2 (10.0)
Negative	31 (83.8)	18 (90.0)

Quelle est votre séquence thérapeutique?

A- Radiothérapie suivie de chimiothérapie puis une hormonothérapie

B- Radiothérapie puis hormonothérapie

C- Chimiothérapie suivie de radiothérapie puis hormonothérapie

D- Chimiothérapie puis hormonothérapie sans radiothérapie

E- Analogue LH-RH puis chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie

Quelle est votre séquence thérapeutique?

A- Radiothérapie suivie de chimiothérapie puis une hormonothérapie

B- Radiothérapie puis hormonothérapie

C- Chimiothérapie suivie de radiothérapie puis hormonothérapie

D- Chimiothérapie puis hormonothérapie sans radiothérapie

E- Analogue LH-RH puis chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie

Quelle hormonothérapie?

A- Tamoxifène

B- Tamoxifène plus analogue LH-RH

C- Aromasine plus analogue LH-RH

D- Anastrozol plus analogue LH-RH

E- Analogue LH-RH

Quelle hormonothérapie?

A- Tamoxifène

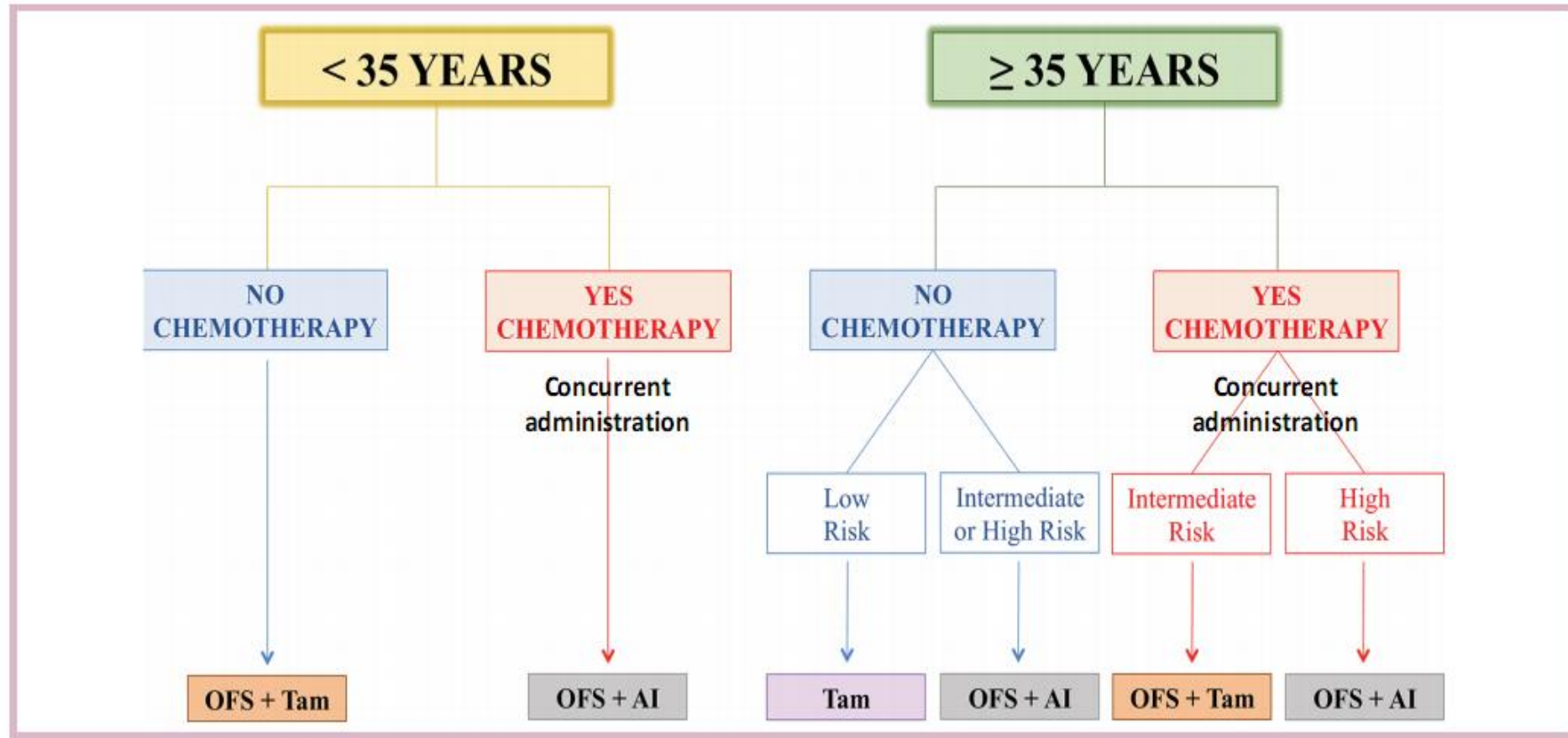
B- Tamoxifène plus analogue LH-RH

C- Aromasine plus analogue LH-RH

D- Anastrozol plus analogue LH-RH

E- Analogue LH-RH

Adaptation de l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes en péri-ménopause



Hormonothérapie adjuvante étendue à discuter de préférence

Après 8 ans la patiente présente des douleurs osseuses diffuses avec exacerbation au niveau du rachis lombaire sans signes neurologiques (39 ans) AG+.

Une scintigraphie osseuse faite qui revient en faveur de localisations secondaires au niveau de : L4 L5, 5^{ème} côte droite, crête iliaque droite, Tête humérale droite et tibia gauche

TAP: pas de localisation secondaires viscérales

Examen seinologique : RAS

CA 15 3: 180 UI

Que faites vous?

A- Tamoxifène

B- Evérolimus + Aromasine + biphosphonate

C- Chimiothérapie de 1^{ère} ligne + biphosphonate + flash antalgique

D- Fulvestrant + biphosphonate + Analogue LH-RH + traitement médicale de la douleur

E- Ribociclib + IANS + Analogue LH – RH + biphosphonate
+ traitement médicale de la douleur

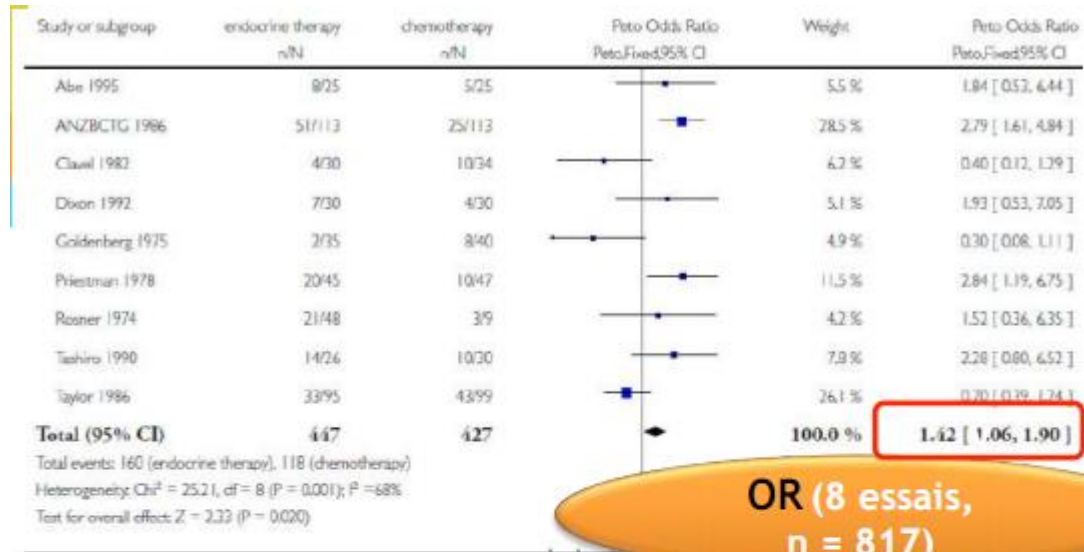
Facteurs d'hormonosensibilité en phase métastatique

Expression des RH: RE+/RP+: **70%** de réponse

- **Localisation des métastases:** – Os: **20-50%**
 - Tissus mous: **30-60%**
 - Pleuro pulm : 20-40%
 - Foie: 5-30%
- **Intervalle libre depuis le diagnostic:**– Moins de 5 ans: 30-42%
 - Sup à 5 ans : **56%**
- **Age des patientes:** – 60-69 ans: 37%
 - Plus de 70 ans: **46 %**
- **Réponse antérieure à une première ligne métastatique:**
 - 35-60%

CHIMIO vs HORMONO
en 1^{ère} ligne métastatique RH+/HER2-

Pas de bénéfice de la chimiothérapie comparée à HT dans les cancers RH+/HER2- en 1^{ère} ligne



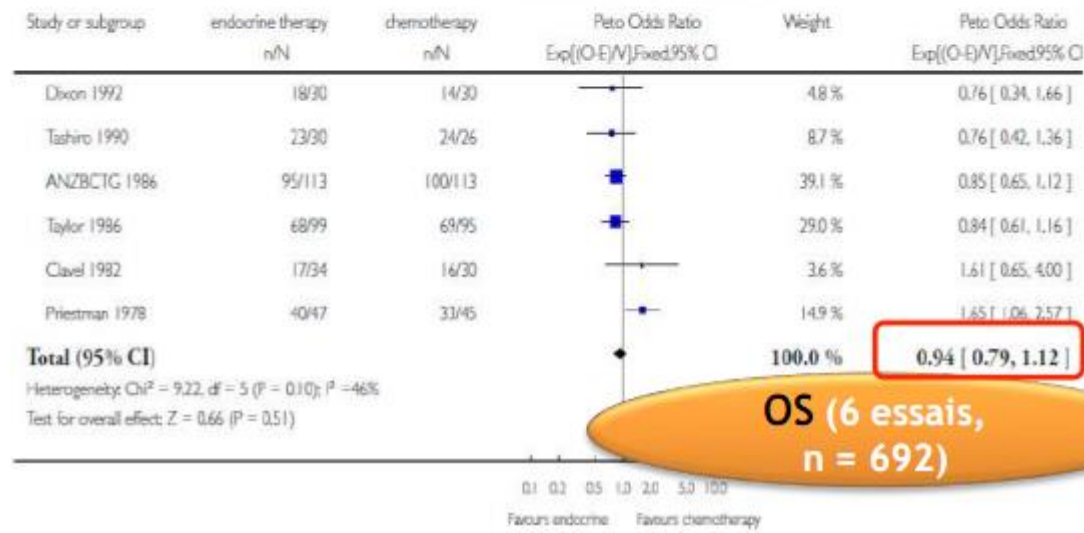
OR (8 essais, n = 817)



PFS:
Chimio: 4-8 mois

VS

IA : 9-10 mois
(13-14 mois sur les essais récents)

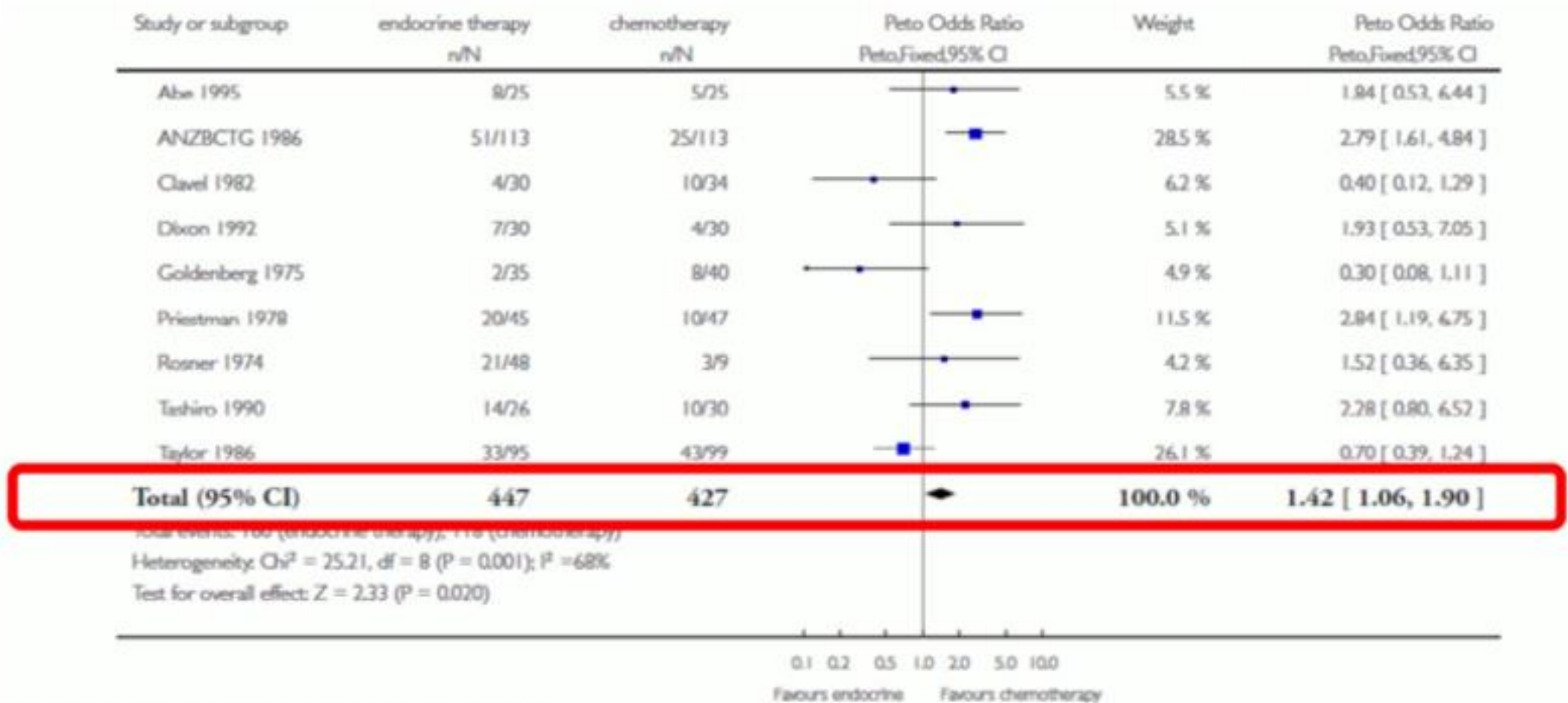


OS (6 essais, n = 692)

NS

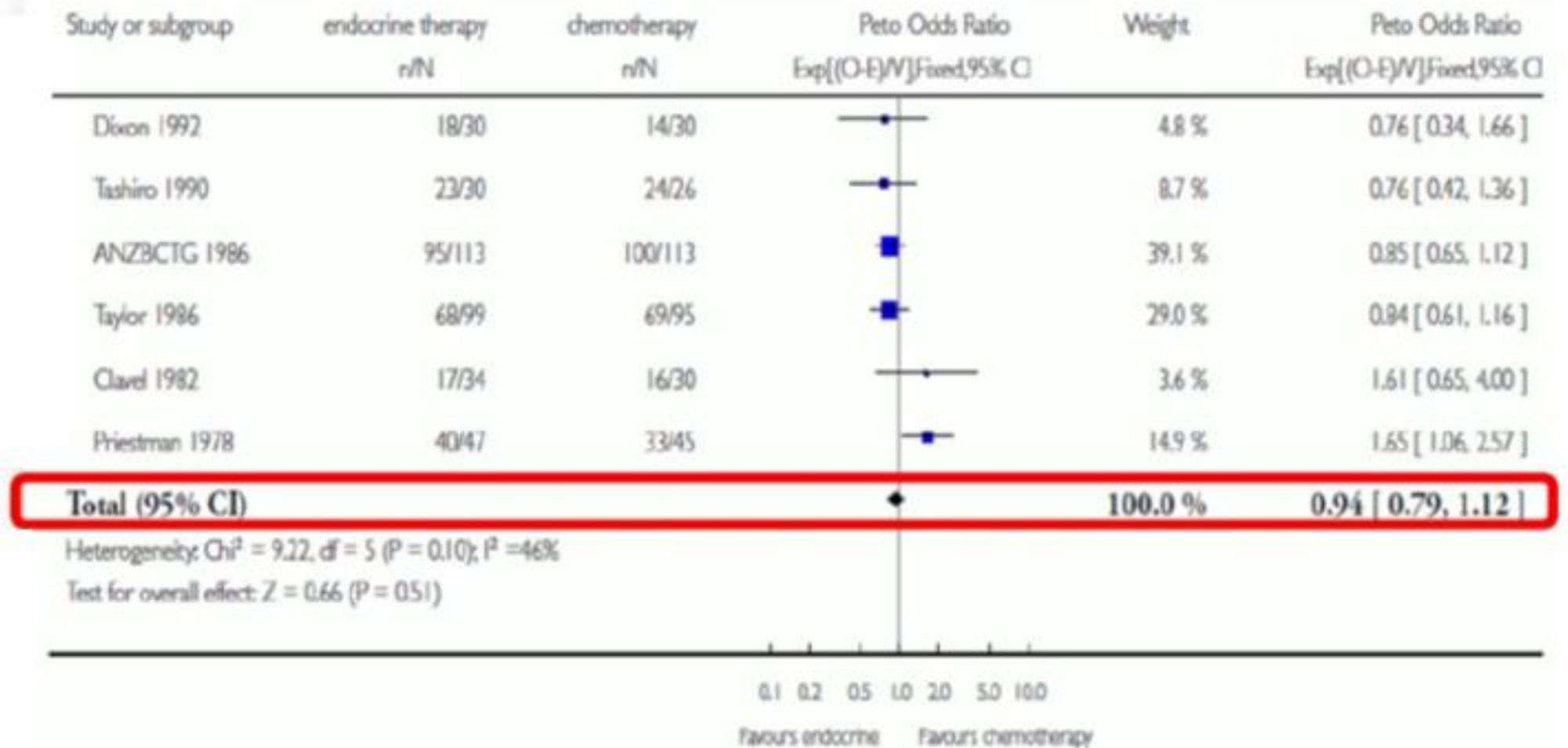
Hormonothérapie versus Chimiothérapie pour le traitement des cancers du sein métastatiques RH + Her 2-

La chimiothérapie offre un plus haut taux de réponse



Hormonothérapie versus Chimiothérapie pour le traitement des cancers du sein métastatiques RH + Her 2-

Pas de différence significative en terme de survie



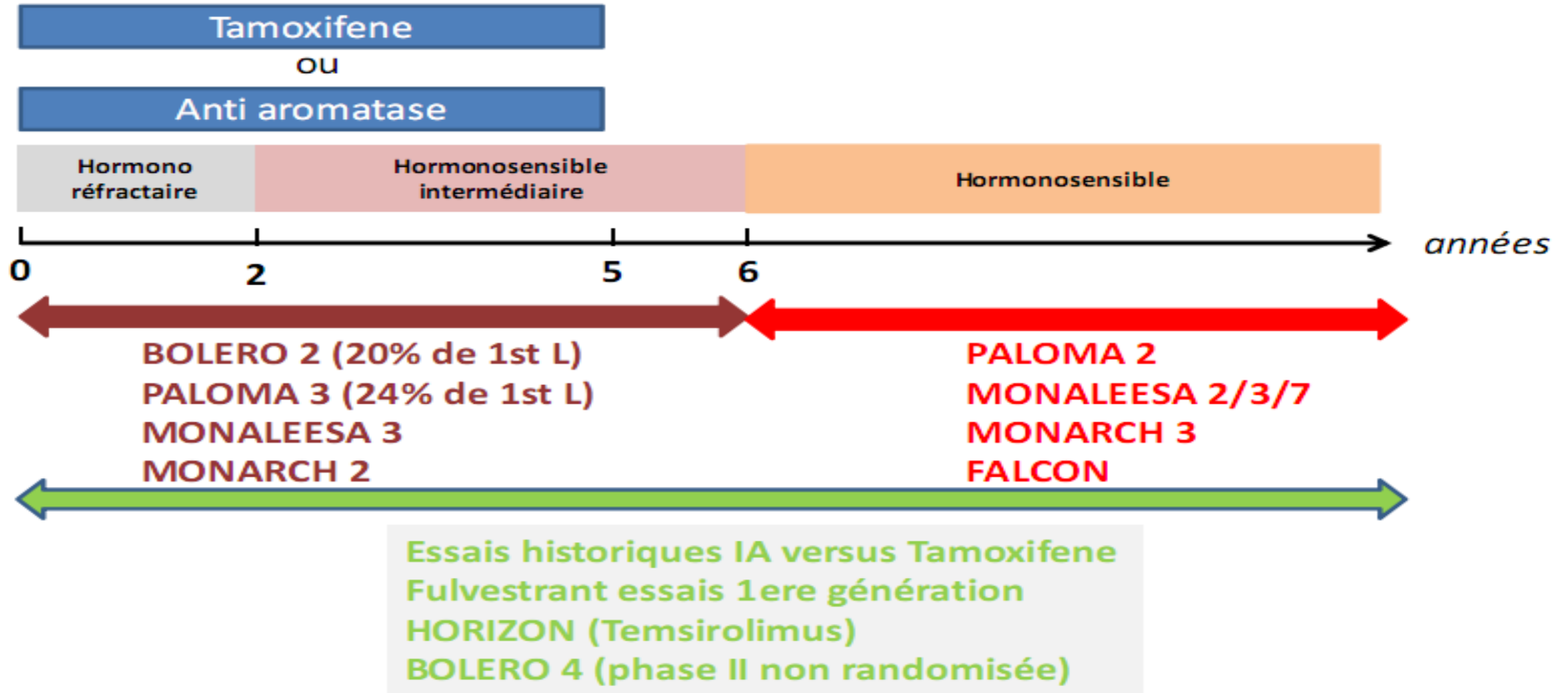
RESISTANCE A L'HORMONOTHERAPIE

La RESISTANCE PRIMAIRE est définie comme: Rechute au cours des 2 premières années d'HT, ou PM dans les 6 premiers mois de 1^{ère} ligne d'HT pour CSM

LA RÉSISTANCE SECONDAIRE (ACQUISE) est définie comme: Rechute sous hormonothérapie adjuvante mais après les 2 premières années, ou rechute dans les 12 mois suivant la fin du traitement adjuvant, ou PM \geq 6 mois après le début de l'HT pour CSM

(LoE: Expert opinion/NA) (67%)

Hormonosensibilité après hormonothérapie adjuvante

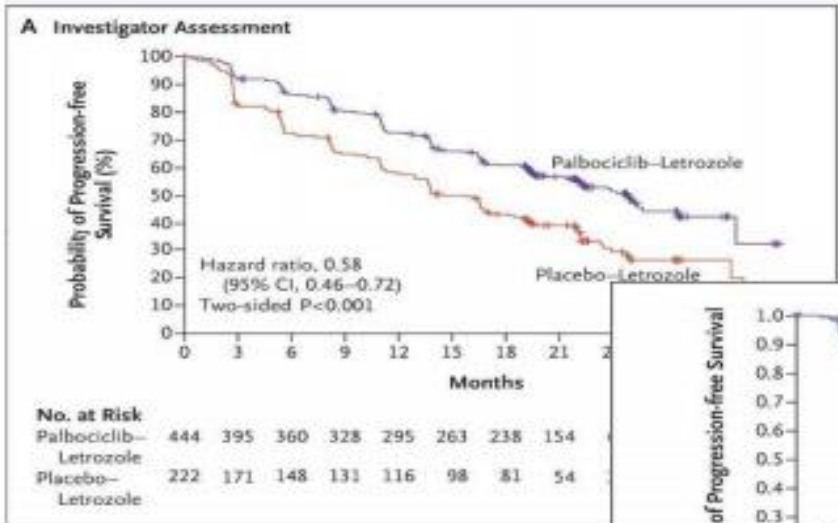


Efficacité des AI en 1^{ère} ligne

	Essai	Traitement	Nbre de patients	PFS (mois)	ORR %	CBR %
AI versus TAMOXIFENE	<i>Bonneterre et al</i>	Anastrozole vs	340	8.2	32.9	56.2
		Tamoxifen	328	8.3	32.6	55.5
	<i>Nabholtz et al</i>	Anastrozole vs	171	11.1	21.1	59.1
		Tamoxifen	182	5.6	17.0	45.6
	<i>Mouridsen et al</i>	Letrozole vs	453	9.4	32	50
	Tamoxifen	454	6.0	21	38	
<i>Paridaens et al</i>	Exemestane vs	Tamoxifen	182	9.9	<u>46</u>	NR
			189	5.8	31	NR
<i>Chernozemsky et al</i>	Exemestane vs	Tamoxifen	83	12	37.4	79.5
			84	8.3	29.8	78.6
AI vs AI+FULVESTRANT	<i>Mehta et al</i>	Anastrozole vs	345	13.5	NR	70
		Anastrozole + Fulvestrant	349	<u>15.0</u> P=0.007	NR	73 P=0.26
<i>Bergh et al</i>	Anastrozole vs	Anastrozole + Fulvestrant	256	10.2	33.6	55.1
			258	10.8 P=0.91	31.8 P=0.76	55.0 P=0.99

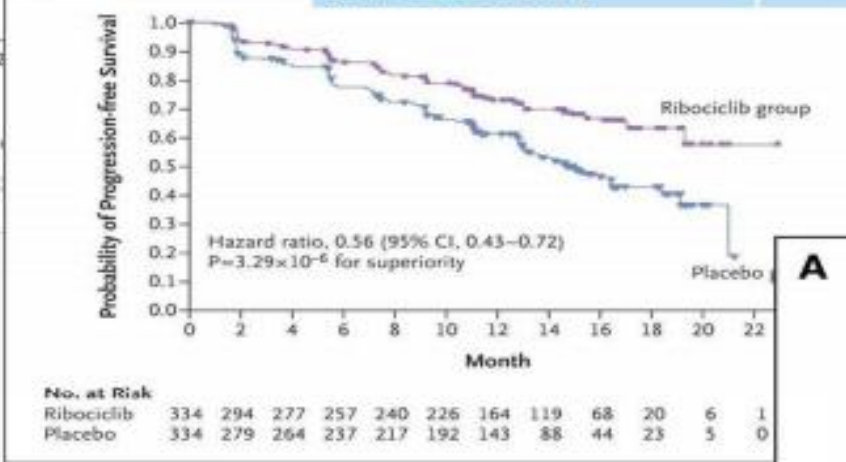
First-line Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer PALOMA-2, MONALEESA 2, and MONARCH 3

	HR	AI-Placebo	AI- CDK4/6i
PALOMA 2 (Palbociclib)	0.58	14.5 m	<u>24.8 m</u>
MONALEESA 2 (Ribociclib)	0.56	14.7 m	Non atteint
MONARCH 3 (Abemaciclib)	0.54	14.7 m	Non atteint



ORR: 55.3%

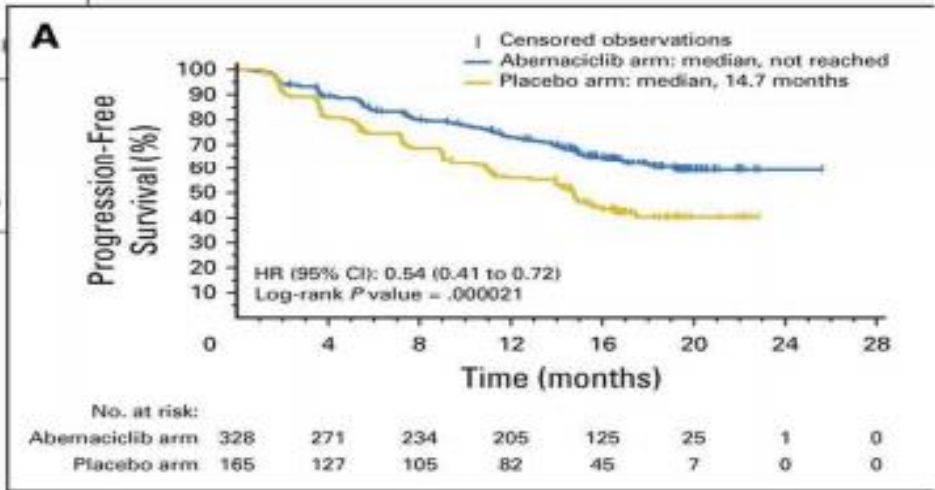
PALOMA 2



ORR: 52.7%

MONALEESA 2

PFS



ORR: 59.2%

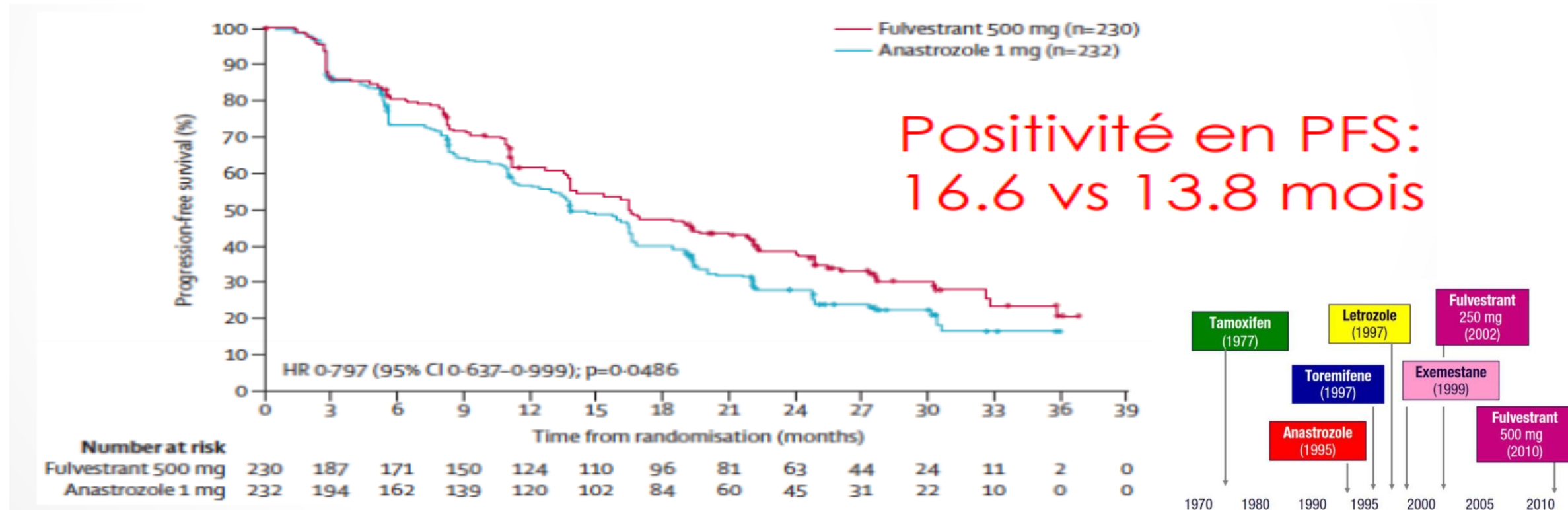
MONARCH 3

- 1) Finn et al. NEJM 2016
- 2) Hortobagyi et al. NEJM 2016
- 3) Goetz et al. JCO 2017

FALCON

Phase 3 randomisée: **Fulvestrant VS Anastrozole**

462 patientes « sensibles », jamais exposées à hormono. Objectif principal: PFS

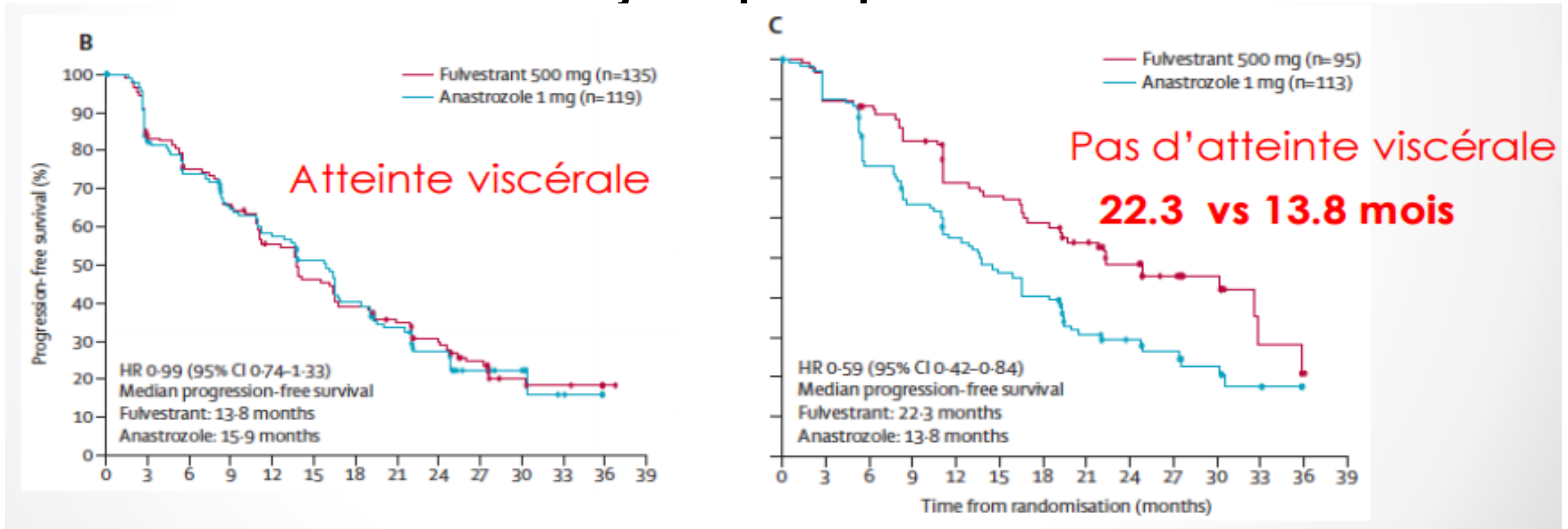


FALCON

Phase 3 randomisée: Fulvestrant VS Anastrozole

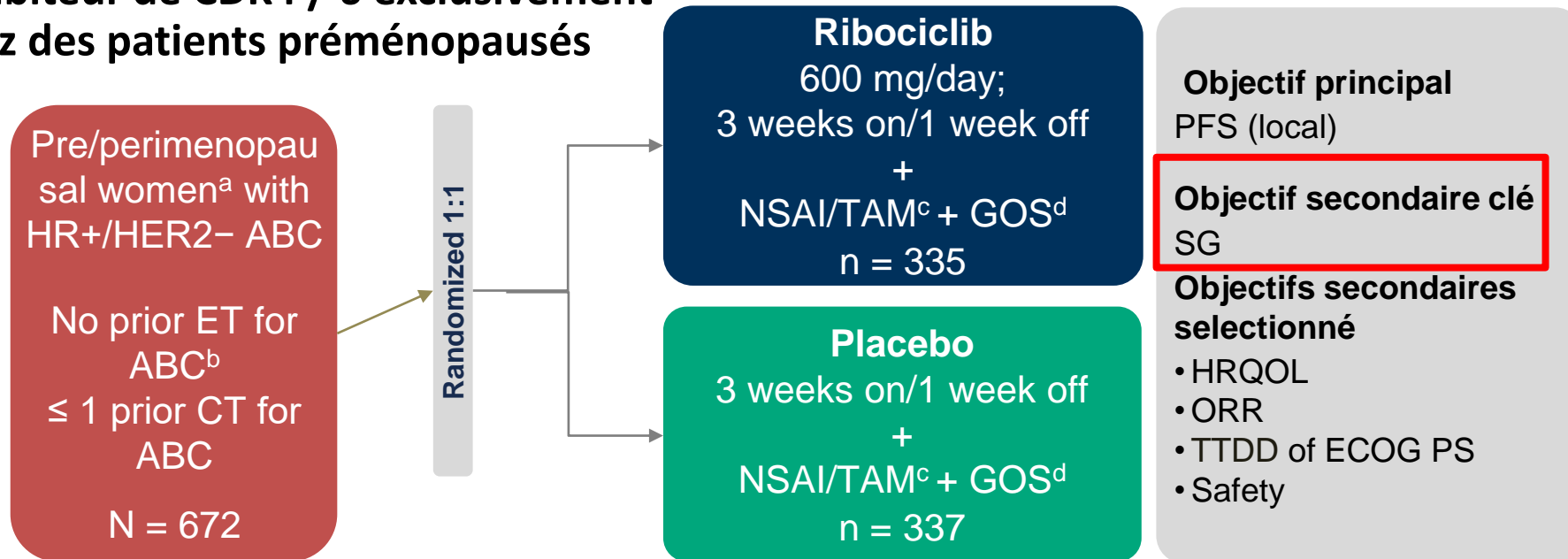
462 patientes « sensibles », jamais exposées à hormono.

Objectif principal: PFS



MONALEESA-7

Premier essai de phase III avec un inhibiteur de CDK4 / 6 exclusivement chez des patients préménopausés



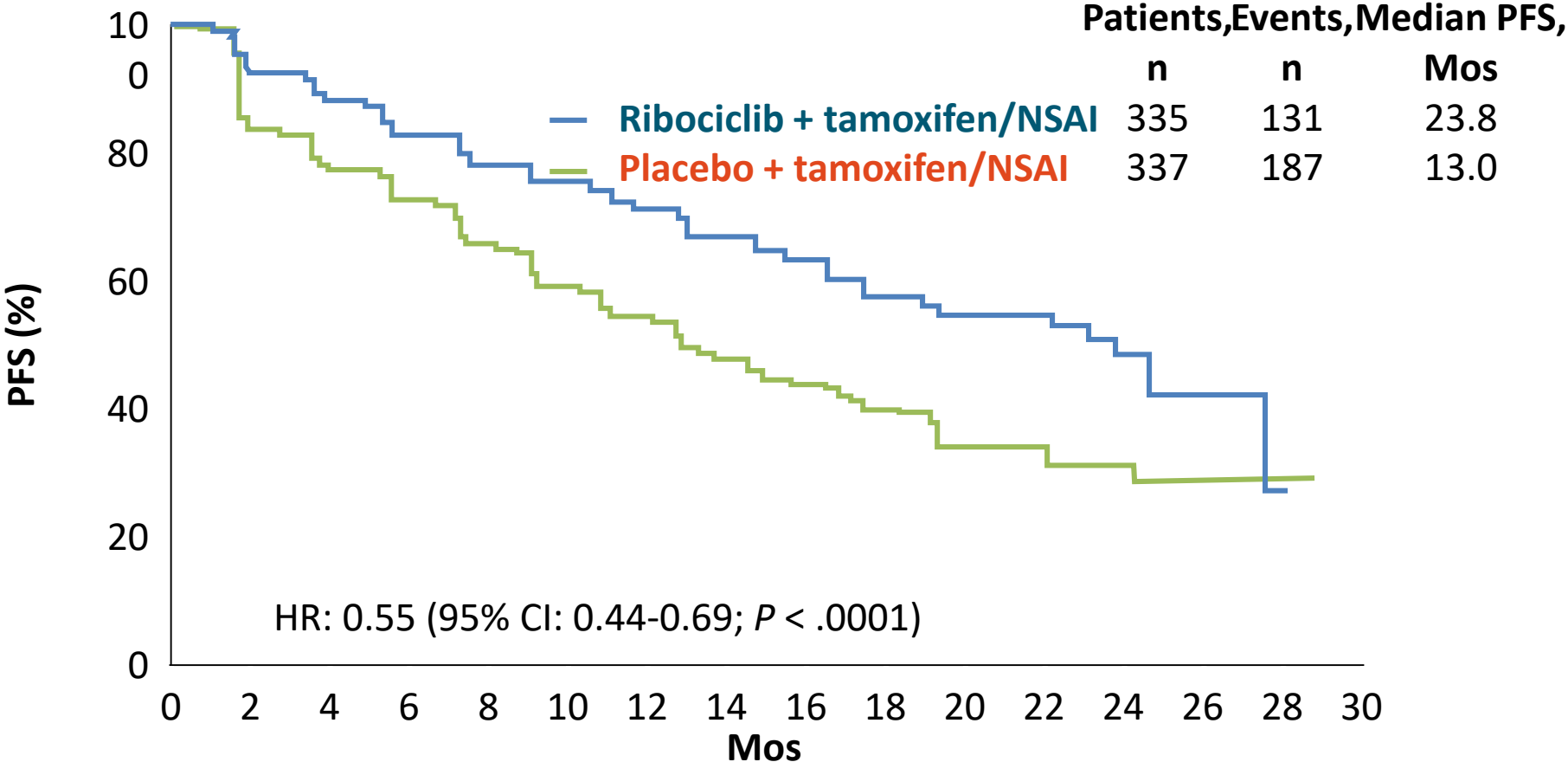
Facteurs de stratification

- Métastases hépatiques / pulmonaires (oui / non)
- Chimiothérapie antérieure (oui / non)
- Partenaire de combinaison (NSAI / TAM)

ANA, anastrozole; CT, chemotherapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FSH, follicle-stimulating hormone; GOS, goserelin; HRQOL, health-related quality of life; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; ORR, objective response rate; TAM, tamoxifen; TTDD, time to definitive deterioration.

^a Premenopausal status was defined as either patient had last menstrual period ≤ 12 months **or** if receiving TAM or toremifene for ≤ 14 days, plasma estradiol and FSH must be in normal premenopausal range **or** in the case of induced amenorrhea, plasma estradiol and FSH must be in normal premenopausal range. Perimenopausal status was defined as neither premenopausal nor postmenopausal (prior bilateral oophorectomy, age ≥ 60 years, or FSH and plasma estradiol levels in normal postmenopausal range). Patients could not be ≥ 60 years of age. ^b Patients who received ≤ 14 days of NSAI/TAM ± GOS were allowed. ^c TAM and NSAI were administered daily orally. TAM dose was 20 mg, LET dose was 2.5 mg, and ANA dose was 1 mg. ^d GOS 3.6 mg was administered by subcutaneous injection.

MONALEESA-7: SSP évaluée par l'investigateur



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribociclib group	335	301	264	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
	(0)	(9)	(12)	(15)	(20)	(23)	(25)	(55)	(88)	(124)	(156)	(170)	(187)	(202)	(203)	(204)
Placebo group	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	2	1	0
	(0)	(12)	(15)	(19)	(21)	(25)	(27)	(50)	(72)	(97)	(121)	(128)	(138)	(147)	(149)	(150)

• **Bénéfice de la SSP avec Ribociclib + HT observé pour la plupart des sous-groupes prédéfinis**

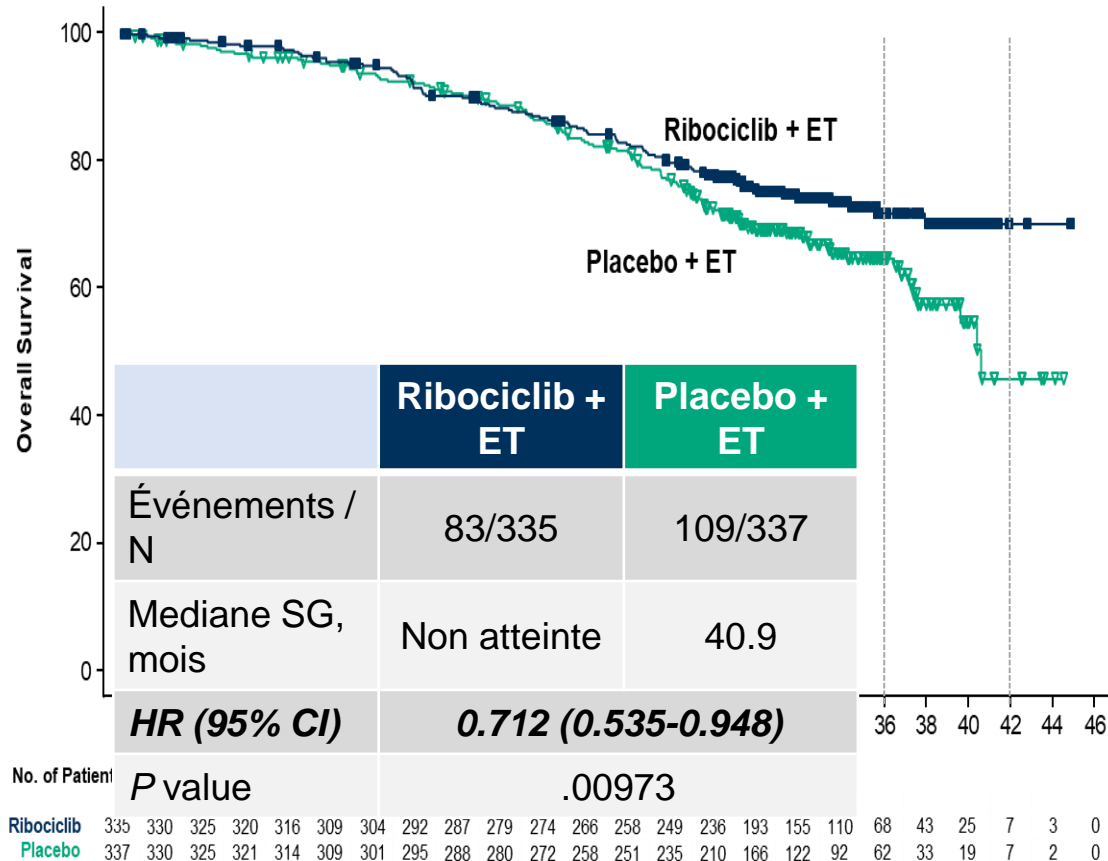
Tripathy D, et al. Lancet Oncol. 2018;19:904-915.

MONALEESA-7: PFS selon la molécule d'hormonothérapie

Outcome	Tamoxifen		NSAI	
	+ Ribociclib (n = 87)	+ Placebo (n = 90)	+ Ribociclib (n = 248)	+ Placebo (n = 247)
PFS events, n	39	55	92	132
Median PFS, mos	22.1	11.0	27.5	13.8
HR (95% CI)	0.59 (0.39-0.88)		0.57 (0.44-0.74)	

En raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, l'association tamoxifène + ribociclib n'est pas recommandée

Survie globale



- ≈ 29% de réduction relative du risque de décès
- La valeur P de 0,00973 a franchi la limite pré-spécifiée pour revendiquer une efficacité supérieure

Landmark Analysis

Kaplan-Meier Estimate	Ribociclib + ET	Placebo + ET
36 months	71.9%	64.9%
42 months	70.2%	46.0%

Hormonorésistance : Résultats des essais cliniques

		PALOMA-3 Fulvestrant +/- Palbociclib	MONARCH-2 Fulvestrant +/- Abemaciclib	MONALEESA 3 Fulvestrant +/- Ribociclib	BOLERO-2 Exemestane +/- Everolimus
Suivi médian		15	19,5	20,4	NP
PFS (mois)	Placebo	4,6	9,3	9,1	4,1
	TTT expé.	11,2	16,4	14,6	10,6
HR (95% IC)		0,50 (0,4-0,62)	0,55 (0,45-0,68)	0,57 (0,42-0,74)	0,36 (0,27-0,47)

D'après Finn RS et al. N Engl J Med 2016;375(20):1925-36 ;
Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2016;375(18):1738-48 ; Turner NC et al. N Engl J Med 2015;373(3):209-19 ;
Baselga J et al. N Engl J Med 2012;366(6):520-9, actualisés

Que faites vous?

A- Tamoxifène

B- Evérolimus + Aromasine + biphosphonate

C- Chimiothérapie de 1^{ère} ligne + biphosphonate + flash antalgique

D- Fulvestrant + biphosphonate + Analogue LH-RH + traitement médicale de la douleur

E- Ribociclib + IANS + Analogue LH – RH + biphosphonate
+ traitement médicale de la douleur

Que faites vous?

A- Tamoxifène

B- Evérolimus + Aromasine + biphosphonate

C- Chimiothérapie de 1^{ère} ligne + biphosphonate + flash antalgique

D- Fulvestrant + biphosphonate + Analogue LH-RH + traitement médicale de la douleur

E- Ribociclib + IANS + Analogue LH – RH + biphosphonate
+ traitement médicale de la douleur

La patiente a reçu:

- Fulvestrant 500 mg**
- Goséréline 3.6 mg**
- Biphosphonate**
- Traitement médical antalgique**

Après 06 mois de traitement, nette régression des douleurs osseuses, CA 15 3 : 32 VS 180 UI

Conclusion

- ✓ L'indication de la chimiothérapie néoadjuvante dans le Kc du sein RH + Her 2- reste une indication classique (hormonothérapie???).
- ✓ L'indication de la chimiothérapie adjuvante dépend de facteurs pronostiques avec protocole adapté pour chaque population.

Conclusion

- ✓ L'hormonothérapie est le traitement de choix pour la majorité des cancers du sein métastatiques RH + Her 2-.
- ✓ Les résultats des différentes études combinant hormonothérapie et anti CD4/6 confortent ce principe.
- ✓ Les situations cliniques contre-indiquant l'utilisation de l'hormonothérapie en première ligne sont rares dans les cancers du sein RH+ Her 2- métastatiques.

Conclusion

- ✓ **Fulvestrant + anti CD4/6** est une nouvelle indication en 1^{ère} ligne.
- ✓ Choix de schémas en fonction de la disponibilité.
- ✓ Bonne qualité de vie.
- ✓ Un nombre limité de cancers du sein métastatiques RH+ Her 2- va bénéficier d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne mais ce groupe reste à caractériser selon des critères cliniques et/ou biologiques rigoureux.

Merci