

Cancer du sein triple négatif

S. Ghazi, B. Larbaoui

E H S Emir abdelkader

Oran

5 ème Cours d'Oncologie Médicale (SAFRO)

14-11-2021

Introduction

- Définition
- Biologie
- Imagerie

Traitement au stade précoce

- Adjuvant
- Néo adjuvant
- Traitement de la maladie résiduelle

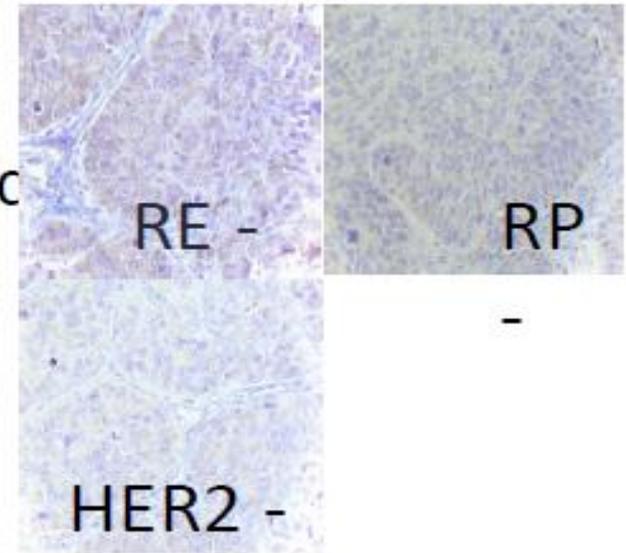
Traitement au stades métastatiques

Introduction

Cancers triples négatifs

10-20% des cancers du sein

Définition immunohistochimique



Seuil ?



1% des cellules
tumoraux marquées

≠ 2,6 % des patientes



10% des cellules
tumoraux marquées

Introduction

Biologique des TNBC

10-15% des cancers du sein

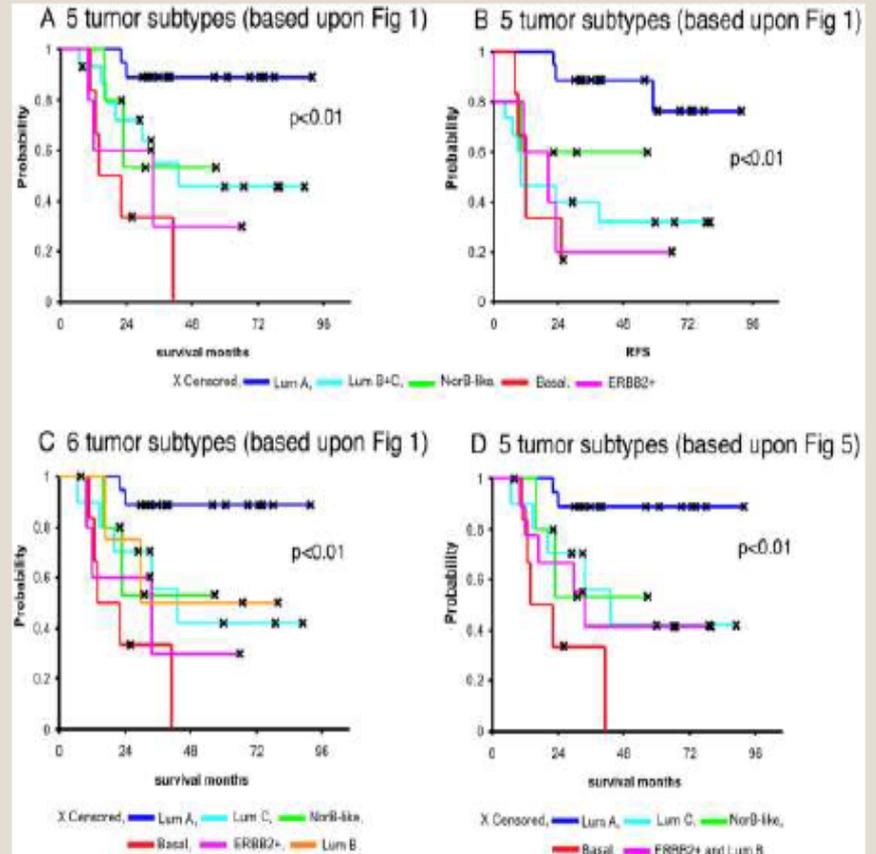
Tumeurs (très) souvent de haut grade (80% grade 3)
Atypies nucléaires marquées

Ce sont le plus souvent des carcinomes
CANALAIRES (NST), et rarement des lobulaires

→ certains correspondent à des sous-types
histologiques spéciaux qui peuvent avoir un bon
voire très bon pronostic

75% appartiennent au sous-groupe moléculaire
des tumeurs basal-like

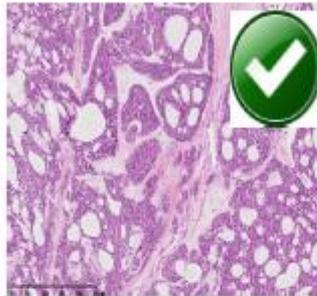
Mutations TP53 dans 80% des cas



Introduction

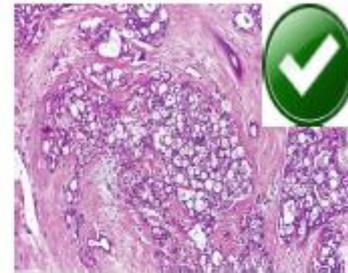
Hétérogénéité histologique : **Pronostic ?**

Bas grade
Peu proliférants



C. adénoïdes kystiques

<1%



C. sécrétants juvéniles

<1%

Haut grade
Prolif. élevée



C. canauxiaux infiltrants
Grade 2-3

90%



C. métaplasiques

4%



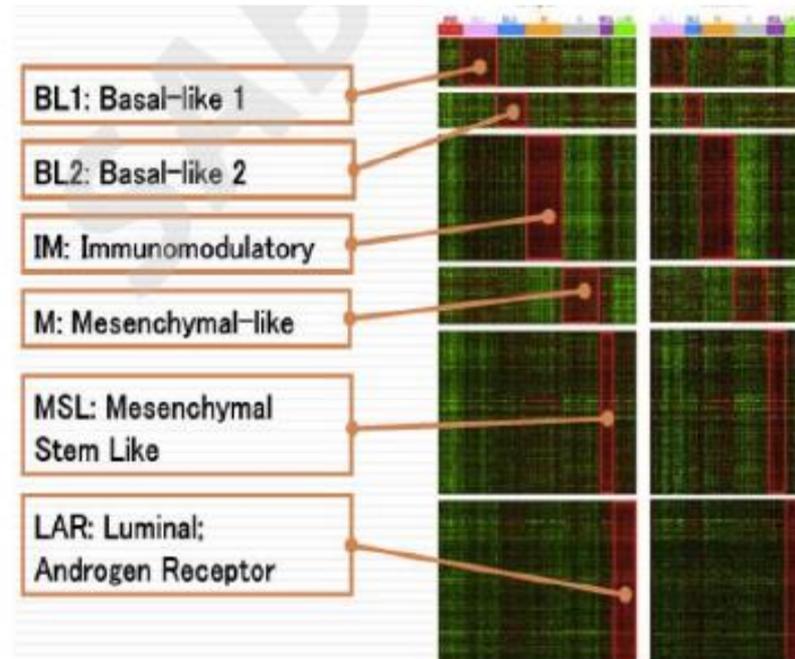
C. médullaires

4%

Introduction

Hétérogénéité transcritomique des cancers triples négatifs:

- Analyse du profil d'expression génique de 587 CSTPN.
- Identification de six sous-types moléculaires distincts
 - Deux sous-types basal-like
 - Soustype immuno-modulateur
 - Sous-type mesenchymal
 - Un sous-type mesenchymal stem-like
 - Un sous-type luminal exprimant le récepteur aux androgènes (AR).



Introduction

Cancer de type Basal et cancer triple négatif comment les différencier?

Ne sont pas synonymes!:

- Tous les cancers de type basal ne sont pas triples négatifs
- Tous les triples négatifs ne sont pas de type basal.

Diagnostic moléculaire!

- Pas d'expression de RE (ESR1) et RP
- Pas de surexpression d'Her2
- Expression des gènes de **CK de haut poids moléculaire** (CK 5/6, CK 14, CK 17) et expression de gènes des **cellules myoépithéliales normales**
- Expression élevée des gènes liés à la prolifération
- P53 muté : 82%
- Inactivation de BRCA1

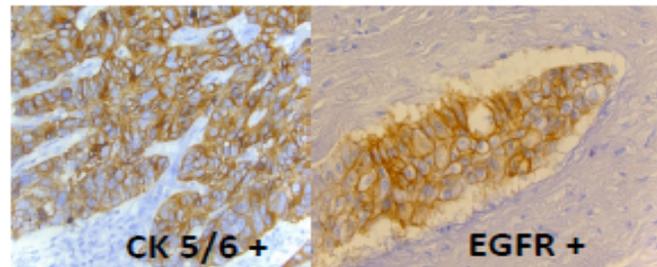
(Nielsen et al., Clin Cancer Research, 2004
Yue et al, PLOS, 2016)

Pas de profil IHC standardisé

Panel de Nielsen (le plus utilisé):

- Triple négatif: RE - RP-, Her2 –
- + 2 marqueurs de type basal: Cytokératines CK5/6+ ou EGFR+

Spécificité :100% ; Sensibilité: 76% dans l'identification du cancer de



Introduction

Mutations BRCA et déficits de réparation de l'ADN

80% des femmes présentant **une mutation germinale BRCA1** font une TNBC

10% des femmes ayant une TNBC (environ) sont porteuse d'une mutation germinale BRCA

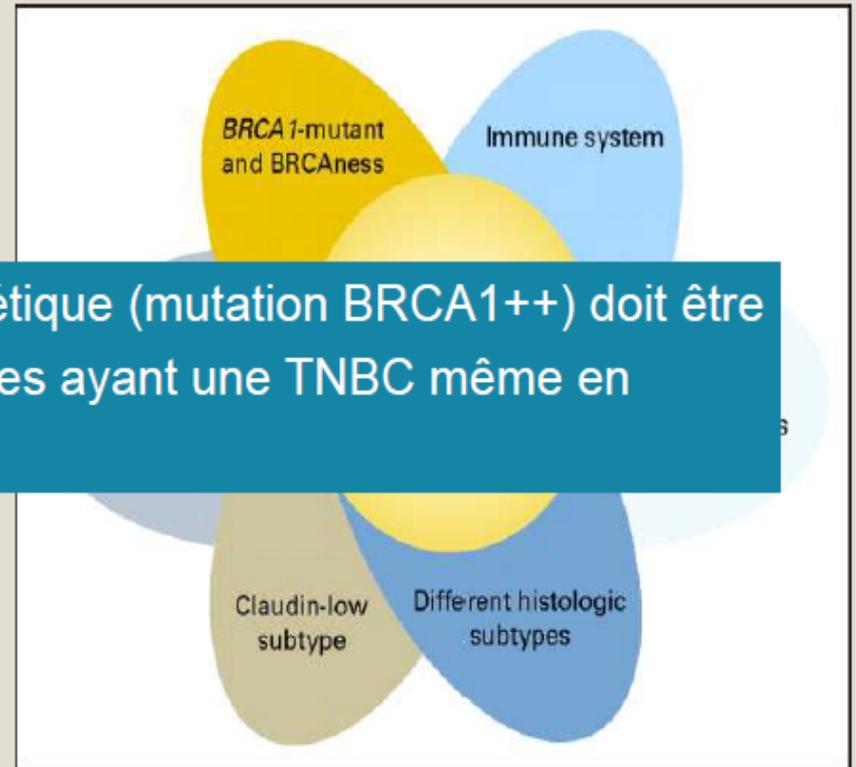
A c
qu
l'A

La recherche d'une prédisposition génétique (mutation BRCA1++) doit être systematiquement proposée aux femmes ayant une TNBC même en l'absence d'antécédents familiaux.

difficulté est de les identifier.

Des signatures sont en cours.

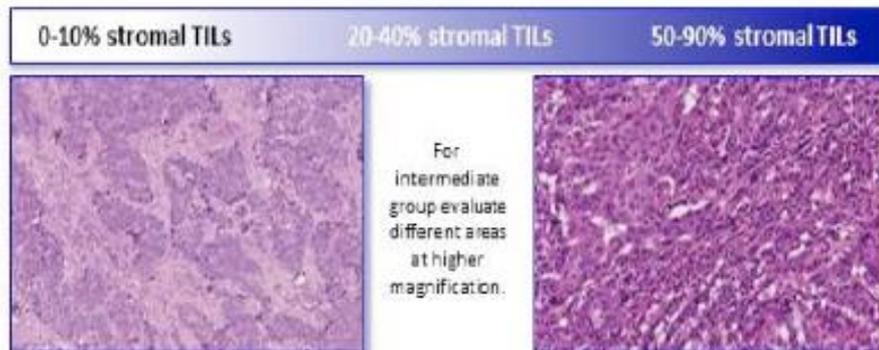
Ces tumeurs sont (seraient) **potentiellement sensibles aux PARPi et aux sels de platine**



Introduction

Les TILs

- TILs : lymphocytes infiltrants les tumeurs (intra-tumoraux et du stroma)
- Plus le nombre de TILs du stroma augmente, meilleur est le pronostic (TN)
- Les KSTN avec haut taux de TILs répondent mieux à la chimiothérapie



(Salgado et al. *Ann of Oncol.* 2014.)
(Adams S et al, *JCO* 2014)

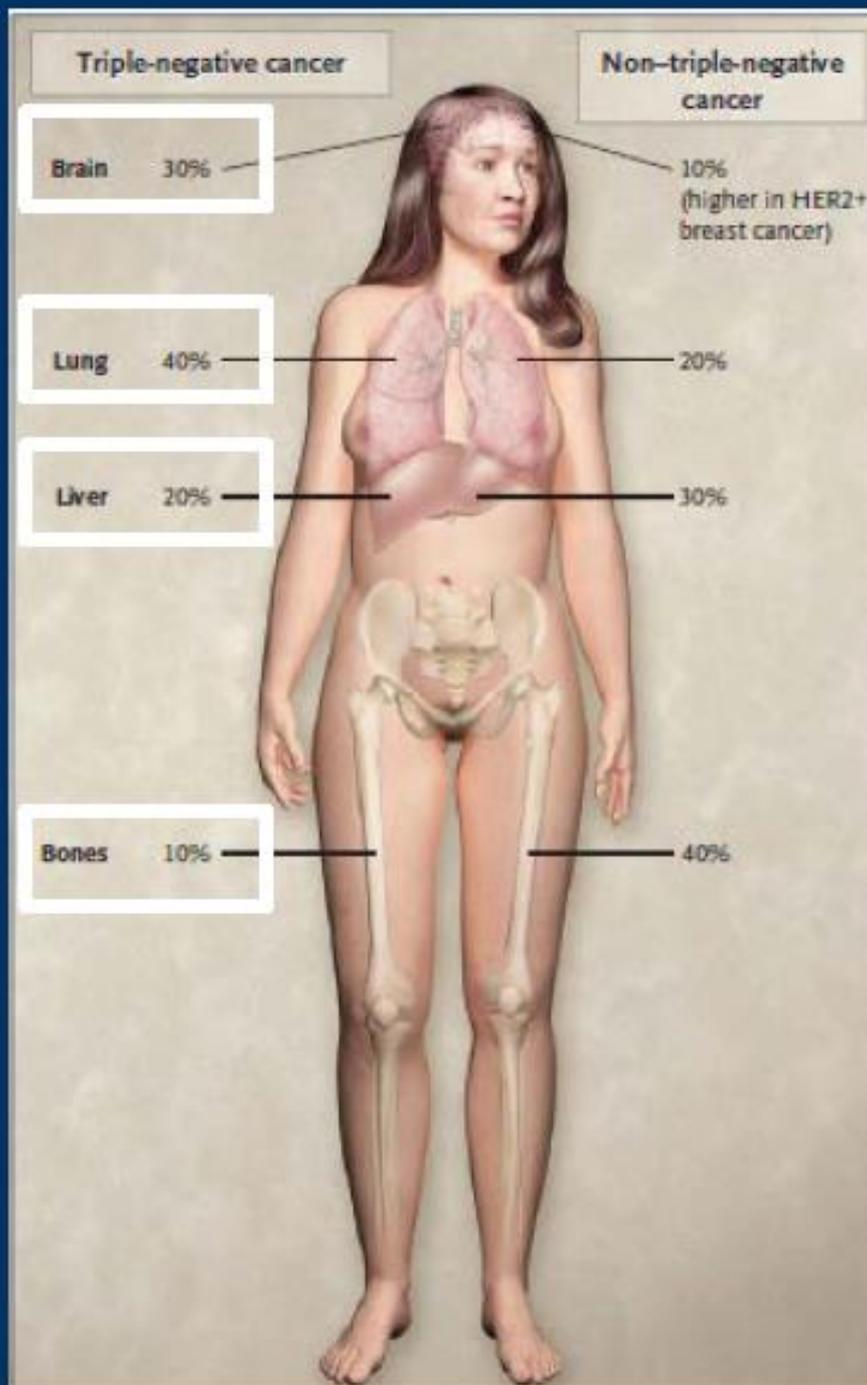
Estimation du Risque de Dèce des TN

Women
270,290



26%	Lung & bronchus
10-11%	Breast Luminal
9%	Colon & rectum
7%	Pancreas
5%	Ovary
4-5%	Breast TN
4%	Non-Hodgkin lymphoma
3%	Leukemia
3%	Uterine corpus
2%	Liver & intrahepatic bile duct
2%	Brain/Other nervous system
24%	All other sites

Triple Negative BC, While Only Accounting for 15% of All Breast Cancer, Is Responsible For Excess Mortality



Distant Metastases of TNBC

- Visceral metastases
 - BRAIN
 - 40% of brain metastases of BC
- Brogi E, Annals Oncology 2011*
- LUNG
 - LIVER
 - Bone metastases

Foulkes and Reis-Filho
NEJM 2010

Site de 1ère rechute de TN

Site	Triple Negative vs Luminal		HER2+ vs Luminal	
	OR (95% CI)**	p	OR (95% CI)	p
Distant vs Locoregional	1.33 (1.00, 1.78)	0.05	1.15 (0.84, 1.56)	0.39
Lung vs Other	2.27 (1.50, 3.43)	<0.001	1.65 (1.05, 2.60)	0.03
Brain vs Other	5.32 (2.85, 9.91)	<0.001	5.53 (2.93, 10.43)	<0.001
Bone vs Other	0.23 (0.16, 0.33)	<0.001	0.38 (0.28, 0.53)	<0.001
Liver vs Other	1.06 (0.69, 1.62)	0.80	1.68 (1.12, 2.52)	0.01

*Analysis based on cohort of 1,235 patients with documented recurrence (TN, n=408; HER2+, n=341; Luminal, n=486). Luminal cohort used as the referent group for all analyses.

**OR=odds ratio; CI=confidence interval; Other refers to any/all other distant/locoregional site

Imagerie diagnostique

Cancer d'intervalle

cancers détectés entre deux mammographies normales ou bénignes à 2 ans

40% de ces cancers **surviennent avant 40 ans**

Radiosensibilité accrue des populations mutées (
KuniH, 2003)

1. Aspects mammographiques

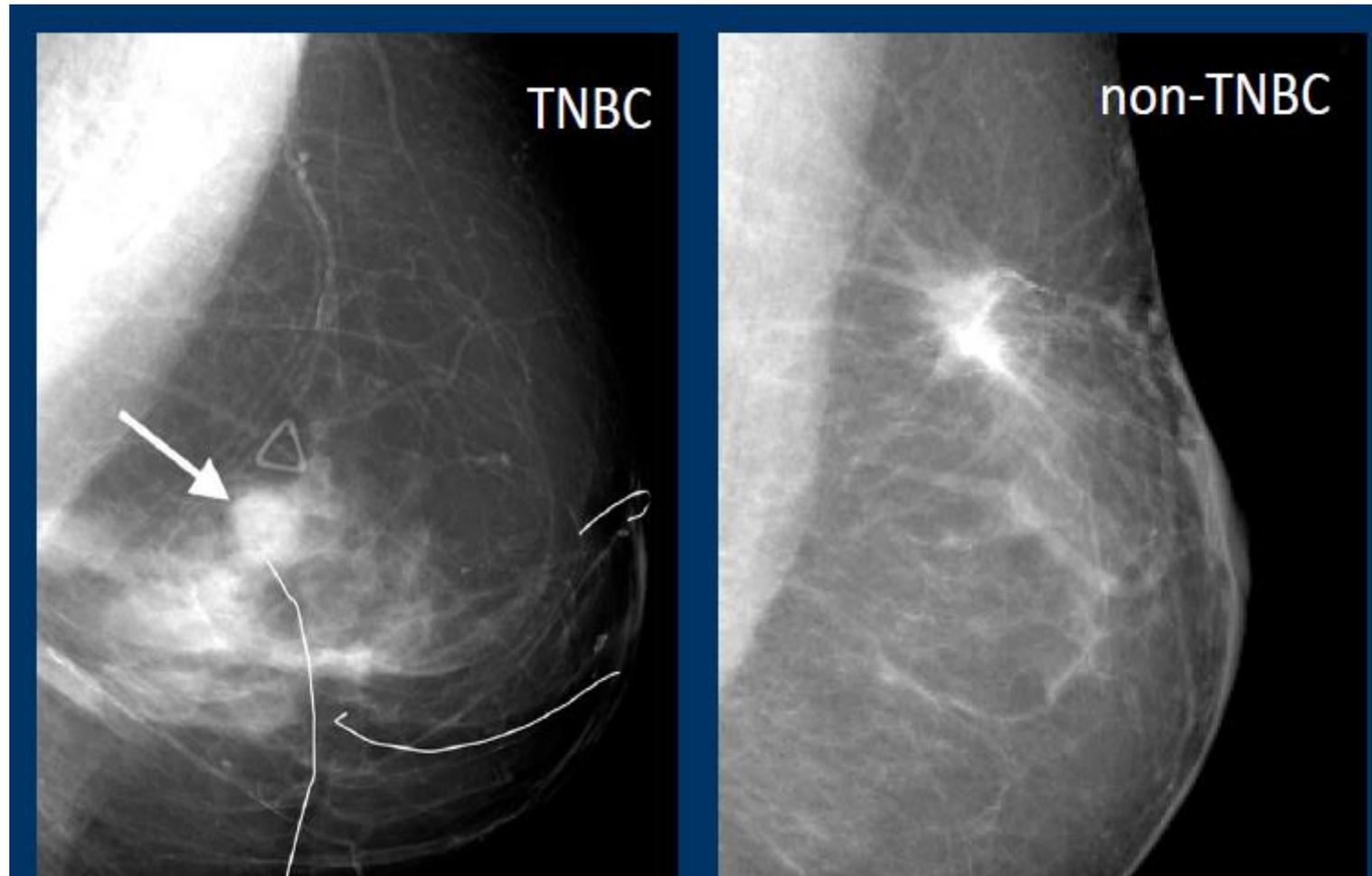
Masse = la plus fréquente

ronde, ovale ou lobulée dans 60 à 75 % des cas

à bord circonscrit dans 24% à 43 % car
croissance rapide

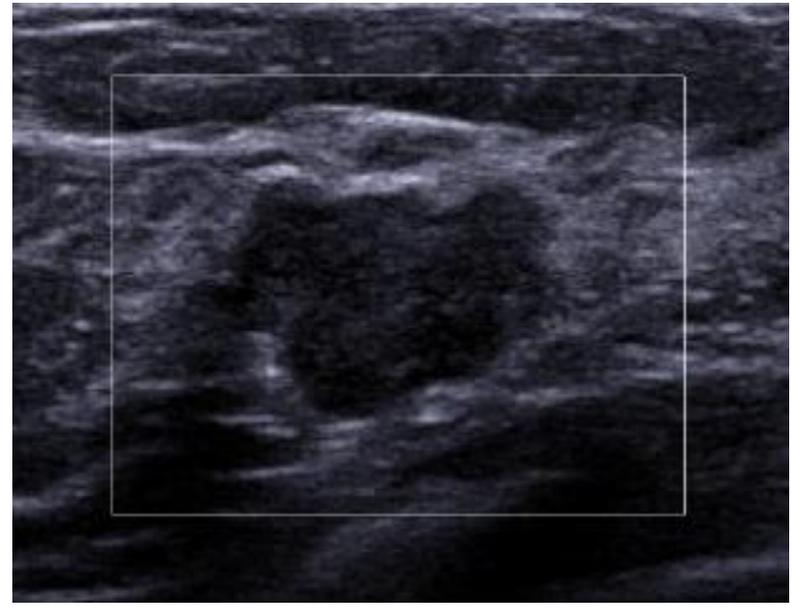
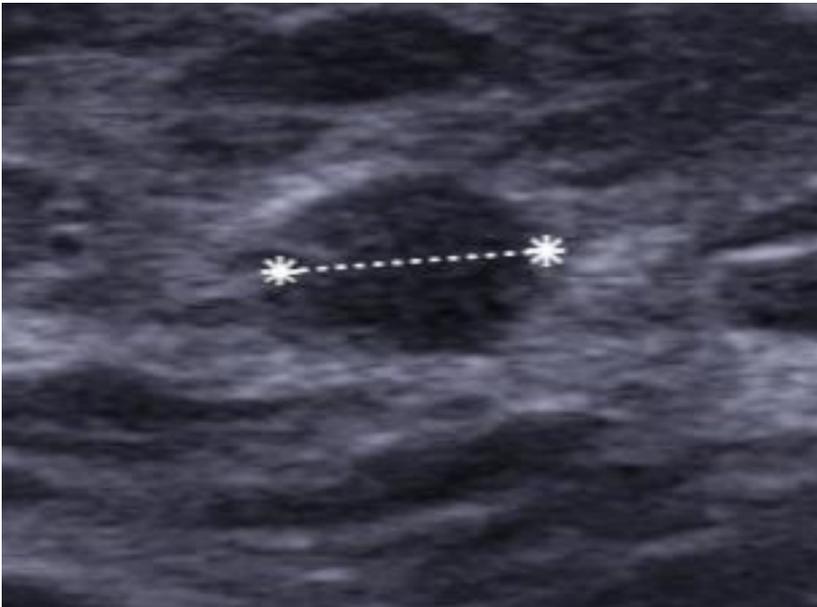
- Fréquence moindre des masses spiculées
- Microcalcifications moins fréquentes

Aspect mammographique



2. Aspects échographiques

- Présentation sous forme de masse prédominante
- Forme ronde-ovale-lobulée : 70 % de la série de Wang 2008 (38 % pour les HER+) / 65 %.

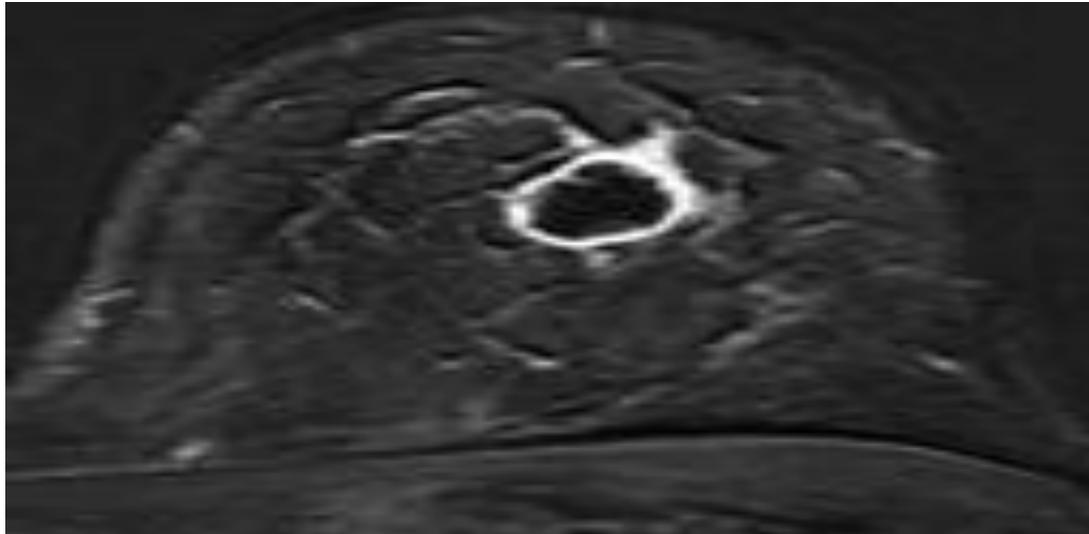


3. L'IRM +++ déterminant

un aspect en *washout* ou *une prise de contraste en couronne* parmi 90 % des patientes.

Nécrose centrale = facteur de mauvais pronostic.

- diminution de l'intervalle libre sans récurrence,
- dissémination métastatique (Fisher, Jimenez)



La consultation d'oncofertilité

- **Rapidement** après l'annonce du cancer.
- **objectifs multiples :**
 - Evaluer le statut folliculaire ovarien de la patiente (compte folliculaire échographique et dosage d'hormone anti-Müllérienne sérique) ;
 - Informer sur les techniques de préservation de la fertilité ;
 - Discuter des modalités de contraception.

Le choix de la stratégie de préservation de la fertilité est **multifactoriel**

- l'âge de la patiente ;
- l'évaluation de sa réserve ovarienne ;
- l'éventuelle indication d'une chimiothérapie, et son caractère néoadjuvant ou adjuvant ; hormonothérapie.

Mutation BRCA

femme indemne :

Mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire immédiate optionnelle

Le rapport bénéfice/risque est variable en fonction de l'âge :

- Discutable avant 30 ans
- **Intéressant entre 30-65 ans**
- Faible après 65 ans

Risque résiduel de cancer post-mastectomie < 2%

Peut aussi se discuter en cas de mutation constitutionnelle *PALB2*, *PTEN* et *CDH1*

Mastectomie controlatérale prophylactique après cancer du sein : à discuter en fonction du pronostic du cancer. La réflexion peut être dissociée du temps thérapeutique.

Annexectomie prophylactique bilatérale :

Recommandation à 40 ans pour *BRCA1* et pouvant être différée à 45 ans pour *BRCA2*

Introduction

- Définition
- Biologie
- Diagnostic et bilan d'extension

Traitement au stade précoce

- Adjuvant (reste standard)
- Néo adjuvant
- Traitement de la maladie résiduelle

Traitement au stades métastatiques

Une chimiothérapie pour toutes ou presque !

Tumeurs de mauvais pronostic (risque de DDFS > 10% à 5 ans) et potentiellement (très) chimiosensibles



Les conférences de consensus (Saint Gallen 2017) et les différentes recommandations Internationales (ex: NCCN 2018) préconisent une chimiothérapie adjuvante pour toutes y compris pN0 sauf

Sous types histologiques spéciaux
de très bon pronostic (carcinome adénoïde kystique, carcinome sécrétant et adénosquameux)
voire pT1a voire pT1bpN0 à fortiori sans EV (discuter en RCP)

(Neo)Adjuvant systemic treatment

Treatment choice by marker expression and intrinsic phenotype

(Neo)-adjuvant systemic treatment choice by marker expression and intrinsic phenotype.

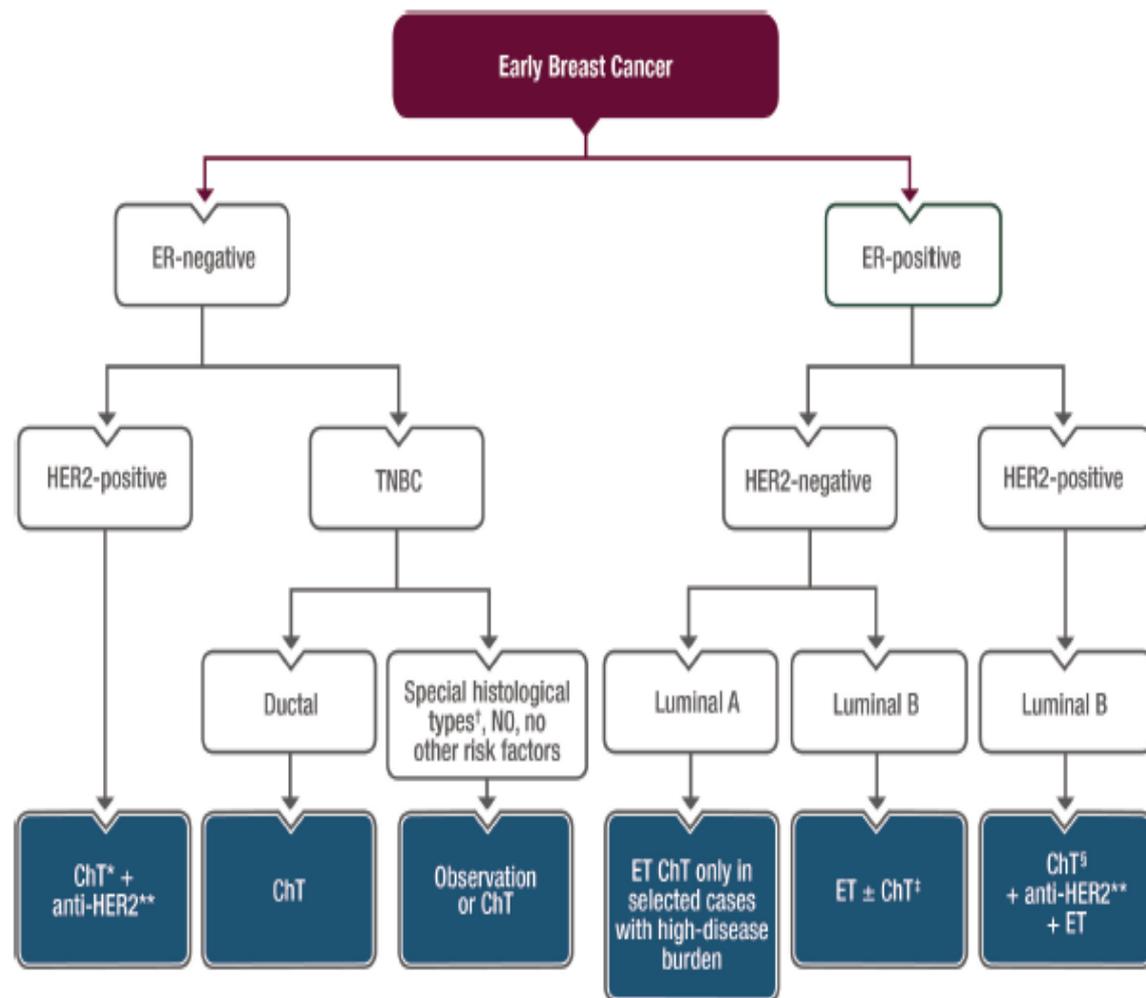
* With possible exception of selected cases with very low risk T1abN0.

** Anti-HER2: trastuzumab ± pertuzumab.

† Adenoid cystic or apocrine, secretory carcinoma, low-grade metaplastic carcinoma.

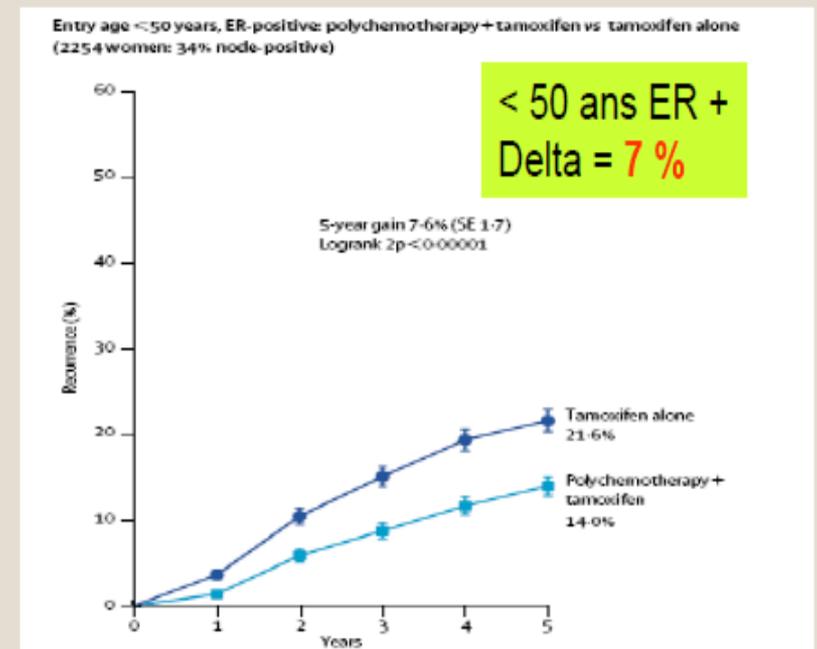
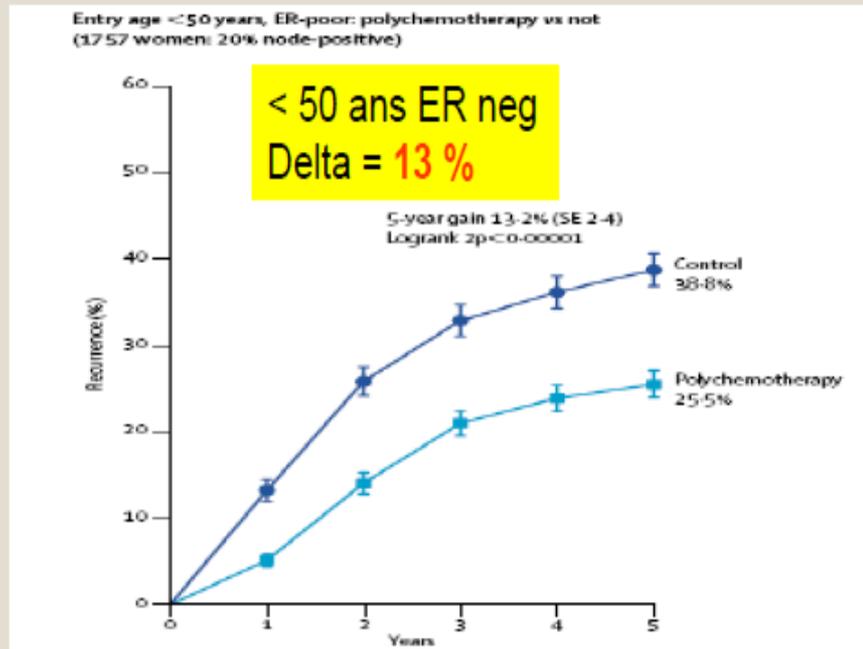
‡ Depending on level of ER and PgR expression, proliferation, genomically assessed risk, tumour burden and/or patient preference.

§ Except for very low-risk patients T1abN0 for whom ET/anti-HER2 therapy alone can be considered.



- on considère que toute tumeur à partir de **5 mm** (en dehors des types histologiques particuliers) a une indication de chimiothérapie (saint paul de Vance)
- il n'y a pas de raisons de modifier les indications de **chirurgie conservatrice** dans cette population en dehors de l'existence d'un statut mutationnel positif connu.

Les données de la méta-analyse confirment la chimio-sensibilité des TNBC



EBCTCG, Lancet 2005

→ Les données de la méta-analyse des essais randomisés en adjuvant sont très clairement en faveur d'un impact majeur de la CT dans la population de ptes ayant une tumeur RE neg, dont font partie les TNBC (Idem femmes d'âge > 50 ans)

Quelle chimiothérapie ?

Essais ABC

Blum JL., JCO 2017

- Cancer du sein à haut risque **HER2-**
- Analyse intermédiaire des essais combinés de phase III comparant docétaxel-cyclophosphamide (TC) à une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes (TaxAC)

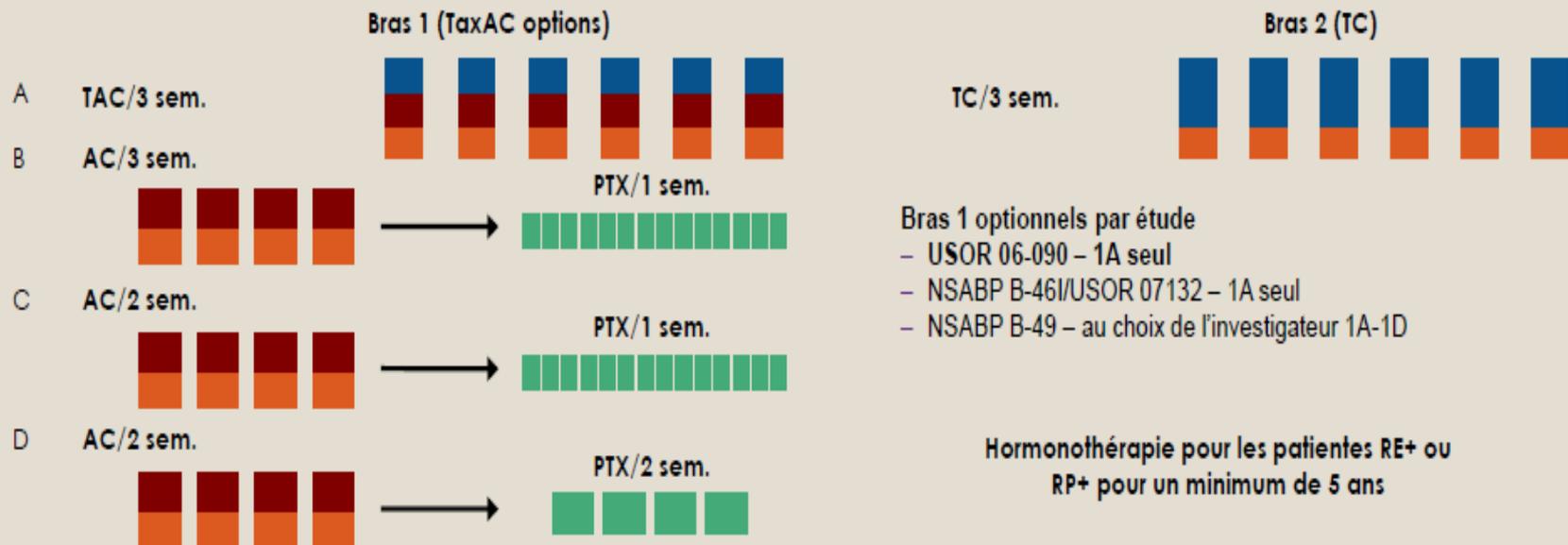
Schéma des essais ABC (*Anthracyclines in early Breast Cancer*)

Ganglion positif ou ganglion négatif à haut risque

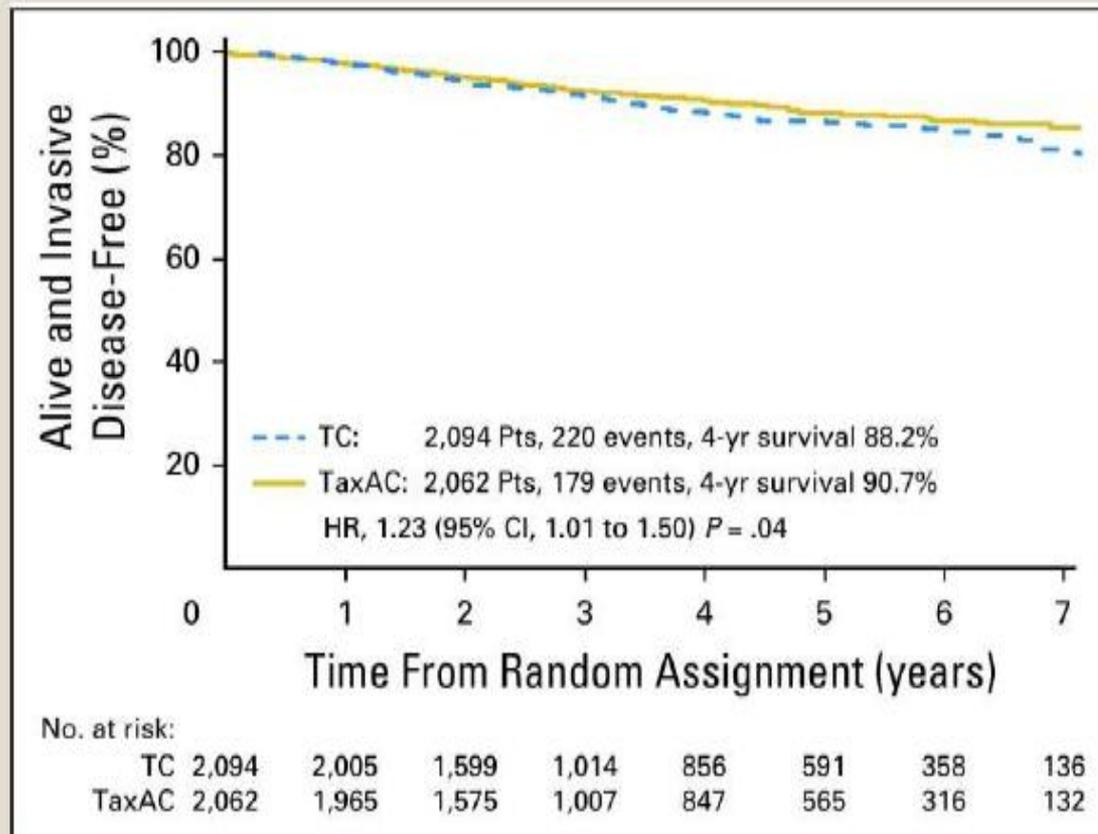
Variables de stratification :

Nombre de ganglions+ (0, 1-3, 4-9, 10+)

Récepteurs hormonaux (RE ou RP+, ou les 2 négatifs)



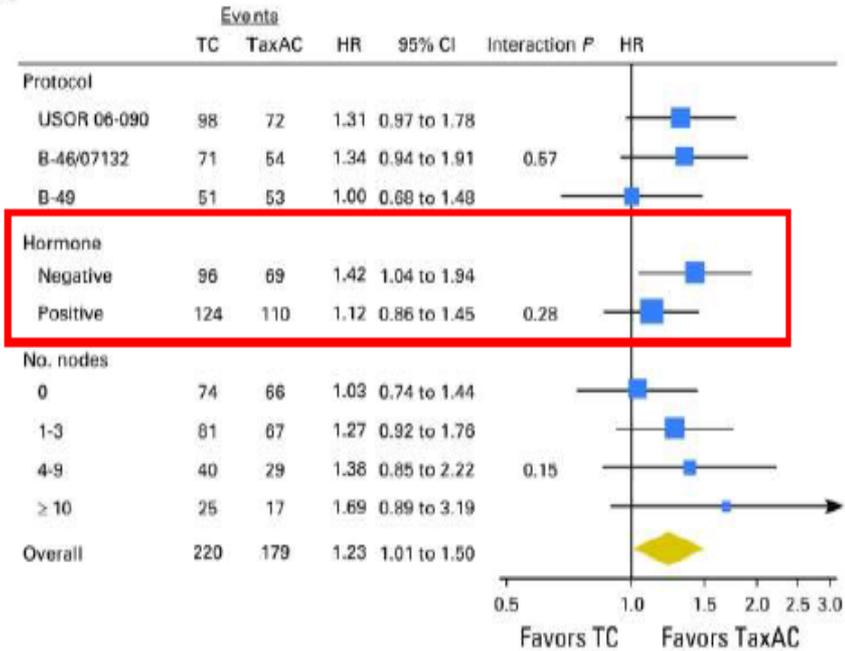
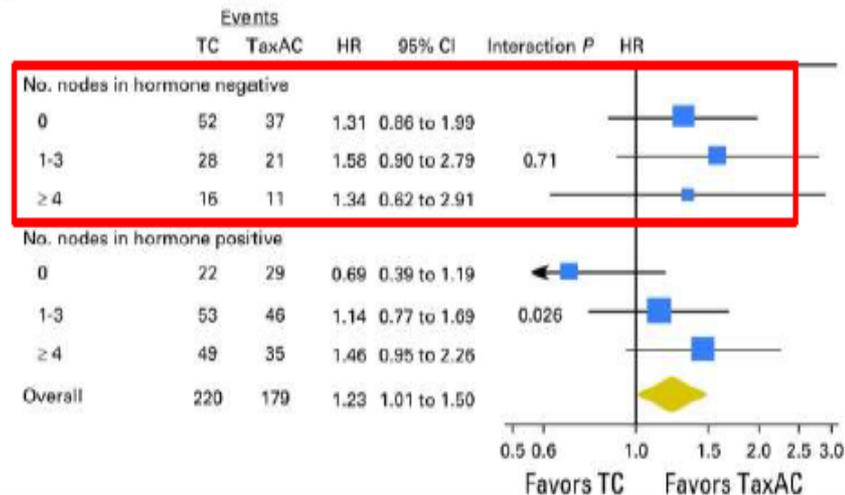
Objectif primaire: non-infériorité du schéma TC (sans anthracycline)



La médiane de suivi est faible de 3,2 ans [2,2-6,3]).

L'analyse intermédiaire montre un HR à 1.23, dépassant la limite > de non-infériorité initialement prévue à 1.18

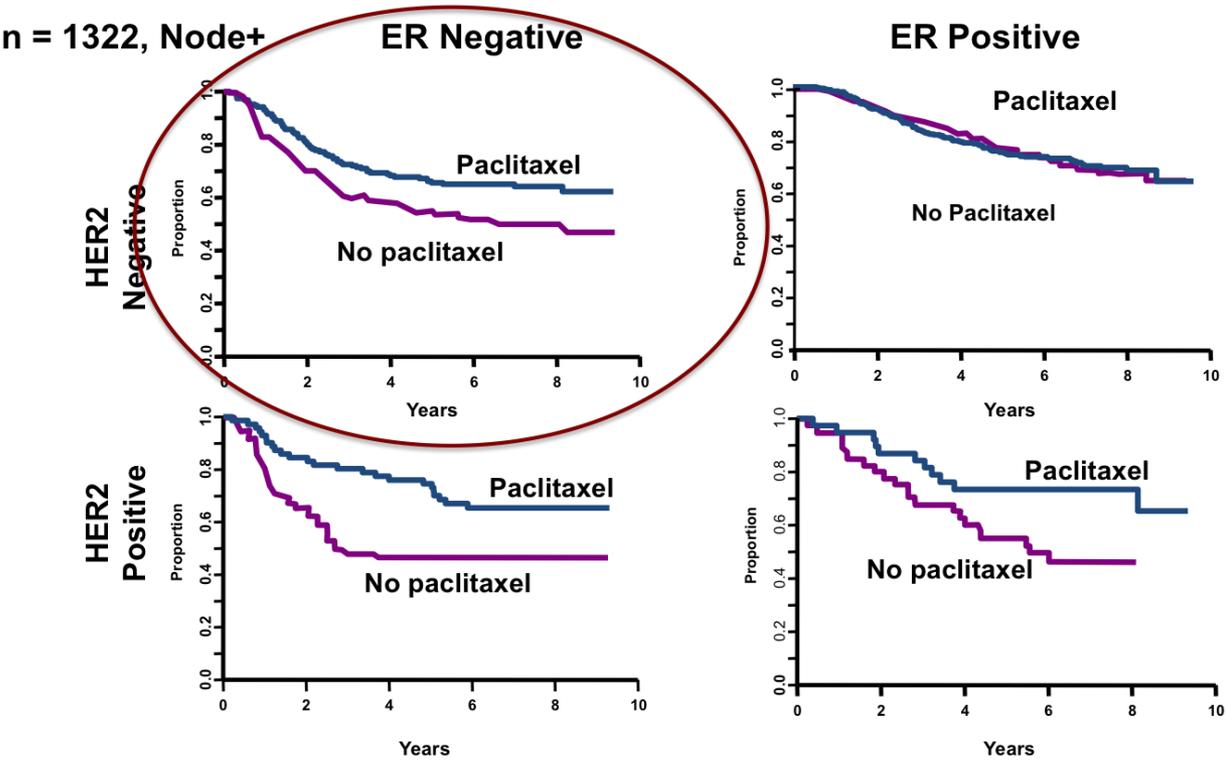
► le schéma 6 TC n'est pas non < aux schémas contenant des A pour l'ensemble de la population

A**B**

Le schéma TC (sans anthracycline) est inférieur pour les patientes présentant des tumeurs RH- (A) soit les TNBC (pN- et pN+) (B)

+/- TAXANE ?

CALGB 9344: HER2+ and ER- Predicts AC-Paclitaxel Benefit



Docétaxel ou paclitaxel ?

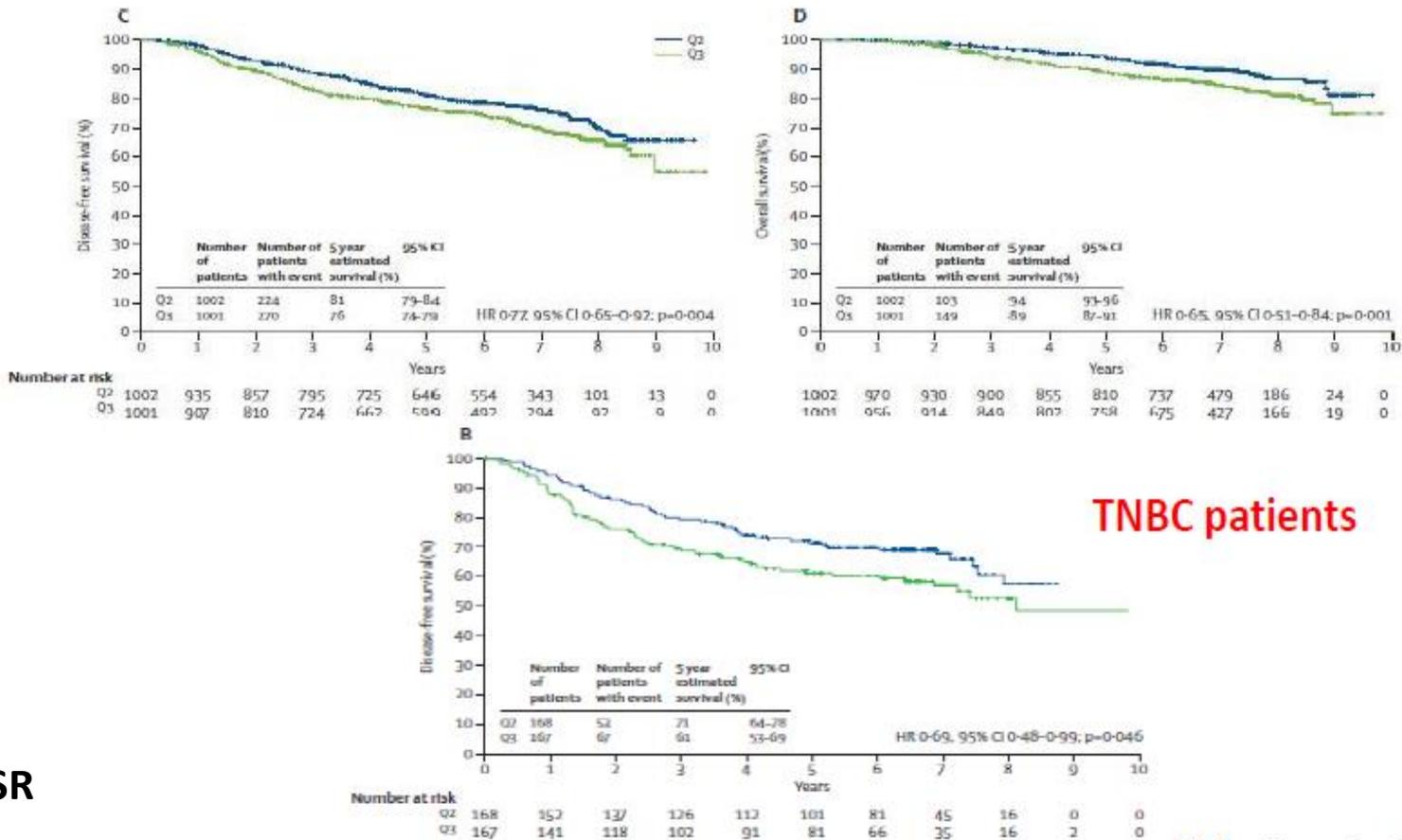
Nous savons **depuis la publication dans le NEJM de l'étude E1199** (*Sparano JA et al., JCO 2008*) que les taxanes ne sont pas totalement identiques dans le traitement adjuvant des cancers du sein, le choix des rythmes d'administration se révélant crucial en terme d'efficacité.

Dans cette étude, était démontré, après 4 cycles d'AC, **l'équivalence du P en schéma hebdo et du D délivré tous les 21 jours comparativement aux deux autres schémas étudiés** (D hebdo et P délivré tous les 21 jours) en termes de SSR ainsi qu'une légère > du P hebdo sur les 3 autres schémas en termes de SG.

JCO 2015: acte 2 avec les résultats à 10 ans !

Dose-dense

New standard adjuvant regimen?
 EC x 4 q 2wks → Paclitaxel x 4 q 2wks



TAKE HOME MESSAGE (adjuvant)

CT adjuvante pour toutes ou presque

- Anthracycline + un taxane (paclitaxel +++)
- En pratique :

4 AC + 12 paclitaxel hebdo

3 (F)EC 100 + 9 taxol hebdo

Dose-dense doit être privilégié pour les pN+

3 (F)EC 100 + 3 docétaxel (from PACS01 study)

- Les schémas **sans anthracycline n'ont pas de place, sauf CI.**
- Pensons à la préservation de la fertilité des plus jeunes et à proposer une consultation d'oncogénétique

Introduction

- Définition
- Biologie
- Diagnostic et bilan d'extension

Traitement au stade précoce

- Adjuvant
- Néo adjuvant (Pourquoi ?)
- Traitement de la maladie résiduelle

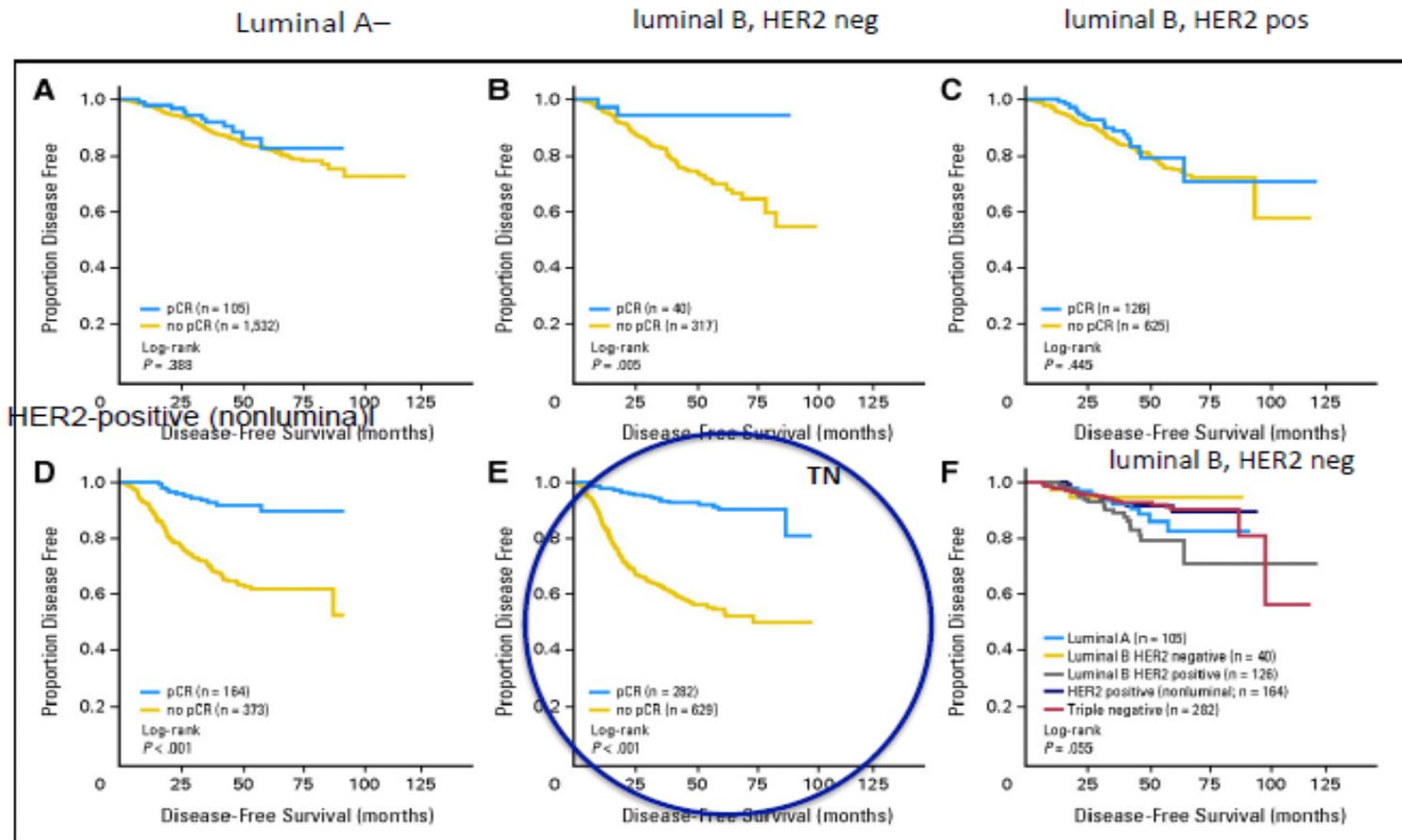
Traitement au stades métastatiques

Les bénéfices d'une chimiothérapie néoadjuvante VS adjuvante sont:

- L'augmentation des chances de conservation mammaire (cft 8 essais randomisés comparant à chirurgie première et méta-analyses)
- Les gains potentiels de SSR et SG par un traitement complémentaire en cas de non pCR (cancers triple négatifs et HER2)
- Pour les cancers du sein triple négatifs et HER2+ : indication à une chimiothérapie néoadjuvante **à partir de T \geq 2 cm et/ou N \geq 1.**
- T1cN0 à discuter selon paramètres cliniques (i.e. rapport taille tumeur/sein).

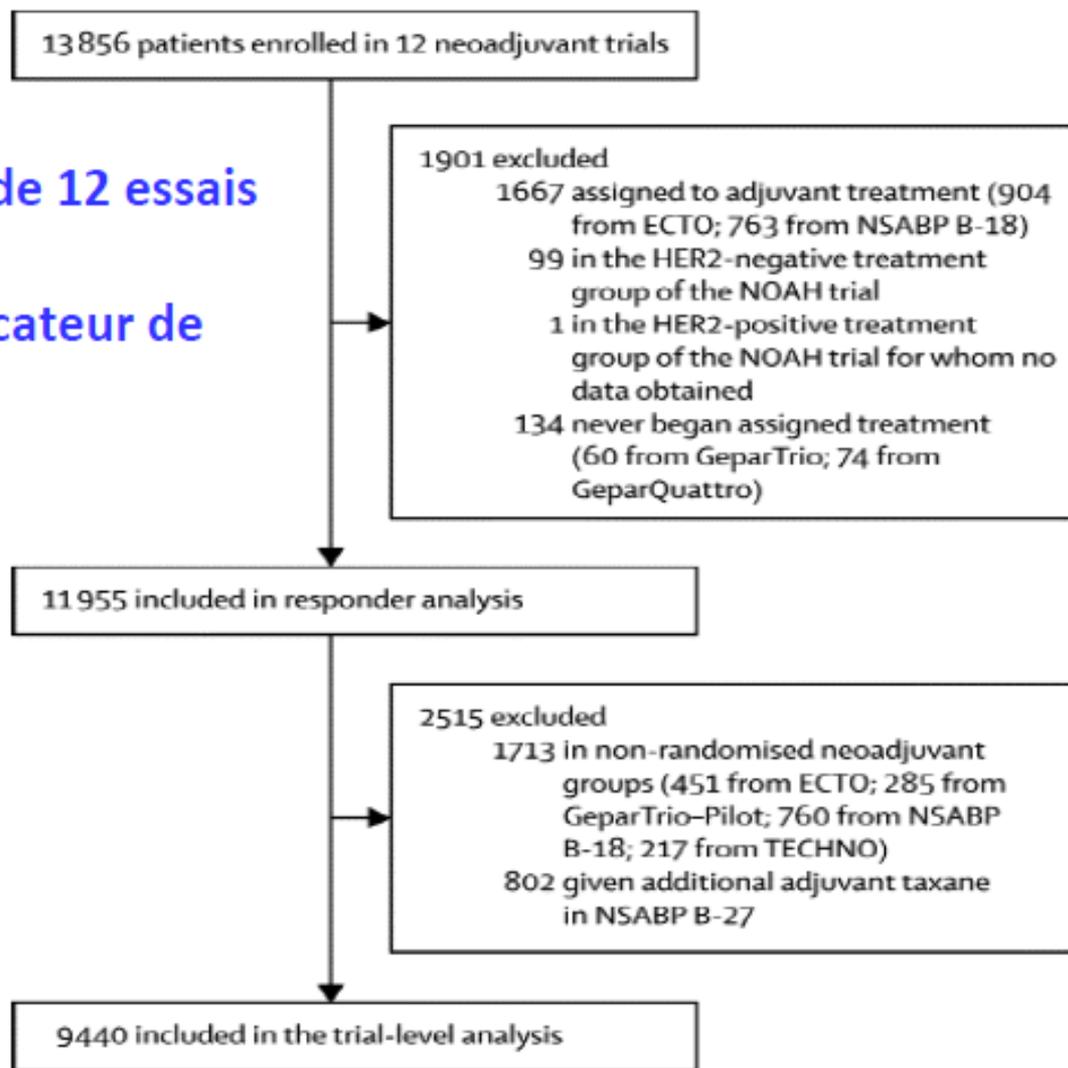
Impact de la PCR sur la SG

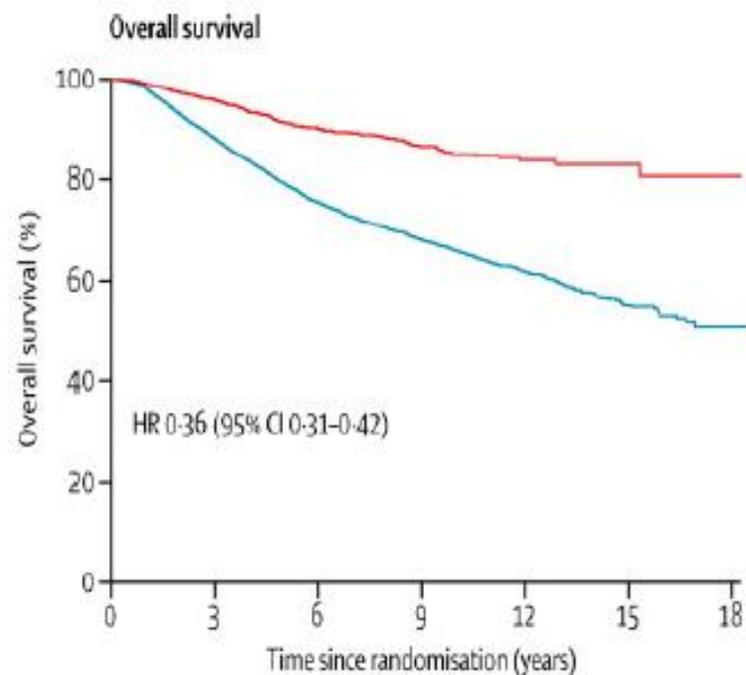
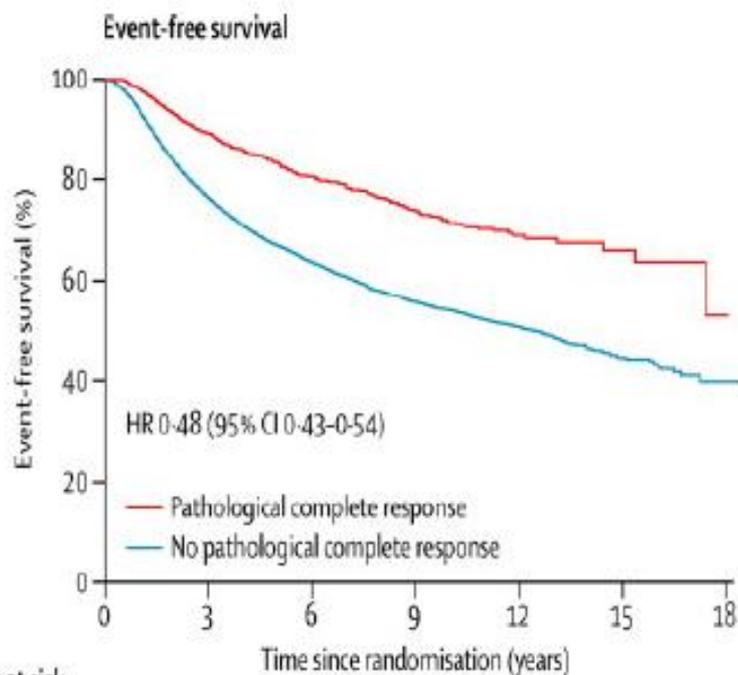
Traitement adjuvant ou néoadjuvant?



Von minckwitz et al, JCO, 15, 2012

**Métaanalyse de 12 essais néoadjuvants
BUT: pCR indicateur de survie**

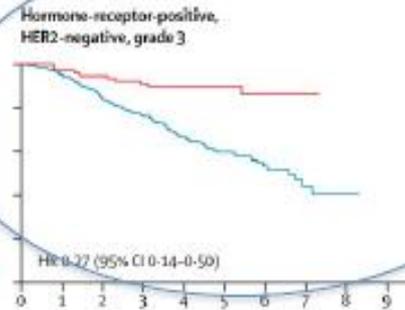
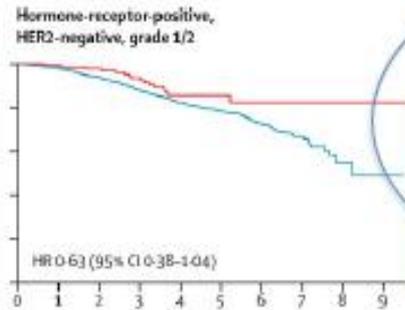
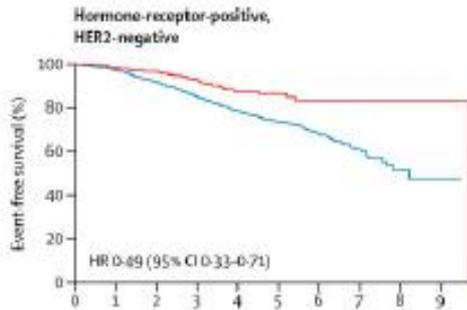




	0	3	6	9	12	15	18
Number at risk							
Pathological complete response	2131	1513	583	337	124	35	2
No pathological complete response	9824	6169	2674	1523	525	165	1

	0	3	6	9	12	15	18
Pathological complete response	2131	1618	640	383	145	43	3
No pathological complete response	9824	7119	3173	1859	659	209	3

ER+



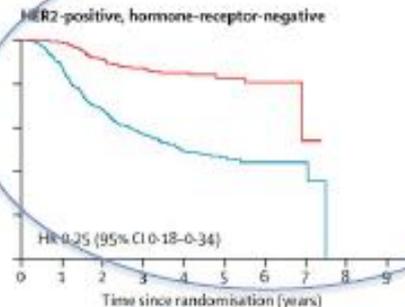
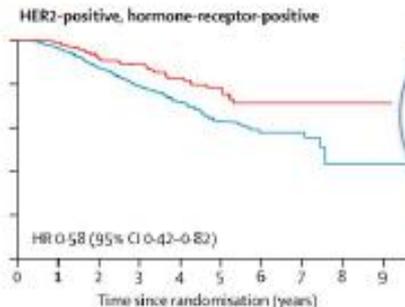
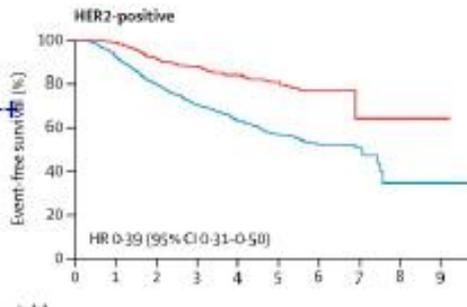
Number at risk

pCR	270	244	224	184	113	69	21	6	2	2
No pCR	2491	2226	1978	1616	1017	658	247	84	20	1

	148	134	123	102	55	33	10	5	2	2
	1838	1653	1493	1236	790	517	198	68	15	1

	102	97	83	71	49	30	9	1	0
	528	458	376	290	173	111	38	14	5

HER 2 ++



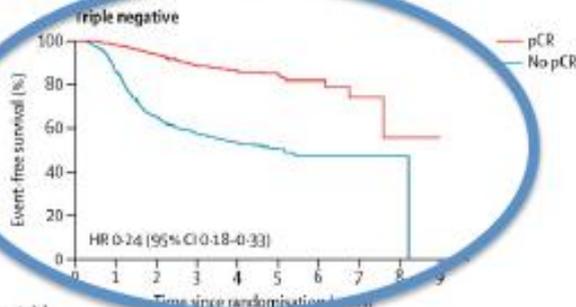
Number at risk

pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1

	247	224	194	157	91	50	17	2	2	1
	839	723	617	484	306	198	79	24	3	1

	325	293	250	205	115	65	19	2
	510	392	269	200	111	59	22	6

TN



Number at risk

pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1

Association between pCR and event-free survival, by breast cancer subtype
 pCR=pathological complete response. HR=hazard ratio.

Intensification de dose, SIM (1)

- SIM (saint louis): cancer du sein localement avancés traités par
 - Cyclophosphamide 1200 mg/m² } tous les 15 jours
 - Epirubicine 75 mg/m² }

pCR (sein +ganglions)

No. pCR/No. pts (%)	SIM	EC-T	P-value
Pathological response evaluated (%)	99 (100)	165 (98)	
All tumours	16/99 (16%)	19/165 (12%)	0.35
ER expression			Interaction: P=0.099
Negative	14/31 (45%)	13/55 (24%)	0.053
Positive	2/61 (3%)	6/110 (5%)	0.71
Missing	7	0	
PR expression			Interaction: P= 0.79
Negative	14/48 (29%)	18/105 (17%)	0.13
Positive	2/43 (5%)	1/59 (2%)	0.57
Missing	8	1	
HER2 expression			Interaction: P= 0.86
Negative	11/72 (15%)	14/134 (10%)	0.37
Positive	5/19 (26%)	5/30 (17%)	0.48
Missing	8	1	
Triple negative			Interaction: P= 0.27
No	6/70 (9%)	9/123 (3.7%)	0.78
Yes	10/21 (48%)	10/41 (24%)	0.087
Missing	8	1	

Intensification de dose, SIM (2)

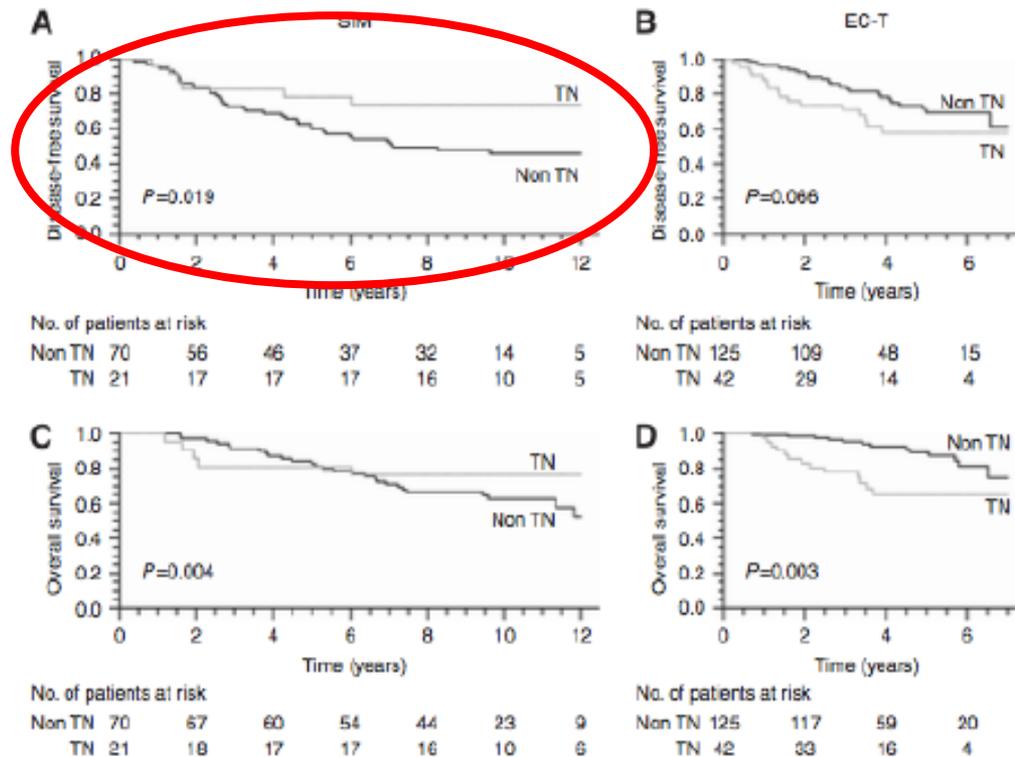
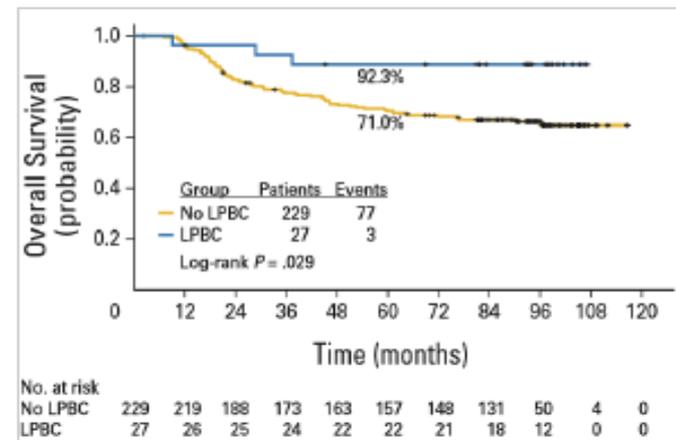


Figure 2. Disease-free survival (A, B) and OS (C, D) of patients with TN and non-TN LABC tumours in the SIM (A, C) and in the EC-T (B, D). Restricting the analysis to the first 72 months, the SIM regimen achieved a significantly longer DFS than EC-T in patients with TN tumours.

Place des sels de platine en néoadjuvant

Valeur pronostique des cancer infiltrants riches en lymphocytes

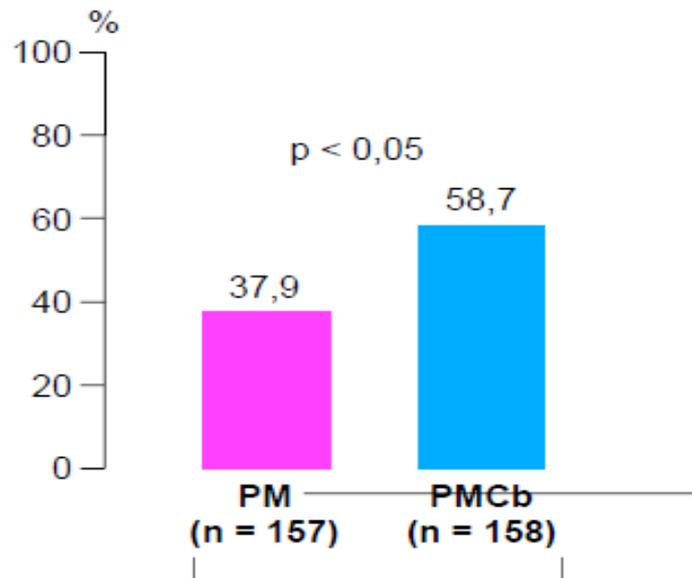
- Etude BIG2-98
- Comparaison CSTN riches en lymphocytes (>50%) versus autres CSTN,
- Survie globale de 92 % versus 71% (HR= 0,3 ; IC 95 % : 0,09-0,92)
- Suivi médian 8 ans



(Adams S, et al. JCO 2014)

Place des sels de platine en néoadjuvant TN

Étude GeparSIXTO - GBG 66 (2)

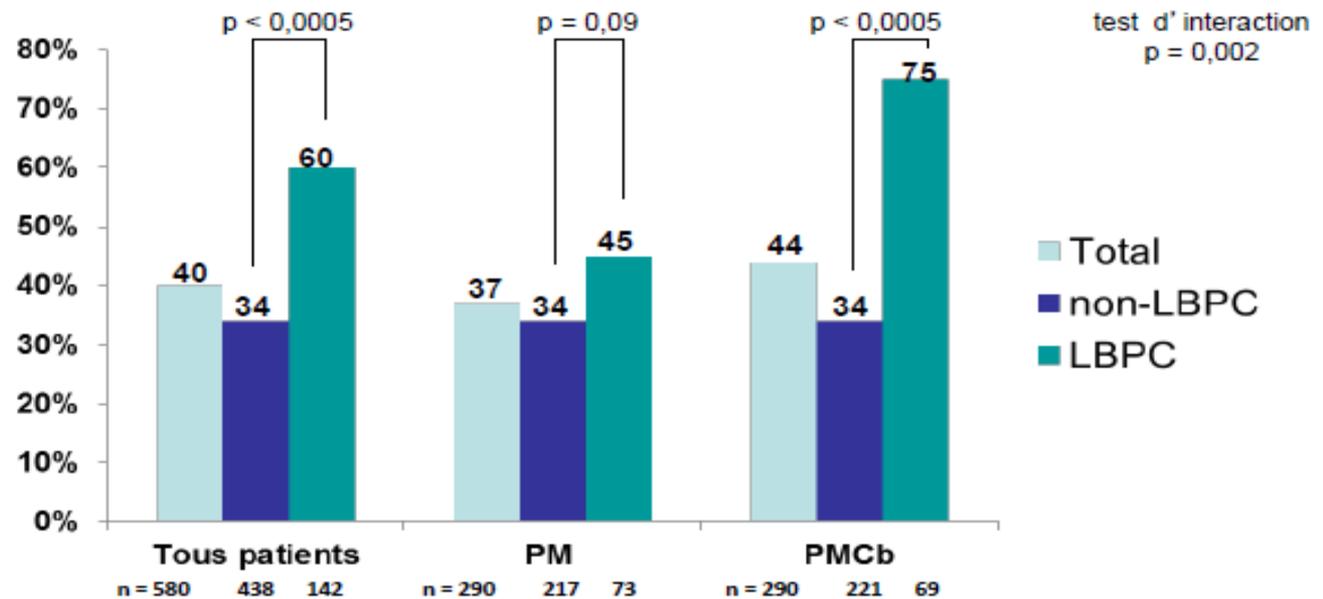


**DFS = 85.8% dans le bras carbo
vs 76.1% bras (HR 0.56, 95% CI
0.33-0.96, P=0.0350).**

Place des sels de platine en néoadjuvant TN

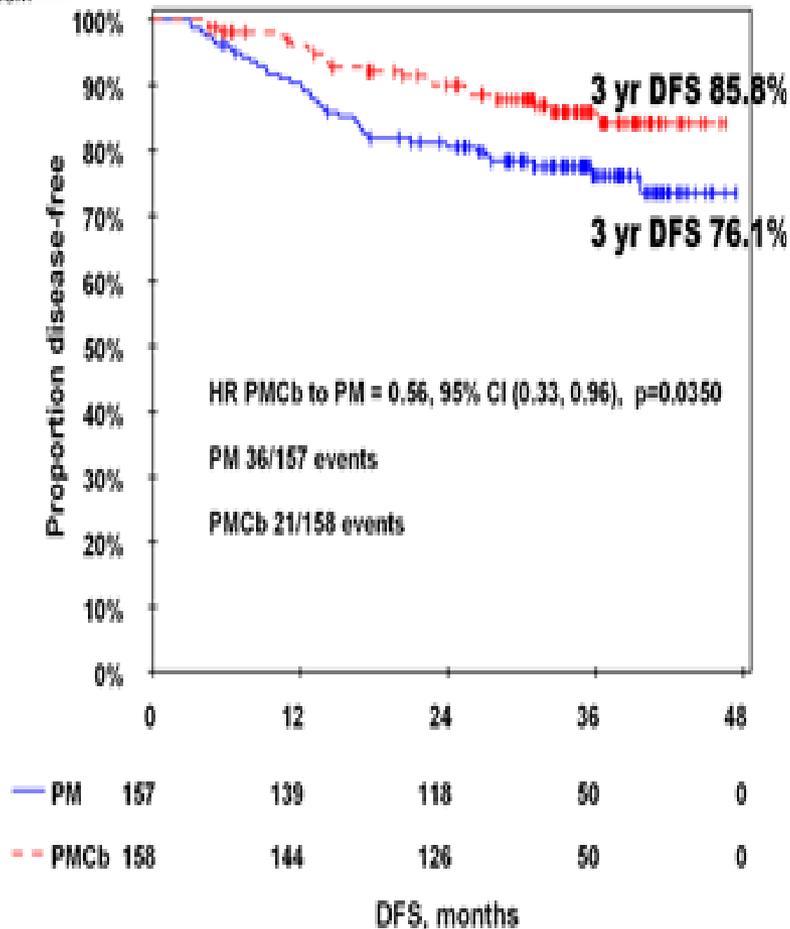
Étude GeparSIXTO (3)

Taux de RCH dans l'essai GeparSIXTO :
cancer du sein à prédominance lymphocytaire (LPBC)
versus sans prédominance lymphocytaire (non-LPBC)

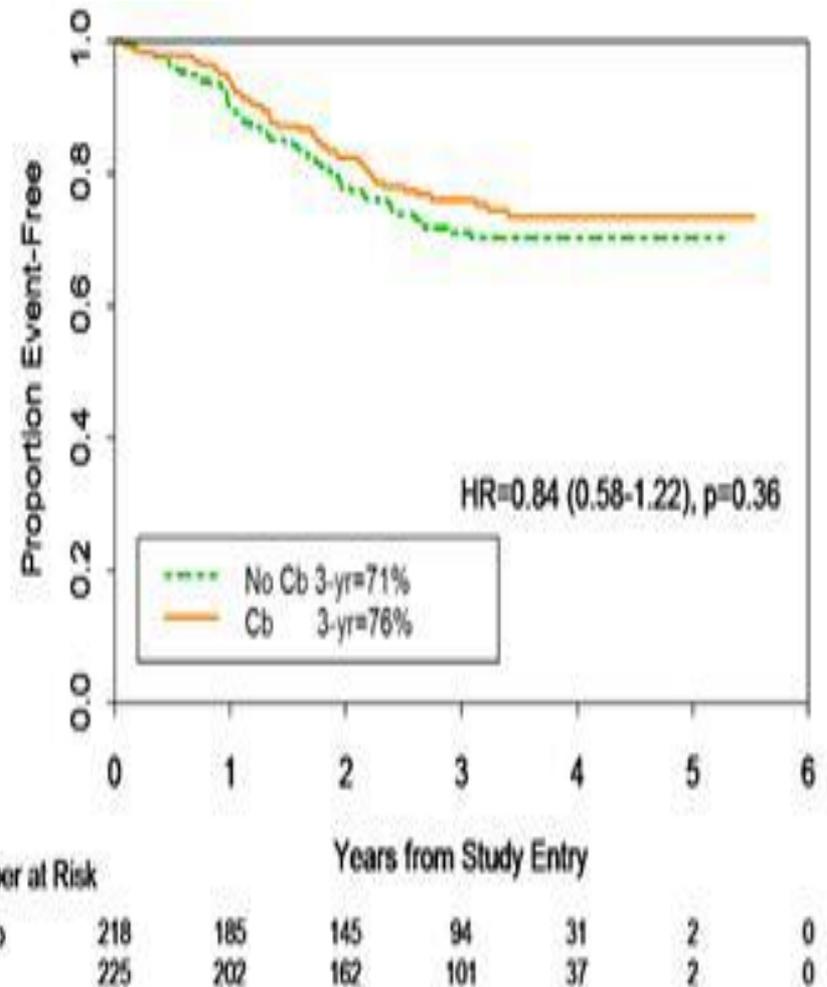


LPBC *Lymphocyte Predominant Breast Cancer, RCH = yT0YpN0*

Place des sels de platine en néoadjuvant TN



von Minckwitz, SAI



Sels de platine néoadjuvant: alors

Possibilité d'ajouter du carboplatine au Paclitaxel hebdo. *A discuter au cas par cas compte tenu du faible niveau de preuve sur le bénéfice en survie:*

- Dose de carbo AUC5 tous les 21 jours
- AUC 5 ou 2 hebdo possible (*Loibl et al. Ann Oncol. 2018*)

Thérapies ciblées en néoadjuvant

Mutations BRCA

- Femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle
- BRCA1 ou BRCA2: 50-70% des cancers du sein

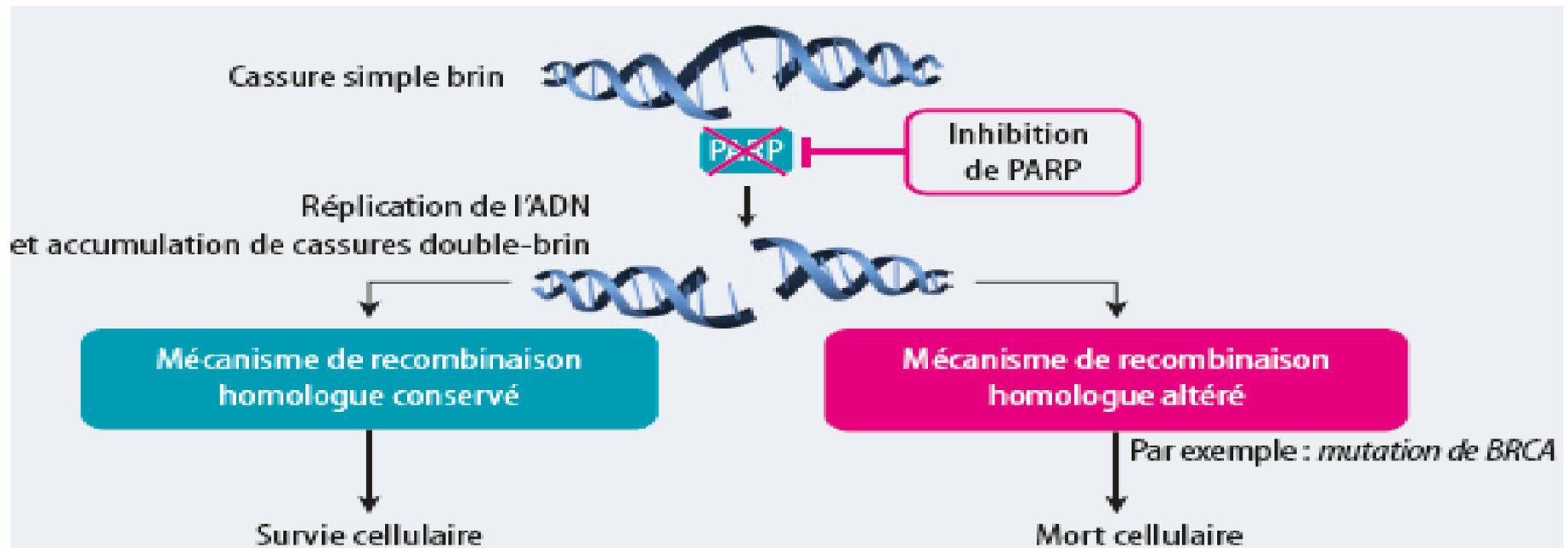
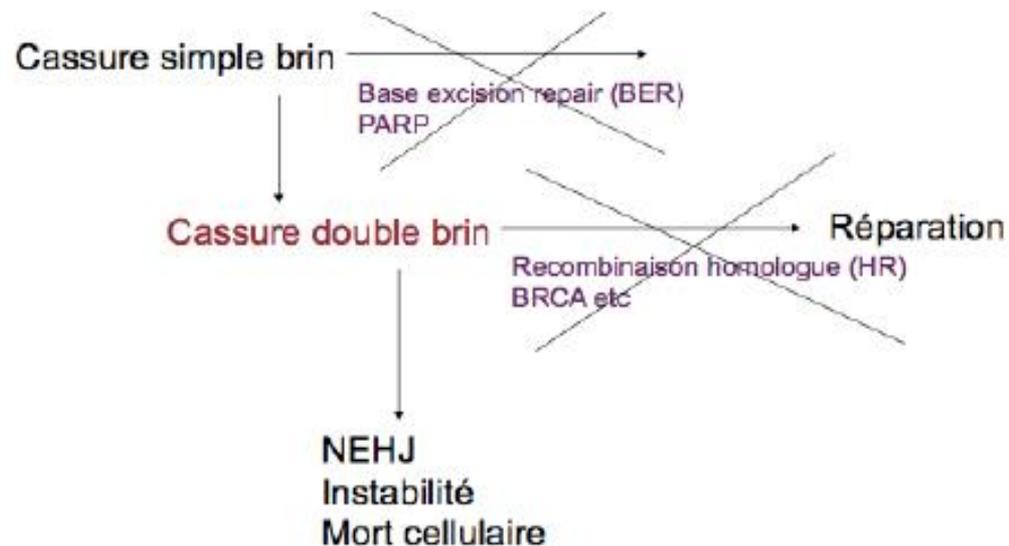


Figure 2. Représentation schématique du mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP induisant une mort cellulaire en cas d'altération de la protéine BRCA.

Thérapies ciblée en néoadjuvant

❑ Inhibiteurs des PARP

- PARP impliqués dans la réparation des cassures simple brin
- Principe de la létalité synthétique



Étude BrighTNess (1)

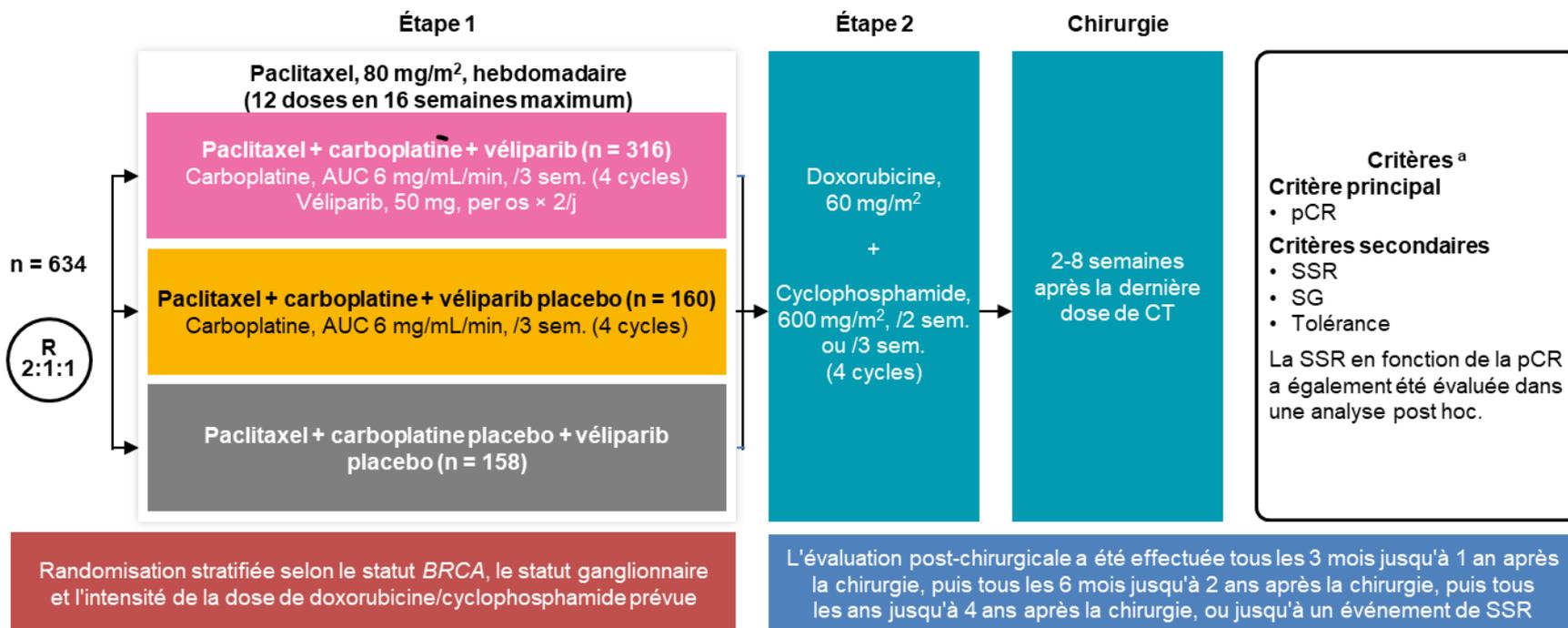
Schéma de l'étude

Critères d'inclusion

- Femmes \geq 18 ans
- Cancer du sein TN invasif de stade II/III confirmé histologiquement ou cytologiquement
- Statut de performance ECOG 0-1
- Candidates à une intervention chirurgicale potentiellement curative avec un statut *gBRCA* documenté

Critères d'exclusion

- Traitement anticancéreux antérieur
- Cancer antérieur ou concomitant
- Sous traitement hormonal substitutif

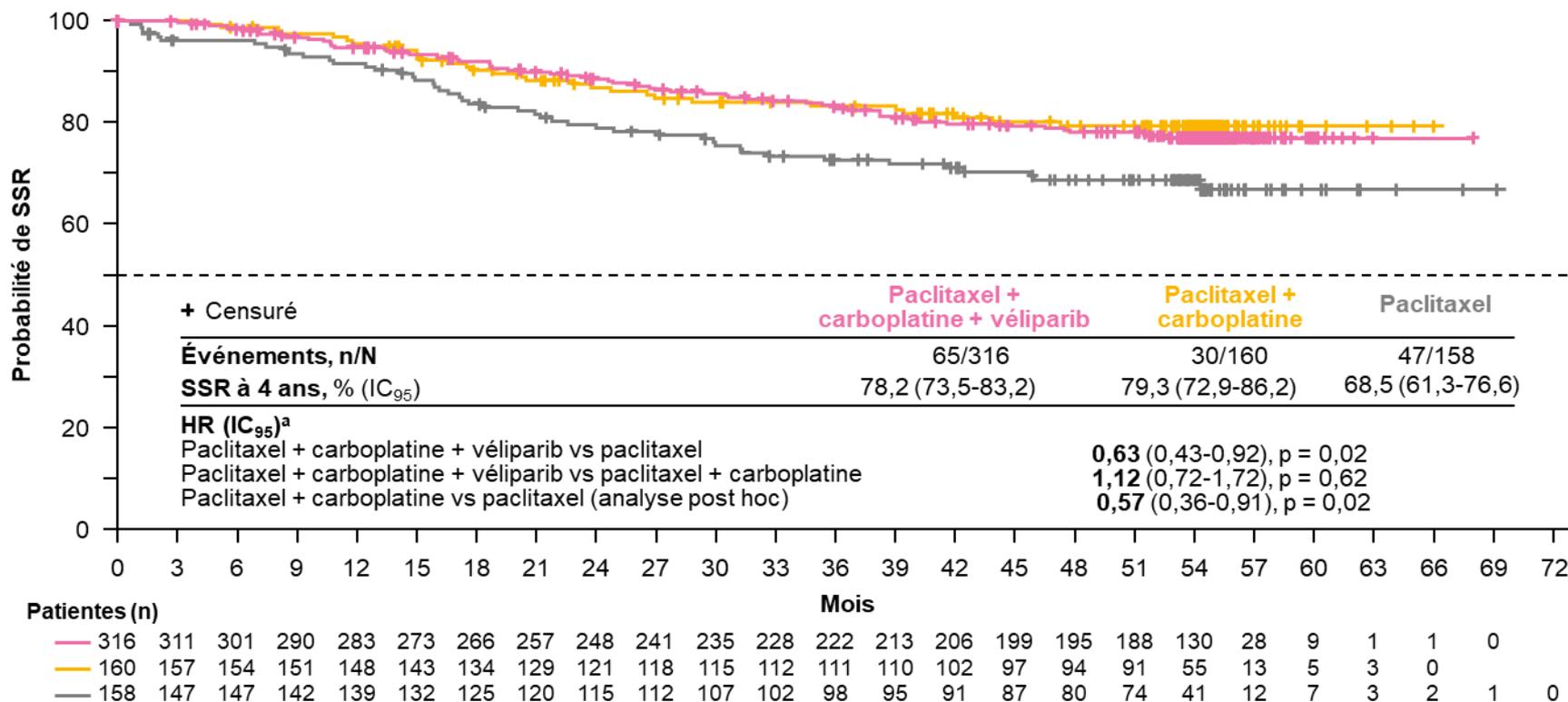


^a L'efficacité a été évaluée chez toutes les patientes randomisées ainsi que la tolérance chez toutes les patientes ayant reçu \geq 1 dose.

AUC : aire sous la courbe ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; pCR : réponse pathologique complète ; SG : survie globale ; SSR : survie sans récurrence.

Étude BrighTNess (2)

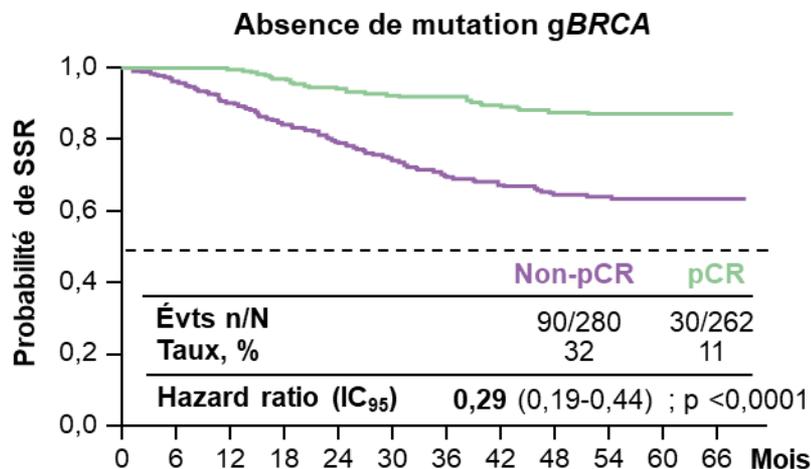
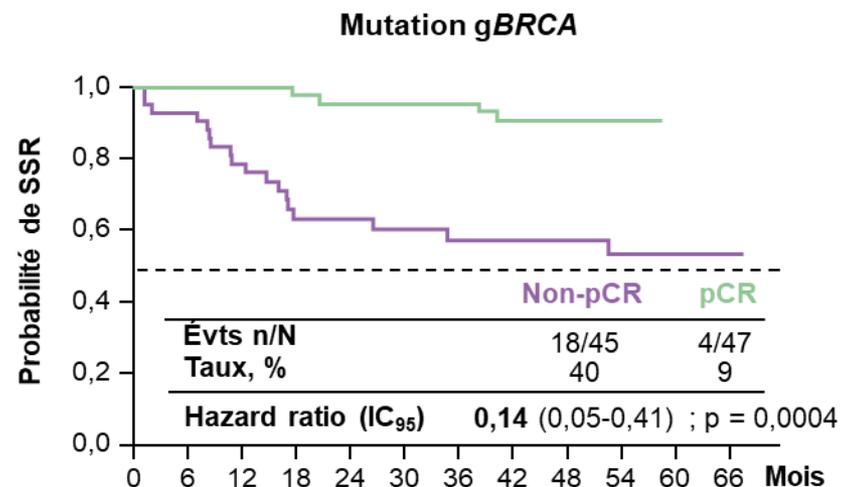
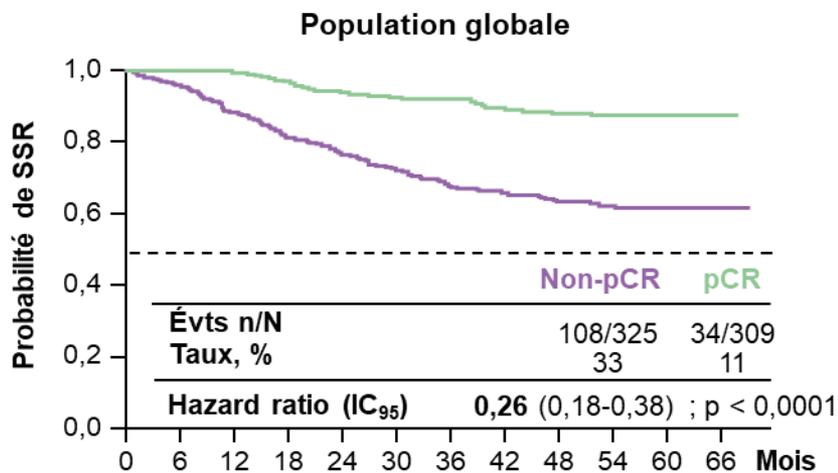
Analyse stratifiée de la survie sans récurrence avec un suivi médian de 4,5 ans



^a Stratifié selon le statut BRCA, le statut ganglionnaire et le schéma dose dense ou non de doxorubicine/cyclophosphamide prévu.

Étude BrighTNess (3)

Survie sans récurrence selon l'obtention pCR dans la population globale et en fonction du statut BRCA



- En cas d'obtention pCR sur la tumeur, les patientes ont eu une meilleure SSR que celles dont la tumeur n'est pas en pCR (HR = 0,26 ; IC₉₅ : 0,18-0,38 ; p < 0,0001), indépendamment du statut mutationnel BRCA.

pCR : réponse pathologique complète.

Thérapies ciblée en néoadjuvant

Cibler les anomalies de réparation de l'ADN ?

BRIGHTNESS trial

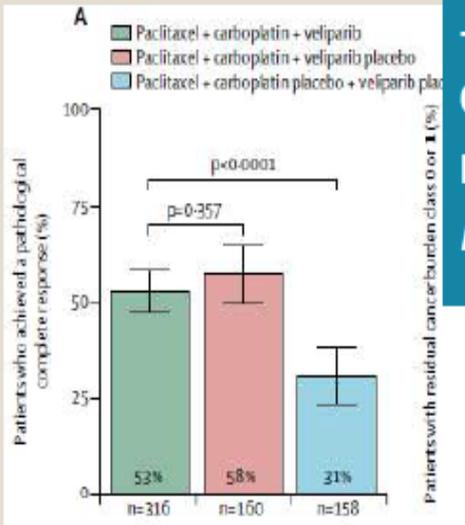
Loibl S et al., Lancet Oncol

3 bras : Pac → AC

Pac + Carbo

Pac + carbo +

Carbo AUC6/21 jours

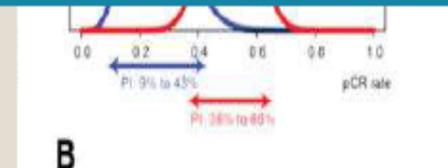


I-SPY 2 trial

- Méta-analyse (Poggi et al., Annals of Oncology., 2018)
: 9 essais : + en pCR mais NS en SG (données sur 2 essais seulement)

- D'autres essais avec sel de platine ou PARPi sont en cours pour la population de patientes ayant une mutation germinale *BRCA* ou bien des tumeurs *BRCAness*

et 53%



Attendons les résultats en termes de survie

VS

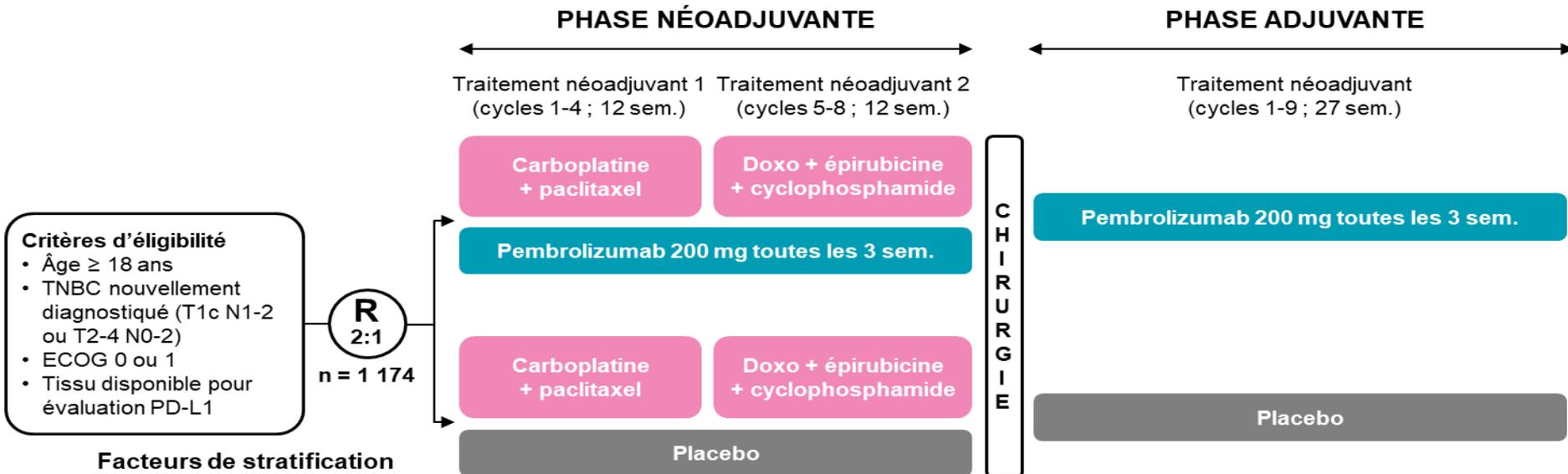
Immunothérapie en néoadjuvant

Actualités
en onco-sénologie

à l'ESMO 2021

KEYNOTE-522 (1)

Schéma de l'étude



- **Phase néoadjuvante** : commence dès le premier traitement néoadjuvant et se termine après la chirurgie définitive (post-traitement inclus).
- **Phase adjuvante** : commence à partir du premier traitement adjuvant et inclut la radiothérapie (post-traitement inclus).

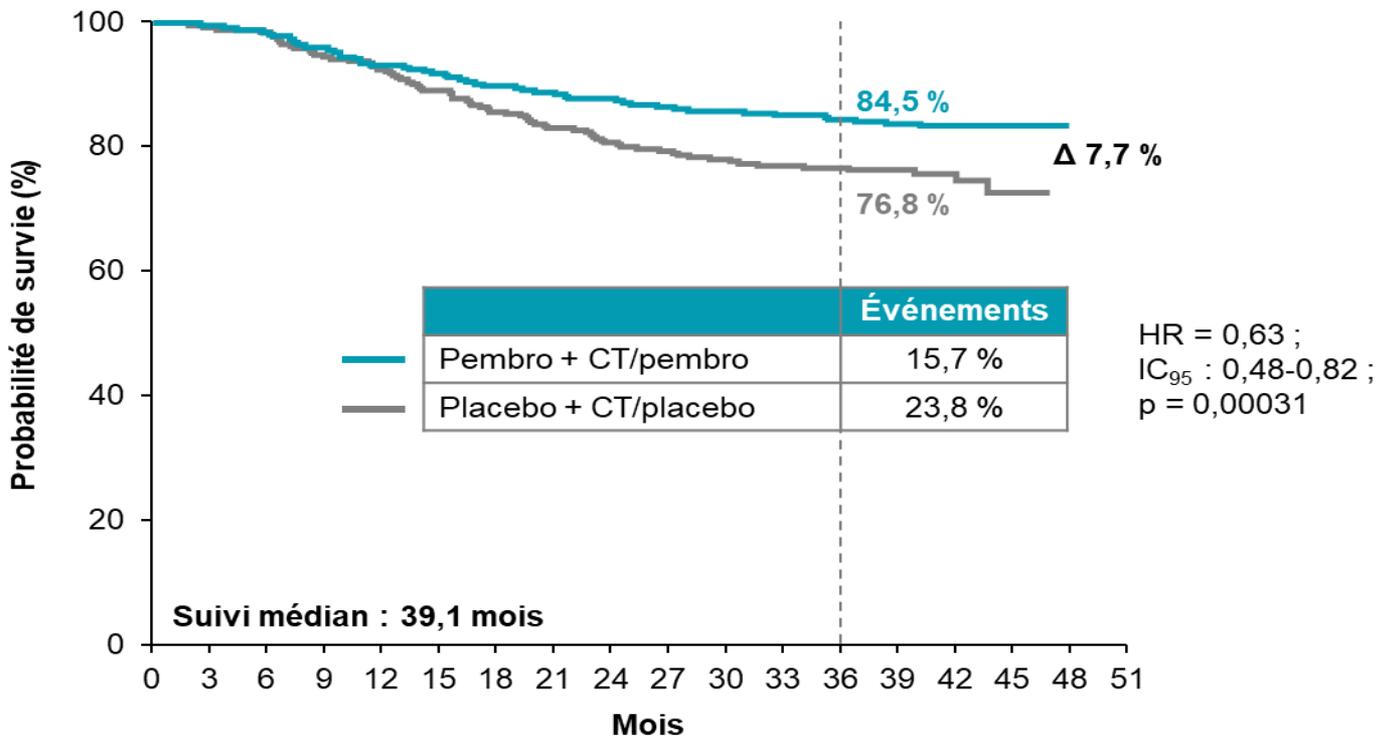
Immunothérapie en néoadjuvant

Actualités
en onco-sénologie

à l'ESMO 2021

KEYNOTE-522 (2)

Survie sans événement



Patientes (n)

—	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
—	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Pembro : pembrolizumab ; CT : chimiothérapie.

Immunothérapie en néoadjuvant

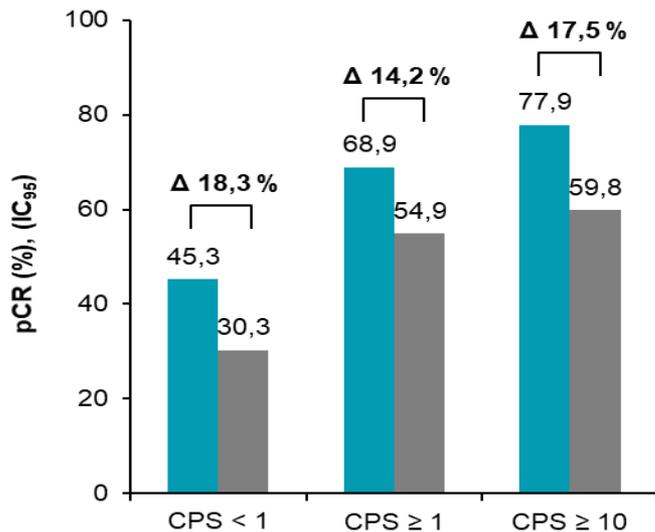
Actualités
en onco-sénologie

à l'ESMO 2021

KEYNOTE-522 (3)

Taux de réponse complète et survie sans événement selon les sous-groupes

pCR selon le score PD-L1



SSE selon les sous-groupes

Sous-groupes		No. Évts/no. Patients (%)		HR (IC ₉₅)
		Pembro + CT/pembro	Placebo + CT/placebo	
Tous		123/784 (15,7)	93/390 (23,8)	0,63 (0,48-0,82)
Statut ganglionnaire				
Positif		80/408 (19,6)	57/196 (29,1)	0,65 (0,46-0,91)
Négatif		43/376 (11,4)	36/194 (18,6)	0,58 (0,37-0,91)
Taille tumorale				
T1/T2		64/581 (11,0)	59/290 (20,3)	0,51 (0,36-0,73)
T3/T4		59/203 (29,1)	34/100 (34,0)	0,84 (0,55-1,28)
Schéma carboplatine				
toutes les 3 sem.		50/334 (15,0)	37/167 (22,2)	0,65 (0,42-0,99)
toutes les sem.		71/444 (16,0)	56/220 (25,5)	0,60 (0,42-0,86)
Statut PD-L1				
Positif		98/656 (14,9)	68/317 (21,5)	0,67 (0,49-0,92)
Négatif		25/128 (19,5)	25/69 (36,2)	0,48 (0,28-0,85)
Âge				
< 65 ans		103/700 (14,7)	79/342 (23,1)	0,61 (0,45-0,82)
≥ 65 ans		20/84 (23,8)	14/48 (29,2)	0,79 (0,40-1,56)
Statut ECOG				
0		101/678 (14,9)	80/341 (23,5)	0,60 (0,45-0,80)
1		22/106 (20,8)	13/49 (26,5)	0,81 (0,41-1,62)

0,1 1 10

← →

En faveur de En faveur de
pembro + CT/pembro placebo + CT/placebo

CPS : score combiné positif ; Pembro : pembrolizumab ; CT : chimiothérapie.

Messages clés

- L'étude est donc positive sur ses 2 critères de jugement principaux : réponse histologique complète et survie sans événement.
- L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante devrait devenir un nouveau standard de traitement dans les cancers du sein triple-négatifs en situation néoadjuvante.
- Des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du pembrolizumab pourrait aider à mieux sélectionner les patientes pouvant bénéficier de cette approche.

TAKE HOME MESSAGE (neoadjuvant)

Indications:

Tumeurs \geq T2 et/ou pN+

En pratique :

4 AC + 12 paclitaxel hebdo (dose-dense)

3 (F)EC 100 + 9 taxol hebdo (dose-dense)

3-4 (F)EC 100 + 3-4 Docétaxel (from PACS01 study)

Inhibiteur de PARP en adjuvant

indications classiques de consultation oncogénétique.

TNBC isolé et unilatéral >60 ans ▪

A partir de **T2 ou N1 en situation néoadjuvante**

Délai des résultats : le temps du néoadjuvant = 4 mois au maximum

RH+ isolé et unilatéral > 40 ans

Tout néoadjuvant sans pCR RCBII et III

Introduction

- Définition
- Biologie
- Diagnostic et bilan d'extension

Traitement au stade précoce

- Adjuvant
- Néo adjuvant
- **Traitement de la maladie résiduelle**

Traitement au stades métastatiques

Capécitabine en adjuvant après CNA ?

CREATE-X trial (Masuda et al., NEJM 2017)

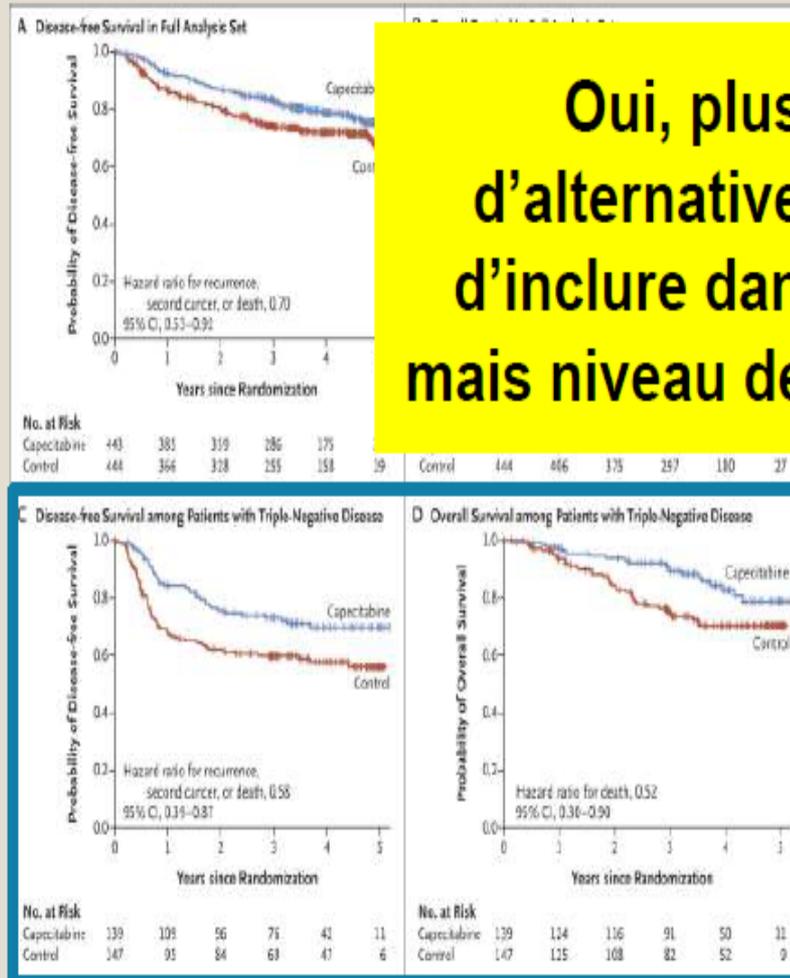
HER2-, stade I-III



CT néoadj (standard) puis chirurgie



Si no pCR :
Observation vs
capécitabine 1250 mg/m²
8 cycles = 6 mois



Oui, plus car pas d'alternative (en dehors d'inclure dans une essai) mais niveau de preuve faible

HR = 0.58
IC95% (0.39-0.87)

SG-5ans
78.8 vs 70.3%
HR= 0.52
IC95% (0.30-0.90)

La prescription de la capécitabine en adjuvant post **CNA en cas de mauvaise réponse** doit se discuter en RCP

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

HER2-Negative^f

Preferred Regimens:

- 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)
- Olaparib, if germline *BRCA1/2* mutations^{g,i}
- High-risk^j triple-negative breast cancer (TNBC): Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab
- TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:ⁱ Capecitabine

Useful in Certain Circumstances:

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- AC followed by weekly paclitaxel^h

Other Recommended Regimens:

- AC followed by docetaxel every 3 weeks^h
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)
- Select patients with TNBC in the preoperative setting only:^k
 - Weekly paclitaxel + carboplatin^k
 - Docetaxel + carboplatin^k

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

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

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS

**HER2-Negative
Preferred Regimens**

- Dose-dense AC followed by paclitaxel¹
 - ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.⁵
 - ◊ Followed by:
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² by 3 h IV infusion day 1
 - ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.⁵
- Dose-dense AC followed by weekly paclitaxel¹
 - ▶ Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.⁵
 - ◊ Followed by:
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² by 1 h IV infusion weekly for 12 weeks.
- TC²
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² IV day 1
 - ▶ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
 - ◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.⁵
- Preoperative pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab³
 - ▶ Preoperative:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² IV Days 1, 8, 15
 - ◊ Carboplatin AUC 5 IV Day 1
 - Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 1-4)
 - Followed by:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◊ Doxorubicin 60 mg/m² IV Day 1 or Epirubicin 90 mg/m² IV Day 1
 - ◊ Cyclophosphamide 600 mg/m² IV Day 1
 - Cycled every 21 days x 4 cycles (cycles 5-8)
 - Followed by:
 - ▶ Adjuvant pembrolizumab 200 mg IV Day 1
 - ◊ Cycled every 21 days x 9 cycles
- Capecitabine⁴
 - ▶ 1,000–1,250 mg/m² PO twice daily on days 1–14
 - ◊ Cycled every 21 days for 6–8 cycles
- Olaparib^{5,t}
 - ▶ 300 mg PO twice daily
 - ◊ Cycled every 28 days for 1 y

Introduction

- Définition
- Biologie
- Diagnostic et bilan d'extension

Traitement au stade précoce

- Adjuvant (reste standard)
- Néo adjuvant
- Traitement de la maladie résiduelle

Traitement au stades métastatiques

Traitement du cancer du sein M+

Hormone receptor positive



Triple-negative



HER2-Positive



*Note, these are just examples. Each patient is different and treatment is tailored accordingly.

Les cytotoxiques

- 15-16 mois de médiane de SG : Gobbini E et al. EJC 2018 (base ESME) = 14.5 mois
- Quels cytotoxiques ?
 - anthracycline et taxane mais souvent prescrits en (néo)adjuvant sauf stade IV d'emblée. A réintroduire si rechute au-delà de 12-24 mois ?
 - puis capécitabine, vinorelbine, gemcitabine, éribuline
 - et les sels de platine



SPECIAL ARTICLE

Cardoso F et al., *Ann oncol.*, 2018

Annals of Oncology, 29, 1634–1652, 2018
doi:10.1093/annonc/mdy192
Published online 19 July 2018

4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for
Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]

Section VI: Advanced TNBC

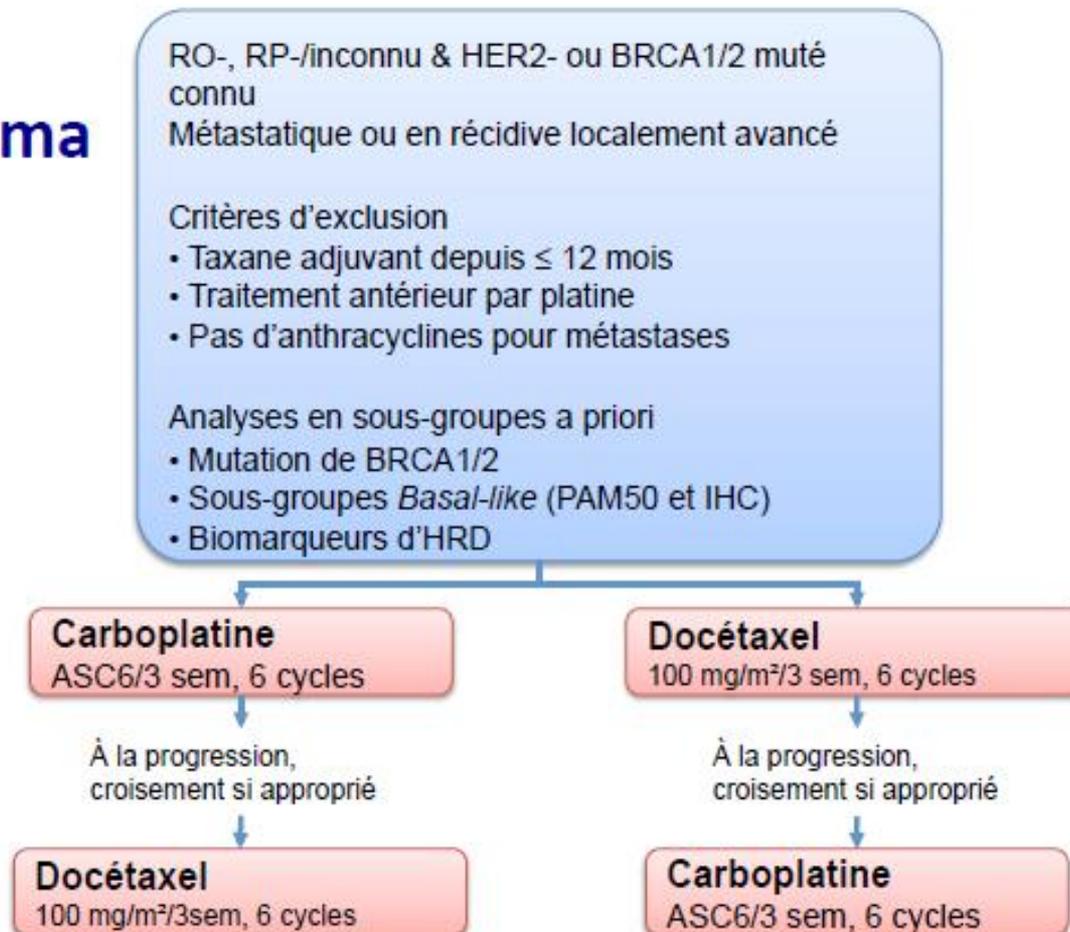
Few advances have also been made in these last 2 years in the management of advanced triple-negative breast cancer (TNBC). ChT remains the only available non-investigational systemic treatment option for non-*BRCA*-mutated advanced TNBC, with no specific recommendations regarding types of agents, with the possible exception of platinum compounds.

- La polyCT vs monoCT : la 1° étant à privilégier quand on souhaite une réponse rapide.
- L'association **bévacizumab + paclitaxel** est encore une option (AMM en France mais retirée aux EU) en L1 (pas d'impact en SG)

Place du carboplatine dans les cancers triple négatifs

étude TNT

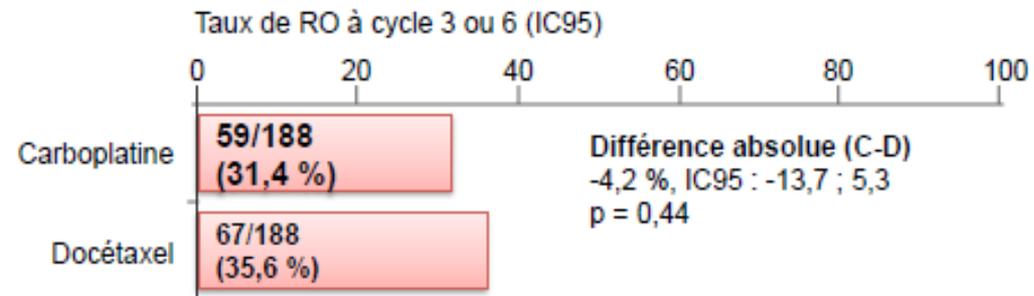
• Schéma



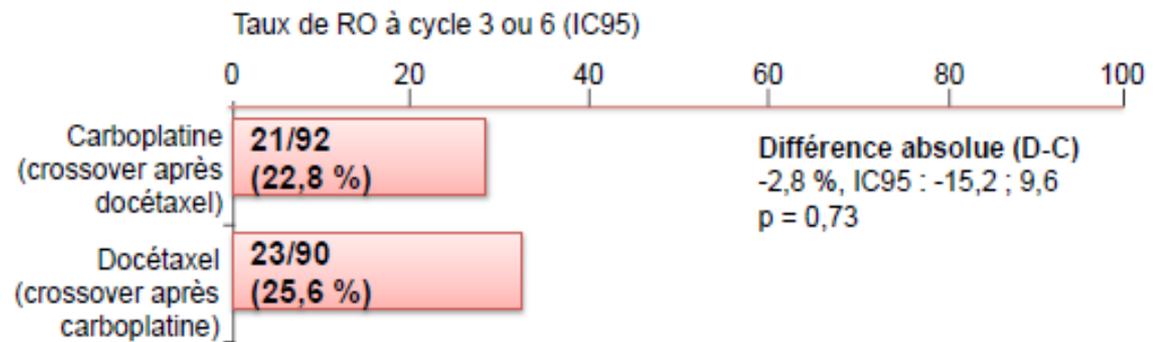
Étude TNT (2)

Taux de réponse objective (RO)

Ensemble
des patientes
randomisées
(n = 376)



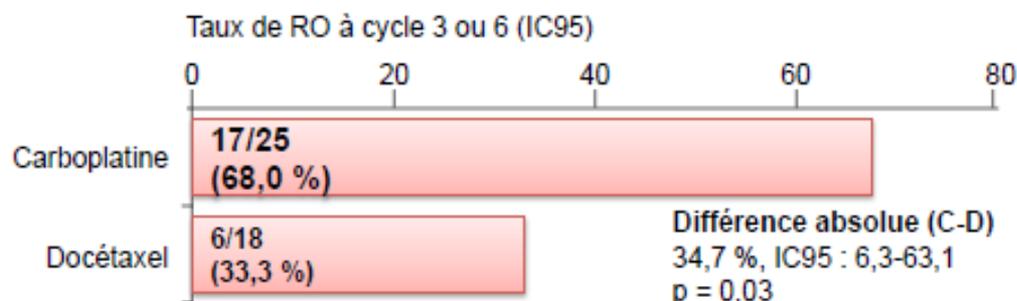
Ensemble
des patientes
après crossover
(n = 182)



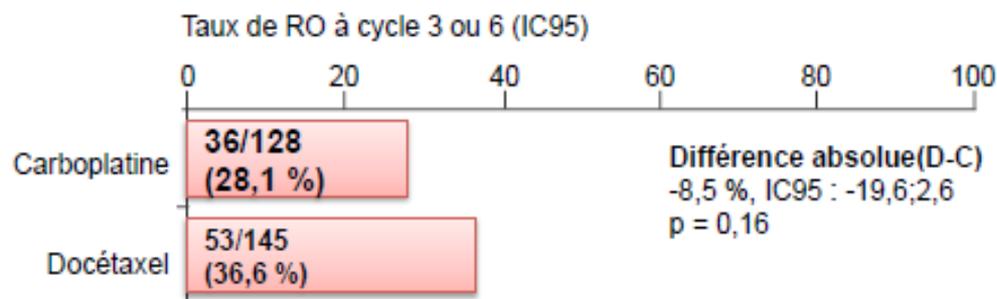
Résultats Étude TNT (4)

Réponse objective selon statut BRCA1/2

Mutation BRCA1/2
constitutionnelle
(n = 43)

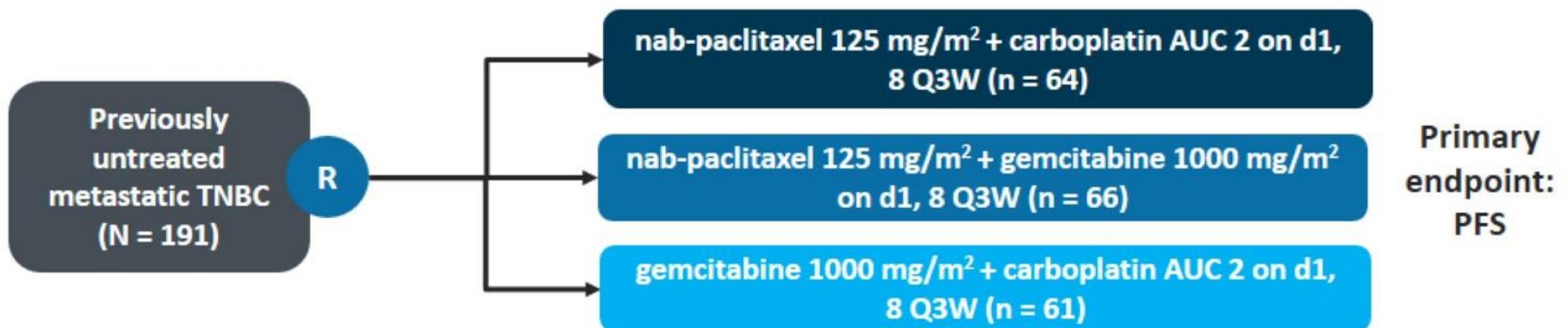


Pas de mutation
BRCA1/2
constitutionnelle
(n = 273)



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

tnAcity: Phase 2 Trial of nab-Paclitaxel + Carboplatin in Front-Line Metastatic TNBC



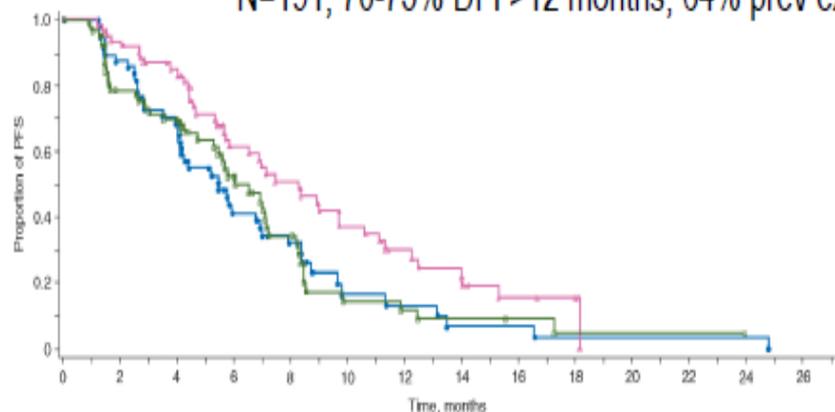
	nab-Paclitaxel/Carboplatin	nab-Paclitaxel/ Gemcitabine	Gemcitabine/ Carboplatin
Median PFS, mo	7.4	5.4	6.0
12-mo PFS, %	27	13	11

- HR for nab-paclitaxel + carboplatin vs nab-paclitaxel + gemcitabine = 0.60 (95% CI: 0.39, 0.93); *P* = .02
- HR for nab-paclitaxel + carboplatin vs gemcitabine + carboplatin = 0.61 (95% CI: 0.39, 0.94); *P* = .03
- Most common AEs leading to D/C: thrombocytopenia, anemia, neutropenia, drug hypersensitivity

tnAcity Phase II

A

N=191; 70-75% DFI >12 months, 64% prev exposed to taxane



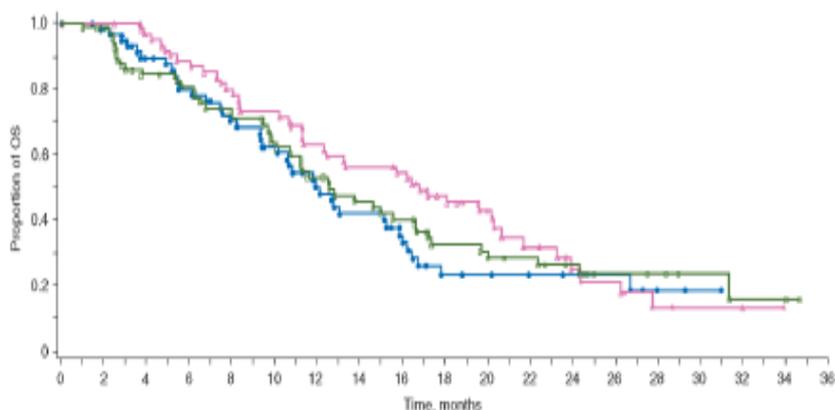
Patients at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26														
Total:	191	181	150	124	117	92	68	58	49	32	26	25	19	16	14	10	8	6	5	2	2	2	2	2	0	0	0	
nab-P/C:	64	62	57	49	46	37	29	26	23	19	16	15	11	9	9	5	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nab-P/G:	81	57	48	37	35	26	18	15	13	7	5	5	4	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
G/C:	66	62	45	38	36	29	21	17	13	6	5	5	4	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

	<i>nab-P/C</i>	<i>nab-P/G</i>	G/C
Median PFS, months	8.3	5.5	6.0
HR (95% CI)	-	0.59 (0.38 - 0.92)	0.58 (0.37 - 0.90)
<i>P</i> value	-	0.02 ^a	0.02 ^a
12-month PFS rate, %	30	13	11

^a Compared with *nab-P/C*.

B



Patients at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36																		
Total:	191	189	184	172	160	153	144	134	124	119	110	101	91	82	78	76	68	57	49	44	39	32	30	27	22	17	14	10	7	6	5	3	3	1	0	0	
nab-P/C:	64	64	64	63	59	58	54	51	47	43	43	40	37	35	33	33	31	27	24	20	17	12	11	10	7	6	6	4	3	2	2	1	1	0	0	0	
nab-P/G:	61	60	58	55	49	46	42	39	36	35	31	27	24	21	20	20	15	11	9	8	8	7	6	6	5	5	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	
G/C:	66	65	62	54	52	51	49	44	41	41	36	34	30	26	25	23	22	19	16	16	14	13	13	11	10	6	6	6	5	3	3	3	2	2	1	0	0

	<i>nab-P/C</i>	<i>nab-P/G</i>	G/C
Median OS, months	16.8	12.1	12.6
HR (95% CI)	-	0.73 (0.47 - 1.13)	0.80 (0.52 - 1.22)
<i>P</i> value	-	0.16 ^a	0.29 ^a

^a Compared with *nab-P/C*.

ERIBULIN VS. CAPECITABINE

Patients (N=1102)

Locally advanced or metastatic breast cancer

- ≤ 3 prior chemotherapy regimens (≤ 2 for advanced disease)
- Prior anthracycline and taxane in (neo-) adjuvant setting or for locally advanced or metastatic breast cancer

Eribulin mesylate
(n=554)
1.4 mg/m^{2†} 2- to 5-min IV
Days 1 & 8 q21 days

Randomization 1:1

Capecitabine
(n=548)
1250 mg/m² BID orally
Days 1-14, q21 days

Co-primary endpoints

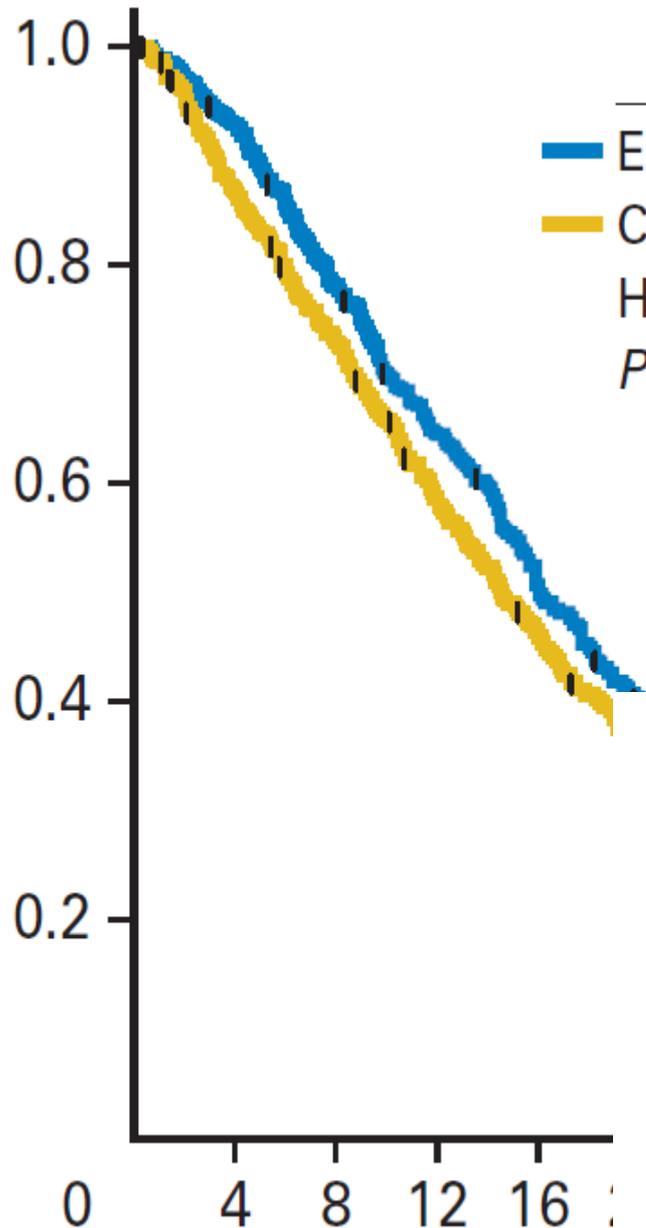
- Overall survival and progression-free survival

Secondary endpoints

- Quality of life
- Objective response rate
- Duration of response
- 1-, 2- and 3-year survival
- Tumor-related symptom assessments
- Safety parameters
- Population pharmacokinetics (eribulin arm only)

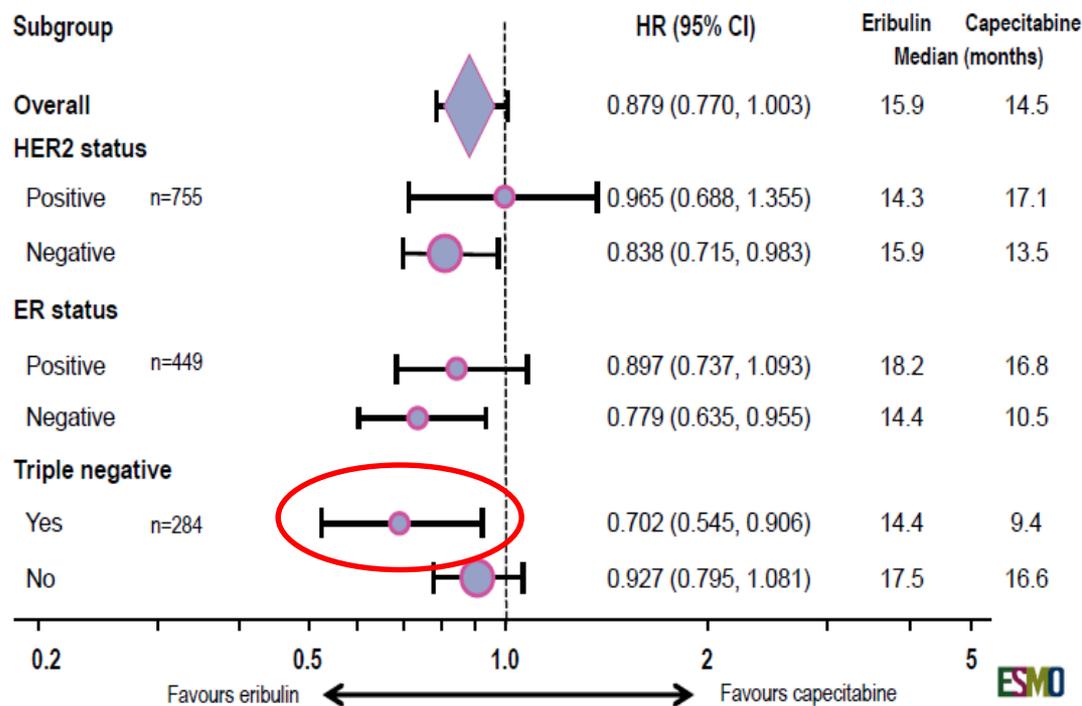
[†]Equivalent to 1.23 mg/m² eribulin (expressed as free base)
BID, twice daily; IV, intravenous

Overall Survival
(probability)

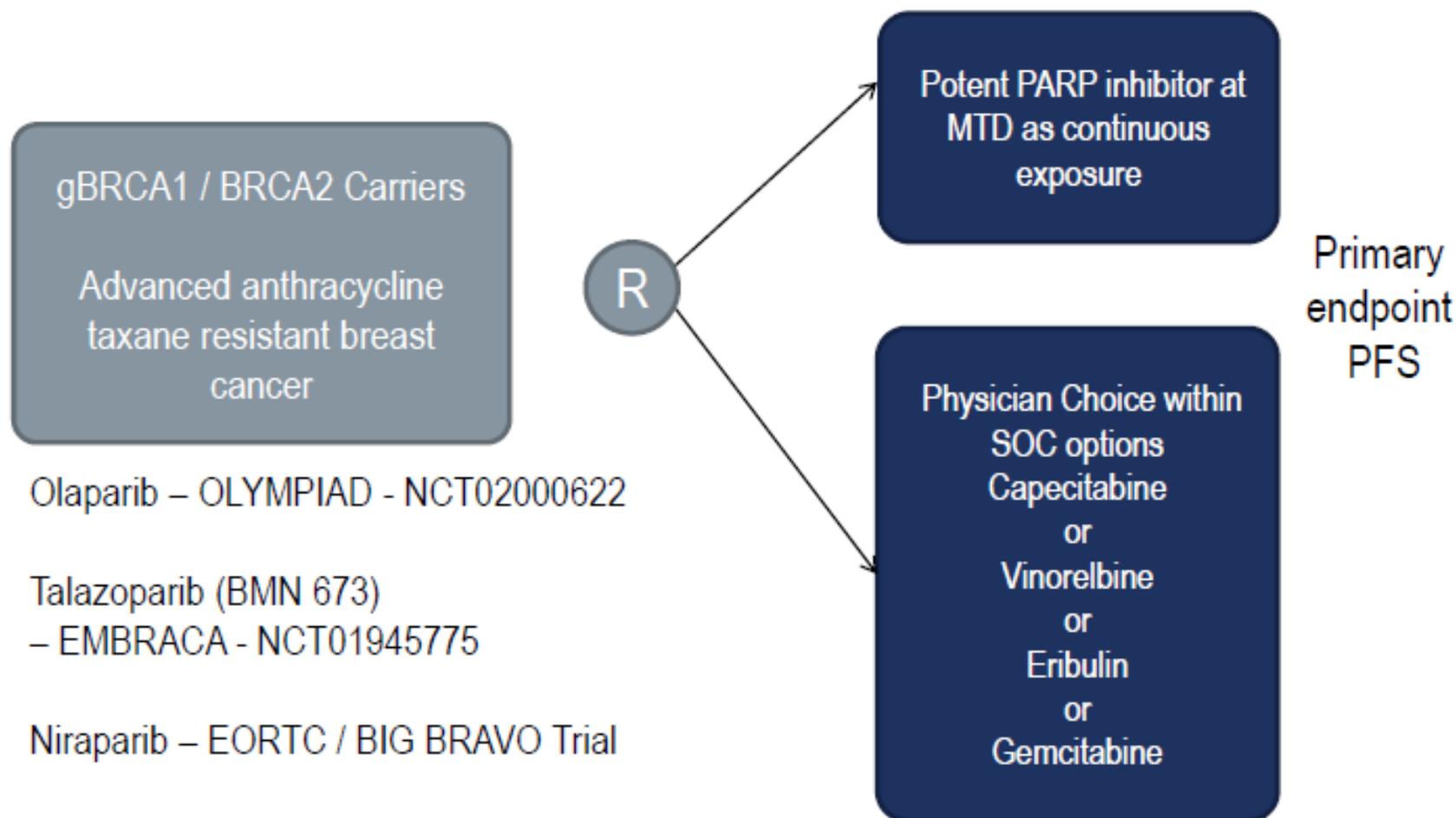


	Events/n	Median, months	95% CI
Eribulin	446/554	15.9	15.2 to 17.6
Capecitabine	459/548	14.5	13.1 to 16.0

HR, 0.88; 95% CI, 0.77 to 1.00
P = .056



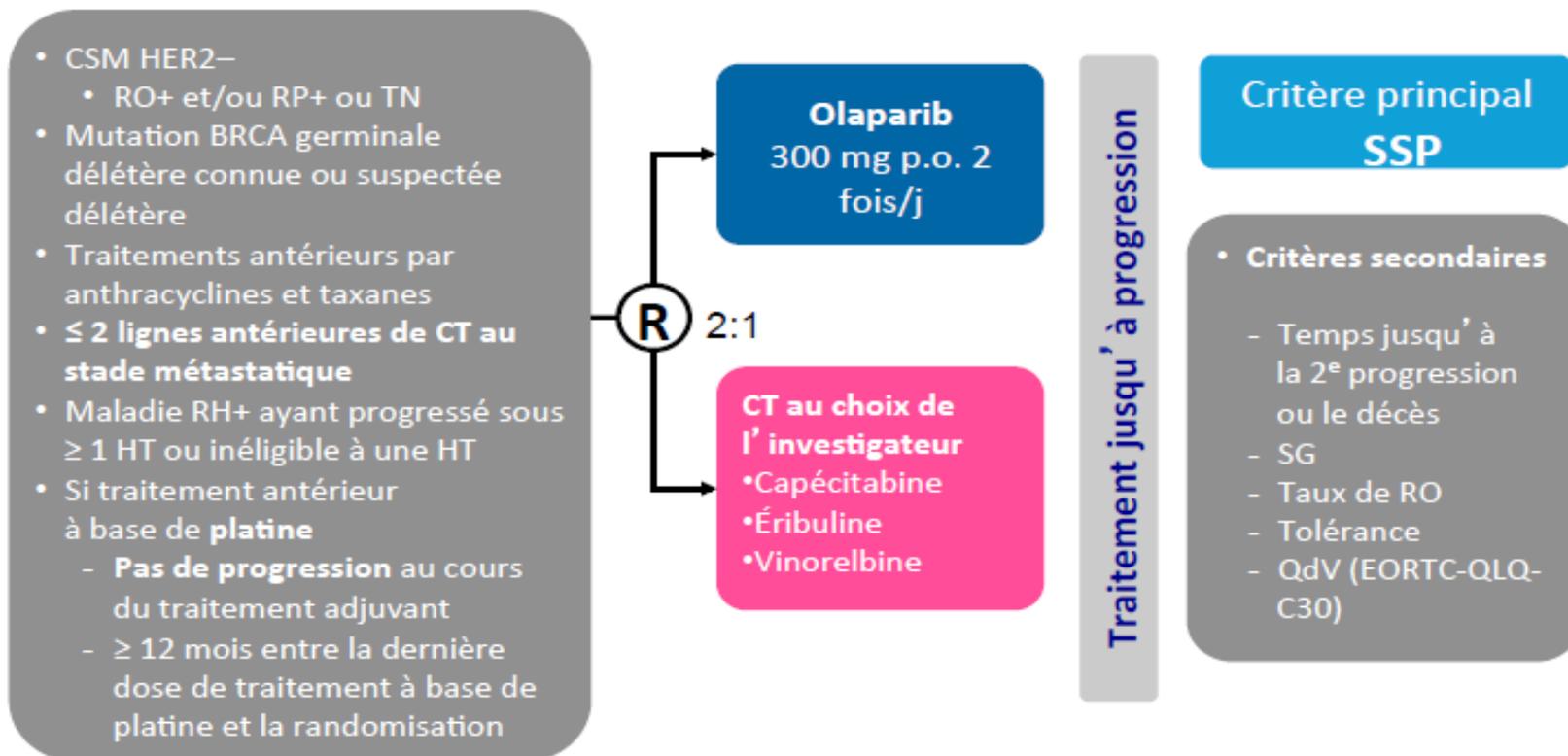
PHASE III TRIALS OF PARP INHIBITORS IN HER2NEG BRCA1/2MUT BC PATIENTS



Inhibiteurs PARP

Cancers du sein métastatiques HER2 neg BRCA muté

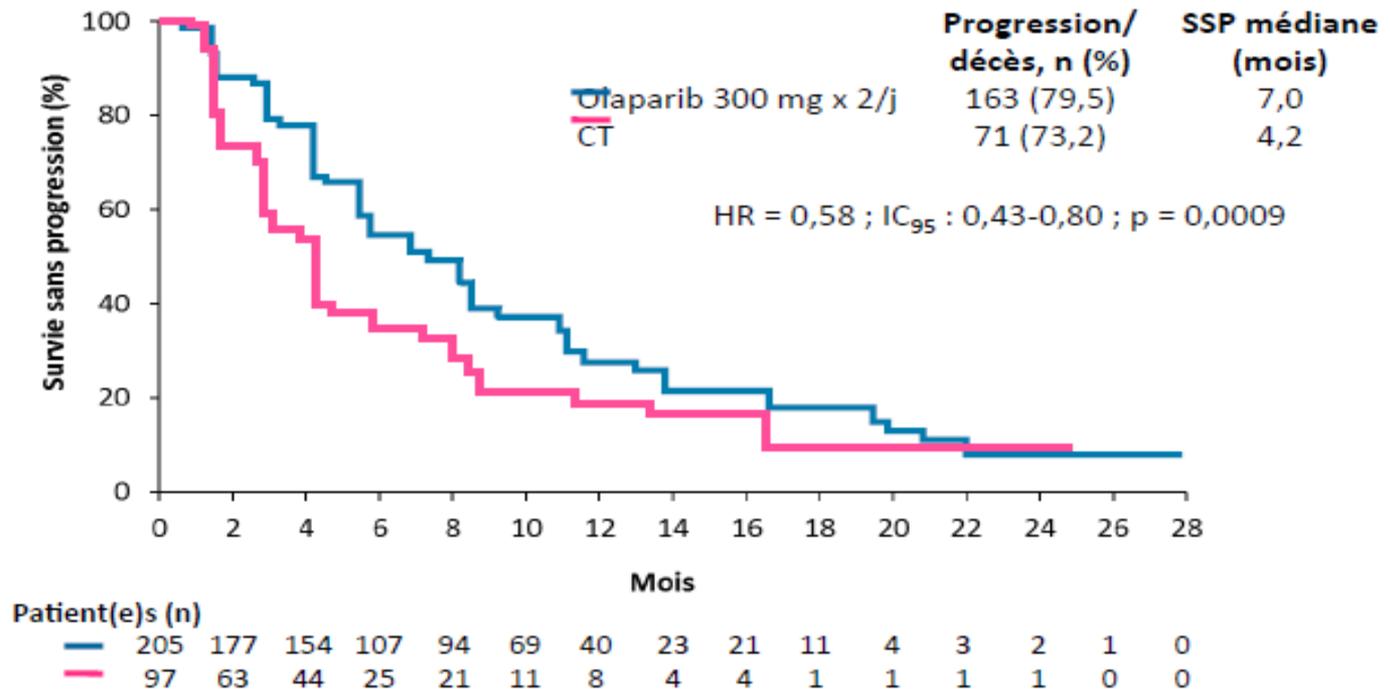
Étude OlympiAD (1)



Inhibiteurs PARP

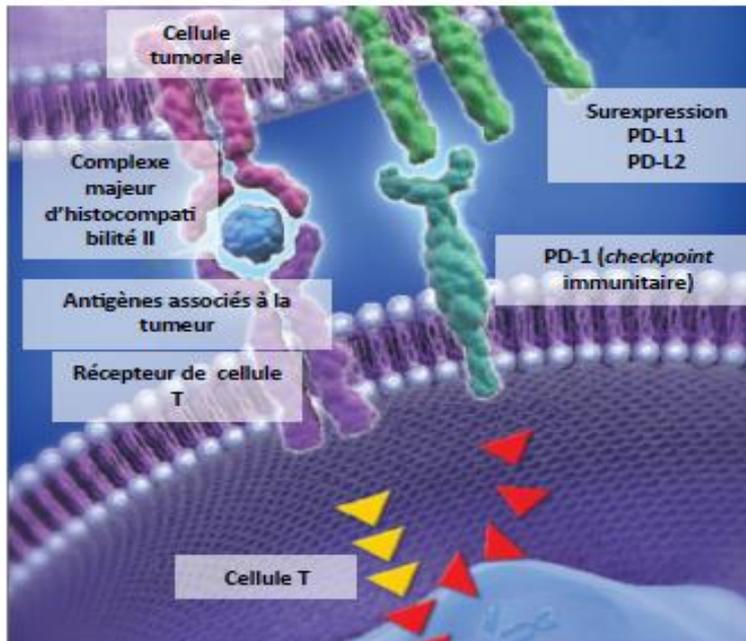
Étude OlympiAD (3)

Survie sans progression, revue centralisée indépendante en aveugle



Immunothérapie

La voie PD-1 et la surveillance immunitaire



- PD-1 est exprimé essentiellement sur les cellules T activées¹
- La liaison de PD-1 à ses ligands, PD-L1 et PD-L2, altère la fonction T cellulaire¹
- PD-L1 est exprimé sur les cellules tumorales et les macrophages²
- Les tumeurs peuvent activer la voie du PD-1 pour échapper à la surveillance immune²

1. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.

2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-64.

Immunothérapie

Immune checkpoint inhibitors in metastatic TNBC

Immune checkpoint inhibitors have shown durable responses in heavily pretreated patients with metastatic TNBC

Immunothérapie

	Pembrolizumab (n = 32)	Atezolizumab (n = 71)	Avelumab (n=58 /9)
Target	PD-1	PD-L1	PD-L1
Tumour PD-L1	≥1% (58%+)	≥5%	All / ≥1%
ORR	18.5%	13%	8.6% / 44.4%
SD	25.9%	18%	22.4%

Schéma de l'étude

Critère d'éligibilité

- Âge \geq 18 ans
- Détermination centralisée des cancers TN et de l'expression de PD-L1 (score CPS)
- Cancer en rechute inopérable ou cancer TN métastatique
- Traitement adjuvant terminé \geq 6 mois avant la 1^{re} rechute
- Statut de performance ECOG 0 ou 1
- Espérance de vie \geq 12 semaines
- Fonctions organiques conservées
- Absence de corticothérapie
- Absence de métastases évolutives du SNC
- Absence de maladies auto-immunes

R

2:1

**Pembrolizumab 200 mg (i.v.)
toutes les 3 sem. +
chimiothérapie^a**

Placebo + chimiothérapie^a

**Progression
de la maladie/
arrêt du
traitement**

Facteurs de stratification

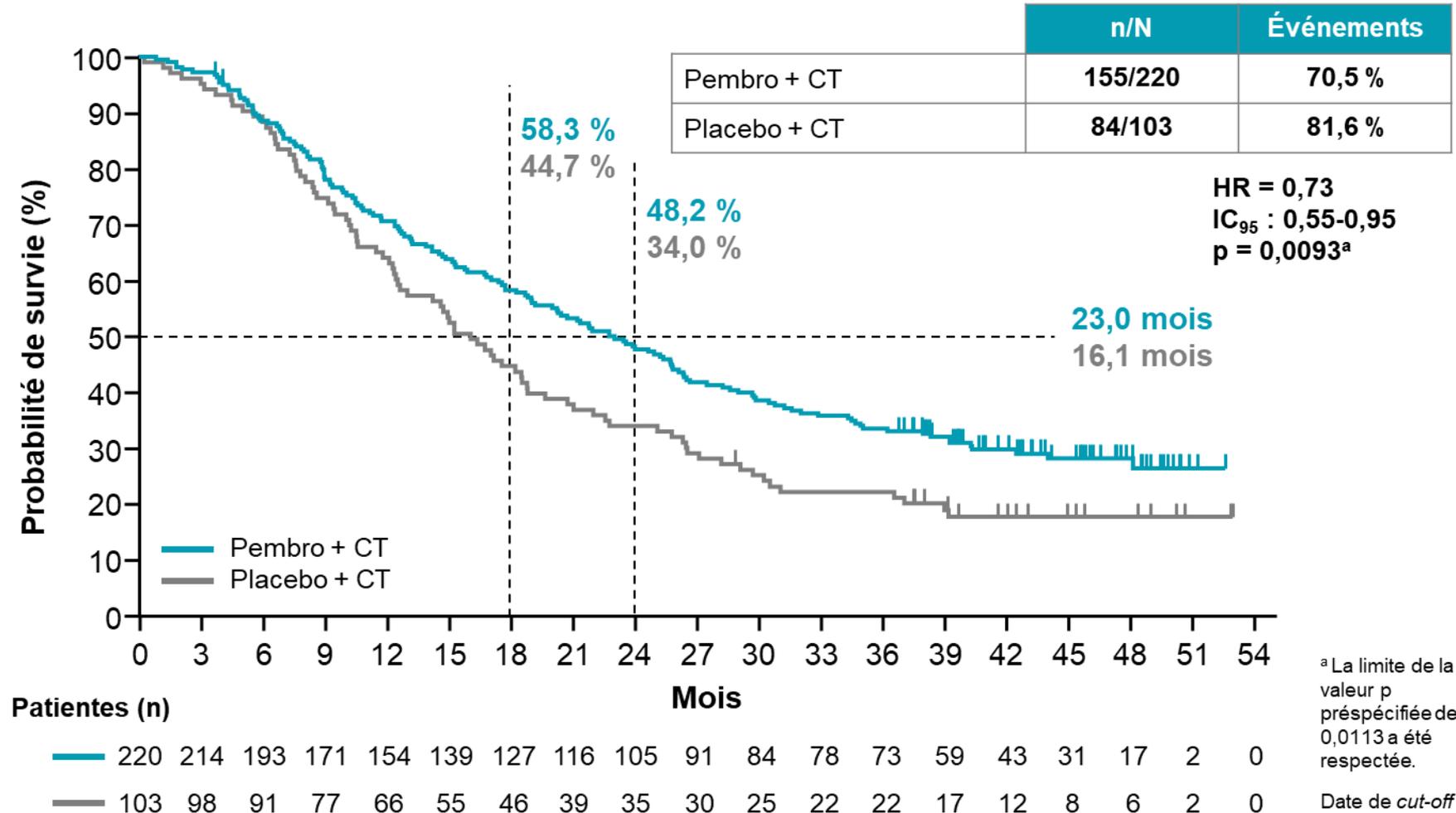
- Chimiothérapie durant l'étude (taxane vs gemcitabine/carboplatine)
- Expression tumorale de PD-L1 (CPS \geq 1 vs CPS $<$ 1)
- Chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante avec la même classe de cytotoxique (oui vs non)

^a Nab-paclitaxel 100 mg/m² i.v. J1, J8 et J15, tous les 28 jours ; paclitaxel 90 mg/m² i.v. J1, J8, et J15, tous les 28 jours ; gemcitabine 1 000 mg/m² carboplatine ASC 2 J1 et J8, tous les 21 jours

CPS : score combiné positif (nombre de cellules exprimant le PD-L1 (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages) divisé par le nombre total de cellules tumorales multiplié par 100). SNC : système nerveux central.

KEYNOTE-355 (2)

Survie globale (PD-L1 CPS ≥ 10)



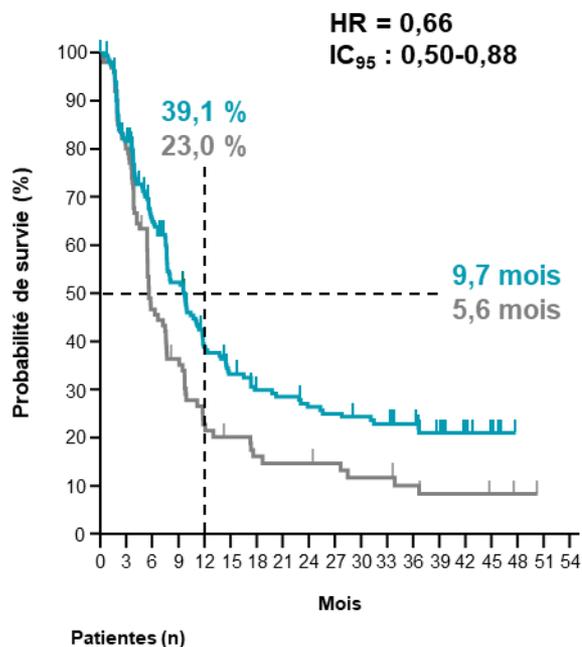
^a La limite de la valeur p présépecifiée de 0,0113 a été respectée.

Date de *cut-off*: 15 juin 2021.

Survie sans progression

PD-L1 CPS ≥ 10

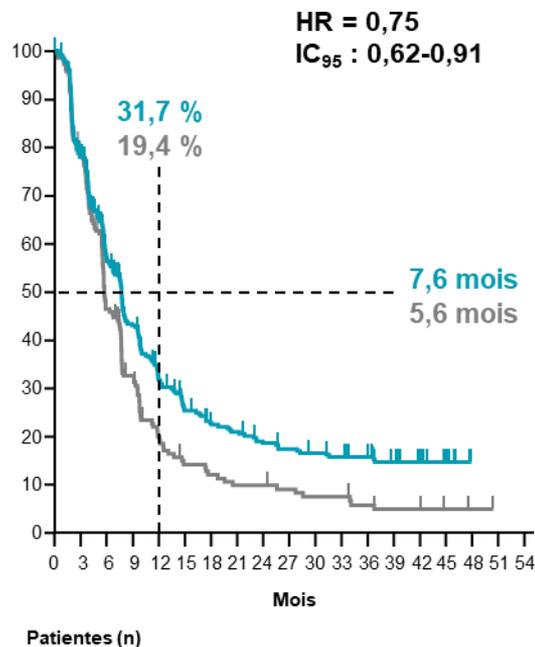
	n/N	Événements
Pembro + CT	144/220	65,5 %
Placebo + CT	81/103	78,6 %



— 220 173 122 95 63 52 44 42 38 36 34 32 27 19 13 6 0 0 0
— 103 80 41 30 18 15 12 11 11 10 8 8 6 4 4 3 1 0 0

PD-L1 CPS ≥ 1

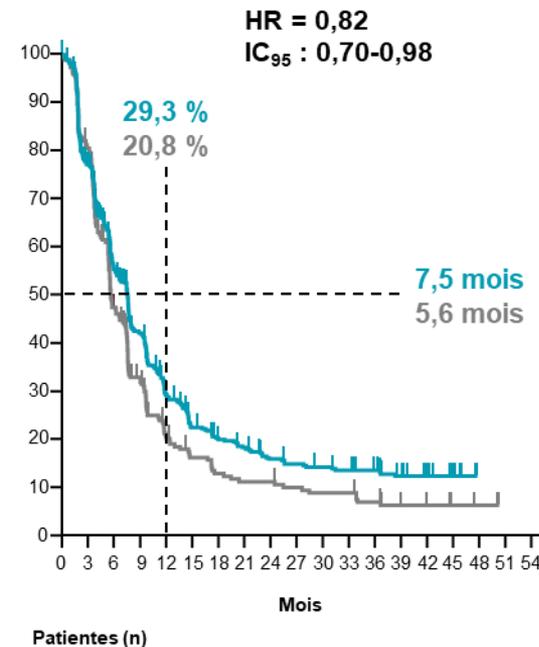
	n/N	Événements
Pembro + CT	299/425	70,4 %
Placebo + CT	166/211	78,7 %



— 425 315 202 142 94 72 60 56 48 44 41 38 32 24 17 6 0 0 0
— 211 158 81 51 28 20 17 14 14 12 10 10 7 5 5 3 1 0 0

ITT

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



— 566 408 260 183 116 84 70 63 51 47 44 41 35 26 17 6 0 0 0
— 281 214 108 68 39 29 23 20 20 17 15 11 8 7 4 2 0 0 0

Messages clés

- L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie de 1^{re} ligne métastatique a montré son bénéfice en survie sans progression et en survie globale dans les tumeurs du sein triple-négatives exprimant le PD-L1 avec un CPS ≥ 10 .
- Au vu de ces données, il semble légitime que les patientes dont la tumeur a un CPS ≥ 10 puissent avoir accès au pembrolizumab en association avec la chimiothérapie en 1^{re} ligne métastatique.
- Cette association est déjà approuvée par la FDA.
- La question sur le meilleur partenaire de chimiothérapie reste ouverte.

IMpassion130 study design

Key IMpassion130 eligibility criteria^a:

- Metastatic or inoperable locally advanced TNBC
 - Histologically documented^b
- No prior therapy for advanced TNBC
 - Prior chemo in the curative setting, including taxanes, allowed if TFI \geq 12 mo
- ECOG PS 0-1

Stratification factors:

- Prior taxane use (yes vs no)
- Liver metastases (yes vs no)
- PD-L1 status on IC (positive \geq 1% vs negative $<$ 1%)^c

R
1:1

Atezo + nab-P arm:

- Atezolizumab 840 mg IV
- On days 1 and 15 of 28-day cycle
- + nab-paclitaxel 100 mg/m² IV
- On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

Double blind; no crossover permitted

Plac + nab-P arm:

- Placebo IV
- On days 1 and 15 of 28-day cycle
- + nab-paclitaxel 100 mg/m² IV
- On days 1, 8 and 15 of 28-day cycle

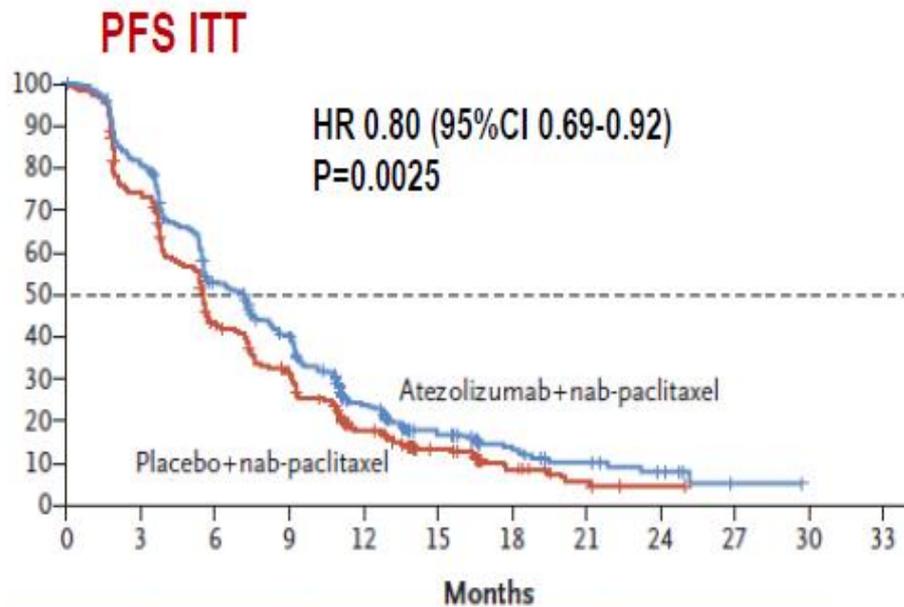
RECIST v1.1
PD or toxicity

- Co-primary endpoints were PFS and OS in the ITT and PD-L1+ populations^d
 - Key secondary efficacy endpoints (ORR and DOR) and safety were also evaluated

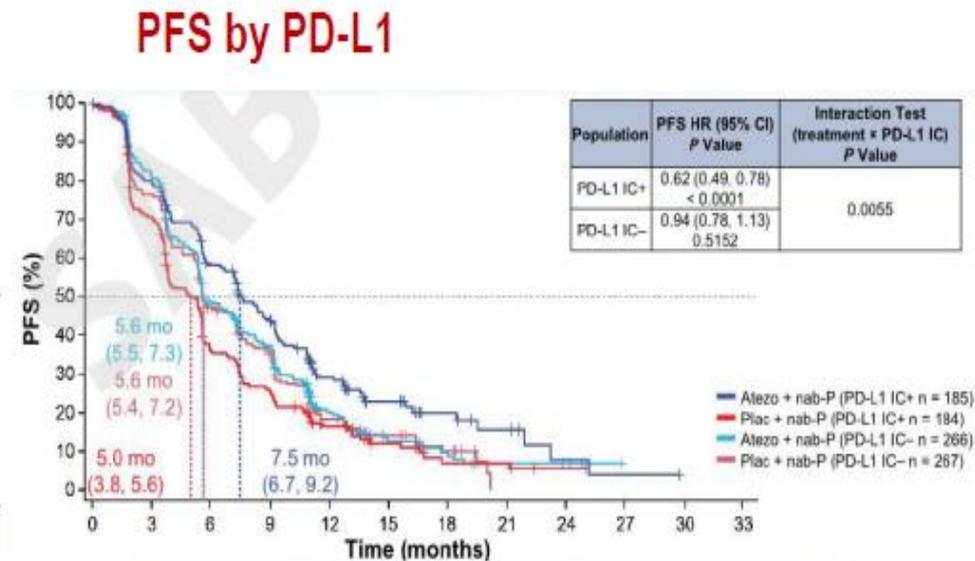
IC, tumour-infiltrating immune cell; TFI, treatment-free interval. ^a ClinicalTrials.gov: NCT02425891. ^b Locally evaluated per ASCO–College of American Pathologists (CAP) guidelines. ^c Centrally evaluated per VENTANA SP142 IHC assay (double blinded for PD-L1 status). ^d Radiological endpoints were investigator assessed (per RECIST v1.1).

IMpassion130

Primary analysis: PFS



	Events/pts	mPFS, months (95%CI)	1yr PFS% (95%CI)
Atezo+Nab	358/451	7.2 (5.6-7.5)	23.7 (19.6-27.9)
Plac+Nab	378/451	5.5 (5.3-5.6)	17.7 (14.0-21.4)



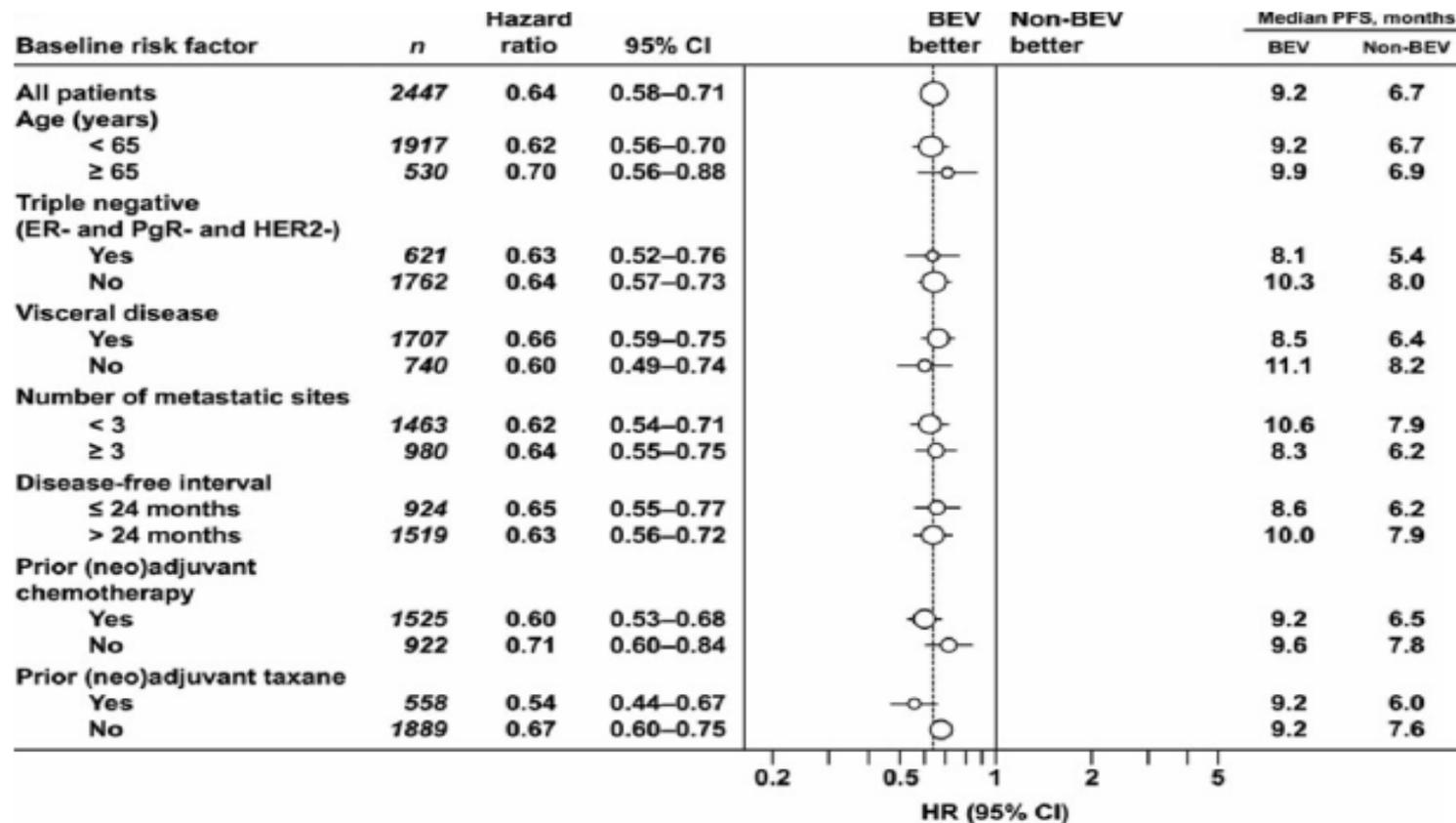
PD-L1+	mPFS, months (95%CI)	1yr PFS% (95%CI)
Atezo+Nab	7.5 (6.7-9.2)	29.1 (22.2-36.1)
Plac+Nab	5.0 (3.8-5.6)	16.4 (10.8-22.0)

41% PD-L1+

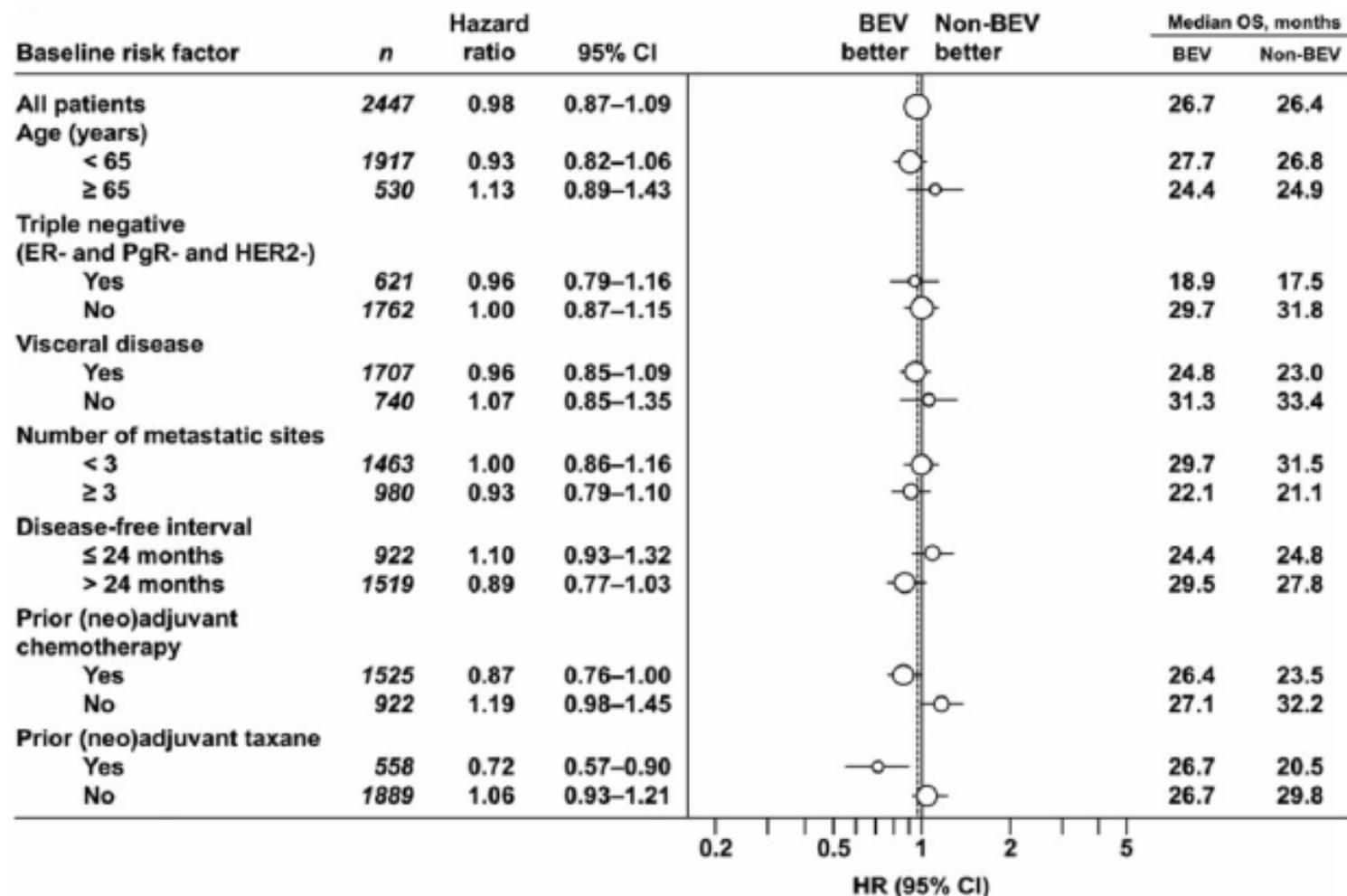
SP142, 1% of positively stained IC over the total tumor area

Bevacizumab

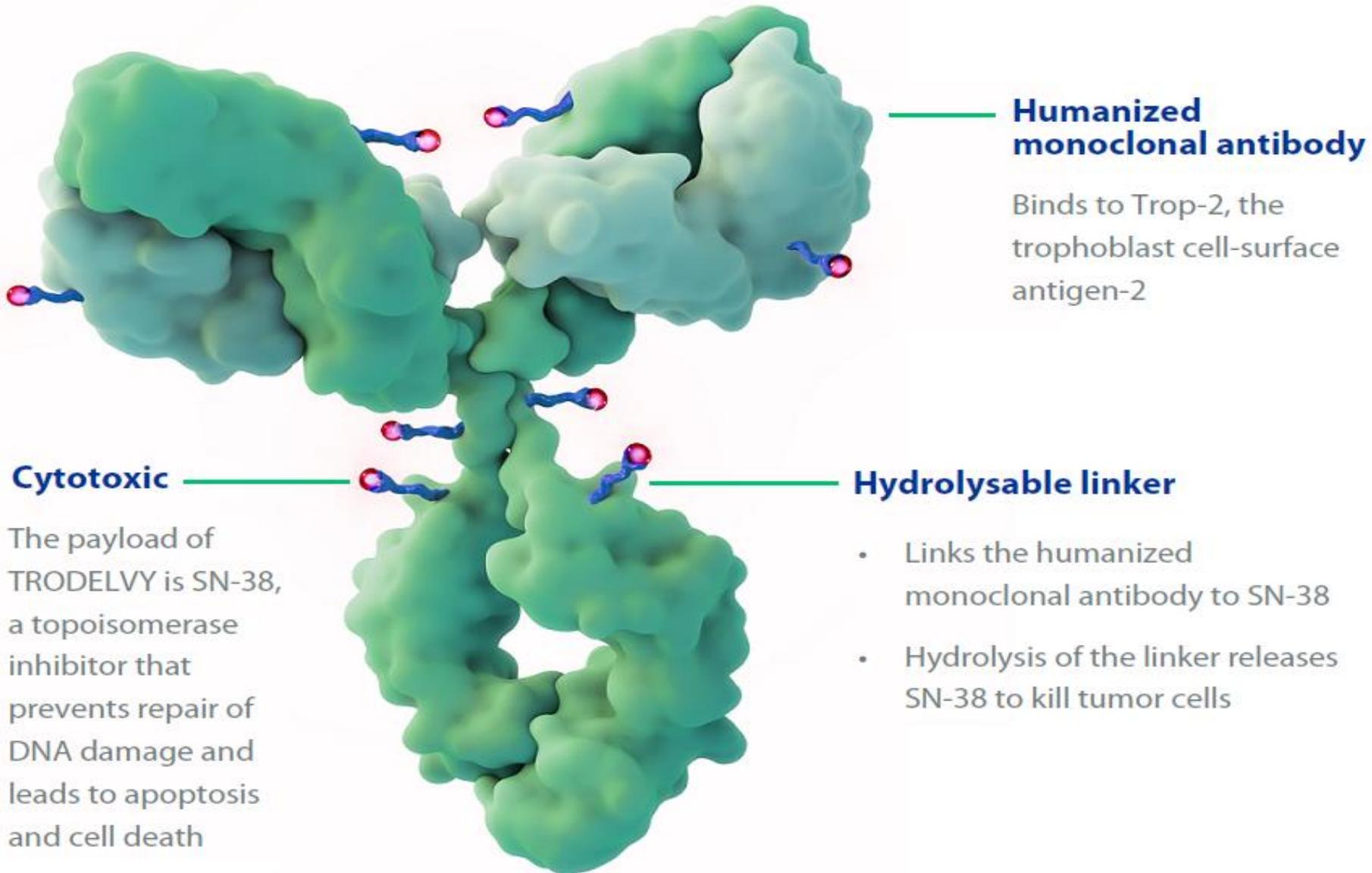
POOLED ANALYSIS OF FIRST-LINE BEVACIZUMAB: PFS



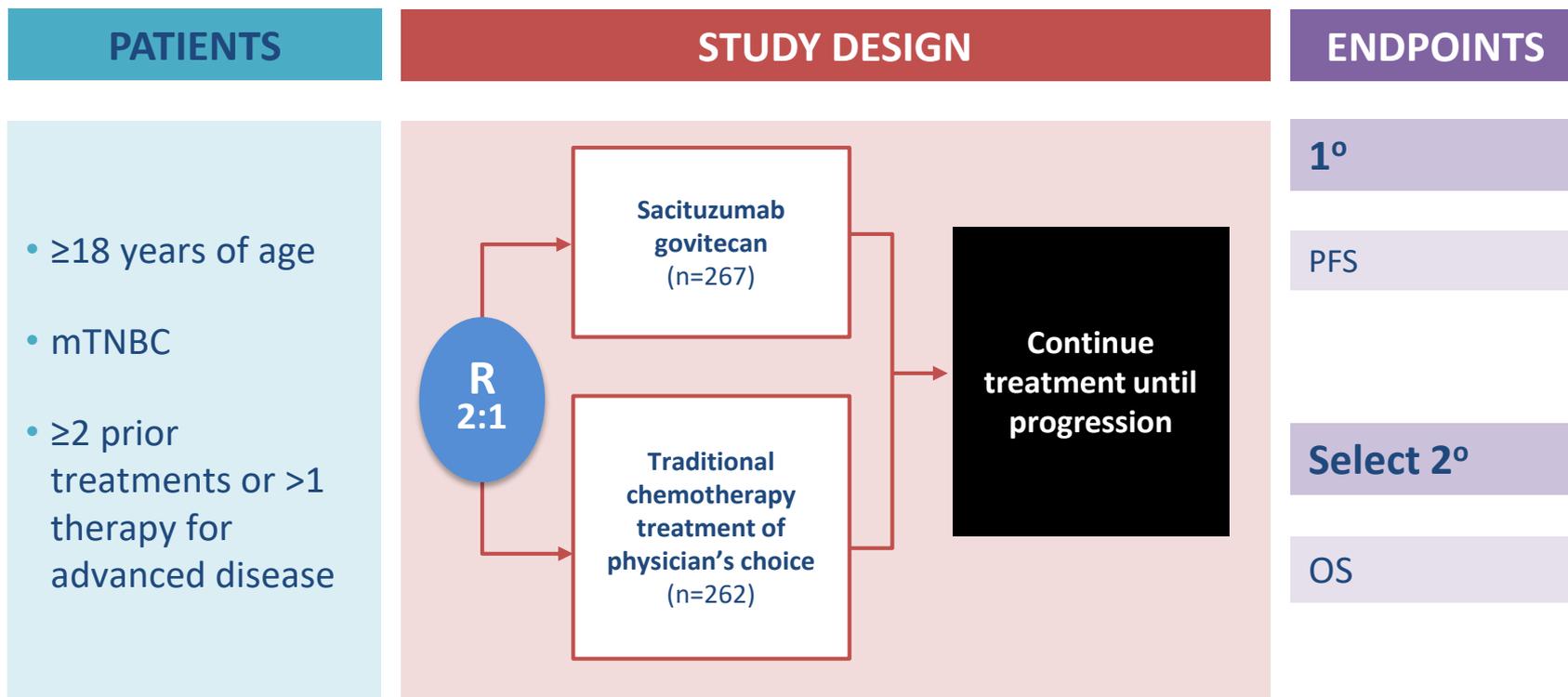
POOLED ANALYSIS OF FIRST-LINE BEVACIZUMAB: OS



Sacituzumab



ASCENT: Phase 3 Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Previously Treated TNBC^{1,2}



1. U.S. National Library of Medicine Clinicaltrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>. Accessed November 7, 2020. Last updated: October 8, 2020;

2. Bardia A. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual 2020 Scientific Sessions. September 19, 2020. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/ascent-a-randomized-phase-iii-study-of-sacituzumab-govitecan-sg-vs-treatment-of-physician-s-choice-tpc-in-patients-pts-with-previously-treat>.

ASCENT: Results Confirm Sacituzumab Govitecan Should Be Considered as a New SOC in Pts With Pretreated mTNBC

ANTITUMOR ACTIVITY

BCIR Analysis	SG (n=235)	TPC (n=233)
No. of events	166	150
mPFS – mo (95% CI)	5.6 (4.3-6.3)	1.7 (1.5-2.6)
OS	SG (n=235)	TPC (n=233)
No. of events	155	185
mOS – mo (95% CI)	12.1 (10.7-14.0)	6.7 (5.8-7.7)
HR (95% CI), <i>P</i> value	0.48 (0.38-0.59) <i>P</i> < 0.0001	

SAFETY RESULTS

- Key gr ≥3 TRAEs (SG): neutropenia (51%), diarrhea (10%), leukopenia (10%) anemia (8%), and febrile neutropenia (6%)
- No severe cardiovascular toxicity, no gr >2 neuropathy or gr >3 ILD with SG
- No treatment-related deaths with SG
- AEs leading to treatment discontinuations were low for SG (4.7%)

	SG (n=235)	TPC (n=233)
ORR	82 (35%)	11 (5%)
<i>P</i> value	< 0.0001	
CR	10 (4%)	2 (1%)
PR	72 (31%)	9 (4%)

mOS, median overall survival; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice.

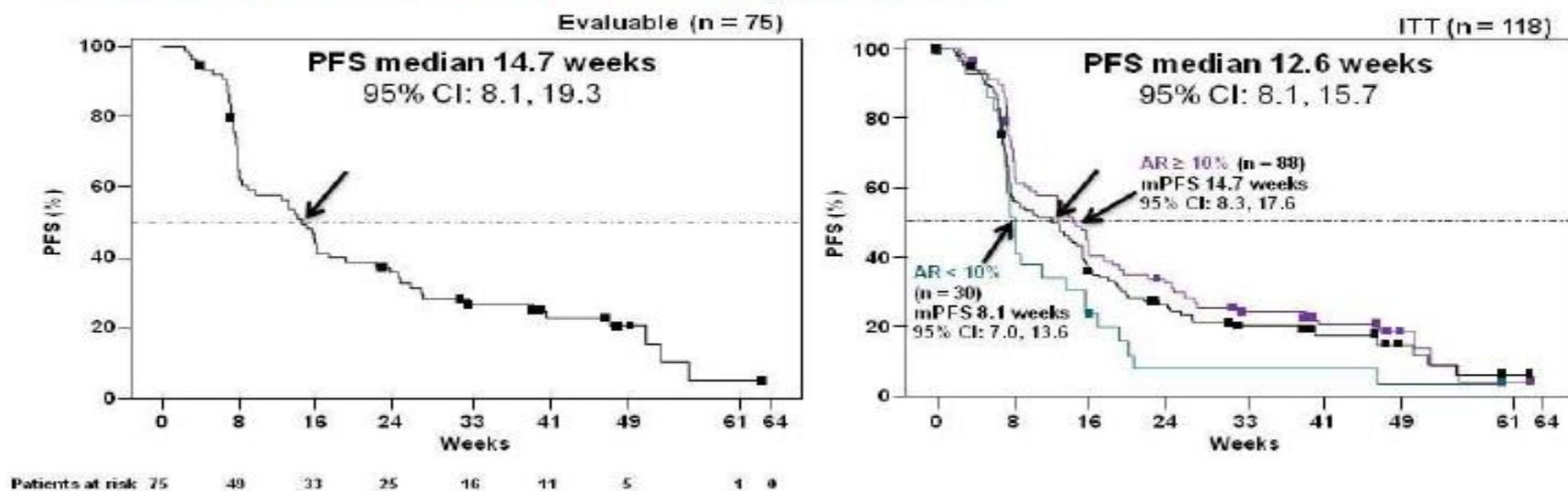
Bardia A. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Presented at: European Society for Medical Oncology Virtual 2020 Scientific Sessions. September 19, 2020. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/ascent-a-randomized-phase-iii-study-of-sacituzumab-govitecan-sg-vs-treatment-of-physician-s-choice-tpc-in-patients-pts-with-previously-treat>.

Ciblage de RA

PHASE II STUDY OF ENZALUTAMIDE IN ADVANCED AR+ TNBC (MDV3100-11)



PFS in Evaluable and ITT Populations



Evaluable = AR IHC ≥ 10% and ≥ 1 post-baseline tumor assessment;
ITT = AR IHC > 0% by central assessment and received ≥ 1 dose of enzalutamide.

10 Date cut-off: 24 March 2015.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

NCT01889238

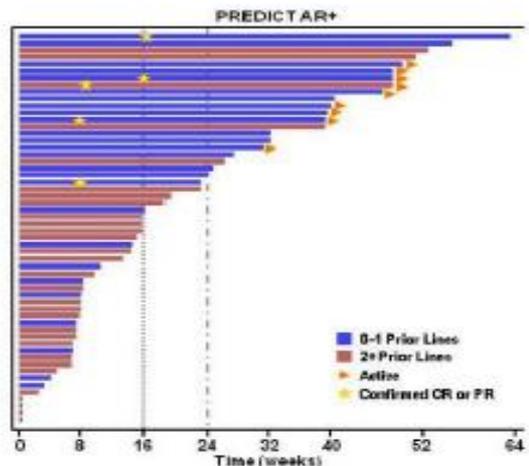
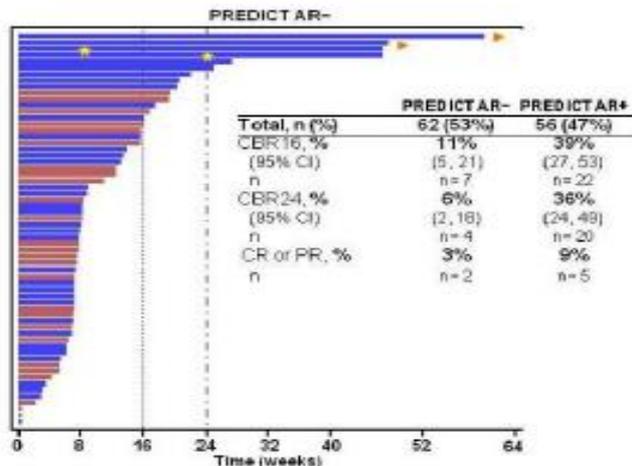
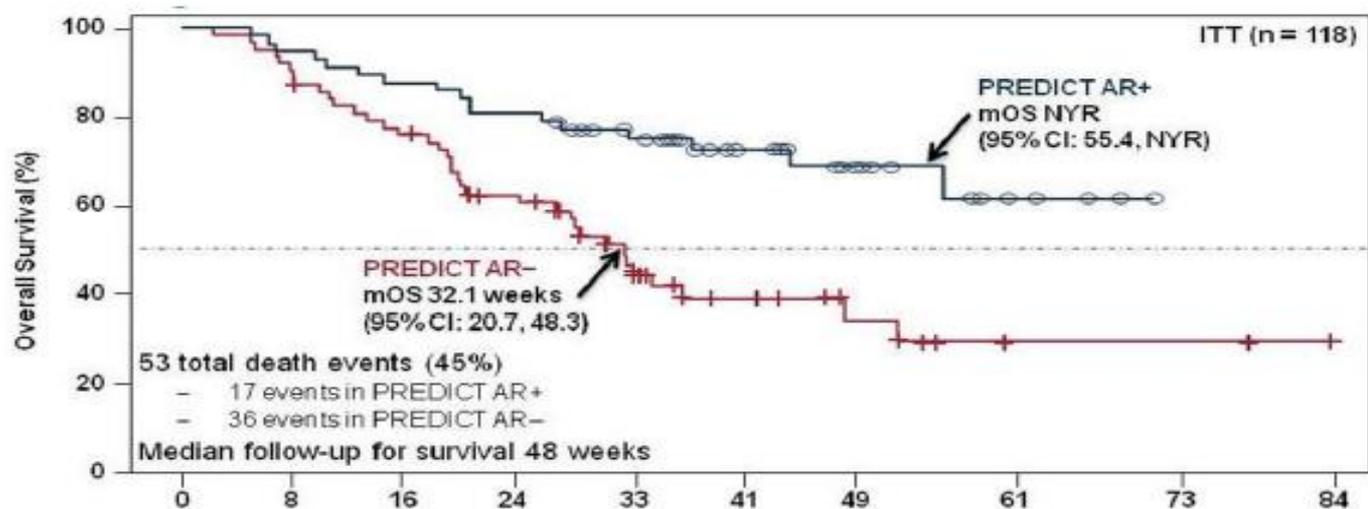
PRESENTED AT

ASCO Annual Meeting 2015

ESMO

Ciblage de RA

CLINICAL BENEFIT ACCORDING TO PREDICT AR



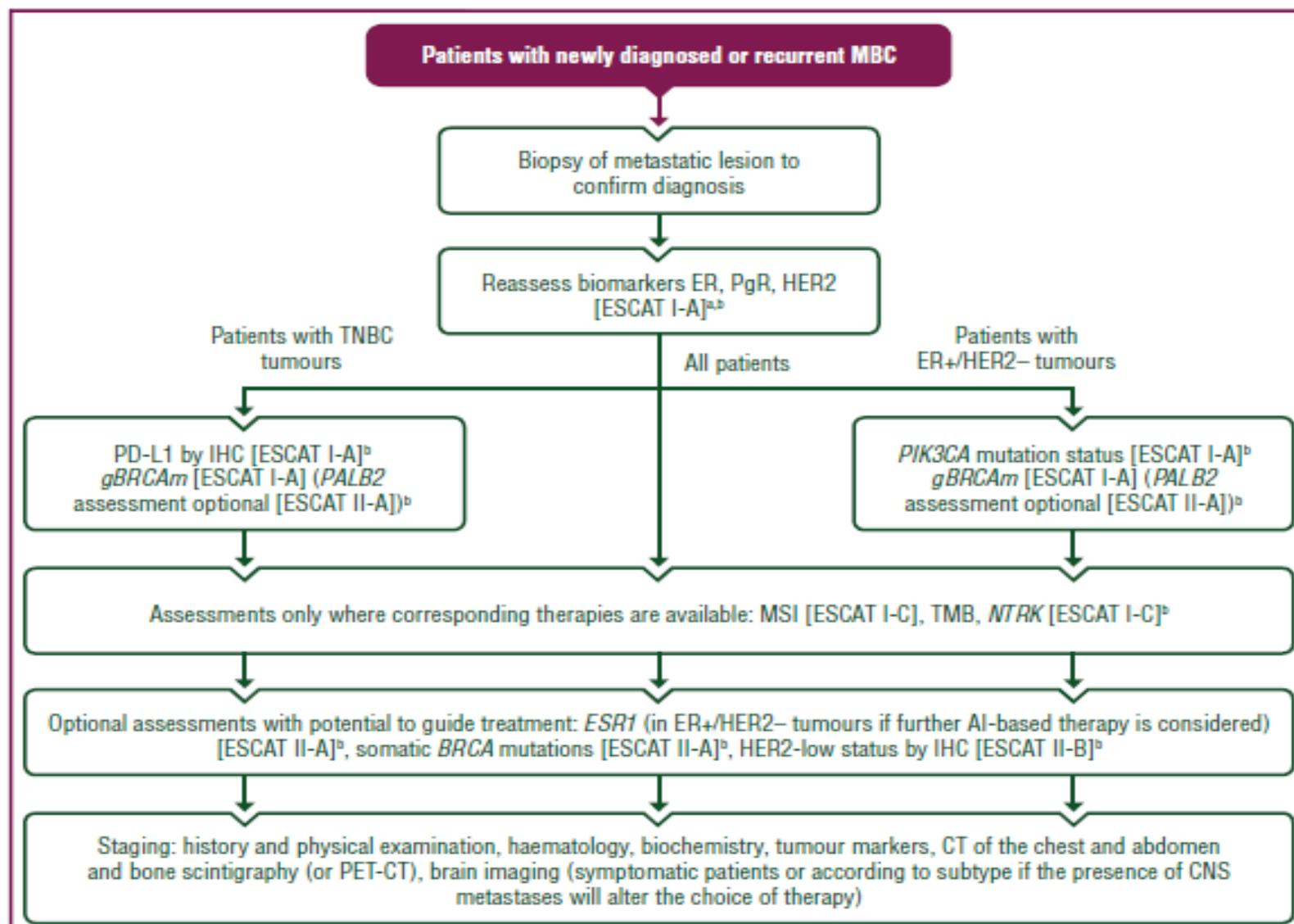


Figure 1. Diagnostic work-up and staging of MBC.

Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management.

AI, aromatase inhibitor; CNS, central nervous system; CT, computed tomography; ER, estrogen receptor; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; ESR1, estrogen receptor 1; gBRCAm, germline BRCA1/2 mutation; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; MBC, metastatic breast cancer; MSI, microsatellite instability; NTRK, neurotrophic tyrosine receptor kinase; PALB2, partner and localiser of BRCA2; PD-L1, programmed death-

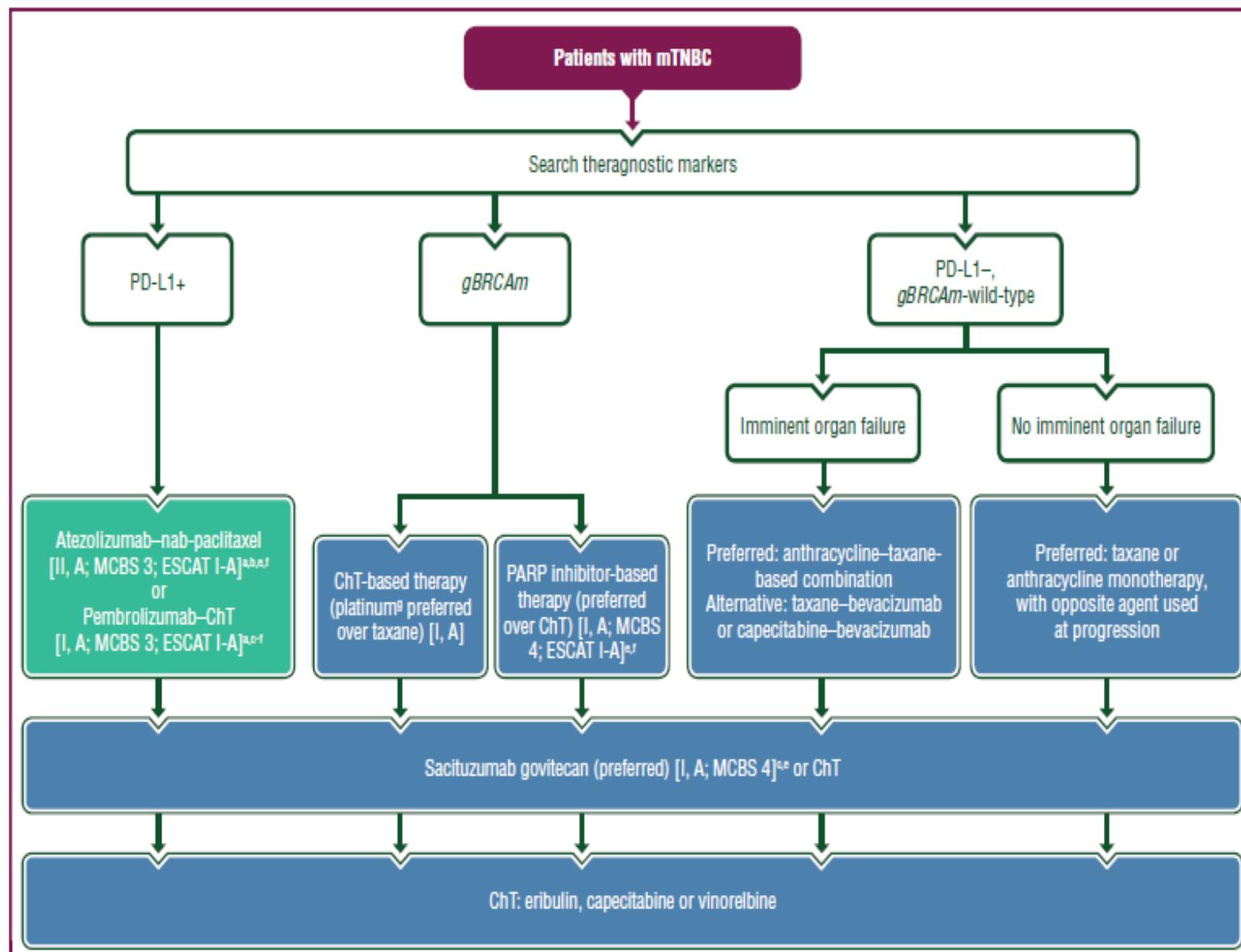


Figure 5. Treatment of mTNBC.

Purple: general categories or stratification; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.



ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies

Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	BRCA1 mutation BRCA2 mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative ^b	PIK3CA activating mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative), molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant ^c	Category 1	Preferred second-line therapy
TNBC	PD-L1 expression Threshold for positivity combined positive score ≥10	IHC	Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^d	Category 1	Preferred first-line therapy ^h
Any	NTRK fusion	FISH, NGS, PCR (tissue)	Larotrectinib ^e	Category 2A	

Cas clinique

la patiente K M âgée de 23 ans, célibataire, infirmière de profession.

ATCD

GOP0

Tante maternelle décédée d'un néo du sein bilatéral à 32 ans.

Consulte suite à l'autopalpation d'un nodule du sein gauche apparu il y a 1 mois.

L'examen clinique retrouve une patiente en bon état général, très anxieuse.

SEIN gauche: masse dure du QSI profonde de 3 cm de diamètre mobile / 2 plans.

Absence de: signes inflammatoire, d'écoulement et de rétraction.

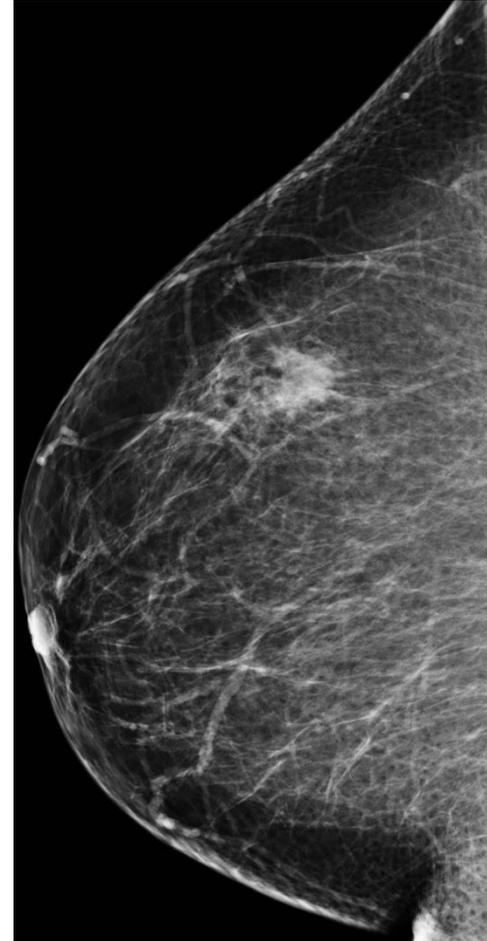
Sein DROIT normal

Adenopathie axillaire gauche de 1 cm.

La mammographie couplée à l'écho:
**masse ronde asymétrique de contours
microlobulés= ACR 4**

Microbipsie: Carcinome infiltrant de type
NSE G III.

IHC: **Triple négatif**, Ki 67= 50%
cytoponction positive de l'ADP



Que proposez vous?

1. Echographie abdominale+ télé thorax
2. Scanner TAP+ scintigraphie osseuse
3. TEP Scan
4. TDM cérébrale

Bilan à distance

- Cancer du sein infiltrant o T3 ou T4 quel que soit le N (Recommandation Inca 2012)
- Tout cN+ (Recommandation InCA 2012)
- Triple négatif /HER2+ et > cT2 ou pT2 (accord d'experts)

Ce bilan comporte:

- De préférence une TEP-TDM au 18FDG : *niveau de preuve B1.*
(Recommandations de bonne pratique clinique SFMN label HAS-Inca mai 2018)

Ou

Scanner thoraco-abdomino pelvien + Scintigraphie osseuse

- Et dans tous les cas : bilan biologique incluant marqueurs tumoraux de référence (ACE, CA15-3).

Une patiente de 23 ans avec des ATCD familiaux

CI NSE G III du sein gauche classé CT2N1M0

Triple négatif Ki67 50%.

Existe-t-il une indication de consultation oncogénétique ?

1- OUI

2- NON

Recommandations St Paul de Vence

Situations familiales fréquentes où une consultation d'oncogénétique est recommandée accord d'experts

Dans la même branche parentale :

- Trois cas ou plus de cancers du sein
- Un ou deux cas de cancer du sein associé à :
 - ✓ Un cas de cancer ovarien
 - ✓ Un cas de cancer du sein chez l'homme
- **Un cas de cancer du sein bilatéral ou précoce (inférieur à 40 ans)**

Que proposez vous?

1. Mastectomie + curage
2. tumerectomie+ curage
3. Chimiothérapie néoadjuvante
4. Pazopanib.
5. Olaparib

Summary of Recommendations

Recommendation 1.3

- Neoadjuvant systemic therapy should be offered to patients with high-risk HER2-positive or triple negative breast cancer (TNBC) in whom the finding of residual disease would guide recommendations related to adjuvant therapy.

Evidence-based benefits outweigh harms	
Evidence Quality	Strength of Recommendation
High	Strong

Absence de mutation BRCA

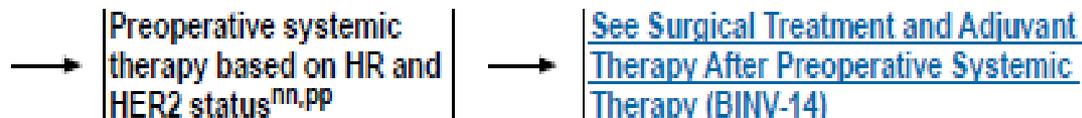
Une chimiothérapie néoadjuvante dans le but de conserver le sein est décidée en RCP.

- Que proposez vous?
 1. IRM Mammaire
 2. Consultation d'onco-fertilité
 3. MEP des clips repérage
 4. MEP du PAC

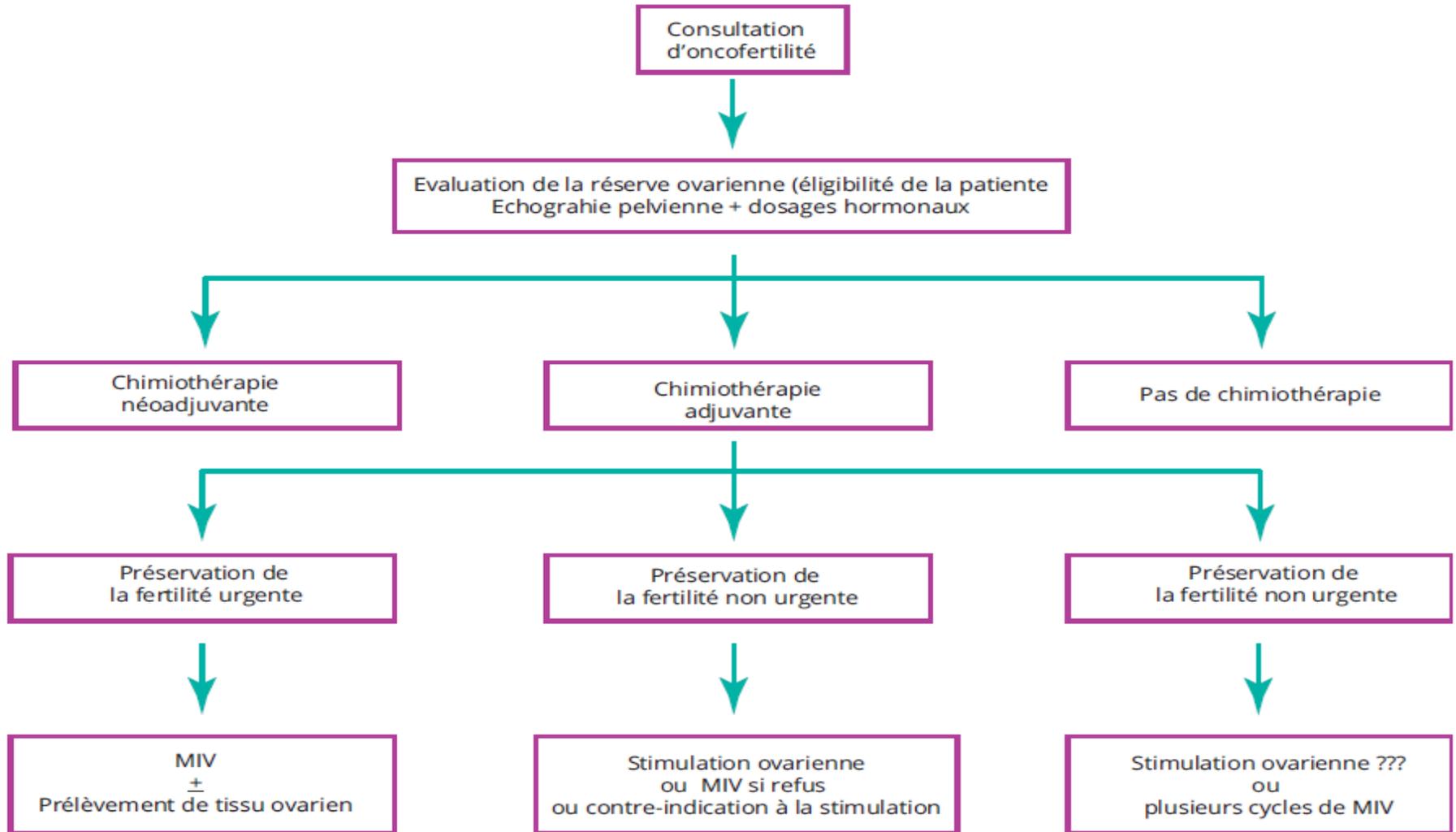
OPERABLE DISEASE: BREAST AND AXILLARY EVALUATION PRIOR TO PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Prior to preoperative systemic therapy, perform:

- Core biopsy of breast with placement of image-detectable clips or marker(s), if not previously performed, should be performed prior to preoperative therapy to demarcate the tumor bed
- Axillary imaging with ultrasound or MRI (if not previously done)
and
- Biopsy ± clip placement of suspicious and/or clinically positive axillary lymph nodes, if not previously done



Stratégie de la préservation de la fertilité



La maturation in vitro des ovocytes (MIV)

- Après 04 CA 60/ 12 paclitaxel
- Réponse clinique complète
- Tumorectomie + curage
Résidu 5 mm 13 N-/13 N.
- Radiothérapie loco-régionale.

Après 20 mois de suivi la patiente présente une rechute locale sous forme de nodules de perméation sur le sein et la paroi

TDM TAP: localisations secondaires pulmonaires
Multiples nodules bilatéraux le plus volumineux de 25 mm

Absence de localisation secondaires osseuses.

Biopsie d'un nodule de perméation: CI NSE
Triple négatif

- Que proposez vous?

1. Chimiothérapie

2. Olaparib

3. Pemborilizumab+ paclitaxel

4. Atezolizumab+ Nab-Paclitaxel

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^{a,b,c}

HER2-Negative		
<u>Preferred Regimens</u>	<u>Other Recommended Regimens^f</u>	<u>Useful in Certain Circumstances^f</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin ▶ Liposomal doxorubicin • Taxanes <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel • Anti-metabolites <ul style="list-style-type: none"> ▶ Capecitabine ▶ Gemcitabine • Microtubule inhibitors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vinorelbine ▶ Eribulin • Sacituzumab govitecan-hziy (for TNBC)^g 	<ul style="list-style-type: none"> • For germline <i>BRCA1/2</i> mutations see additional targeted therapy options (BINV-R)^e • Platinum (for TNBC and germline <i>BRCA1/2</i> mutation)^d <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin ▶ Cisplatin • For PD-L1–positive TNBC see additional targeted therapy options (BINV-R)^e 	<ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • Docetaxel/capecitabine • GT (gemcitabine/paclitaxel) • Gemcitabine/carboplatin • Paclitaxel/bevacizumab^{h,i} • Carboplatin + paclitaxel or albumin-bound paclitaxel

MERCI