

Des choix stratégiques en situation métastatique

Quand sortir des traitements conventionnels ?

Chantal Bernard-Marty, Toulouse
Anthony Gonçalves, Marseille

Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur



Conflit d'intérêts

- CBM : Roche, Novartis
- AG : Roche, GSK, Novartis, Eisai

Un traitement conventionnel... c'est quoi ?

Cancer du sein métastatique

- Maladie classiquement incurable
- Objectifs
 - Augmenter la survie
 - Augmenter la qualité de vie
- Très grande hétérogénéité de situations clinico-pathologiques distinctes

Un traitement conventionnel... c'est quoi ?

- Recommandations nationales

■ Oncologie (2013) 15: 567-570
© Springer-Verlag France 2013
DOI 10.1007/s10269-013-2354-y

**5^{es} Recommandations francophones
pour la pratique clinique « cancers du sein »**

Édition 2013

567

Recommandations
ES

- Recommandations internationales



ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[☆]

F. Cardoso ^{a, *}, A. Costa ^{b, c}, L. Norton ^d, E. Senkus ^e, M. Aapro ^f, F. André ^g, C.H. Barrios ^h, J. Bergh ⁱ, L. Biganzoli ^j, K.L. Blackwell ^k, M.J. Cardoso ^l, T. Cufer ^m, N. El Saghir ⁿ, L. Fallowfield ^o, D. Fenech ^p, P. Francis ^q, K. Gelmon ^r, S.H. Giordano ^s, J. Gligorov ^t, A. Goldhirsch ^u, N. Harbeck ^v, N. Houssami ^w, C. Hudis ^x, B. Kaufman ^y, I. Krop ^z, S. Kyriakides ^{aa}, U.N. Lin ^{ab}, M. Mayer ^{ac}, S.D. Merjaver ^{ad}, E.B. Nordström ^{ae}, O. Pagani ^{af}, A. Partridge ^{ag}, F. Penault-Llorca ^{ah}, M.J. Piccart ^{ai}, H. Rugo ^{aj}, G. Sledge ^{ak}, C. Thomssen ^{al}, L. van't Veer ^{am}, D. Vorobiof ^{an}, C. Vrieling ^{ao}, N. West ^{ap}, B. Xu ^{aq}, E. Winer ^{ar}



Recommandations non applicables

- Car il n'y a pas de données/preuves disponibles
- Car le profil du patient est non conventionnel
 - âge
 - co-morbidités
 - volonté du patient
 - environnement socio-culturel...

Cas Cliniques

- Cancer TPN rapidement progressif et résistant aux thérapies conventionnelles
- Cancer HER2-positif “chronicisé”
- Cancer et co-morbidités

Cas Clinique 1

Patiente âgée de 46 ans

- Prise en charge initiale en Août 2013

- T2N0 UQI G : quadrantectomie + GS

ADK canalaire infiltrant pT2 N0 M0, grade 3, EV-, limites saines
RE-; RP-, HER2-

- Proposition : CT adjuvante (3 FEC-3 Docetaxel) puis RTE

Cas Clinique 1

- Septembre 2013 : ré-évaluativité QII
 - Biopsie : CCI grade 3 TN

Proposition : stratégie pseudo-néoadjuvante

- Chimiothérapie (4 FEC – 4 Docetaxel)
- Mastectomie + curage axillaire
- Radiothérapie

Cas Clinique 1

- Au total :
 - Chimiothérapie de 09/2013 à 3/2014
 - MCA (4/2014) : CIC haut grade (mastose droite)
 - Radiothérapie de 5/2014 à 6/2014

- 9/2014
 - Nodules de perméation paroi gauche
 - Adénopathie axillaire droite
 - Biopsies : CCI grade 3 TN

Cas Clinique 1

A : Paclitaxel + Bevacizumab ?

B : Capecitabine ?

C : traitement locorégional (exérèse / RTE) ?

D : autre ?

Cas Clinique 2

Patiente âgée de 42 ans

- Prise en charge initiale en Février 2005
- T1N0 QSI sein gauche – chirurgie conservatrice + GS + curage axillaire

ADK canalaire infiltrant pT1c N1mic M0 Grade 2, EV+ Limites saines
RE-; RP+++ 70%, HER2 : 3+

- CT adjuvante : 3 FEC-3 Docetaxel puis trastuzumab 1 an + HT par TAM

Cas Clinique 2

- Juin 2009 : localisations osseuses et cérébrales
 - documentation histologique osseuse : RE++10%; RP+++10% HER2 3+
 - Métastase cérébrale unique 8 mm pariéto-occipital gauche = Radiochirurgie
 - reçoit 6 cures docetaxel-trastuzumab puis trastuzumab puis RT sur sites osseux résiduels et poursuite trastuzumab + HT

Cas Clinique 2

- Novembre 2010 : réévolutivité cérébelleuse isolée
 - Radiochirurgie
 - Poursuite du même traitement systémique trastuzumab-anastrozole
- Mai 2011
 - Rechute surrénalienne et osseuse
 - Capecitabine-trastuzumab : réponse partielle
- Reprogression surrénalienne en Juin 2012
 - Vinorelbine-trastuzumab : réponse partielle

Cas Clinique 2

- Decembre 2012 : reprogression cérébrale hypophysaire et surrénalienne
 - Chirurgie hypophysaire (HER2 3+, RE+) et RT stéréotactique post-opératoire
 - Trastuzumab emtansine (protocole KAMILLA)
 - Réponse complète
- Octobre 2014 : reprogression surrénalienne
 - CAT ?

Cas Clinique 2

A : Eribuline ?

B: Gemcitabine – trastuzumab ?

C : lapatinib – trastuzumab + HT ?

D : trastuzumab – pertuzumab ?

E: chirurgie ou radiofréquence surrénalienne ?

Cas Clinique 3

Patiente âgée de 73 ans

- Prise en charge initiale en Avril 2005
- T2N0 QSE sein droit
 - CCI, Grade 2, Ki67 12% RH+++ 70%, HER2 : 2+ FISH NA
- HT néo-adjuvante : FEMARA 15 mois
- Chirurgie conservatrice + curage axillaire
 - Résidu 12mm, 1N+, limites saines
- RTE + poursuite FEMARA

Cas Clinique 3

- Juin 2011 : localisations osseuses et hépatiques
 - Documentation histologique hépatique : RE+++70%; RP+++30% HER2 3+
 - Evaluation oncogériatrique G8 : 15/17
 - FEVG 65%
 - Proposition ? Chimiothérapie + Anti-HER2

Cas Clinique 3

- Juin 2011 : localisations osseuses et hépatiques
 - Documentation histologique hépatique : RE+++70%; RP++30% HER2 3+
 - Evaluation oncogériatrique G8 : 10/17
 - FEVG 55%
 - Proposition ? Hormonothérapie + Anti-HER2

Cas Clinique 3

- Juin 2011 : localisations osseuses et hépatiques
 - Documentation histologique hépatique : RE+++70%; RP++30% HER2 3+
 - Evaluation oncogériatrique G8 : 6/17
 - FEVG 45%
 - Proposition ? Soins de support

Cas Clinique 4

Patiente âgée de 61 ans

- Cancer du sein droit en 2003
 - pT2N0, RE+, RP-, grade 2, EVPT0 HER2 ?
 - Chirurgie conservatrice, CT adjuvante (FEC100 x 6 cycles), RT
 - HT par AI 5 ans
- Rechute métastatique hépatique en 2009, documentée : RE-RP-, HER2+++

Cas Clinique 4

Patiente âgée de 61 ans

- Inclusion dans l'étude EGF 108-919 (doc-ttz versus doc-lapa)
- Mise sous docetaxel-TTZ
 - RC
 - Poursuite TTZ au long cours
- Juin 2014
 - Apparition d'une tricytopenie

Cas Clinique 4

LAM secondaire avec une t(8;21) !!!

- induction Topotecan – ARAC
- Poursuite TTZ
- En RC après induction !!!!

En cours de consolidation par HD ARAC

Reprogression hépatique !!!!!

+Cas Clinique 4

CAT ?

- 1- capecitabine + lapatinib (+ ARAC HD ?)
- 2- capecitabine + TTZ (+ ARAC HD ?)
- 3- vinorelbine + TTZ (+ ARAC HD ?)
- 4- lapatinib + TTZ (+ ARAC HD ?)
- 5- TTZ + PTZ (+ ARAC HD ?)

Cas Cliniques

Décision thérapeutique

- Concertation pluri-disciplinaire
- Evidence-based medicine
- Réflexion bénéfique/risque adaptée
- Désir du patient
- Possibilités thérapeutiques / stratégies disponibles

Essais thérapeutiques ?

- Quand ?
- Qui ?
- Quoi ?

Essais thérapeutiques

Quand ?

Quelle situation pathologique ?

- Virtuellement, toujours...
 - Maladie incurable
 - On ne peut se contenter de l'existant
- En pratique ...
 - Triple-négative : chaque fois que possible
 - HER2-positif
 - Après une première ligne à base de TTZ/PTZ
 - Après T-DM1
 - HER2-/RH+ : après échec/exposition
 - TAXANES/ANTHRACYCLINES
 - Une ligne HT

Essais thérapeutiques

Qui?

Quels patients

- Volontaires, compliants
- OMS- PS < 2
- Maladie mesurable ou évaluable
- Fonctions hématologiques, rénales, hépatiques correctes
- Co-morbidités limitées et/ou équilibrées
- M+ cérébrales traitées ou asymptomatiques (sauf protocoles spécifiques)
- De plus en plus, maladie biopsiable... (non osseux)

Essais thérapeutiques

Quoi?

Quelles molécules ou stratégies ?

= HER2+

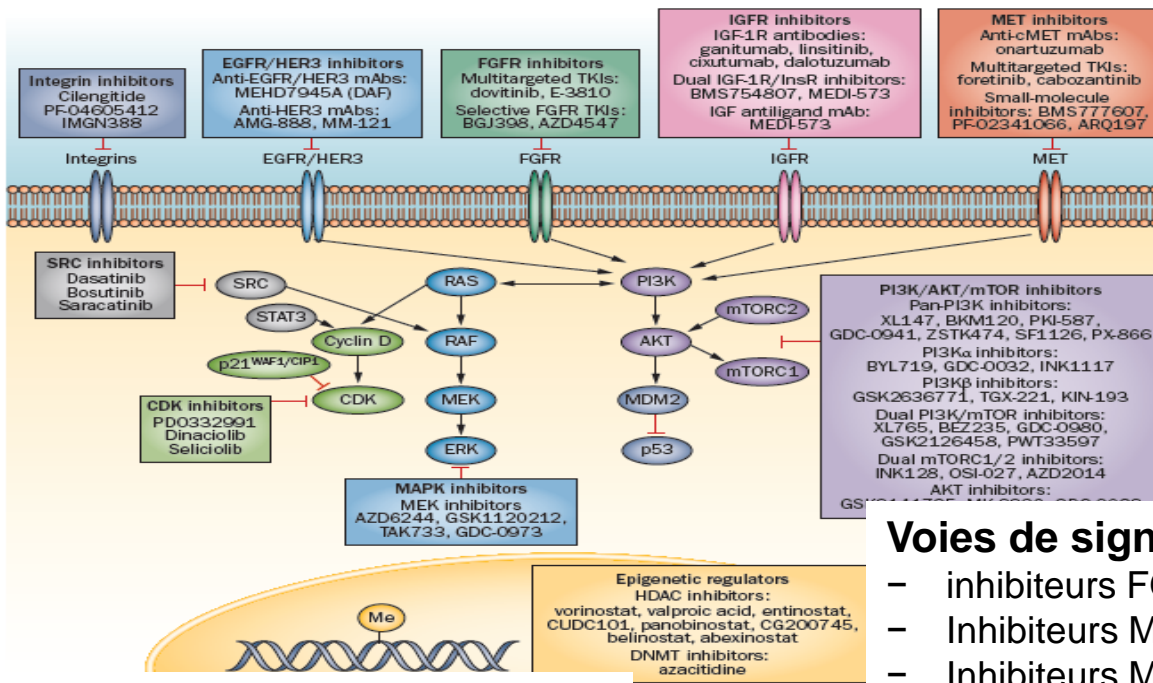
- Combinaisons TTZ/PTZ + CT ou HT
- Combinaisons T-DM1 + CT ou T-DM1-PTZ
- Combinaisons anti-HER2 et autres thérapies ciblées
 - Inhibiteurs PI3K/AKT/mTOR
 - Inhibiteurs HSP90
 - Anti-HER3
 - Autres...
- Combinaisons anti-HER2 et anti-PD1/PD-L1
- Métastases cérébrales

Essais thérapeutiques

Quoi?

Quelles molécules ou stratégies ?

HER2-



Zardavas, 2013
Nat Rev Clin Oncol

Voies de signalisation d'intérêt

- inhibiteurs FGF/FGFR
- Inhibiteurs MAPK
- Inhibiteurs MET
- Inhibiteurs SRC
- Inhibiteurs récepteurs aux androgènes
- Anti-PARP

Réverser/moduler hormono-résistance

- Inhibiteurs PI3K/AKT/mTOR
- Inhibiteurs CDK
- Inhibiteurs HDAC/DNMT
- Inhibiteurs IGF-1R

Essais thérapeutiques

Quoi?

Quelles molécules ou stratégies ?

= Anti-Cellules Souches Cancéreuses

Anti-NOTCH

Anti-Sonic Hh

Anti- Wnt

Autres

Essais thérapeutiques

Quoi?

Quelles molécules ou stratégies ?

= Anti-micro-environnement/réponse hôte

- Integrines
- Chemokines
- PD1/PD-L1 (TPN/HER2)

Essais thérapeutiques

Quoi?

Quelles molécules ou stratégies ?

= Médecine de précision

(ou médecine personnalisée)

Thérapies ciblées selon panorama moléculaire

Essai SAFIR 02 Unicancer

Essai MOSCTAO – IGR

Essais PROFILER et MOST – CLB

Essai PERMED - IPC