

CAS CLINIQUE 2

Prého

- 2008 (décembre) :
 - Patiente de 60 ans
 - Tumorectomie plus curage
 - carcinome canalaire infiltrant de 2.5 cm, grade 2
 - RH+ (RO + 100% +++, Allred 8, RP + 80 % ++ Allred 7)
 - Her2-, KI 67 à 18 %, 5 N+/11
 - Chimiothérapie 3 FEC 100/3 Taxotère
 - Radiothérapie
 - Hormonothérapie par Létrozole
- 2013 (juin) : patiente toujours en cours de traitement par Létrozole
 - Douleurs lombaires
 - Augmentation du CA 15-3 à 60 U
 - Scintigraphie osseuse : hyperfixation en projection T12, T11, L2, L4
 - TDM : RAS en viscéral
 - IRM rachidienne : pas de lésion menaçante, absence d'épidurite
 - Douleurs bien contrôlées par le traitement antalgique mis en place



Quelle est votre proposition thérapeutique en 1^{ère} ligne pour cette patiente présentant des métastases osseuses sans atteinte viscérale associée ?

1

Tamoxifene

2

Exemestane

3

Fulvestrant

4

Everolimus plus exemestane

5

Chimiothérapie



Quand utiliser une hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique RH+ ?

ASCO Clinical Practice Guideline

Published Ahead of Print on September 2, 2014 as 10.1200/JCO.2014.56.7479
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.56.7479>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Ann H. Partridge, R. Bryan Rumble, Lisa A. Carey, Steven E. Come, Nancy E. Davidson, Angelo Di Leo, Julie Gralow, Gabriel N. Hortobagyi, Beverly Moy, Douglas Yee, Shelley B. Brundage, Michael A. Danso, Maggie Wilcox, and Ian E. Smith

1. Endocrine therapy, rather than chemotherapy, should be offered as the standard first-line treatment for patients with hormone receptor–positive advanced/metastatic breast cancer, except for immediately life threatening disease or if there is concern regarding endocrine resistance.
 - A. The main benefit is less toxicity and better quality of life for the patient associated with endocrine therapy compared with chemotherapy (potential benefit: high). The harm is that metastatic disease could progress rapidly and prove fatal if there is no response, but the risk of this is low (potential harm: low).
 - B. The quality of the evidence is intermediate, and is based on the NCCC systematic review.
 - C. The strength of this recommendation is strong and is supported by the evidence and expert consensus.



Quand utiliser une hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique RH+ ?

Recommandations St Paul de Vence

Rappelons les recommandations de 2007 et de 2009 pour les tumeurs RH+ :

- choix d'hormonothérapie ou de chimiothérapie dans les différentes situations cliniques ;
 - pas de facteurs d'agressivité : indication d'hormonothérapie première (**niveau 2, grade B**) ;
 - facteurs d'agressivité : indication de chimiothérapie première (**niveau 2, grade B**) ;
 - pour les patientes HER2+ : ces options restent valides (**accord d'experts**) ;
- hormonothérapie pour patientes ménopausées RH+ et HER2+ :
 - pas de standard ;
 - options en fonction de l'agressivité de la maladie :
 - hormonothérapie seule (**accord d'experts**) ;
 - inhibiteur d'aromatase associé à un anti-HER2 (**niveau 1, grade A**) ;
 - chimiothérapie + trastuzumab (**niveau 1, grade A**).



Quel est pour vous le traitement préférentiel anti-hormonal après utilisation d'IA ? (rechute durant ou après un traitement par IA)

- 1 Exemestane
- 2 Tamoxifene
- 3 Fulvestrant



Exemestane (après résistance aux IANS)

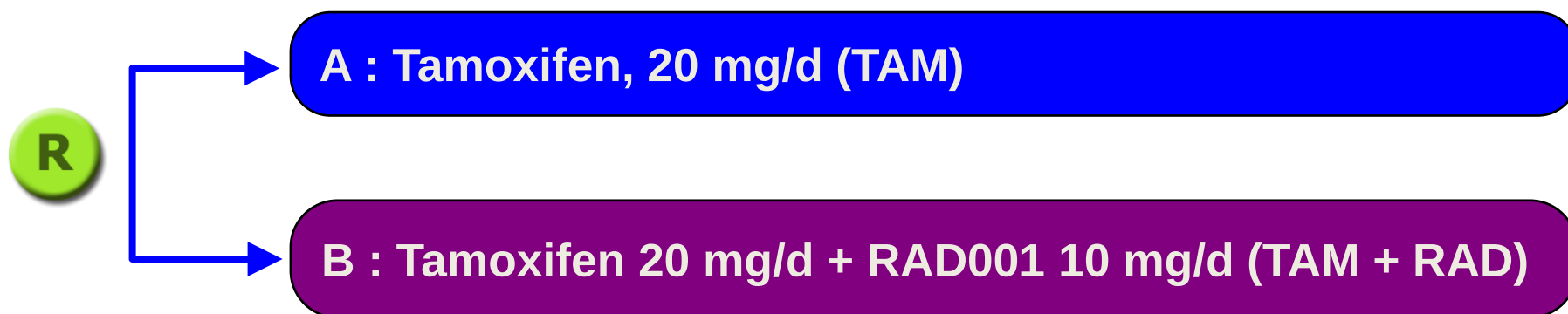
	Taux de réponse	Taux de bénéfice clinique	
EFFECT — Exemestane (342 ptes)	6.7 %	31.5 %	TTP 3.7 mois
SOFEA — Exemestane (249 ptes)	2.8 %	39.5 %	PFS 3.4 mois



TAMOXIFENE APRES IA

Peu de données

- **Anastrozole versus Tamoxifene** : 119 patientes, taux de réponse 10 %, bénéfice clinique 49 %
- **TAMRAD PROTOCOL**



→ Bénéfice clinique 61.1 % *versus* 42.1 %

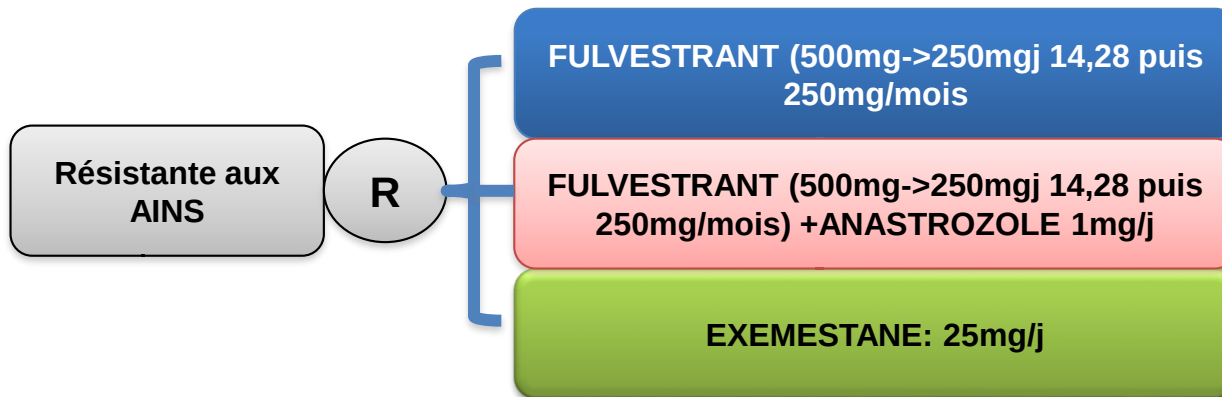


FULVESTRANT APRES IA

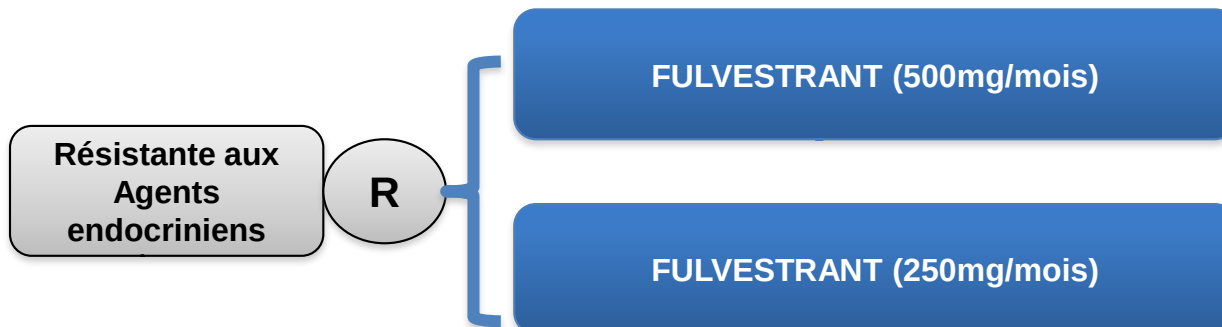
EFFECT



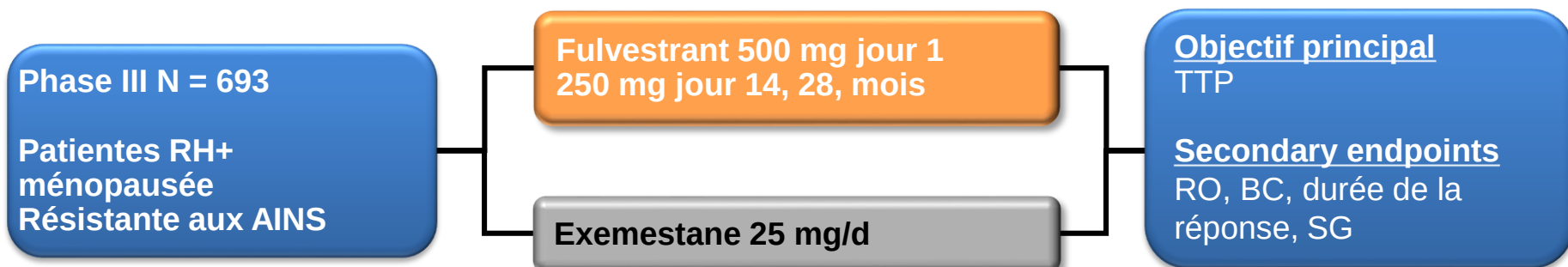
SoFEA



CONFIRM



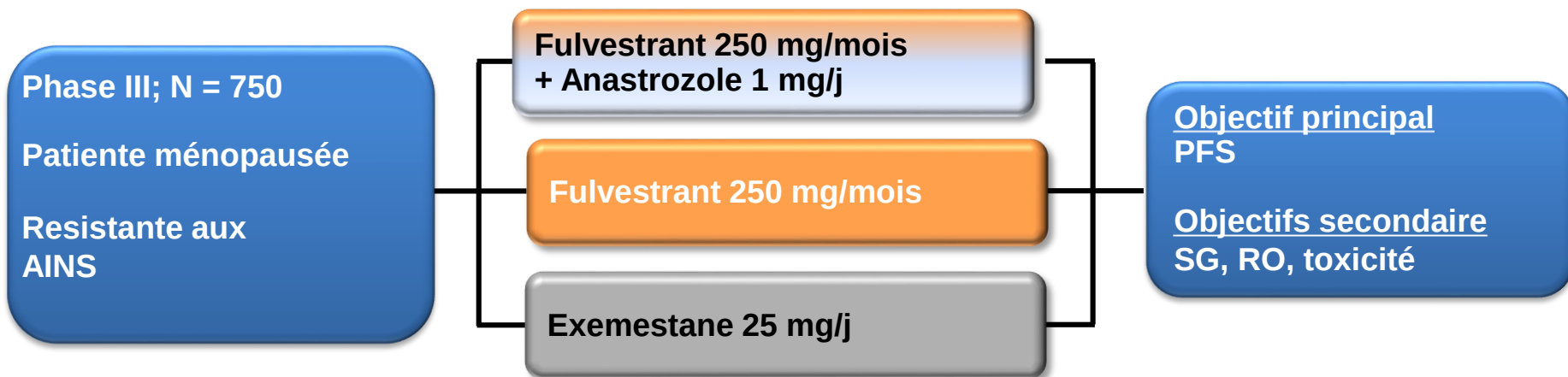
EFFECT study: fulvestrant for the treatment of recurrent or metastatic breast cancer



	Fulvestrant (n = 351)	Exemestane (n = 342)	P value
Median follow-up (mo)	13.0		
TTP (mois)	3.7	3.7	.653
RO (%)	7.4	6.7	.736
BC (%)	32.2	31.5	.853
DOR (mois)	7.5	5.5	—



SoFEA

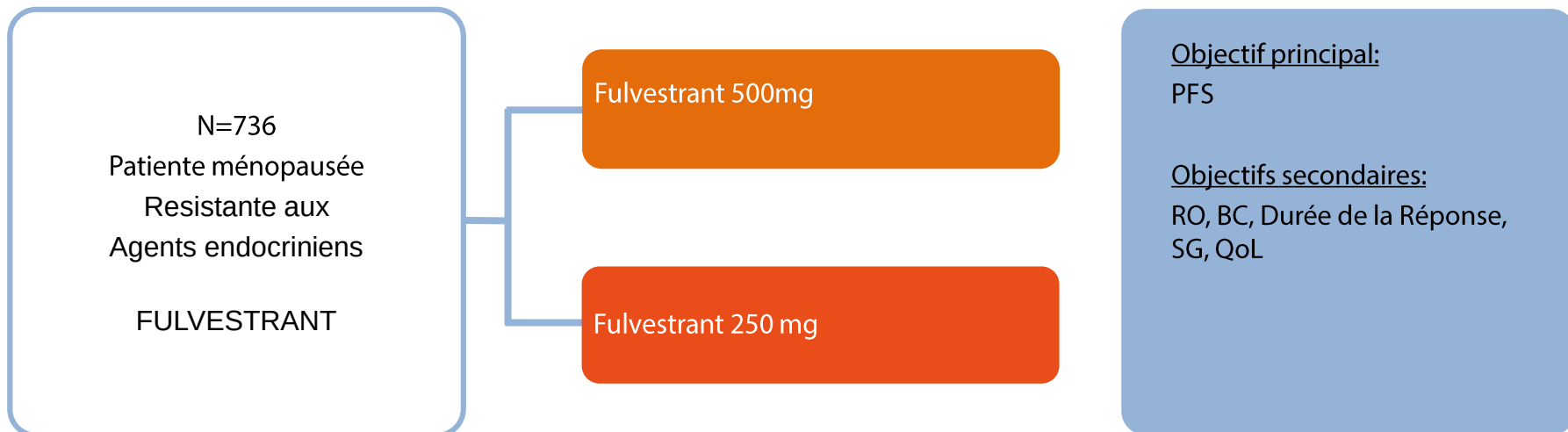


	Fulvestrant + Anastrozole (n = 250)	Fulvestrant (n = 250)	Exemestane (n = 250)	P value ^a	P value ^b
PFS (mois)	4.4	4.8	3.4	.98	.56
OS (mois)	20.2	19.4	21.6	.61	.68
RO (%)	7.4	6.9	3.6	.82	.10

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

Johnston S, et al. **Lancet Oncol** 2013; 14: 989–98

CONFIRM



	Fulvestrant 500mg n=362	Fulvestrant 250mg n=374	P value
PFS (mois)	6.5	5.5	0.006
SG (mois)	25.1	22.8	0.091



CAS CLINIQUE 2

- Traitement par FULVESTRANT
- Patiente toujours en contrôlée 15 mois plus tard



CAS CLINIQUE 3

Rechts

- **1996 :**
 - **Patiente de 44 ans**
 - **Cancer du sein droit**
 - **Chirurgie, chimiothérapie (anthracyclines), radiothérapie puis hormonothérapie par Tamoxifène pendant 5ans**
- **2012 (décembre) :**
 - **60 ans**
 - **Lésion du sein gauche**
 - **Chirurgie :**
 - **CCI grade I SBR, 1.2 cm, RO 90 % + à +++, RP 15 % ++**
 - **KI 67 à 15 %, Her2 négatif, Ganglion sentinelle +, 3 N+/15 au curage**
 - **Chimiothérapie adjuvante : Taxotère – Endoxan 6 cycles**
 - **Radiothérapie**
 - **Hormonothérapie par IANS**



- **2014 (fevrier) : alors que la patiente est toujours sous Létrozole**
 - Augmentation du CA 15-3 à 40 U
 - Bilan complet dont Tep Scan : RAS
- **2014 (mai) : le Létrozole a été poursuivi**
 - Augmentation du CA 15-3 à 56 U
 - Patiente asymptomatique
 - Tep Scan renouvelé :
 - hyperfixation pathologique au niveau du segment V, lésion douteuse à la jonction des segments VII-VIII
 - Biopsie hépatique
 - Métastase par un CCI de grade I, RO 100 % +++, RP -, Her2-
- **2014 (juin) :**
 - Proposition thérapeutique

Quelle est votre proposition thérapeutique en 1^{ère} ligne pour cette patiente présentant des métastases hépatiques sans retentissement clinique ou biologique ?

1

Tamoxifene

2

Exemestane

3

Fulvestrant

4

Everolimus plus exemestane

5

Chimiothérapie



CHIMIOThERAPIE

- Indications :
 - Réfractaire au traitement hormonal
 - Récepteurs hormonaux négatifs
 - Intervalle TM court (< 6 mois)
 - Maladie rapidement progressive
 - Atteinte viscérale (foie, poumons) menaçante
 - Her2+

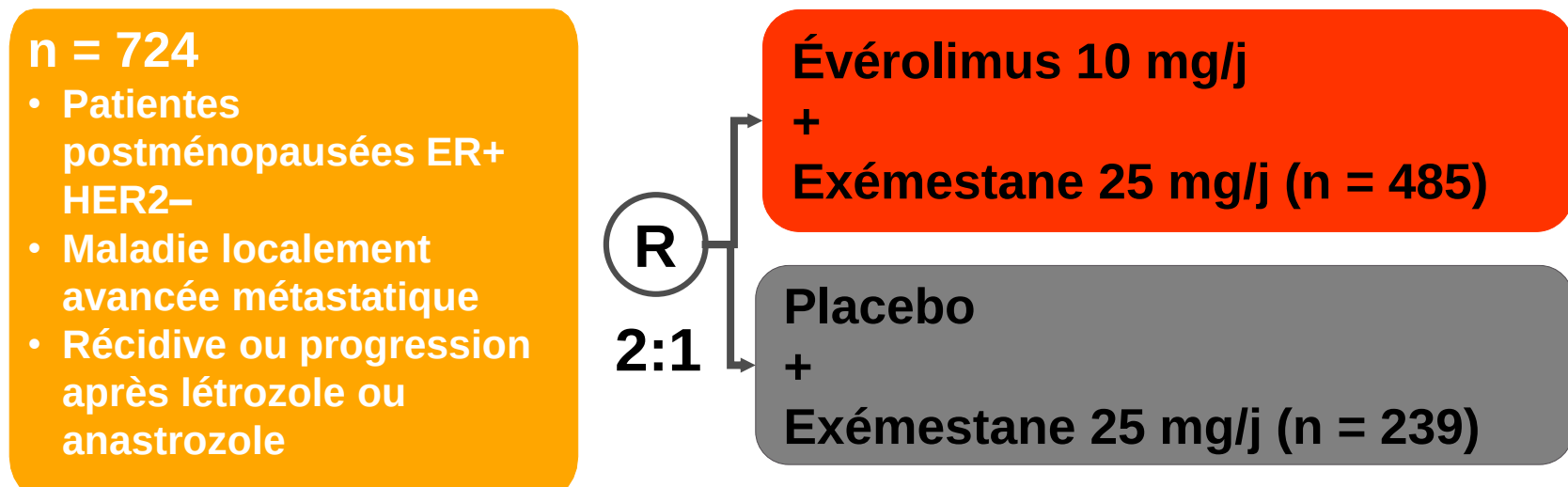


EVEROLIMUS + EXEMESTANE



Essai BOLERO-2

Schéma de l'étude



- Critères de jugement
 - Primaires : SSP (évaluation locale)
 - Secondaires : SG, RO, bénéfice clinique, QdV, tolérance, marqueurs osseux, PK

- Stratification :
 1. Sensibilité à l'hormonothérapie antérieure
 2. Présence de métastase viscérale
- Pas de crossover



BOLERO-2 : caractéristiques à l'inclusion

Caractéristiques	Everolimus + Exemestane (N=485), %	Placebo + Exemestane (N=239), %
Age médian (écart), années	62 (34, 93)	61 (28, 90)
Race		
Caucasien	74	78
Asiatique	20	19
Performance status 0	60	59
Métastase hépatique	33	31
Métastase pulmonaire	29	33
Maladie mesurable ^a	70	68

^a tous les autres patients avaient ≥ 1 lésion osseuse



BOLERO-2 : traitement antérieur



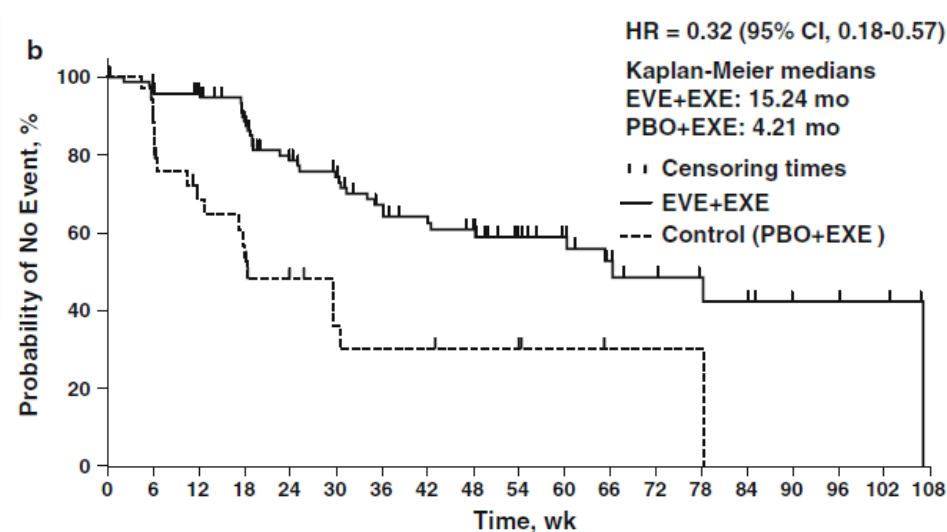
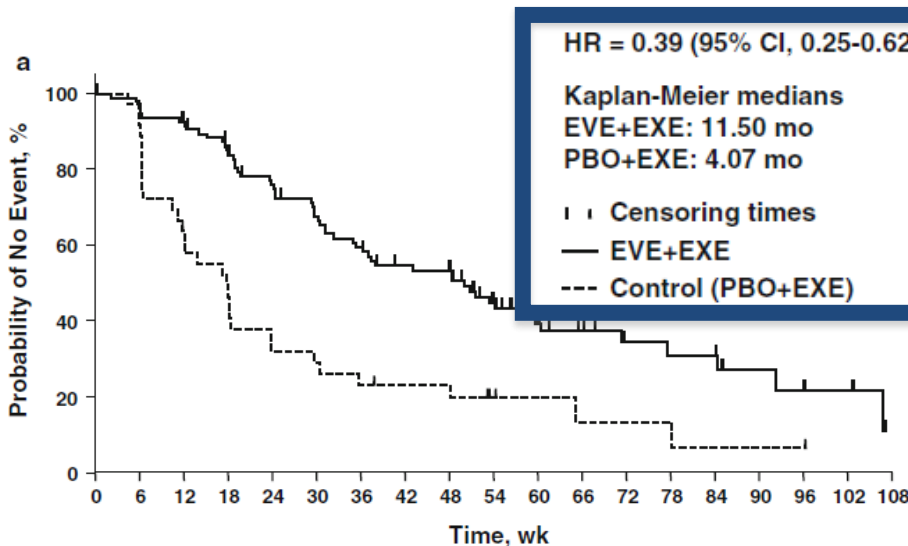
Traitement	Everolimus + Exemestane (N=485), %	Placebo + Exemestane (N=239), %
Sensibilité à hormonothérapie antérieure	84	84
Traitement antérieur : LET/ ANA	74	75
Traitement antérieur		
Adjuvant	21	15
Métastatique	79	85
tamoxifène	47	50
fulvestrant	17	16
Chimiothérapie (en métastatique)	26	26
Nb traitements antérieurs: ≥3	54	53



CLINICAL TRIAL

Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer in BOLERO-2

J. Thaddeus Beck · Gabriel N. Hortobagyi · Mario Campone · Fabienne Lebrun ·
Ines Deleu · Hope S. Rugo · Barbara Pistilli · Norikazu Masuda ·
Lowell Hart · Bohuslav Melichar · Shaker Dakhil · Matthias Geberth ·
Martina Nunzi · Daniel Y. C. Heng · Thomas Brechenmacher · Mona El-Hashimy ·
Shyanne Douma · Francois Ringeisen · Martine Piccart



19% de la population TTT néo/adjuvant
50% M+ viscérale
76% CT

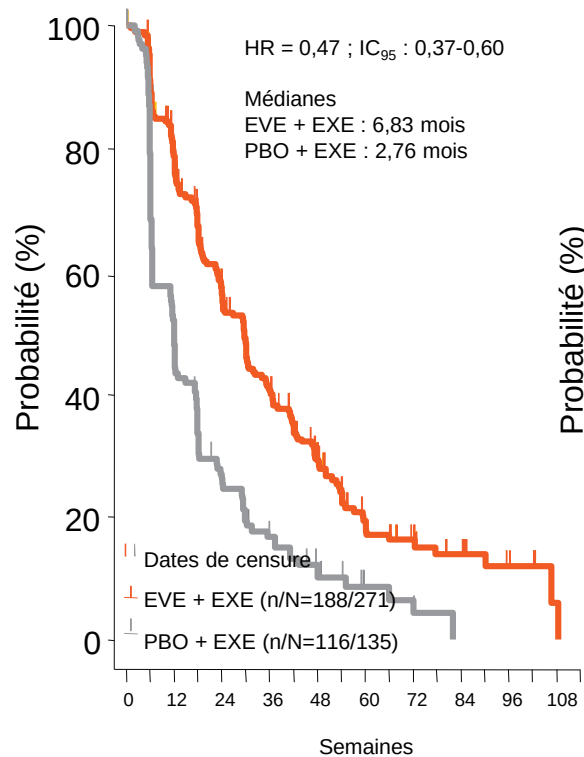


Essai BOLERO-2

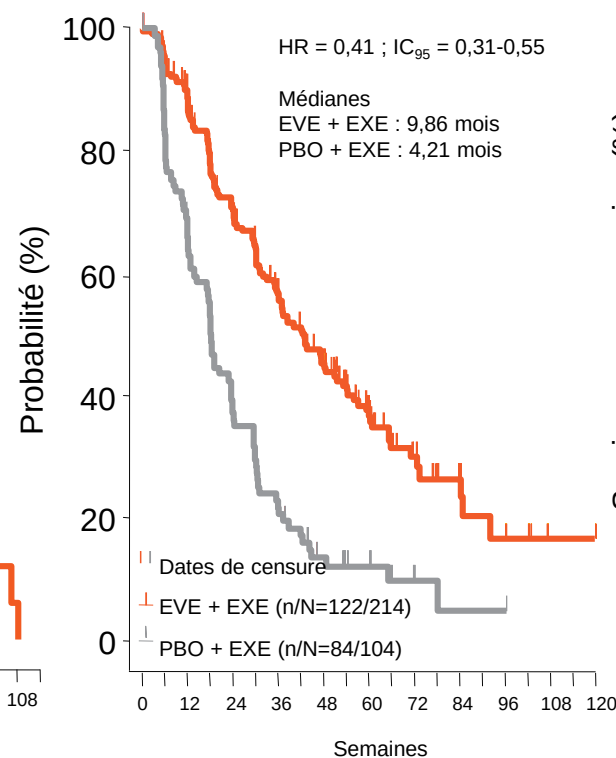


Survie sans progression en fonction du site métastatique

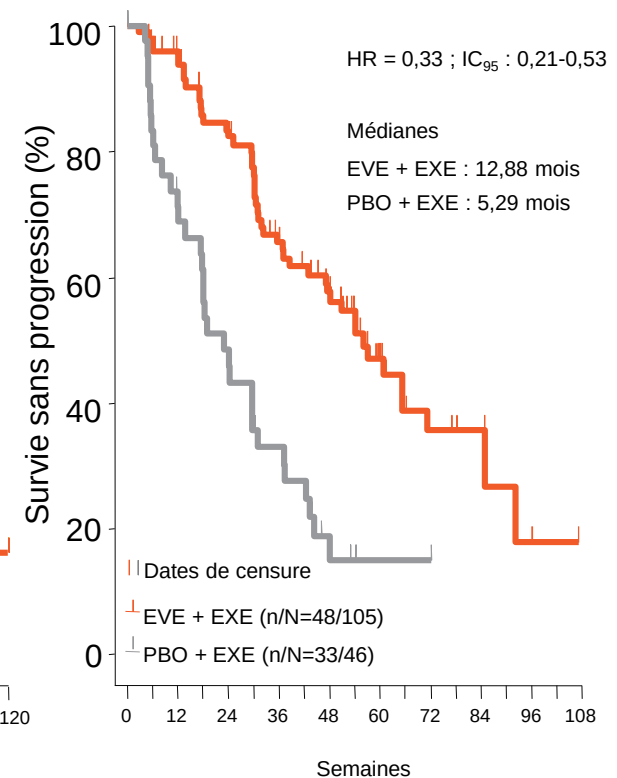
Métastases viscérales



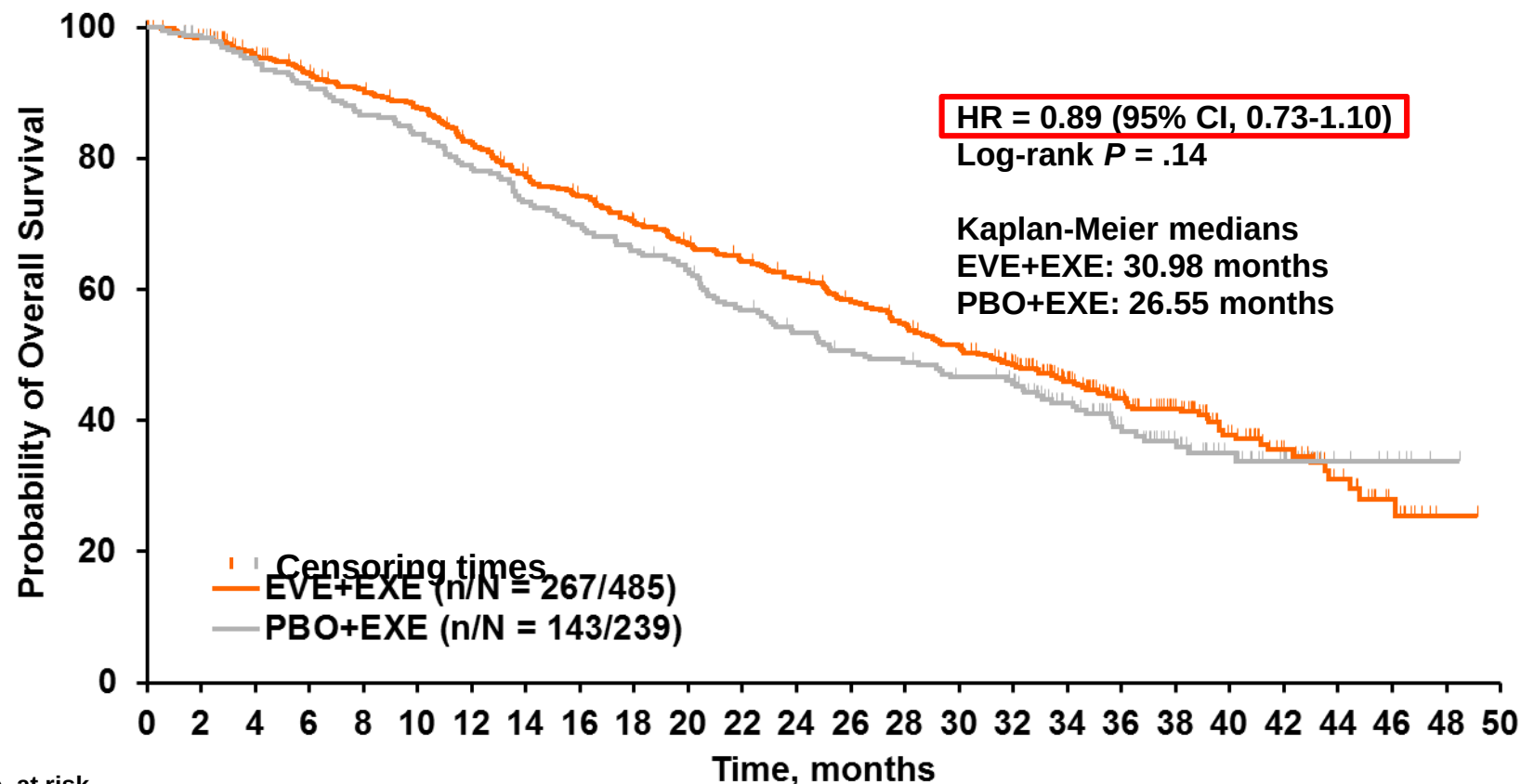
Sans métastases viscérales



Métastases osseuses uniquement



BOLERO-2 (39-mo): Final OS Analysis



No. at risk

EVE+EXE	485	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	58	39	23	11	1	0
PBO+EXE	239	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	0

- At 39 months' median follow-up, 410 deaths had occurred (data cutoff date: 03 October 2013)
 - 55% deaths ($n = 267$) in the EVE+EXE arm vs 60% deaths ($n = 143$) in the PBO+EXE arm

One-sided P value was obtained from the log-rank test stratified by sensitivity to prior hormonal therapy and presence of visceral metastasis from IXRS®. Abbreviations: CI, confidence interval; EVE, everolimus; EXE, exemestane; HR, hazard ratio; IXRS®, Interactive Voice and Web Response System; PBO, placebo.



Choix d'un traitement par Exemestane - Everolimus

- **Recommandations**
- **Faible chimio sensibilité attendue**
- **Rechute relativement précoce sous hormonothérapie adjuvante**
- **Privilégier un traitement oral**



CAS CLINIQUE 3

- Après trois mois de traitement :
 - Normalisation du marqueur CA 15-3
 - Réponse objective, réduction de 30 % de la lésion hépatique identifiée comme cible
 - Disparition de la seconde lésion hépatique
- Tolérance :
 - Mucite grade 2, gérée par traitement symptomatique



CONCLUSIONS

- Le traitement du cancer du sein métastatique est complexe et nécessite une vraie concertation en équipe inter et pluridisciplinaire
- Plusieurs traitements sont souvent possibles
- Il nous manque de façon évidente des études de stratégie
- Maladie hétérogène, survies courtes *versus* prolongées

