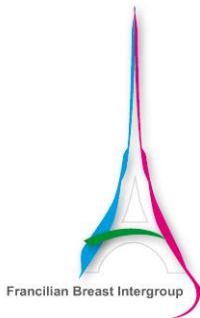


Critères de choix d'une chimiothérapie néoadjuvante



Joseph Gligorov MD, PhD
Hôpital Tenon, Tenon

Institut Universitaire de Cancérologie, Sorbonne Université
Paris, France



RPC
Saint Paul de Vence



Cancers du sein



FACULTÉ DE MÉDECINE
PIERRE & MARIE CURIE



Liens d'intérêt

- GSK
- Roche
- Sanofi Aventis

Sujets non abordés

- Radiothérapie néoadjuvante
- Radio-chimiothérapie néoadjuvante
- Traitements adjuvants après traitements néoadjuvants

Agenda

- Traitements néoadjuvants: pour quoi ?
 - Objectifs
- Traitements néoadjuvants: pour qui ?
 - Population
- Traitements néoadjuvants: comment ?
 - Modalités

1. Objectifs

- Carcinologique
 - Tumeurs initialement inopérables d'emblée d'un point de vue carcinologique,
- Esthétique
 - les tumeurs initialement opérables mais non accessibles à un traitement chirurgical conservateur d'emblée,
- Scientifique
 - l'utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux.

Objectifs

- Carcinologique: **sauvé des vies**
 - Tumeurs initialement inopérables d'emblée d'un point de vue carcinologique,
- Esthétique: **améliorer la qualité de vie**
 - les tumeurs initialement opérables mais non accessibles à un traitement chirurgical conservateur d'emblée,
- Scientifique: **explorer de nouvelles options thérapeutiques**
 - l'utilisation de l'approche néoadjuvante comme modèle de recherche clinique pour la personnalisation des traitements médicaux.

Objectifs carcinologiques des traitements néoadjuvants

Situations démontrées

- Uniquement avec la chimiothérapie
- Cancers inflammatoires
- Cancers localement avancés

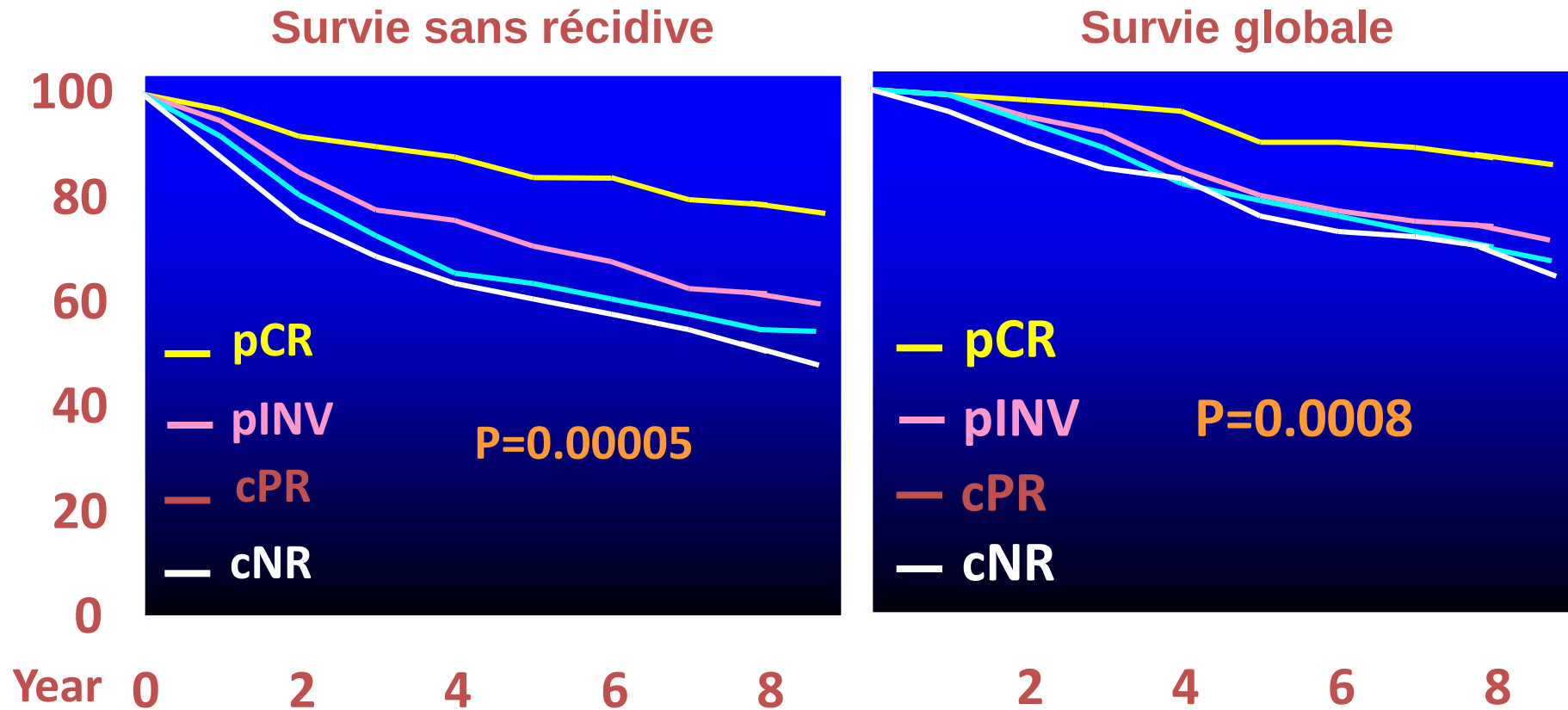
Situations possibles mais non démontrées

- Cancers métastatiques d'emblée
- Cancers opérables d'emblée de mauvais pronostique
 - Femmes jeunes
 - HER2+++, TN...

Objectifs esthétiques des traitements néoadjuvants

- Objectif démontrer dans les essais initiaux mais:
 - Dépend de l'épidémiologie
 - Dépend de plus en plus des techniques d'oncoplastie
 - Possibles thérapeutiques systémiques antihormonales ou par chimiothérapie
 - De moins en moins évident

Objectifs scientifiques des traitements néoadjuvants: tout vient de l'étude NSABP-B18



Objectifs scientifiques des traitements néoadjuvants



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

Quelle classification et pourquoi ?

	Réponse complète histologique pCR et impact pronostique démontré	Absence de réponse complète histologique
Aberdeen	- Grade 5 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires situé à l'endroit où la tumeur était initialement présente	- Grade 1: altérations cellulaires tumorales sans diminution de taille - Grade 2: diminution mineure du nombre de cellules invasives avec cellularité tumorale active toujours présente - Grade 3: réduction modérée de la cellularité tumorale allant jusqu'à 90% - Grade 4: disparition quasi complète de l'activité tumorale invasive avec persistance de quelques « clusters »
AJCC	Impact pronostique sur la SSM et la SG Stade 0 : absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires.	Stade I à III : stadification en fonction de la classification pTpN après CNA et classement en stades Le pTpN après traitement néoadjuvant est dénommé yTyN
Chevallier	Classe 1 : Disparition de toute tumeur invasive et <i>in situ</i> dans le sein et les ganglions	- Classe 2 : présence de résidu <i>in situ</i> dans le sein sans autre cancer invasif dans le sein ou les ganglions - Classe 3 : présence d'un résidu tumoral invasif avec altération stromale (sclérose ou fibrose) - Classe 4 : pas ou peu de modification du cancer invasif
EORTC	Absence de résidu tumoral dans le sein et les ganglions	Tumeur résiduelle
German Breast Group	Impact pronostique sur la SG - Grade 5 : Aucun résidu tumoral viable (invasif ou non invasif) dans le sein et les ganglions. - Grade 4 : Pas de résidu tumoral viable dans le sein mais présence de ganglions envahis	- Grade 3 : Résidu tumoral viable non invasif dans le sein uniquement - Grade 2 : Un ou plusieurs résidus tumoraux viables dans le sein ≤ 5 mm - Grade 0-1 : autres situations
Institut Curie (Pierga)	Impact sur la SSM et la SG Absence de résidu tumoral invasif dans le sein et les ganglions Impact pronostique sur la SSM et la SG	Tumeur résiduelle
M.D. Anderson	Absence de résidu tumoral invasif au niveau de la pièce de résection mammaire et des ganglions axillaires. La présence d'un carcinome <i>in situ</i> ne modifie pas la classification Impact pronostique sur la SSM et la SG	Distinction entre résidu tumoral : - $\leq 1 \text{ cm}^3$ (incluant les résidus focaux à type de cellules isolées) - $> 1 \text{ cm}^3$
Milan Cancer Institute	Absence de résidu tumoral invasif dans le sein	Distinction entre: - bonne réponse tumorale avec $>50\%$ de réduction de la taille tumorale - réponse mineure ou absence de réponse en cas de réduction tumorale $\leq 50\%$
Sataloff	Prise en compte de la tumeur mammaire et des ganglions axillaires T-A/N-A ou T-A/N-B - T-A : disparition de tout cancer invasif ou résidu $< 5\%$ de la surface tumorale initiale (sous forme de <i>foci</i> diffus ou sur un seul site).	- T-B : effet thérapeutique estimé $> 50\%$ - T-C : présence d'un effet thérapeutique mais $\leq 50\%$ - T-D : pas d'effet thérapeutique - N-C : effet thérapeutique mais présence de métastases ganglionnaires - N-D : pas d'effet thérapeutique sur les métastases ganglionnaires

VOLUME 30 • NUMBER 15 • MAY 20 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes

Gunter von Minckwitz, Michael Untch, Jens-Uwe Blohmer, Serban D. Costa, Holger Eidtmann, Peter A. Fasching, Bernd Gerber, Wolfgang Eiermann, Jörn Hilfrich, Jens Huober, Christian Jackisch, Manfred Kaufmann, Gottfried E. Konecny, Carsten Denkert, Valentina Nekljudova, Keyur Mehta, and Sibylle Loibl

Impact de la pCR sur la SSR en fonction du sous-type moléculaire

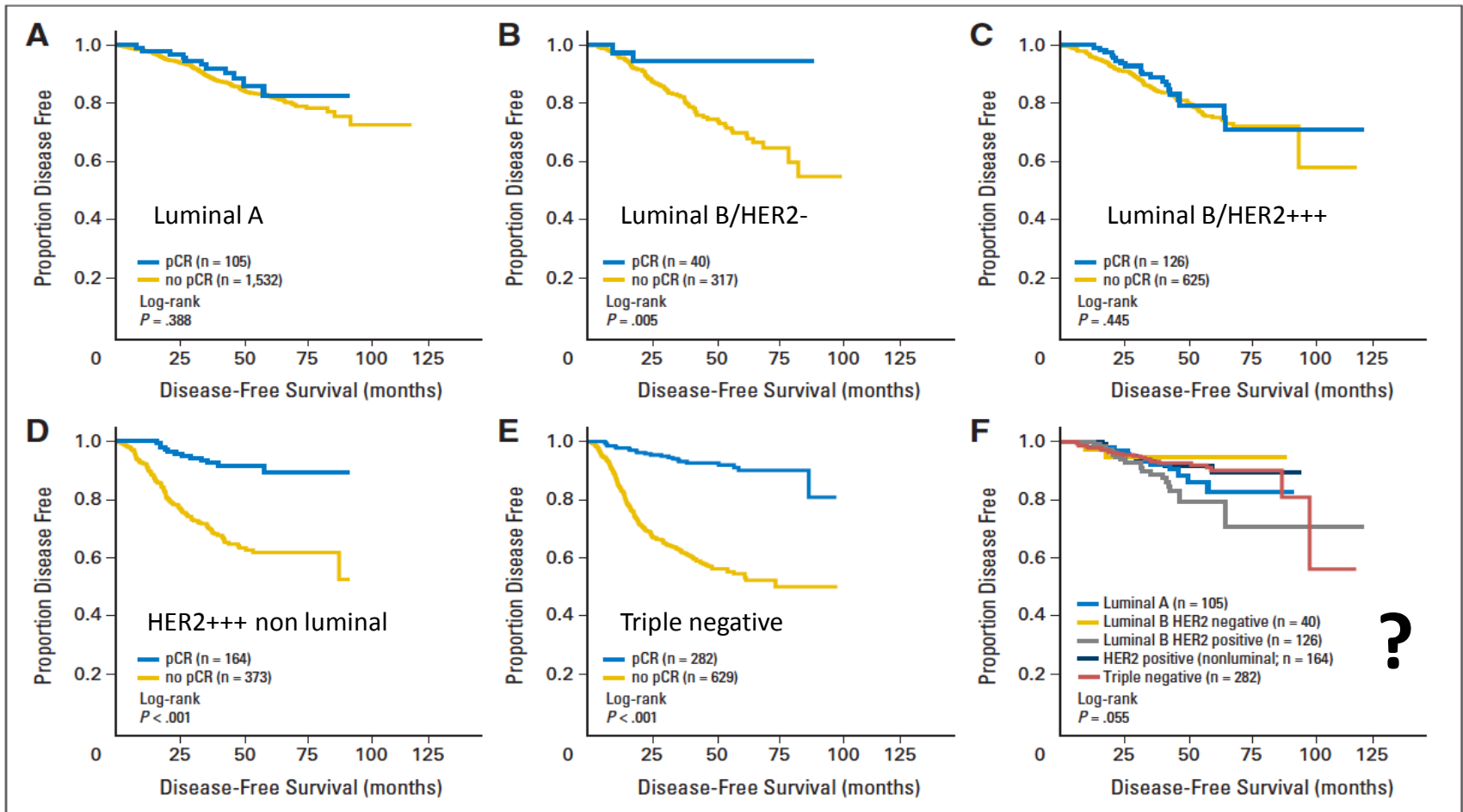


Fig 2. Prognostic impact of pathologic complete response (pCR) on disease-free survival (DFS) in 4,193 patients according to breast cancer intrinsic subtype. (A) Patients with luminal A-like tumors, (B) luminal B/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) –negative-like tumors, (C) luminal B/HER2-positive-like tumors, (D) HER2-positive (nonluminal) –like tumors, and (E) triple-negative tumors; (F) comparison of DFS in 717 patients achieving pCR according to breast cancer intrinsic subtype.

Conclusions 1

- L'objectif de l'approche néoadjuvante est triple
 - Il doit rester de façon indiscutable carcinologique dans les situations nécessitant un contrôle systémique ou locorégional de la maladie avant la chirurgie
 - Il est moins indiqué à visée esthétique du fait des progrès de la chirurgie oncoplastique
 - Il est de plus en plus utiliser à visée de recherche

2. Populations

- Présentation clinique
 - Stade
 - Souhait de la patiente
- Présentation biologique
 - Facteurs prédictifs de réponse aux traitements
 - Anti-hormonaux
 - Anti-HER2
 - Chimiothérapies
 - Autres

Sélection de la population sur des critères prédictifs

Facteurs prédictifs validés

- Expression des RE, RP
- Hyperexpression de HER2
- Type histologique lobulaire
- Sous-types moléculaires

Facteurs prédictifs supposés

- Avant traitement
 - Prolifération
 - Signatures moléculaires
 - Ki67
- Per traitement
 - Imagerie
 - FDG
 - IRM
 - Biologie
 - Ki67

Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy

Roman Rouzier,^{1,4} Charles M. Perou,⁵ W. Fraser Symmans,² Nuhad Ibrahim,¹ Massimo Cristofanilli,¹ Keith Anderson,³ Kenneth R. Hess,³ James Stec,^{6,7} Mark Ayers,⁶ Peter Wagner,¹ Paolo Morandi,¹ Chang Fan,⁵ Islam Rabiul,¹ Jeffrey S. Ross,⁶ Gabriel N. Hortobagyi,¹ and Lajos Pusztai¹

Clin Cancer Res 2005;11 (16) August 15, 2005

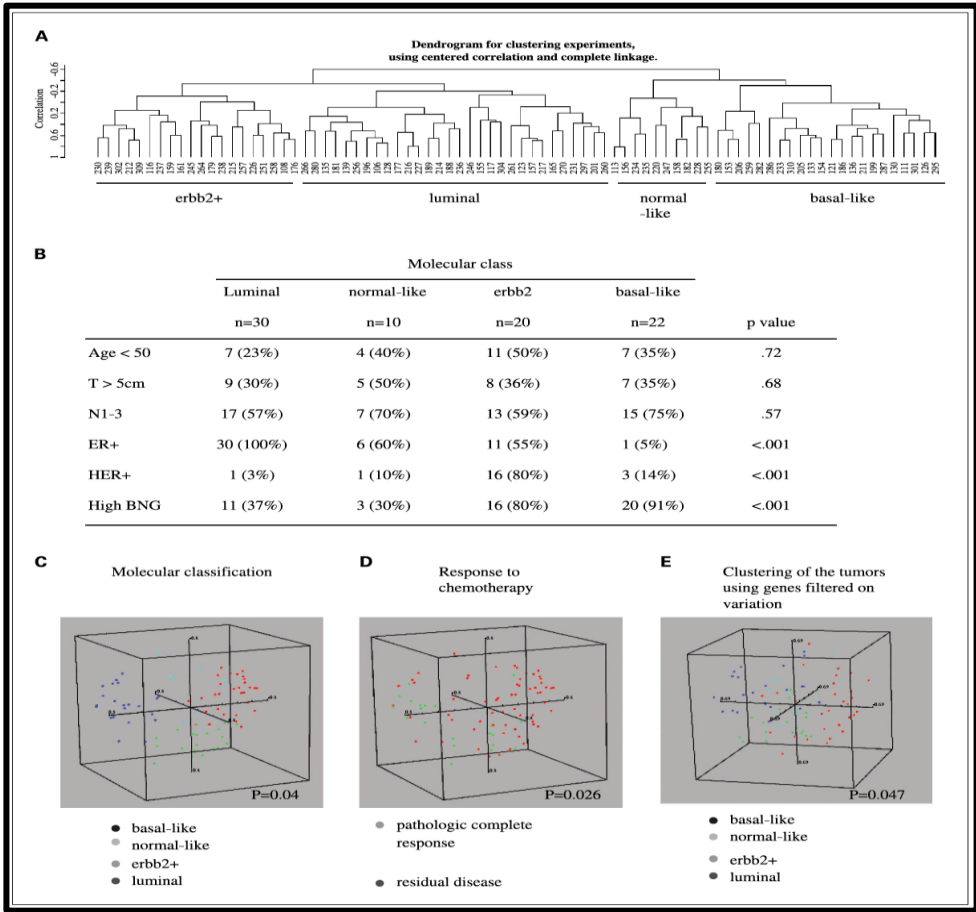


Table 2. Correlation between molecular classification and pathologic complete response

	Pathologic complete response	
	No	Yes
Molecular classification	n [% (95% CI)]	n [% (95% CI)]
Luminal A/B subtype	28 [93% (78-99)]	2 [7% (1-22)]
Normal/breast like	10 [100% (29-100)]	0 [0% (0-31)]
erbB2+	11 [55% (32-77)]	9 [45% (23-68)]
Basal subtype	12 [55% (32-78)]	10 [45% (24-68)]
		P < 0.001

Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire)

Groupe de travail : Luc Ceugnart (radiologue), Bruno Coudert (oncologue médical), Florence Dalenc (oncologue médical), Jean-Marc Guinebretiere (pathologiste), Philippe Rouanet (chirurgien), Alain Toledano (oncologue radiothérapeute)

Paramètres biologiques prédictifs de réponse à la CNA

- Statut RE négatif (grade A)
- Statut HER2+ (grade A)
- Tumeurs triples négatives (grade A)
- Prolifération élevée : compte mitotique de 3 ou Ki67 élevé (grade B)
- Grade SBR EE élevé, c'est-à-dire III (grade B)

Paramètres biologiques prédictifs de réponse à une HNA

- Tumeurs RH positives (grade A)
- Niveau élevé d'expression des RH (grade C)
- Statut HER2– (grade B)

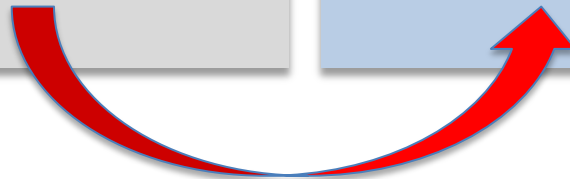
Conclusions 2

- Malgré les progrès réalisés dans la biologie des cancers du sein le choix des populations traitées par une approche néoadjuvante reposent encore essentiellement sur des critères cliniques et pathologiques accessibles à la biopsie
- Une biopsie pré-thérapeutique semble donc systématiquement indiquée

3. Modalités

- Traitements anti-hormonaux
- Traitements anti-HER2
- Traitements chimiothérapiques

- Quel objectif
- Quelle population
- Quelles modalités



3.1. Traitement anti-hormonal néoadjuvant

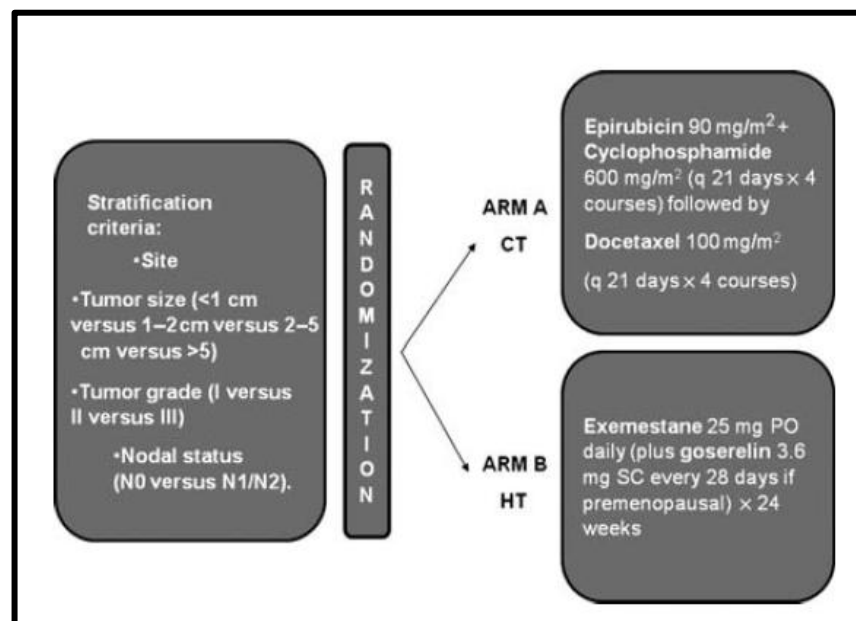
- Population RH+:
 - luminal A ou B
 - Patientes ménopausées (?)
- Objectifs:
 - Esthétique
 - Scientifique
- Modalités:
 - IA
 - IA + thérapies ciblées (mTOR inh, antiHER, ...)

Chemotherapy (CT) and hormoneotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study

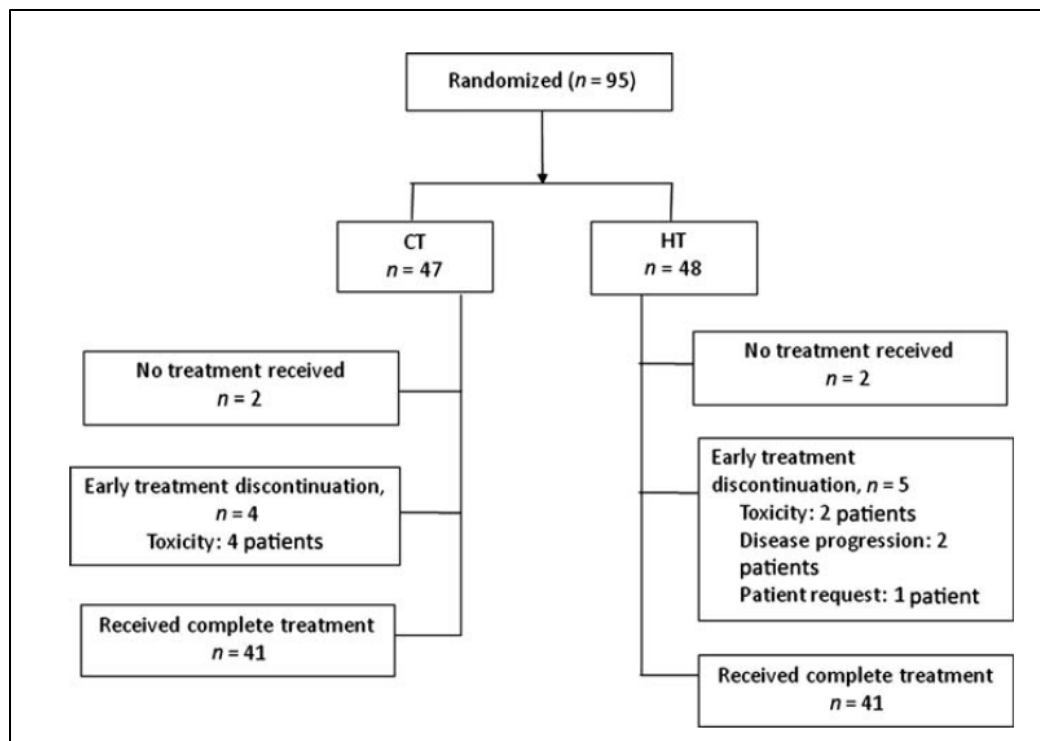
E. Alba^{1*}, L. Calvo², J. Albanell³, J. R. De la Haba⁴, A. Arcusa Lanza⁵, J. I. Chacon⁶, P. Sanchez-Rovira⁷, A. Plazaola⁸, J. A. Lopez Garcia-Asenjo⁹, B. Bermejo¹⁰, E. Carrasco¹¹, & A. Lluch¹⁰
on behalf of GEICAM

¹Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ²Department of Medical Oncology, C H U Juan Canalejo, A Coruna; ³Department of Medical Oncology, H del Mar, Barcelona; ⁴Department of Medical Oncology, Hospital Reina Sofia, Cordoba; ⁵Department of Medical Oncology, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona; ⁶Department of Medical Oncology, H Virgen de la Salud, Toledo; ⁷Department of Medical Oncology, C H de Jaen, Jaen; ⁸Department of Medical Oncology, Onkologikoa, Donostia; ⁹Department of Medical Oncology, H C U San Carlos, Madrid; ¹⁰Department of Medical Oncology, Hospital Clínico Universitario, Valencia; ¹¹GEICAM, Madrid, Spain

Received 10 November 2011; revised 29 February 2012; accepted 2 April 2012



Subgroup	CT (N = 47)	HT (N = 48)	P-value
Menopausal status, n (%) (95% CI)			
Premenopausal (n = 51)	18 (75) (57.7–92.3)	12 (44) (25.7–63.1)	0.0268
Postmenopausal (n = 44)	13 (57) (36.2–76.8)	11 (52) (31.0–73.8)	0.7829
ER Allred score, n (%) (95% CI)			
3–6 (n = 24)	6 (60) (29.6–90.4)	9 (69) (44.1–94.3)	0.6449
7–8 (n = 71)	25 (68) (52.5–82.7)	14 (41) (24.7–57.7)	0.0256
Tumor size, n (%) (95% CI)			
T2 (n = 70)	24 (67) (51.3–82.1)	17 (47) (30.3–63.9)	0.0976
T3 (n = 23)	7 (70) (41.6–98.4)	6 (46) (19.1–73.3)	0.2527
Histological grade, n (%) (95% CI)			
1–2 (n = 79)	28 (68) (54.1–82.5)	19 (50) (34.1–65.9)	0.0979
3 (n = 16)	3 (50) (10.0–90.0)	4 (40) (9.6–70.4)	0.6963
Nodal status, n (%) (95% CI)			
N0 (n = 52)	16 (67) (47.8–85.6)	13 (46) (27.9–64.9)	0.1429
N1 (n = 43)	15 (65) (45.7–84.7)	10 (50) (28.1–71.9)	0.313
Ki 67 status, n (%)			
≤10 (n = 38)	12 (63) (41.5–84.9)	11 (58) (35.7–80.1)	0.7399
>10 (n = 53)	18 (67) (48.9–84.5)	11 (42) (23.3–61.3)	0.0749



	CT	HT	
Overall RR	66%	48%	p=0.075
Ki67>10%	67%	42%	p=0.075
Ki67<10%	63%	58%	p=0.74

Conclusions 3.1.

- Le traitement anti-hormonal néoadjuvant s'adresse aux population hormonodépendantes
- Elle n'a pas d'effet délétère sur la survie et permet une conversion chirurgicale chez une patiente sur deux en cas d'hormonodépendance
- Les conditions de réalisation sont codifiées :
 - Patiente ménopausée
 - Utilisation d'IA
 - un suivi régulier avec une évaluation / 2 mois
 - Une durée d'administration de 4 mois min en cas de réponse clinique
 - un geste local systématique
 - L'exploration de facteurs prédictifs (Taille tum, HER2, Ki67 a 2 semaines, PEPI score)

3.2. Traitement anti-HER2 néoadjuvant

- Population HER2+++:
 - Luminal HER2+++
 - HER2+++ non luminal
- Objectifs:
 - Esthétique
 - Carcinologique
 - Scientifique
- Modalités:
 - Chimiothérapie + anti-HER2
 - Combinaisons d'anti-HER2

Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort

Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, Milvia Zambetti, Federico Vazquez, Mikhail Byakhov, Mikhail Lichinitser, Miguel Angel Climent, Eva Ciruelos, Belén Ojeda, Mauro Mansutti, Alla Bozhok, Roberta Baronio, Andrea Feyereislova, Claire Barton, Pinuccia Valagussa, Jose Baselga

Lancet 2010; 375: 377-84

	HER2-positive disease		p value*	HER2-negative disease	p value†
	With trastuzumab (n=117)	Without trastuzumab (n=118)		Without trastuzumab (n=99)	
bpCR	50 (43%)	26 (22%)	0.0007	17 (17%)	0.37
tpCR	45 (38%)	23 (19%)	0.001	16 (16%)	0.52
OR‡	102 (87%)	87 (74%)	0.009	70 (71%)	0.62

Data are n (%). bpCR=pathological complete response in breast tissue. tpCR=total pathological complete response (in breast and axillary nodes). OR=overall response. *For comparison of HER2-positive disease groups. †For comparison of without trastuzumab groups. ‡Complete and partial clinical responses.

Table 2: Pathological responses to treatment



Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial

Luca Gianni, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Staroslawska, Juan de la Haba-Rodriguez, Seock-Ah Im, Jose Luiz Pedrini, Brigitte Poirier, Paolo Morandi, Vladimir Semiglazov, Vichien Srimuninnimit, Giulia Bianchi, Tania Szado, Jayantha Ratnayake, Graham Ross, Pinuccia Valagussa

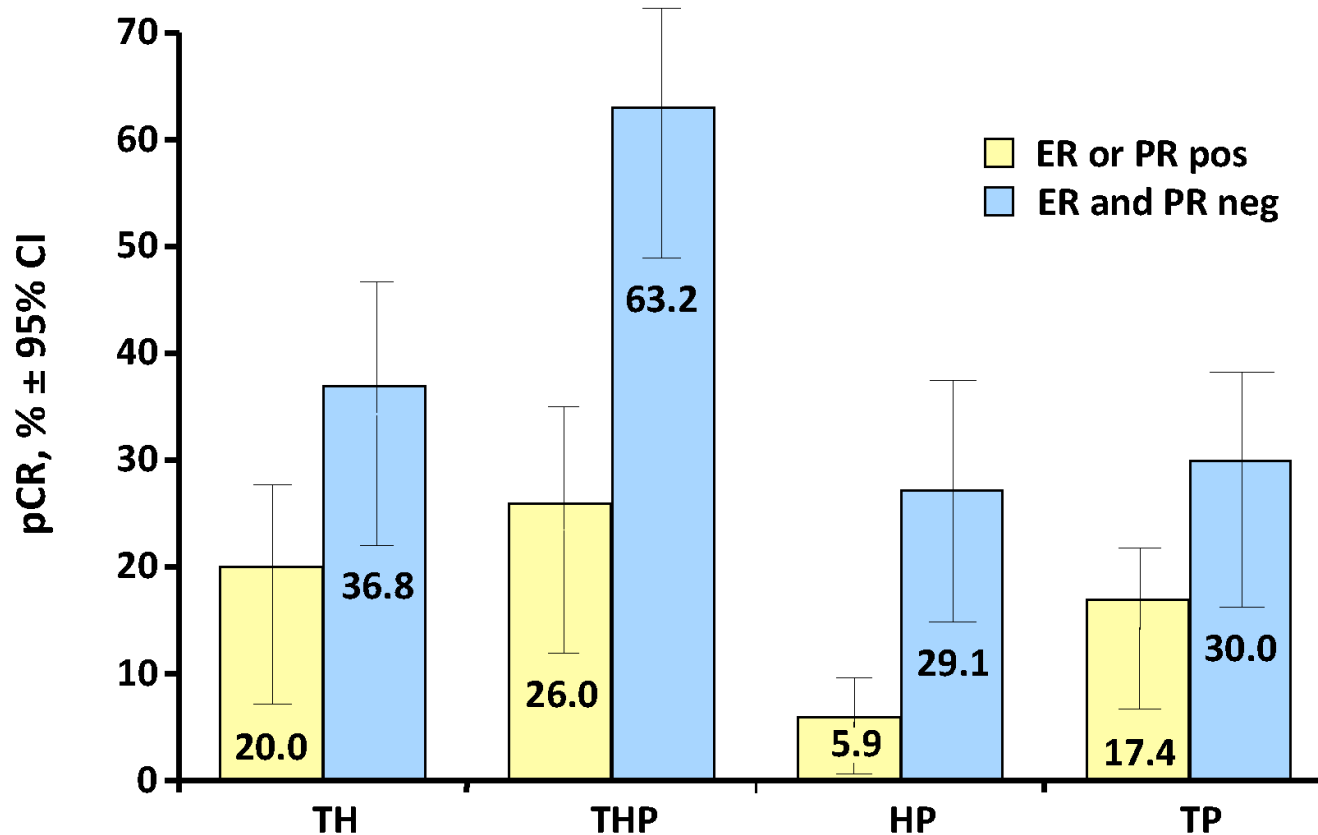
Published Online
December 7, 2011

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Pathological complete response in ITT population	31 (29.0%, 20.6–38.5)	49 (45.8%, 36.1–55.7)*	18 (16.8%, 10.3–25.3)†	23 (24.0%, 15.8–33.7)‡
Pathological complete response and N– at surgery	23 (21.5%, 14.1–30.5)	42 (39.3%, 30.0–49.2)	12 (11.2%, 5.9–18.8)	17 (17.7%, 10.7–26.8)
Pathological complete response and N+ at surgery	8 (7.5%, 3.3–14.2)	7 (6.5%, 2.7–13.0)	6 (5.6%, 2.1–11.8)	6 (6.3%, 2.3–13.1)
Pathological complete response in ER positive or PR positive, or both, women	10/50 (20.0%, 10.0–33.7)	13/50 (26.0%, 14.6–40.3)	3/51 (5.9%, 1.2–16.2)	8/46 (17.4%, 7.8–31.4)
Pathological complete response in ER negative and PR negative women	21/57 (36.8%, 24.4–50.7)	36/57 (63.2%, 49.3–75.6)	15/55 (27.3%, 16.1–41.0)	15/50 (30.0%, 17.9–44.6)

Data are n (%; 95% CI) or n/N (%; 95% CI). ITT=intention-to-treat. N–lymph-node negative. N+–lymph-node positive. ER–oestrogen receptor. PR–progesterone receptor. *p=0.0141 vs group A. †p=0.0198 vs group A. ‡p=0.003 vs group B.

Table 2: Pathological complete responses in the ITT population, by hormone-receptor status, and by axillary lymph node status at surgery

NeoSphere: pCR and hormone receptors status



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial



José Baselga, Ian Bradbury, Holger Eidtmann, Serena Di Cosimo, Evandro de Azambuja, Claudia Aura, Henry Gómez, Phuong Dinh, Karine Fauria, Veerle Van Dooren, Gursel Aktan, Aron Goldhirsch, Tsai-Wang Chang, Zsolt Horváth, Maria Coccia-Portugal, Julien Domont, Ling-Min Tseng, Georg Kunz, Joo Hyuk Sohn, Vladimir Semiglazov, Guillermo Lerzo, Marketa Palacova, Volodymyr Probachai, Lajos Pusztai, Michael Untch, Richard D Gelber, Martine Piccart-Gebhart, on behalf of the NeoALTTO Study Team

Lancet 2012; 379: 633-40

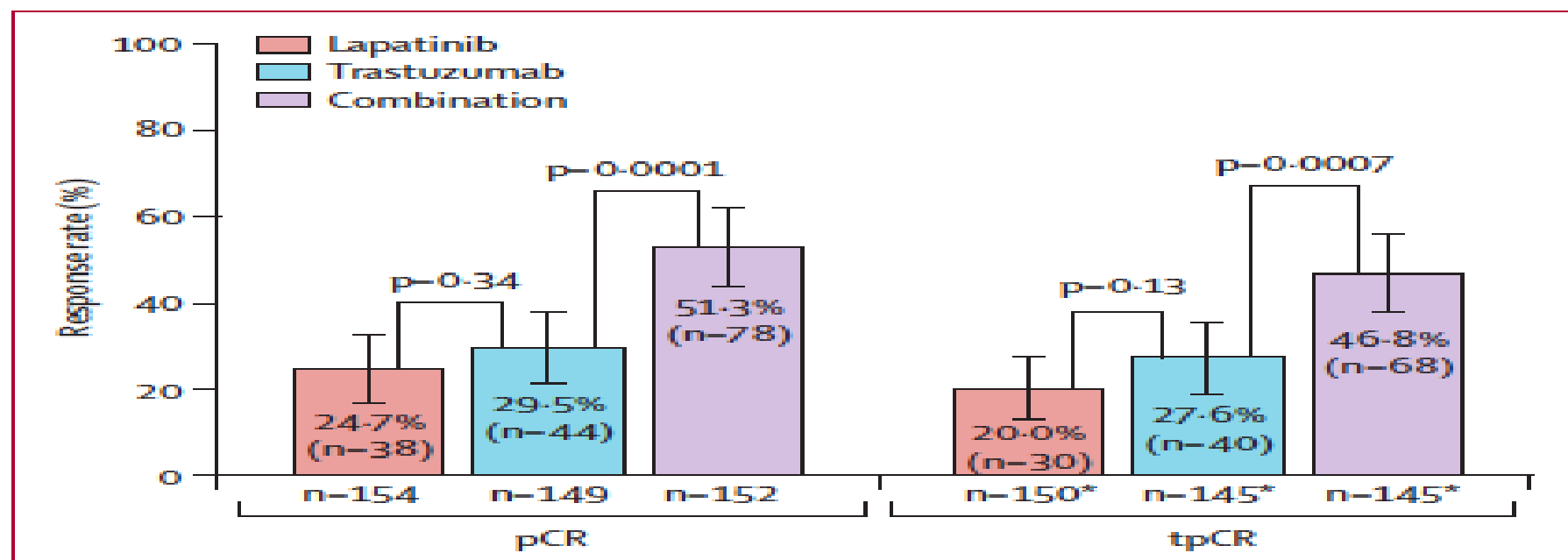


Figure 2: Rates of pCR and of locoregional total pCR in the three treatment groups

Error bars show 95% CIs. pCR=pathological complete response.

tpCR=locoregional total pCR. *Excludes 15 patients because their nodal status could not be assessed.



Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial

Michael Untch, Sibylle Loibl, Joachim Bischoff, Holger Eidtmann, Manfred Kaufmann, Jens-Uwe Blohmer, Jörn Hilfrich, Dirk Strumberg, Peter A Fasching, Rolf Kreienberg, Hans Tesch, Claus Haneusch, Bernd Gerber, Mahdi Rezai, Christian Jackisch, Jens Huober, Thorsten Kühn, Valentina Nekljudova, Gunter von Minckwitz, for the German Breast Group (GBG) and the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Study Group

Lancet Oncol 2012; 13: 135–44

	ECH-TH (n=307)	ECL-TL (n=308)	Difference between arms (% [95% CI])	p value
ypT0, ypN0 (primary endpoint)			7.6 (0.6 to 14.5)	0.04
No	214 (69.7%)*	238 (77.3%)*	--	--
Yes	93 (30.3%)	70 (22.7%)	--	--
95% CI for ypT0, ypN0	25.2–35.8	18.2–27.8	--	--
ypT0, ypN0/+			8.2 (1.0 to 15.4)	0.03
No	202 (65.8%)	228 (74.0%)	--	--
Yes	105 (34.2%)	80 (26.0%)	--	--
95% CI for ypT0, ypN0/+	28.9–39.8	21.2–31.3	--	--
ypT0/is, ypN0			14.4 (6.9 to 22.0)	<0.0001
No	170 (55.4%)	215 (69.8%)	--	--
Yes	137 (44.6%)	93 (30.2%)	--	--
95% CI	39.0–50.4	25.1–35.7	--	--
ypT0/is, ypN0/+			14.1 (6.4 to 22.0)	0.001
No	154 (50.2%)	198 (64.3%)	--	--
Yes	153 (49.8%)	110 (35.7%)	--	--
95% CI for ypT0/is, ypN0/+	44.1–55.6	30.4–41.3	--	--
Regression grade (RG)			NA	0.02
RG 0	16 (5.2%)	20 (6.5%)	--	--
RG 1	97 (31.6%)	128 (41.6%)	--	--
RG 2	41 (13.4%)	50 (16.2%)	--	--
RG 3	48 (15.6%)	30 (9.7%)	--	--
RG 4	12 (3.9%)	10 (3.2%)	--	--
RG 5	93 (30.3%)	70 (22.7%)	--	--

Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial

Gustavo Ismael, Roberto Hegg, Susanne Muehlbauer, Dominik Heinzmann, Bert Lum, Sung-Bae Kim, Tadeusz Pienkowski, Mikhail Lichinitser, Vladimir Semiglazov, Bohuslav Melichar, Christian Jackisch

Lancet 2012; 379: 633–40

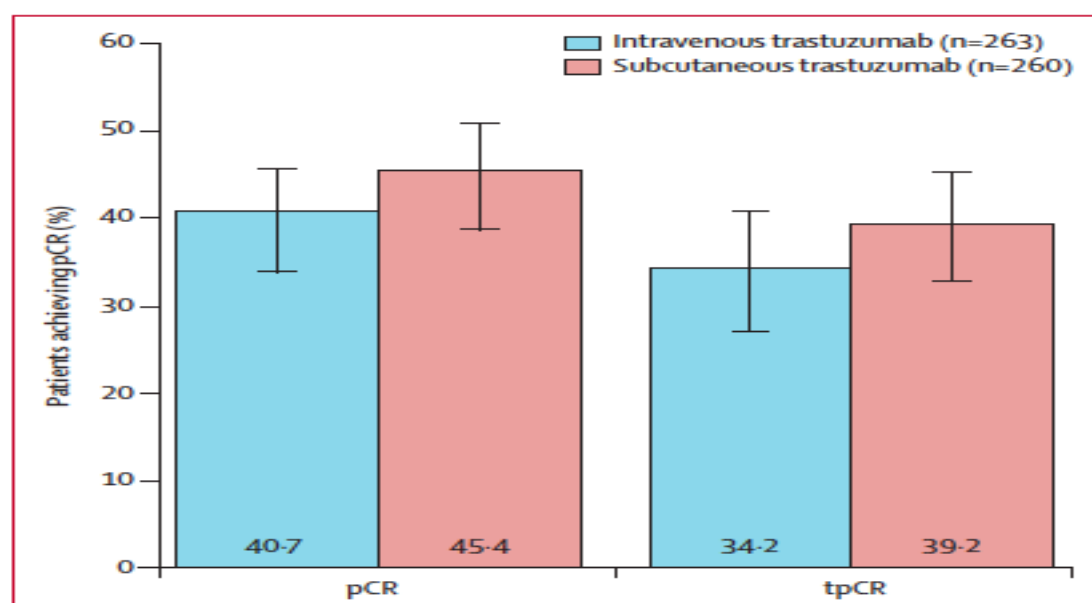


Figure 3: Proportion of patients who achieved a pathological complete response

Responses assessed in the efficacy per-protocol population. pCR=pathological complete response (defined as the absence of invasive neoplastic cells in the breast). tpCR=total pathological complete response (defined as the absence of invasive neoplastic cells in the breast and lymph nodes).

Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire)

Groupe de travail : Luc Ceugnart (radiologue), Bruno Coudert (oncologue médical), Florence Dalenc (oncologue médical), Jean-Marc Guinebretiere (pathologiste), Philippe Rouanet (chirurgien), Alain Toledano (oncologue radiothérapeute)

- L'association trastuzumab et anthracycline reste contre-indiquée en dehors d'un essai thérapeutique (grade A)
- Du fait de l'absence de différences en termes de survie des approches néoadjuvantes et adjuvantes démontrée pour la population générale de cancers du sein dans des essais cliniques, il paraît logique de pouvoir proposer aux patientes en situation néoadjuvante des schémas séquentiels associant anthracyclines (trois ou quatre cycles) suivis de l'association taxanes + trastuzumab (trois ou quatre cycles) [accords d'experts]
- Autres schémas possibles (grade B)
 - Trastuzumab + docétaxel 100 × 6
 - Trastuzumab + docétaxel 75 + carboplatine AUC 6 × 6

Conclusions 3.2.

- Le traitement anti-HER2 néoadjuvant s'adresse aux population HER2 positives (surexpression HER2 ou amplification *HER2*)
- Il existe une corrélation indiscutable entre pCR et SG
- Les résultats des études en situation néoadjuvantes permettent rapidement d'entrevoir l'impact de stratégies nouvelles ou la comparaison de traitements entre eux

3.3. Traitement chimiothérapiques néoadjuvants

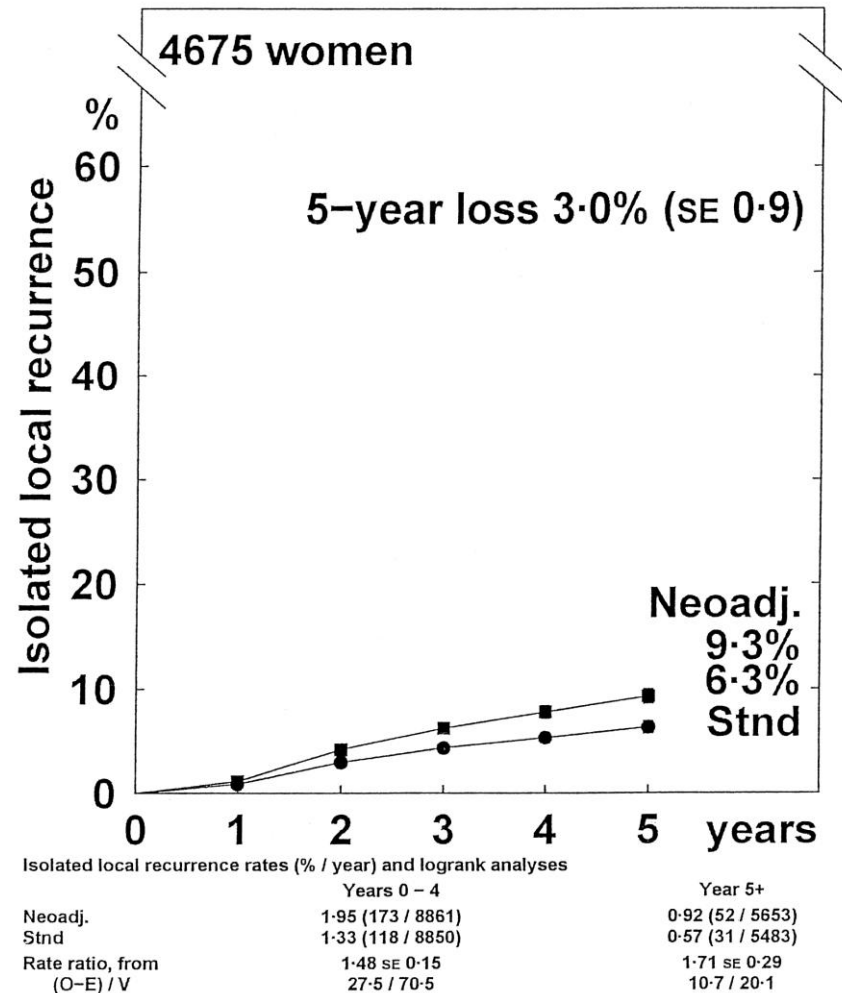
- Population générale:
 - TN
 - HER2+++
 - Luminal
- Objectifs:
 - Esthétique
 - Carcinologique
 - Scientifique
- Modalités:
 - Chimiothérapie par anthracyclines et taxanes

EBCTCG 2006

In the neoadjuvant arm 18% of women received
less extensive surgery

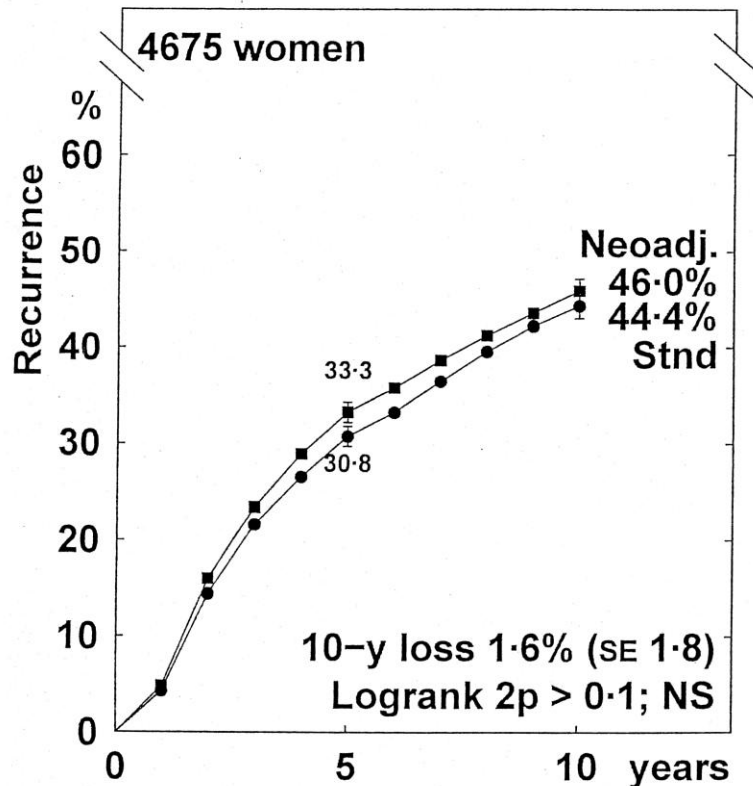
(e.g., given BCS/none rather than mastectomy)

Neoadjuvant chemotherapy: isolated local recurrence



Neoadjuvant chemotherapy:

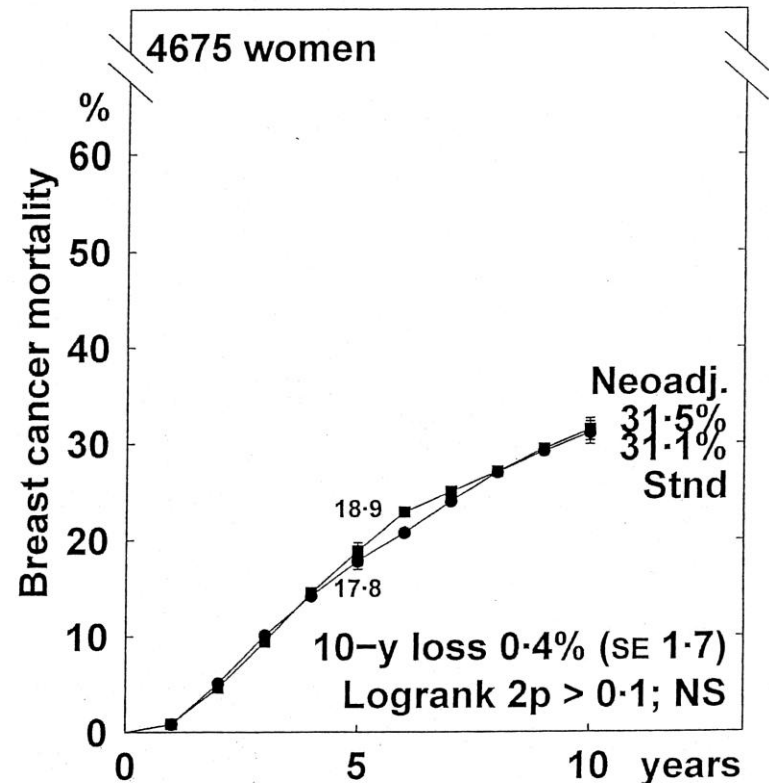
Any recurrence



Recurrence rates (% / year) and logrank analyses

	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Year 10+
Neoadj.	8.10 (718 / 8861)	4.21 (176 / 4185)	2.66 (39 / 1468)
Stnd	7.49 (663 / 8852)	4.38 (182 / 4158)	2.72 (36 / 1325)
Rate ratio, from (O-E) / V	1.11 SE 0.06 31.8 / 312.1	0.96 SE 0.11 -3.6 / 85.2	1.04 SE 0.24 0.7 / 17.8

Breast cancer mortality



After-recurrence or possible-breast-cancer death rates (% / year) and logrank analyses

	Years 0 - 4	Years 5 - 9	Year 10+
Neoadj.	3.96 (392 / 9908)	3.50 (179 / 5110)	2.31 (42 / 1815)
Stnd	3.85 (375 / 9742)	3.62 (182 / 5021)	2.37 (40 / 1691)
Rate ratio, from (O-E) / V	1.05 SE 0.08 8.5 / 180.1	0.97 SE 0.11 -2.6 / 86.2	1.05 SE 0.23 0.9 / 19.7

Neoadjuvant vs adjuvant

ce que nous savions...

**3 mois
Préop
(anthracyclines)**

=

**3 mois
Postop
(anthracyclines)**

NSABP B-18, EORTC 10902, UK Trial

Neoadjuvant vs adjuvant

ce que nous avons appris

**6 mois
Préop
(anthracyclines/
taxanes)**

=

**6 mois
Postop
(anthracyclines/
taxanes)**

ECTO Trial

**6 mois
Préop
(anthracyclines/
taxanes)**

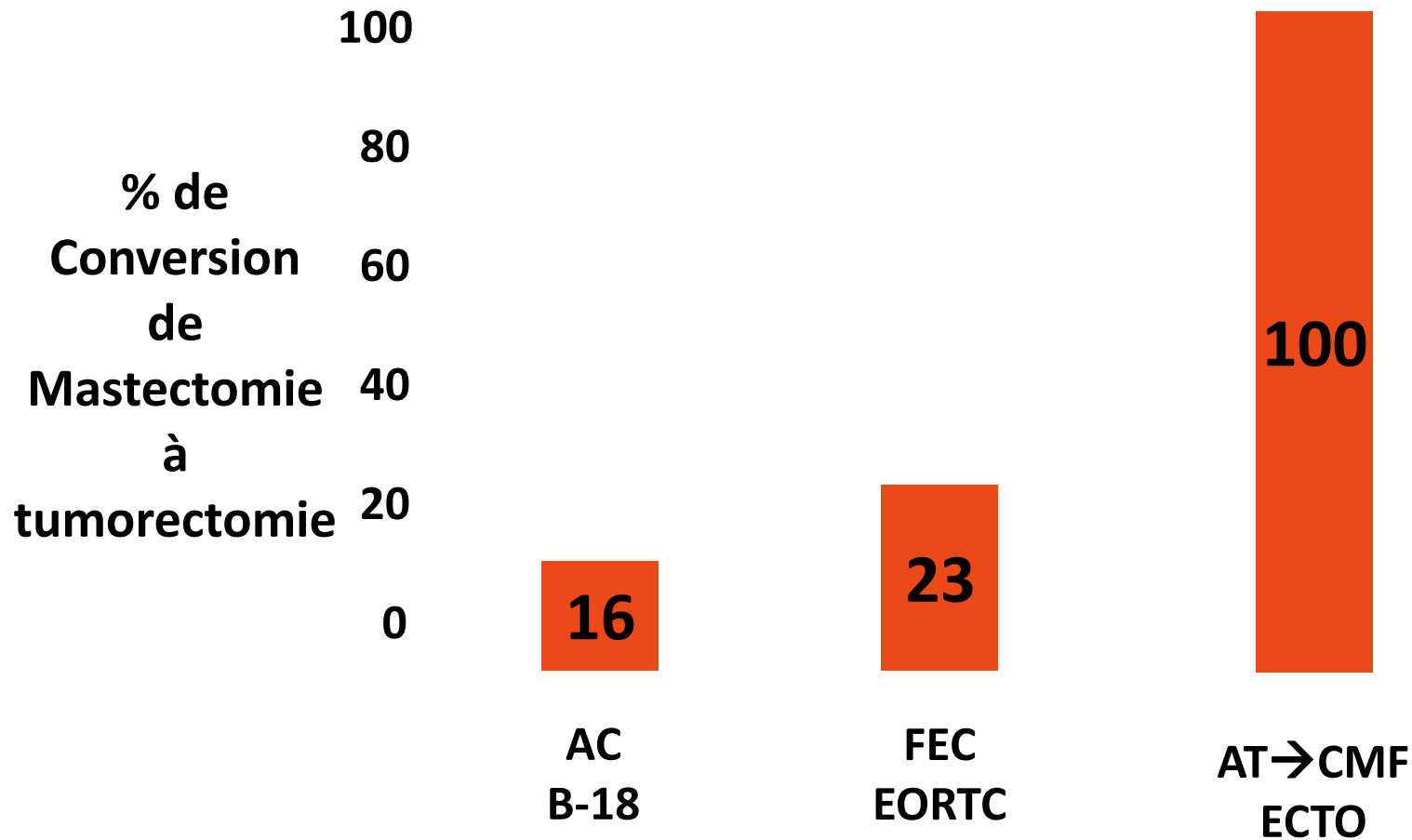
=

**3 mois Préop
(anthracyclines)
3 mois Postop
(taxanes)**

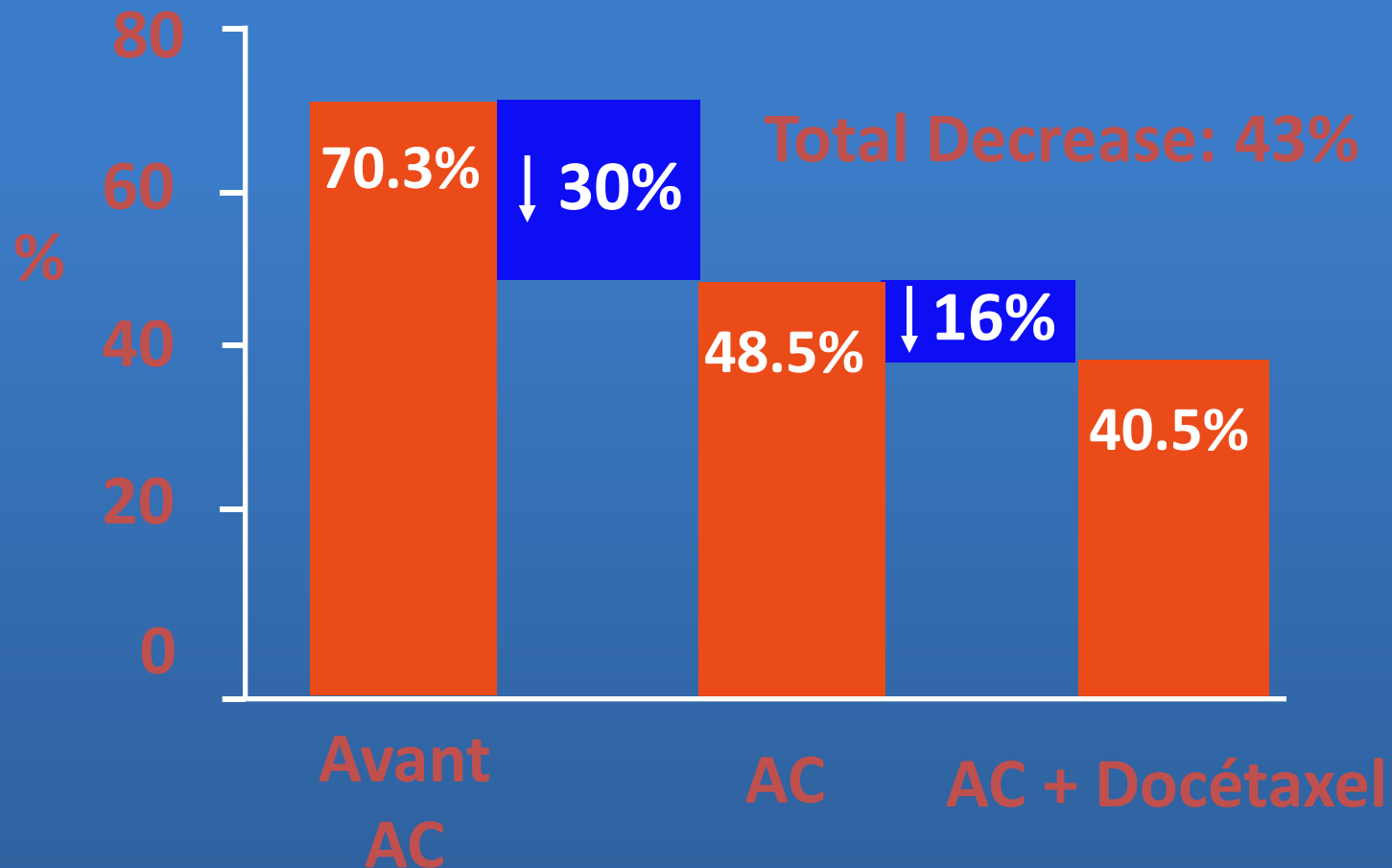
NSABP B-
27

Neoadjuvant vs adjuvant

Chirurgie conservatrice ...



Neoadjuvant vs adjuvant le « down staging »



Tax301 Study

Conducted by the Aberdeen Breast Group

First Phase

All Patients

4 cycles of
CVAP

(n=162)

No Response

Response

Randomise

Second Phase

4 cycles of docetaxel
(n=55)

4 cycles of docetaxel
(n=52)

4 cycles of CVAP
(n=52)

Final Assessment / Surgery

Tax301

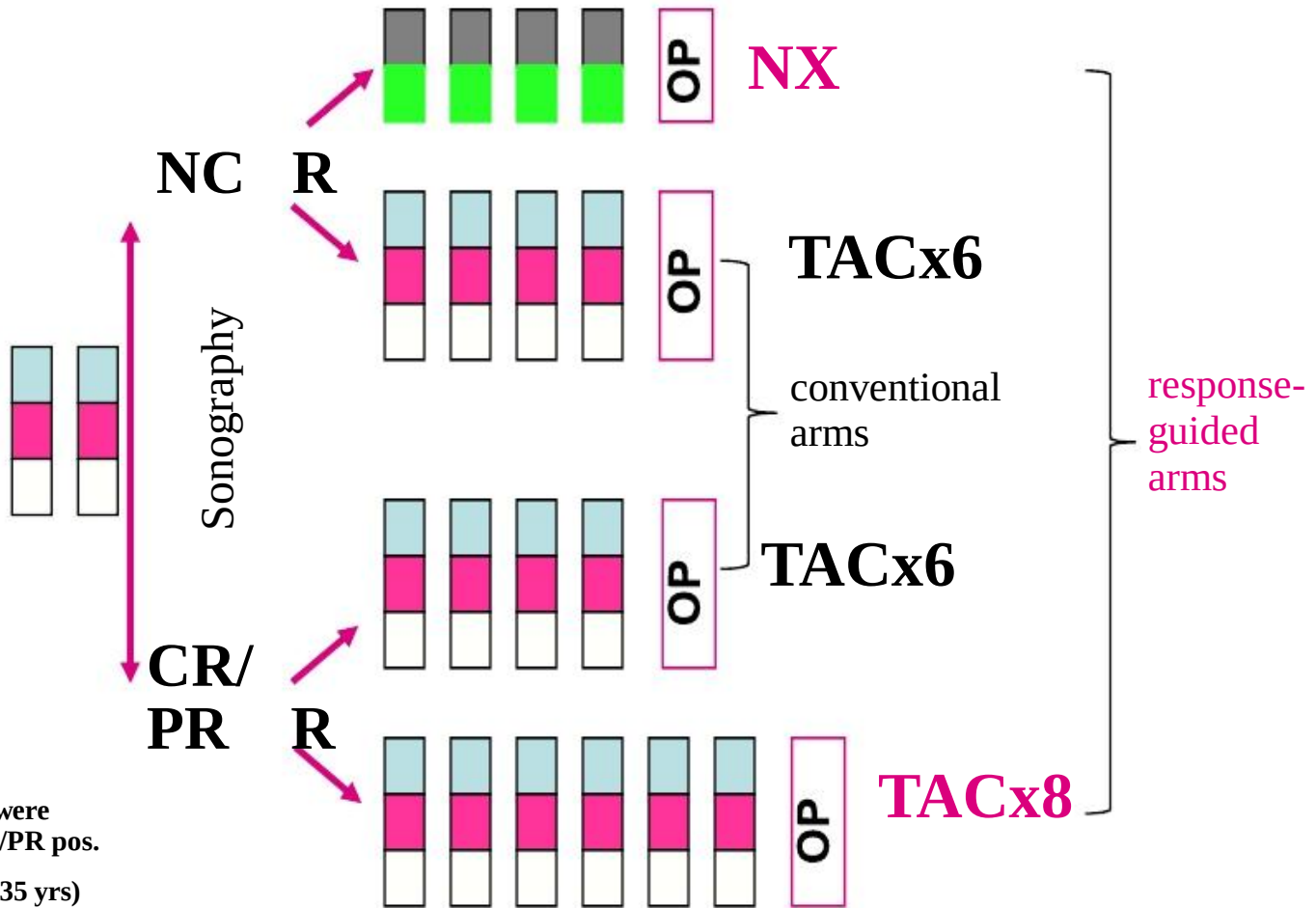
Pathological Response Rates

	Miller & Payne Grade of Pathological Response	No Initial Response		Initial Response	
		Docetaxel n = 55 %		CVAP n = 52 %	Docetaxel n = 52 %
pNR	1	27		19	2
	2	20		19	17
	3	24		27	23
	4	11		15	17
	5	2		15	31*
pCR	Not Evaluable	16	4	10	

GeparTrio Trial Design

N=2072

Core biopsy:
uni/bilateral
cT2-4a-d
cN0-3
size $\leq$ 2 cm*



*low risk patients were excluded (T2 + ER/PR pos. + cNO + G1/2 + > 35 yrs)

von Minckwitz et al, JNCI 100: 542, 2008

von Minckwitz et al. JNCI 100; 552, 2008

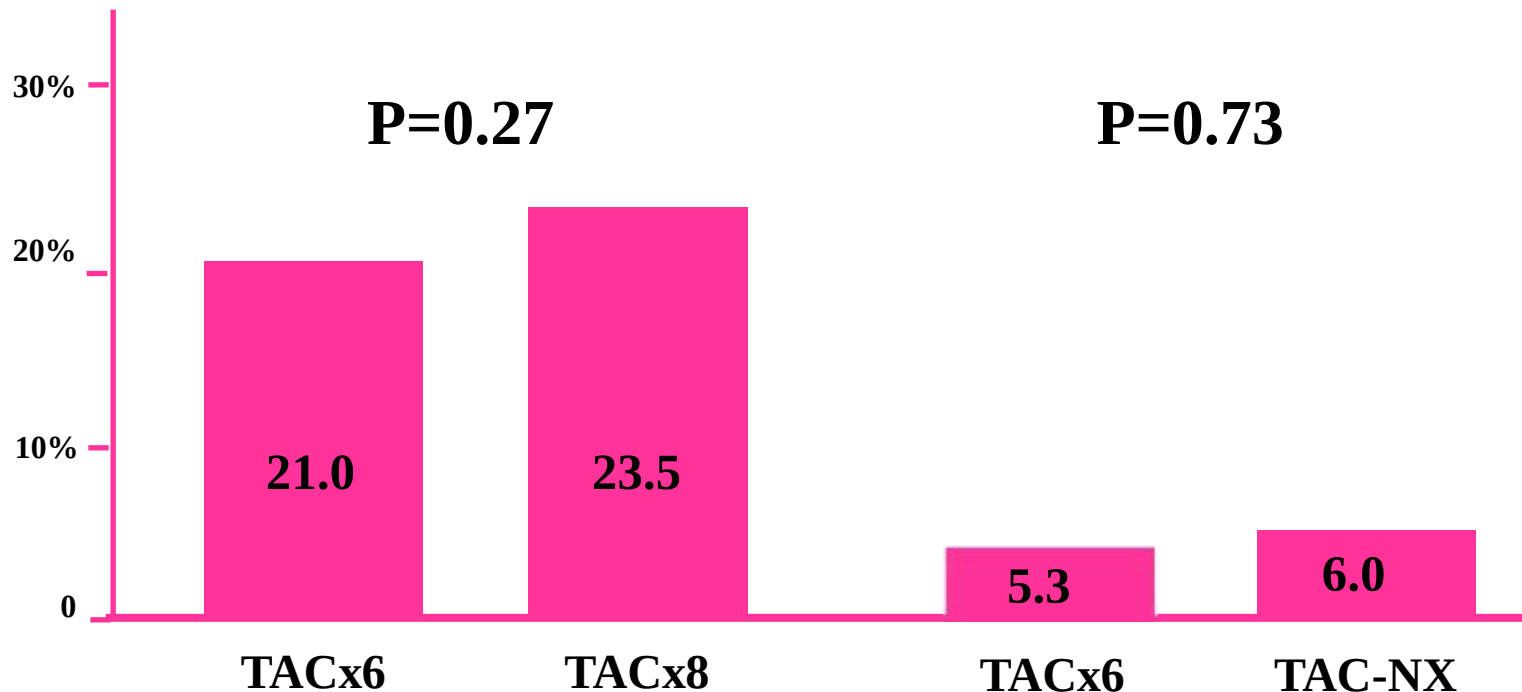
This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at publication@germanbreastgroup.de for permission to reprint and/or distribute.



Short Term Efficacy (pCR = ypT0 ypN0)

**Responder
N=1344**

**Non-Responder
N=604**



von Minckwitz et al, JNCI 100: 542, 2008
von Minckwitz et al. JNCI 100; 552, 2008

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at publication@germanbreastgroup.de for permission to reprint and/or distribute.



Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire)

Groupe de travail : Luc Ceugnart (radiologue), Bruno Coudert (oncologue médical), Florence Dalenc (oncologue médical), Jean-Marc Guinebretiere (pathologiste), Philippe Rouanet (chirurgien), Alain Toledano (oncologue radiothérapeute)

La CNA tumeurs HER2 négatives (accord d'experts)

- Les CT sont à base d'anthracycline et de taxane
- Six à huit cycles de CT
 - ➔ L'inclusion dans un essai thérapeutique est fortement recommandée pour les tumeurs triples négatives

Conclusions 3.3.

- La chimiothérapie néoadjuvante optimale est un schéma séquentiel comportant des anthracyclines et des taxanes associé au cyclophosphamide
- Les patientes répondeuses à un premier schéma sont celles qui répondront à priori à un second traitement
- Le modèle néoadjuvant permet d'étudier les mécanismes de chimiosensibilité et/ou de chimiorésistance
- La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers RH+ semble tout de même possiblement importante même si elle n'est pas corrélée à la pCR

MERCI