



Traitement médical adjuvant chez la femme âgée De l'intérêt des essais cliniques

Docteur Etienne Brain
Oncologie Médicale et
Recherche Clinique

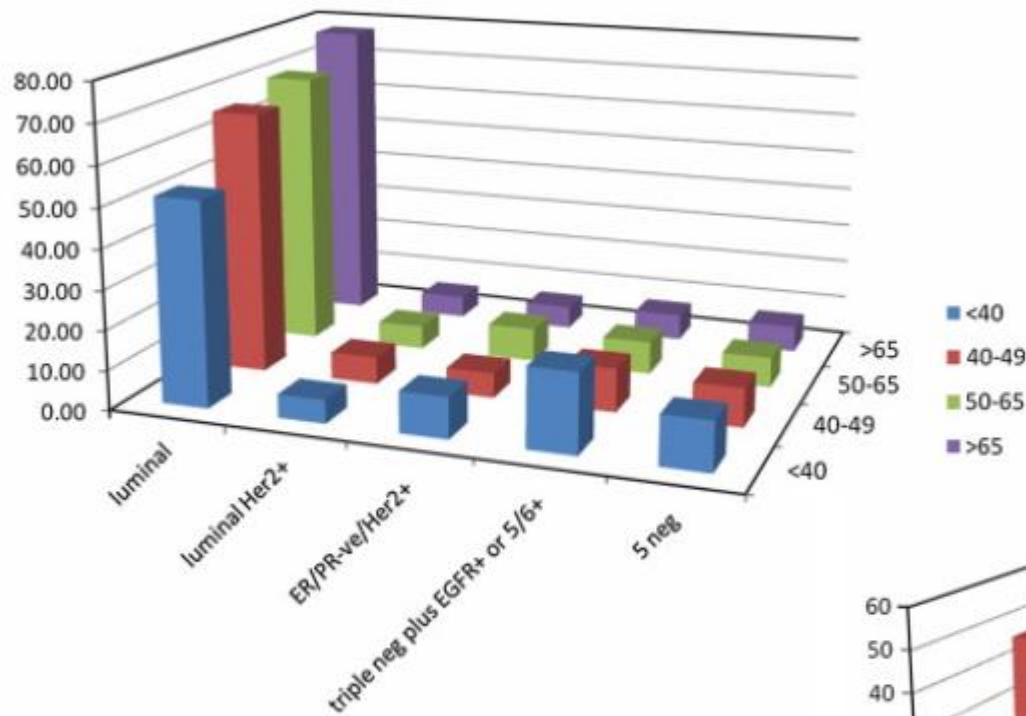
HÔPITAL RENÉ HUGUENIN

Au 1^{er} janvier 2010, le Centre René Huguénin devient l'Hôpital René Huguénin, un établissement de soins, d'enseignement et de recherche de l'Institut Curie

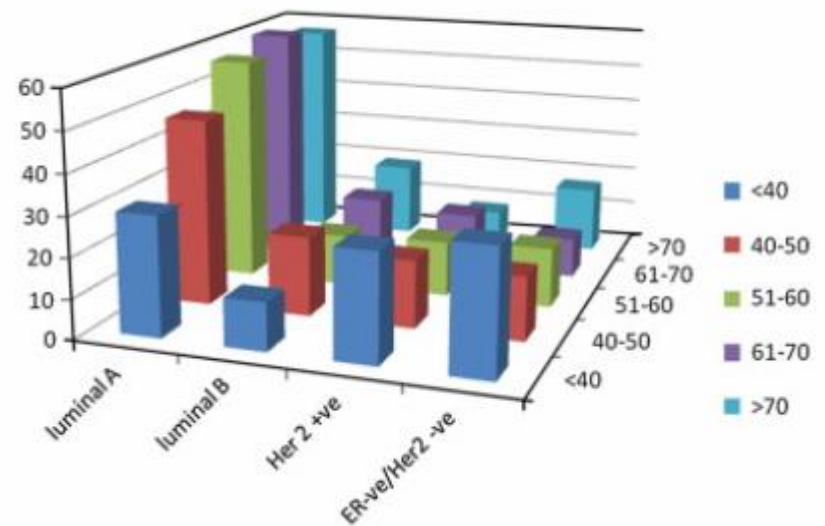


Docteur Lionel Uwer
Oncologie Médicale

Institut de Cancérologie de Lorraine

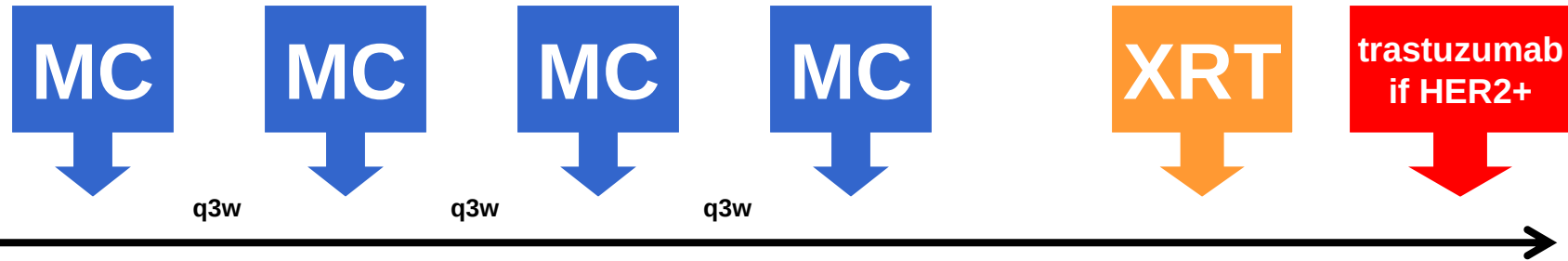


- British Columbia Cancer Agency
- 1986-1992
- 4,046 pts



- Jules Bordet
- 2,723 pts

GERICO 06 (EUDRACT N° 2005-000069-20, PHRC national 2005)



4 cycles of “AC-like” chemo

In MC, M stands for liposomal non pegylated doxorubicin

1 & 2 year
DFS & OS



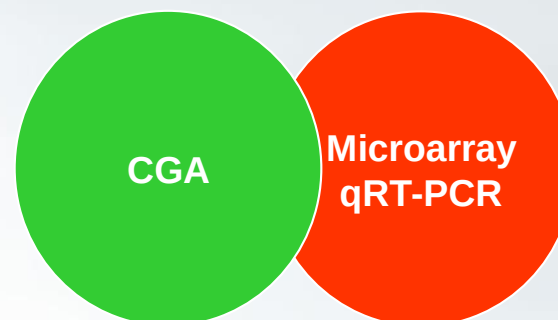
Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: A French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial

Etienne G.C. Brain^{a,b,*}, Cécile Mertens^c, Véronique Girre^d, Frédérique Rousseau^e,
Emmanuel Blot^f, Sophie Abadie^g, Lionel Uwer^h, Emmanuelle Bourboulouxⁱ,
Isabelle Van Praagh-Doreau^j, Loïc Mourey^k, Sylvie Kirscher^l, Brigitte Laguerre^m,
Emmanuelle Fourme^a, Sylvia Luneau^{a,n}, Jean Genève^b, Marc Debled^c



Legend: ADL, Katz Activities of Daily Living; CT, chemotherapy; C3, cycle 3

1. Neutropénie fébrile 15%
2. Risque dénutrition 15% vs 38%
3. Impact QoL (social & role functioning)
4. Tolérance cardiaque du trastuzumab
5. Pas d'EPP
6. DFS_{3A} 85%



Protocol **ASTER 70s** GERICO 11 / PACS10



Adjuvant **s**ystemic **t**reatment for oestrogen-receptor (**ER**)-positive
HER2-negative breast carcinoma in women over **70** according to
Genomic Grade (GG): chemotherapy + endocrine treatment versus
endocrine treatment. A French UNICANCER Geriatric Oncology Group
(GERICO) and Breast Group (UCBG) multicentre phase III trial

EUDRACT N° 2011-004744-22, PHRC national 2011, NCT01564056

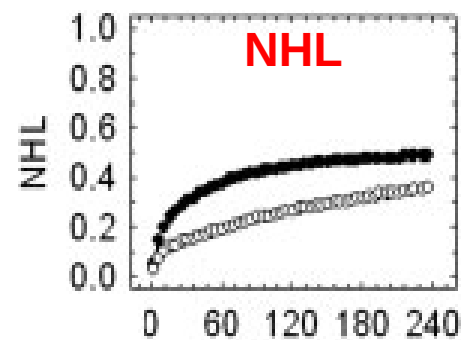
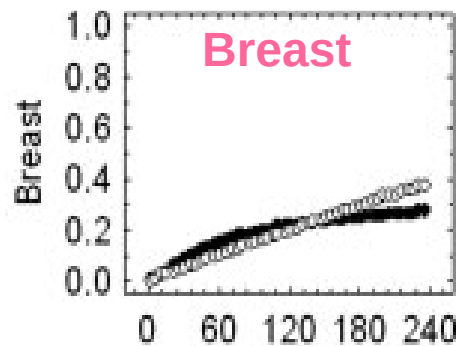


Background: adjuvant chemo in elderly?

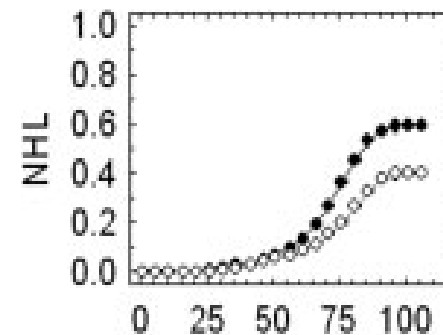
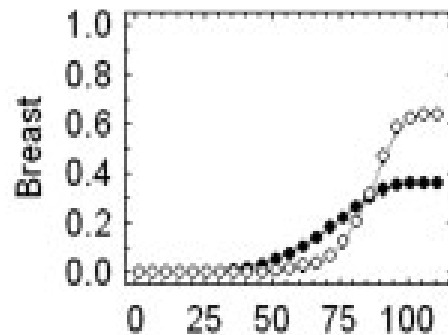
- High level of evidence of OS/DFS benefit in ER- 70+ patients (any pN) (SEER data w/ ~50,000 cases, CALGB 49907)
- High uncertainty of OS/DFS benefit in ER+ 70+ patients (any pN) (SEER data w/ ~50,000 cases, CALGB 49907)
 - Need to select more strictly relevant cases: GGI
- High competition on OS w/ comorbidities → Lee's score = 4-yr mortality score (JAMA 2006)
- "Validated" schedules
 - AC x 4, CMF x 6 (SEER data, CALGB 49907)
 - TC x 4, MC x 4 (US Oncology, GERICO 06)
 - No validation of a sequential schedule
 - Importance of length (4 cycles) and impact on nutritional status, independence, QoL and FN

Competing causes of mortality

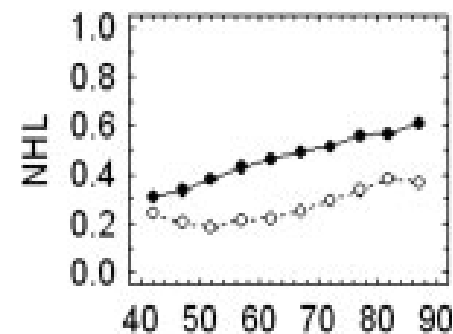
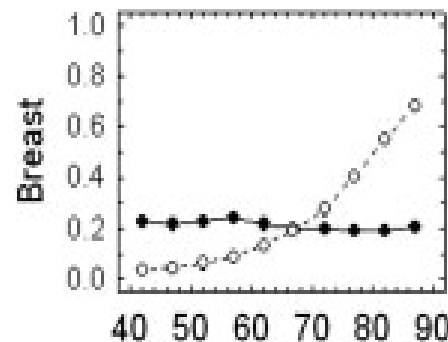
Cumulative probability of death vs time from diagnosis



Cumulative probability of death vs attained age

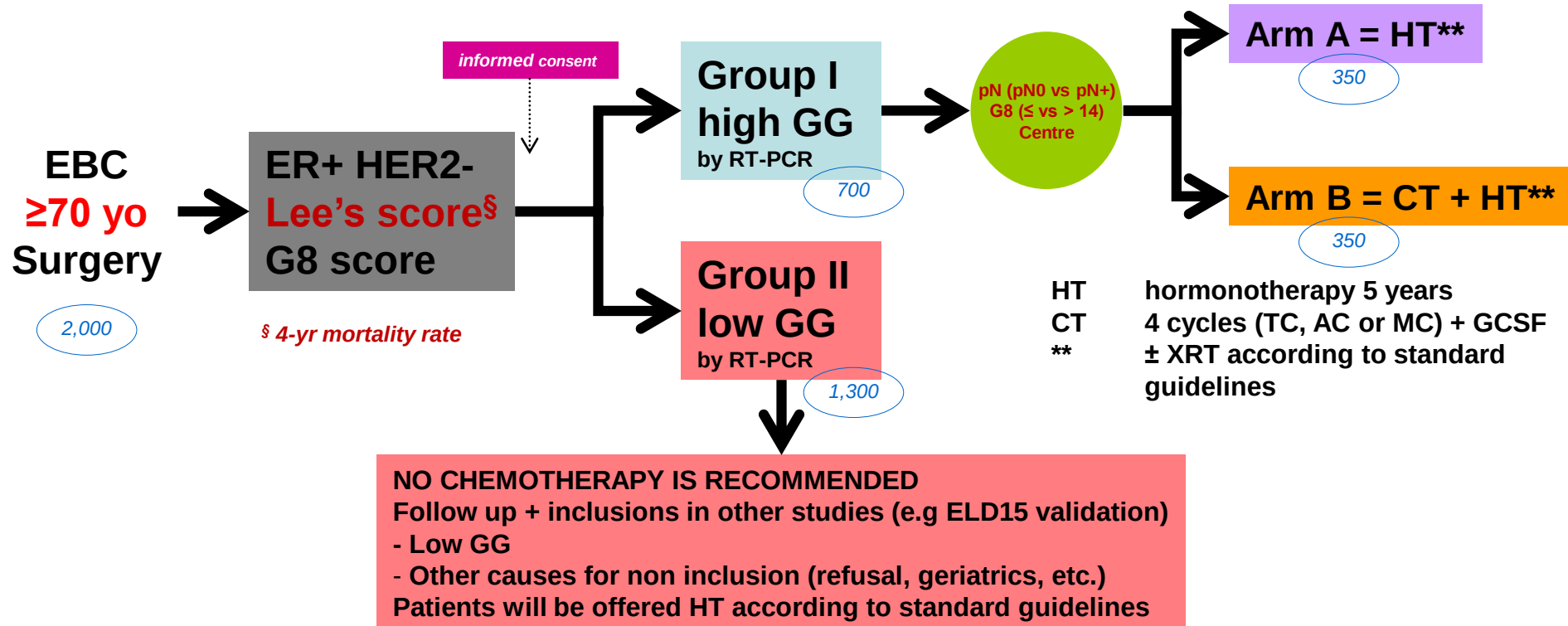


Competing HR of death vs age at diagnosis



Deaths attributed to the primary cancer (solid dots) and those attributed to comorbidity (open circles)

ASTER 70s - Design



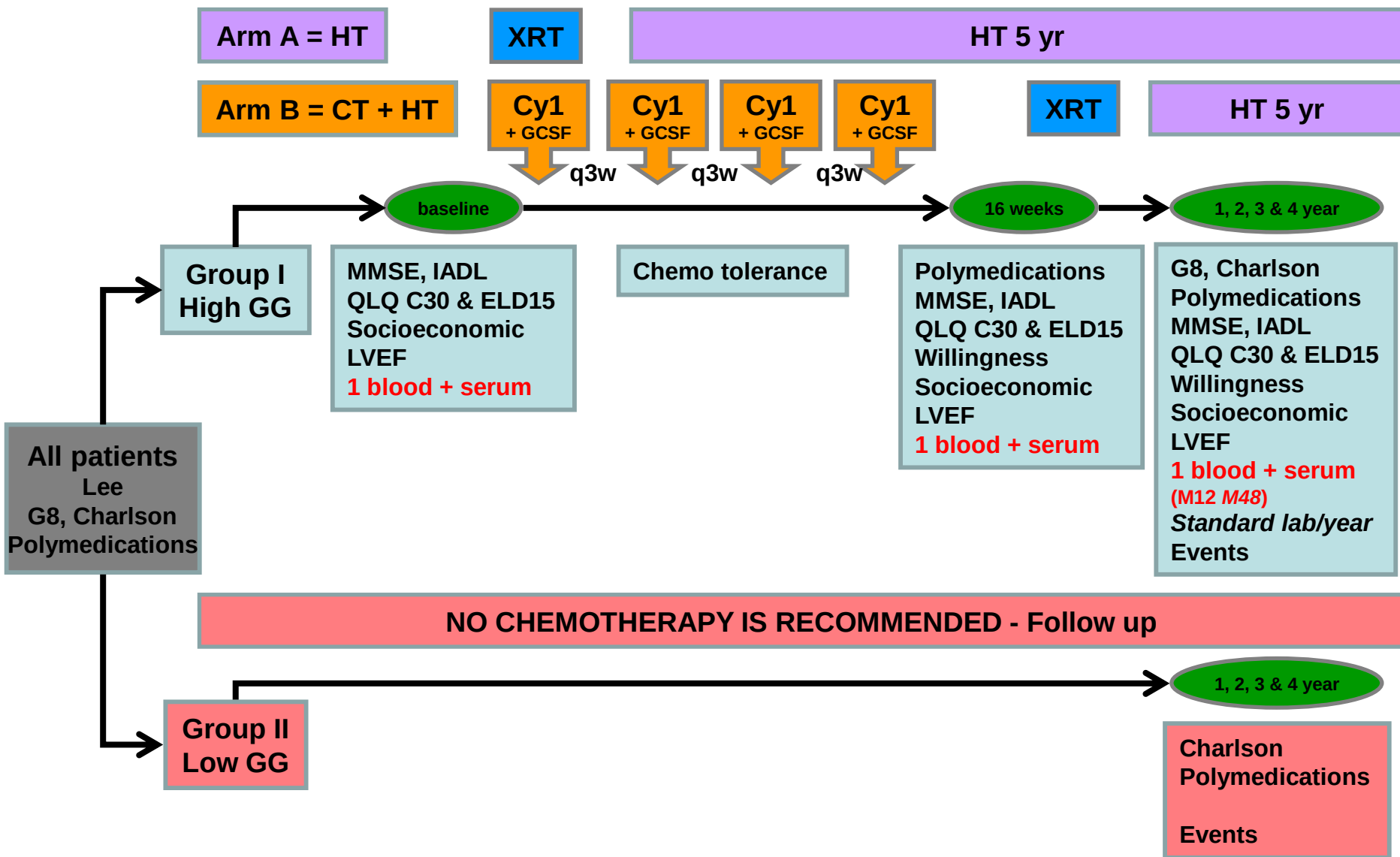
700 pts (+ 1100-1300 not included i.e. low GG or other causes followed up)
1/ 4-yr OS 2/ Tolerance, DFS, QoL (ELD15), Q-TWiST, G8,
cost-effectiveness analysis, GG/RT-PCR, TR, geriatrics

Phase III w/ 4-yr OS
Hypothesis B > A
Δ 7.5% (A 80% vs B 87.5%) HR **0.60**
Inclusion period **4** years
170/year
Follow up **4** years
129 events
 α 5% β 20%
340 pts/arm

Main Inclusion Criteria

- Women aged ≥ 70 yo
 - Histologically proven invasive breast cancer
 - Complete local surgery performed before enrolment
 - Any N status (pN+ or pN0)
 - No clinically or radiologically detectable metastases (M0)
 - RE+
 - HER2-
-
- *No high selection according to previous medical history*
 - *Contralateral BC, invasive BC after ductal carcinoma in situ or isolated local invasive relapse are eligible*
 - *Patients with multifocal or bilateral disease are eligible*

GERICO 11 (EUDRACT N° 2011-004744-22, PHRC national 2011, NCT01564056)



Update on May 31st 2013

FRANCE

- ANSM approval on January 02, 2012
1st site initiation : April 03, 2012 (Inclusion Period = 4 years)
- 68 participant sites (20 CLCC)
 - 58 sites open (42 actives)
 - 3 sites with initiation visit planned
 - 10 sites with financial agreement not returned
- 406 patients included , 37 in May (204 randomised)

BELGIUM

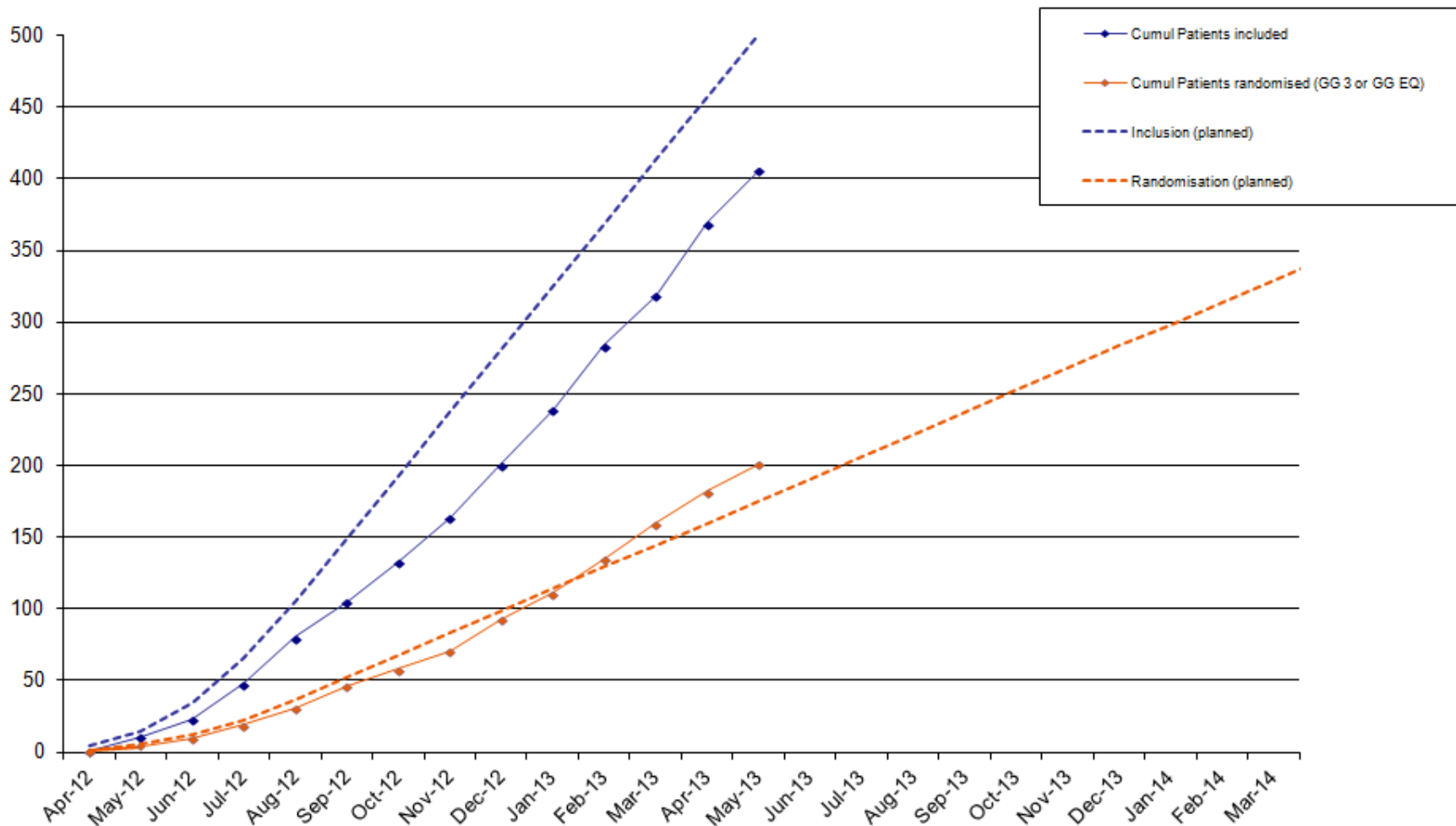
- AFMPS approval on March 19, 2013
EC approvals (on going)
- 11 participant sites
 - French speaking sites – PI for Belgium: François Duhoux

Inclusions on May 31st, 2013

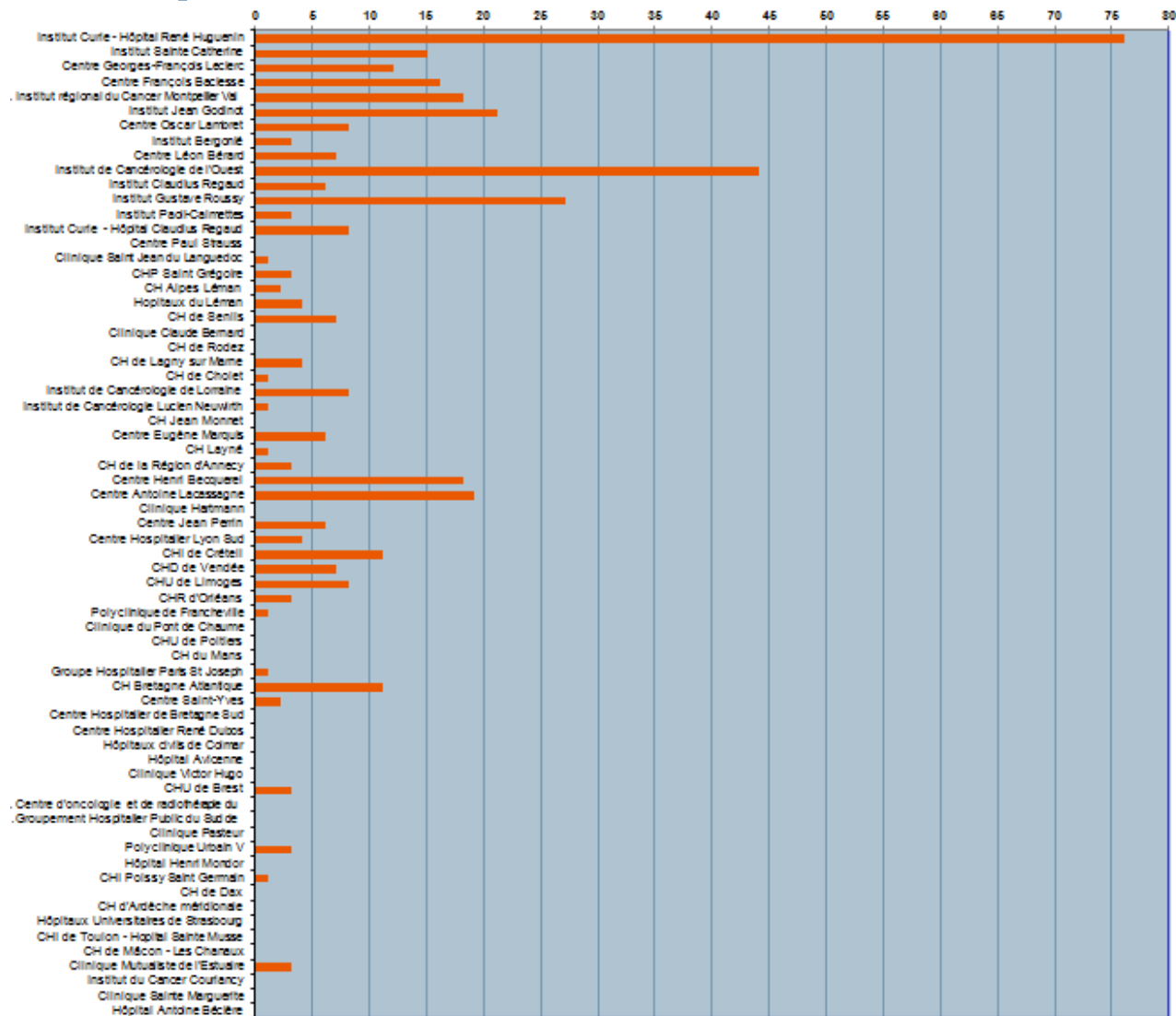
GERICO11/PACS10



Number of Patients



Inclusions per site



Cas clinique n°1

- **Patiente âgée de 73 ans**
- **ATCD**
 - HTA, diverticulose, ostéoporose, thyroïdectomie, chirurgie pour cataracte bilatérale
 - Ménopausée à l'âge de 57 ans, THS pendant 11 ans
- **Traitement**
 - Levothyrox, Micardis, Fosavance, Orocal D3
- **Histoire de la maladie**
 - Découverte par autopalpation d'une masse de 3 cm du sein gauche sur le rayon de 9 h à 2 cm du mamelon
 - Pas d'adénopathie axillaire palpable

Cas clinique n°1

- **Mammographie + échographie janvier 2013**
 - Opacité stellaire paramamelonnaire interne gauche mal délimitée
 - Echographie : nodule hétérogène de 16 mm de grand axe
- **Micro-biopsie**
 - Histologie = carcinome canalaire infiltrant de grade I
 - RE +++, RP +++, HER2 négatif
- **Complément IRM mammaire (lésion mal délimitée)**
 - A gauche, lésion interne discrètement supérieure mesurant 24 x 14 x 19 mm, spiculée
 - ACR 6 à gauche, ACR 1 à droite

Cas clinique n°1

■ Discussion RCP

- Chirurgie : mastectomie partielle et ganglion sentinelle ?
- Chirurgie : mastectomie totale et ganglion sentinelle ?
- Hormonothérapie exclusive ?

Cas clinique n°1

■ Traitement réalisé

- Mastectomie totale gauche associée à une procédure de ganglion sentinelle OSNA en mars 2013
- Chirurgie non conservatrice à la demande de la patiente

■ Chirurgie > 70 ans

- Chez patientes opérables = proposer la même chirurgie que chez les plus jeunes
 - Chirurgie conservatrice et radiothérapie
 - Mastectomie (suivie de radiothérapie chez certaines patientes)
- Mastectomie indiquée
 - Pour tumeurs volumineuses ou multifocales non éligibles pour traitement conservateur
 - Chez sujet âgé pas en état d'avoir une radiothérapie
 - Patientes optant pour mastectomie plutôt que chirurgie conservatrice et radiothérapie
- Curage axillaire si N+ établi cliniquement ou fortement suspecté
- Si N- clinique : le standard reste ganglion sentinelle + curage axillaire

- **Les contre-indications absolues à toute chirurgie sont exceptionnelles !!!**
 - Comorbidités lourdes et multiples

- **Objectif de la prise en charge chirurgicale des personnes âgées**
 - Eviter le surtraitement
 - Mais aussi le sous traitement

■ Hormonothérapie exclusive

■ Uniquement chez patiente âgée RH+

- Avec une espérance de vie réduite (< 2-3 ans) (→ score Lee ?)
- Considérée comme trop « fragile » pour chirurgie après prise en charge optimale des comorbidités
- Si refus de chirurgie

■ Recours à l'avis gériatrique fortement recommandé pour

- Evaluation de l'espérance de vie (= pronostic individuel)
- Prise en charge des co-morbidités

Cas clinique n°1

■ Histologie

- Carcinome canalaire infiltrant de grade III de 2 cm
- Marges saines
- Carcinome intracanaire de grade intermédiaire
- RO+ et RP+
- Index de prolifération cellulaire Ki 67 à 51%
- Absence de métastase ganglionnaire (0/3)
- HER2 négatif



Cas clinique n°1

■ Discussion RCP

- Chimiothérapie adjuvante puis hormonothérapie ?
- Hormonothérapie exclusive ?
- Participation au protocole GERICO 11 / ASTER 70s ?

Cas clinique n°1

■ Traitement réalisé

- Proposition du protocole GERICO 11 / ASTER 70s
- La patiente accepte de participer à l'étude

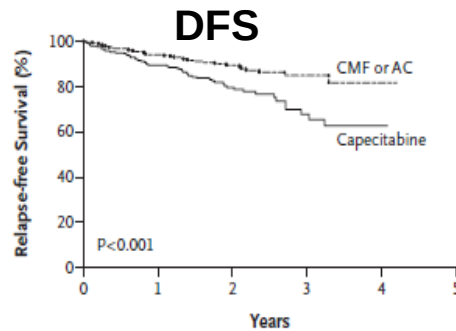
- Grade génomique élevé
- Randomisation = hormonothérapie seule

- La patiente refuse le traitement attribué et souhaite un traitement incluant une chimiothérapie
- Suite du traitement par hormothérapie

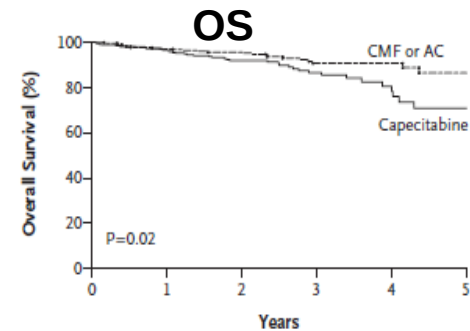
- **La décision ne doit pas reposer sur l'âge civil !**
 - **Intérêt > 70 ans**
 - Démontré chez patientes RH-
 - Patientes RH+ = bénéfice incertain vs hormonothérapie optimale → option à discuter si mauvais pronostic (GERICO 11 en cours)
 - **Protocoles standards (± anthracycline) validés**
 - 4 AC , 6 CMF, 4 TC, 4 MC
 - Mais pas capécitabine ! (CALGB, NEJM 2009)
 - Taxanes
 - Plus de toxicités vs femmes plus jeunes
 - A la place des anthracyclines pour minorer le risque cardiaque
 - Option = ajoutés aux anthracyclines chez sujets bien portants à haut risque, mais problème de définition → !! car pas de données scientifiques
 - **Discuter et envisager avec prudence si dépendance pour ADL et/ou syndrome gériatrique**
 - **GCSF en prophylaxie primaire**
- **Patientes HER2+ sans pathologie cardiaque**
 - **Trastuzumab associé à chimiothérapie**

CALGB / CTSU 49907 (AC or CMF vs X)

All

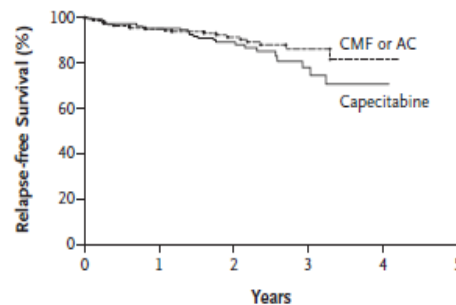


No. at Risk						
CMF or AC	326	254	124	46	2	0
Capecitabine	307	237	96	29	1	0

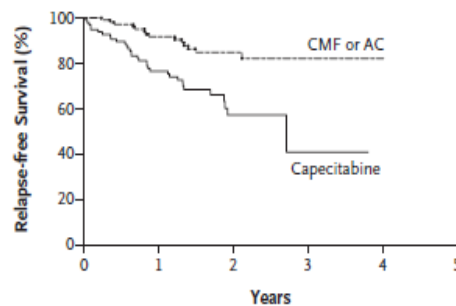


No. at Risk						
CMF or AC	326	297	216	117	58	7
Capecitabine	307	279	180	90	36	8

ER+



	No. of Patients at Risk	No. of Events
CMF or AC	218	21
Capecitabine	209	26



	No. of Patients at Risk	No. of Events
CMF or AC	218	15
Capecitabine	209	16

ER-

	No. of Patients at Risk	No. of Events
CMF or AC	106	14
Capecitabine	97	34

	No. of Patients at Risk	No. of Events
CMF or AC	106	9
Capecitabine	97	22

Cas clinique n° 2

- **Patiente âgée de 70 ans**

- **ATCD**

- **DNID, poly-arthrite rhumatoïde, hypertension artérielle, thyroïdectomie totale, prothèse de l'épaule droite, chirurgie mammaire droite**
- **Ménopausée à 55 ans, pas de THS**

- **Traitement**

- **Glucophage, Spéciafoldine, DiffuK, Cortancyl, Ramipril, Cardensiel, Kardégic, Rivotril**

Cas clinique n° 2

■ Histoire de la maladie

- mammographie de dépistage juillet 2012
- Découverte d'une lésion ACR 5 du quadrant supéro interne du sein droit de 28 mm de grand axe
- Pas d'adénopathie axillaire palpable

■ Micro-biopsie

- Carcinome lobulaire infiltrant de grade II
- RE +++, RP +++, HER2 négatif

Cas clinique n° 2

■ Discussion RCP

- Chirurgie : mastectomie partielle et ganglion sentinelle ?
- Chirurgie : mastectomie totale et curage axillaire ?
- Hormonothérapie exclusive ?

Cas clinique n° 2

■ Traitement réalisé

- Mastectomie partielle droite et curage axillaire (car ATCD de chirurgie mammaire) en octobre 2012

Cas clinique n° 2

■ Histologie

- Carcinome lobulaire infiltrant de grade II de 2,8 cm
- Marges saines
- RO+ et RP+
- Index de prolifération cellulaire Ki 67 à 28%
- Absence de métastase ganglionnaire (0/17)
- HER2 négatif



Cas clinique n° 2

- **Discussion RCP → plan personnalisé de soins ?**
 - **Chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie**
 - **Radiothérapie, hormonothérapie**
 - **Proposition protocole GERICO 11 / ASTER 70s, radiothérapie, hormonothérapie**



Cas clinique n° 2

- Proposition de participer à l'étude GERICO 11 / ASTER 70s
- Radiothérapie locale
- Hormonothérapie par anti-aromatase

Cas clinique n° 2

- **Résultats protocole GERICO 11 / ASTER 70s**
 - Bas grade génomique = absence de randomisation
 - Pas de chimiothérapie
 - Cette décision est conforme au souhait de la patiente
 - Radiothérapie puis hormonothérapie

Cas clinique n° 3

- **Patiente âgée de 80 ans**
- **ATCD**
 - Prothèse de hanche droite, asthme
 - Ménopausée à 58 ans, THS pendant 15 ans interrompu en 2005
- **Histoire de la maladie**
 - Fin août 2012 : déformation mammaire gauche para mamelonnaire interne

Cas clinique n° 3

- **Septembre 2012 : mammographie et échographie**
 - Masse para-mamelonnaire interne gauche, rayon de 9 h à 1 cm du mamelon, masse connue ACR 6 de 13 x 10 x 18 mm avec contours spiculés à 6 mm du mamelon
 - Pas d'autre image nodulaire visible dans le sein gauche
 - Pas d'adénomégalie axillaire ou sus-claviculaire gauche

- **Micro-biopsie**
 - Carcinome canalaire infiltrant de grade II
 - RE+++, RP+++, HER2 négatif

Cas clinique n° 3

- **Discussion RCP**

- **Chirurgie**

- **Chirurgie en novembre 2012**

- **Mammectomie totale gauche avec procédure ganglion sentinelle OSNA négatif**

Cas clinique n° 3

■ Histologie

- Carcinome canalaire infiltrant de 1.8 cm SBR II
- Invasions tumorales périnerveuses
- Pas d'emboles
- Pas d'atteinte ganglionnaire axillaire 0/3
- RE +++, RP +++
- HER2 négatif
- Index de prolifération cellulaire Ki67 : 24%

Cas clinique n° 3

■ Discussion RCP

- Participation au protocole GERICO 11 / ASTER 70s ?
- Hormonothérapie exclusive ?
- Chimiothérapie puis hormonothérapie ?



Cas clinique n° 3

- On propose hormonothérapie exclusive

Conclusions

- **3 patientes = 3 parcours et 3 volontés**
 - Population hétérogène
- **Difficultés recrutement GERICO 11 / ASTER 70s ?**
 - Souhait de la patiente
 - Tranche d'âge « idéal » ? Proposer > 80 ans ?
 - Atteinte ganglionnaire ? Sélection selon N ?
 - Valeur du Ki 67 dans le processus décisionnel ?
 - Grade génomique ! Meilleure documentation du risque
 - Pas de chimiothérapie justification renforcée
 - Chimiothérapie justification renforcée
- **Mais encore des questions → Avenir = recherche**
 - Clinique +++ (GERICO)
 - Mais aussi translationnelle (impact de nos traitements sur le vieillissement)

www.siog.org

SIOG

INTERNATIONAL SOCIETY
OF GERIATRIC ONCOLOGY

2013

COPENHAGEN
DENMARK
24 – 26 OCT.

13th SIOG Meeting, Copenhagen – Denmark



SAVE THE DATE – 24 to 26 October 2013