

La chimiothérapie néoadjuvante est une chimiothérapie séquentielle avec anthracycline et taxane: même protocole pour toutes les patientes ?

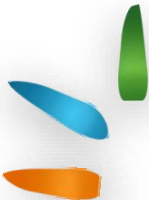
F Dalenc, H Roché, M Ung et JL Lacaze
ICR, IUCT-O, Toulouse



Conflits d'intérêts



 Pas pour cette présentation



La chimiothérapie néoadjuvante est séquentielle: anthracycline et taxane!

- C'est ce que proposent les recommandations
- Ce que nous prescrivons dans la très grande majorité des cas ! En rajoutant bien, sûr du trastuzumab si tumeur HER2+

- Quid du schéma concomitant ?
- Quel(s) autre(s) choix envisager selon les statuts RH et HER2 de la tumeur ?
- Quel(s) biomarqueur(s) pour nous guider ?
- Quelle(s) analyse(s) fonctionnelle(s) utiliser ?

Séquentiel ou concomitant ?



GEPAR-DUO (néoadj) <i>Von Minckwitz G, JCO 2005</i> <i>Phase III</i>	n= 913 T2-3, N0-2, 4 AT tous les 14 jours + G-CSF Vs 4 AC + 4 T tous les 21 j	<u>Le taux de pCR:</u> 7% vs 14.3%
BCIRG 005 (adj) <i>Eiermann W, JCO 2011</i> <i>Phase III</i>	n= 3298, tum HER2-, stratification selon pN et RH 6 TAC vs 4 AC + 4 T	Médiane de suivi: 65 mois DFS et SG à 5 ans identiques entre les deux bras. Plus de tox hémato bras TAC
NSABP-B30 (adj) <i>Swain SM, NEJM 2010</i> <i>Phase III</i>	n= 5361, pN+ 4 AC + 4 T vs 4 AT vs 4 ACT	Médiane de suivi: 73 mois avantage significatif en SG pour le bras séquentiel (83% vs 79%)

- Mais durée de chimio non identique entre les bras
- Les deux sont acceptés mais la préférence va pour le bras séquentiel (moins toxique)



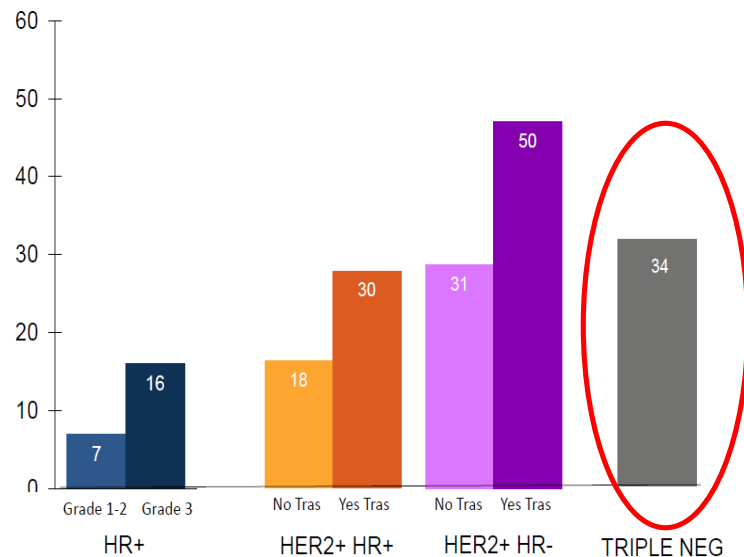
LES TUMEURS TRIPLE
NÉGATIVES

Objectif : majorer la réponse histologique complète !

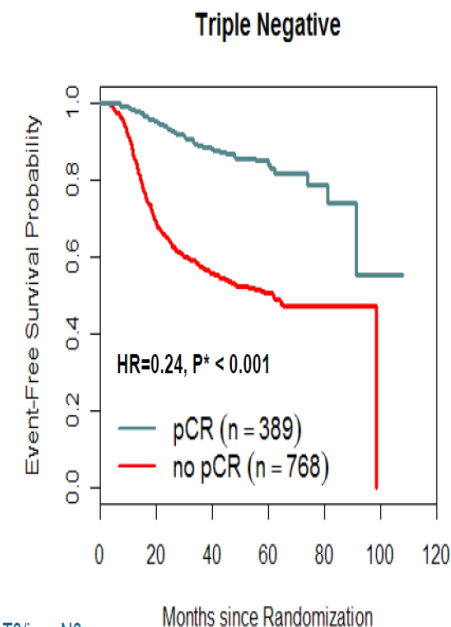


Taxane + anthra et alkylant =
35% RHC

RHC est un biomarqueur
de survie



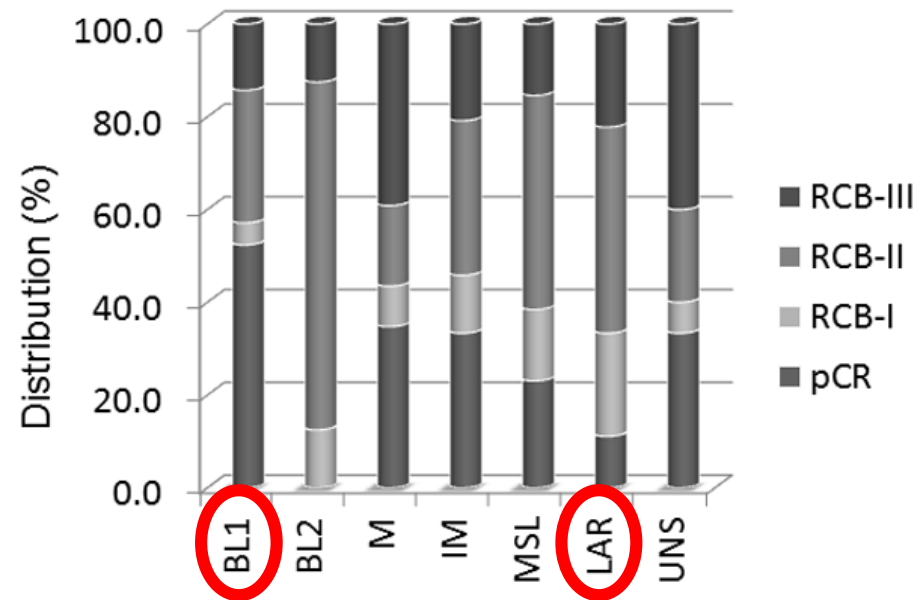
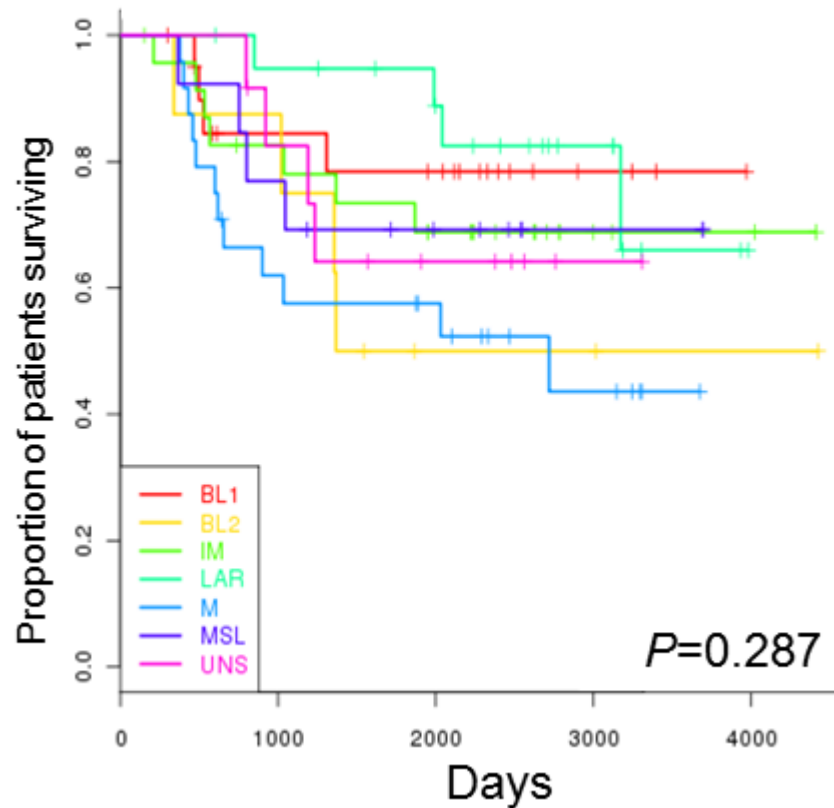
Cortazar P, Lancet 2014



pCR=ypT0/is ypN0

* Nominal p-value

Figure 1B



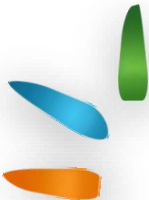
Masuda H, CCR 2013

→ Les TTN sont très hétérogènes et la sensibilité à un schéma anthra-taxane très différente

Majorer la RHC: oui, mais comment ?



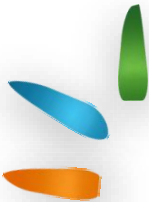
- ❁ *Doit-on introduire des anti-pyrimidiques (capécitabine et gemcitabine) ?*
- ❁ *Doit-on introduire des sels de platine (carboplatine) ?*
- ❁ *Peut-on se passer des anthracyclines ?*
- ❁ *Peut-on se passer des taxanes ?*



Quid des anti-pyrimidiques ?



- Etude du NSABP B-40
- n= 1206 patientes tumeurs HER2- ; n=470 TNN
- +/- bévacicumab
- T (100 mg/m²) → AC
vs T (75 mg/m²) + Capé (825 mg/m² X2, J1=J14) → AC
vs T (75 mg/m²) + gemzar (1000 mg/m² X2, J1-J8) → AC
- Ni la capécitabine ni le gemcitabine ne majore la RHC (objectif primaire)
- Pas d'amélioration la SSR ou la SG



Quid des



Il n'a pas été délivré dans le bras contrôle d'alkylant. L'effet mesuré du carbo est donc possiblement seulement lié à l'adjonction d'un alkylant (effet classe) et non l'effet propre du sel de platine.

GEICAM 2006-0 Alba E, BRCT 201 Phase II, rand.		point : Taux de RHC = 35 et 30 % (NS)
GEPAR-SIXTO Von Minckwitz G, Lancet Oncol. 2014 et Hahnen E, JAMA 2017 Phase II rand. n=158 TNBC	Pacli W (80 mg/m²) +/- béva +/- carbo W (AUC 2) pendant 18 semaines	End point : Taux de RHC = 37.9% vs 58.7% (p=0.005) SSR 3 ans = 85.8% vs 76.1% (HR=0.56, p=0.035)
CALGB 40603 Phase II, rand. n= 443 TNBC Sikov W, JCO 2015	Pacli W (80 mg/m²) +/- béva +/- carbo W (AUC 2) pdt 12 semaines puis 4 AC /21j	End point : Taux de RHC = 41% vs 54% (p =0.0018) Or, le gain du platine en RHC ne se traduit pas en SG ni EFS à 3 ans
Méta-analyse Petrelli, BCRT 2014	La toxicité (héματο) est augmentée par le carbo	Taux de RHC est majoré pour les TN par le carbo (RR 1,45 ; IC95% : 1,25-1,58 ; p < 0.001)

Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial

Eric Hahnen, PhD; Bianca Lederer, PhD; Jan Hauke, PhD; Sibylle Loibl, MD; Sandra Kröber; Andreas Schneeweiss, MD;



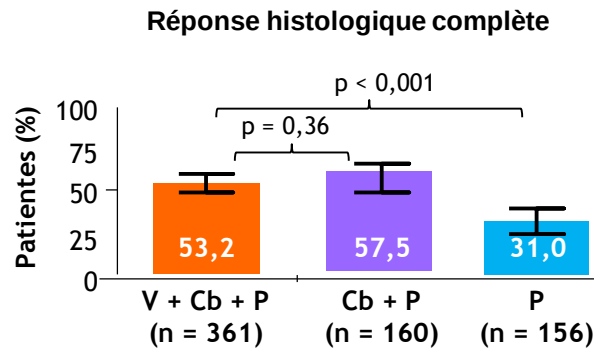
Type of Treatment	pCR ^a		Mutant vs Wild-type <i>BRCA</i>	
	Yes	No	OR (95% CI)	P Value
Noncarboplatin arm, No. (%)				
Overall (n = 145)	60 (41.4)	85 (58.6)	3.50 (1.39-8.84)	.008
Mutant (n = 24)	16 (66.7)	8 (33.3)		
Wild-type (n = 121)	44 (36.4)	77 (63.6)		
Carboplatin arm, No. (%)				
Overall (n = 146)	83 (56.8)	63 (43.2)	1.55 (0.64-3.74)	.33
Mutant (n = 26)	17 (65.4)	9 (34.6)		
Wild-type (n = 120)	66 (55.0)	54 (45.0)		

Dans le bras sans carbo, le taux de RHC est plus +++ chez les ptes mutées BRCA que les autres : 66.7% vs 36.4% (OR: 3.50; 95%CI, 1.39-8.84; $p = .008$).

Toutefois, le taux de RHC n'est pas majoré par le carbo chez les ptes mutées (65.4% vs 66.7%) alors qu'il l'est chez les ptes non mutées BRCA: 55% vs 36.4% (OR: 2.14; 95%CI, 1.28-3.58; $p = .004$) !!!

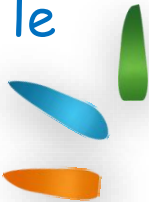
Quid des sels de platine? synthèse

- Des arguments → les sels de platine majorent le taux de RHC
- Mais le bénéfice en survie n'est pas démontrée à ce jour



Etude BRIGHTNESS, Geyer ASCO 2017

- La question du schéma optimal d'administration du sel de platine reste débattue et la sous population de femmes ayant une TTN qui pourrait ou pas en bénéficier reste encore à définir.
- Etudes de phase III, intégrant le statut germlinal *BRCA* et/ou le statut *BRCAness* mais aussi des anomalies HRD en cours



Peut-on se passer des anthracyclines ?



NON

🌀 Cible= topo-isomérase 2

- Rationnel=

- i) l'instabilité chromosomique (très fréquente pour les TTN) est très souvent associée à des duplications du centromère du Ch17 (*Munro, BJC 2012*), elle-même reliée à une sensibilité aux anthra (*Bartlett, Lancet Oncol 2010 - Pritchard, BCRT 2012*).

- ii) TIL corrélés à la sensibilité aux anthra ++ (*Denkert, JCO 2017*)

🌀 Essai ABC (*Blum JL, JCO 2017*) en adjuvant → slides suivantes



Essai ABC en adjuvant

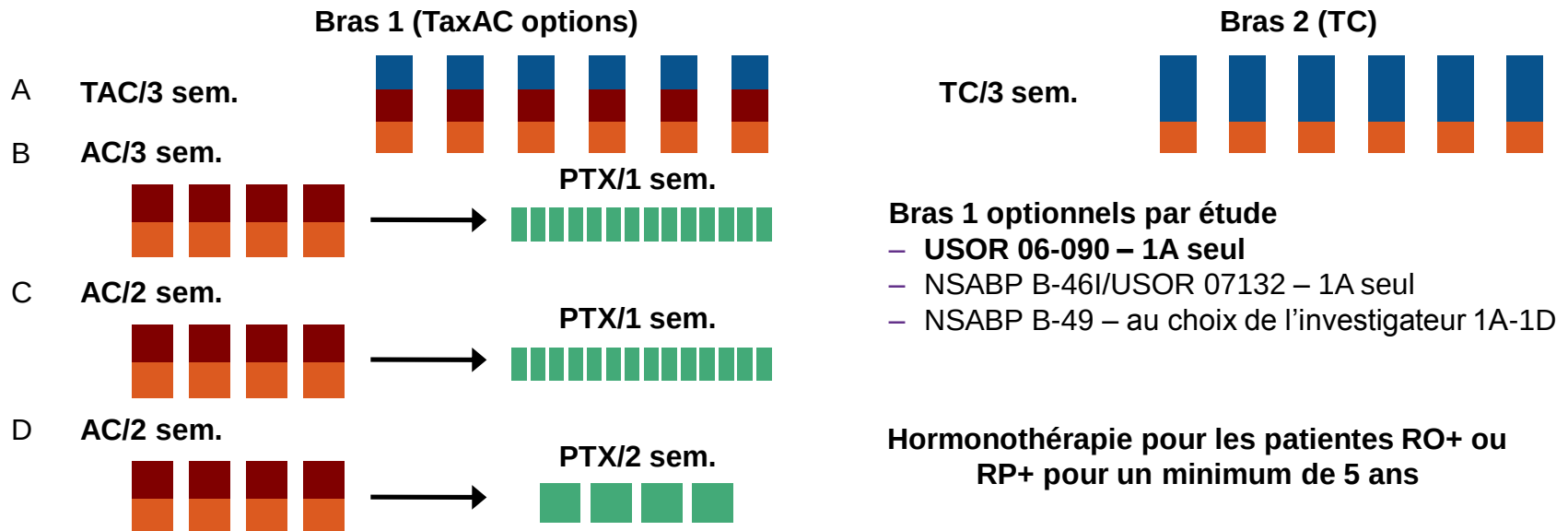
Schéma des essais ABC (*Anthracyclines in early Breast Cancer*)

Ganglion positif ou ganglion négatif à haut risque

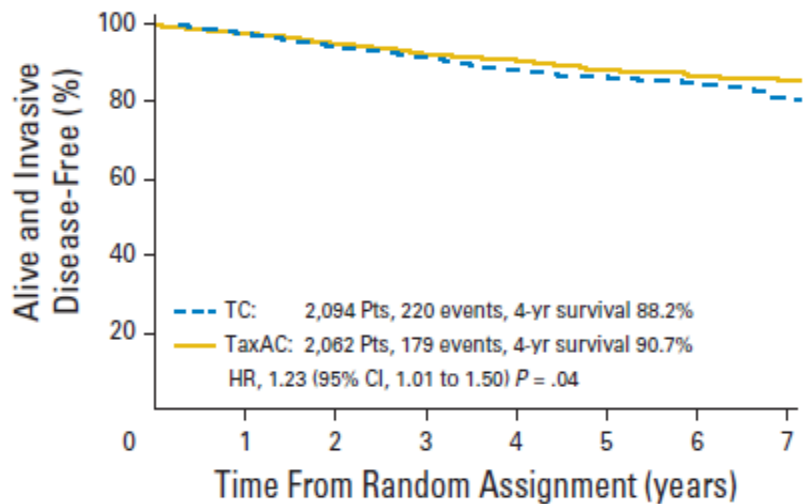
Variables de stratification

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

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



- Objectif : non-infériorité du bras TC (sans anthra)



No. at risk:

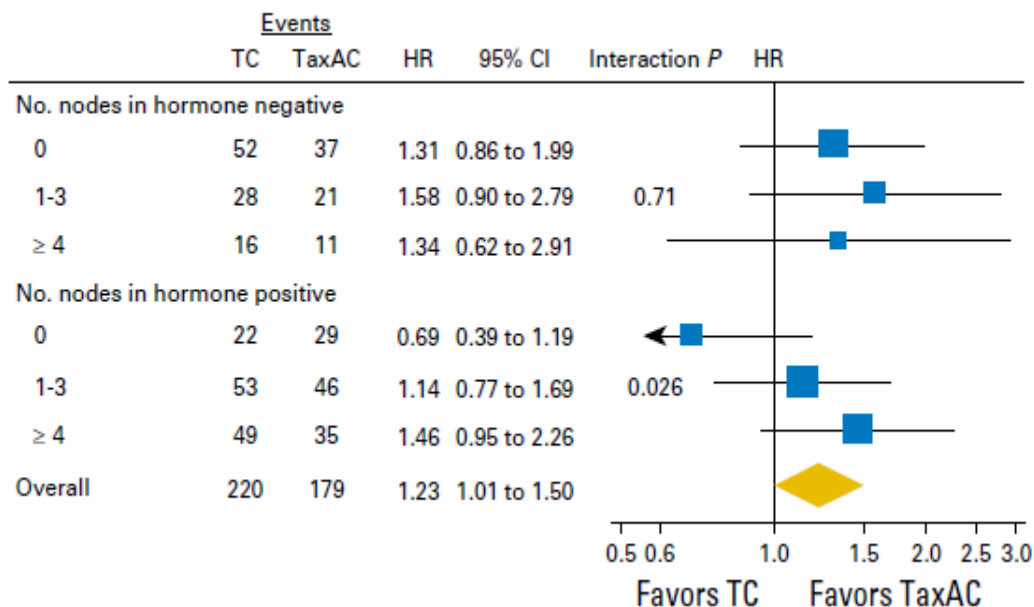
	TC	2,094	2,005	1,599	1,014	856	591	358	136
TaxAC	2,062	1,965	1,575	1,007	847	565	316	132	

Médiane de suivi de 3,3 ans
 HR à 1.23, dépassant la limite > de non-infériorité initialement prévue à 1.18

Autrement dit, le schéma 6 TC n'est pas non < aux schémas contenant des anthra

Blum JL, JCO 2017

B



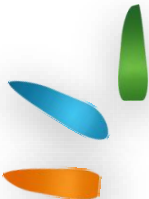
Le schéma TC est même inférieur pour les ptes présentant des TTN (et pN+)

Peut-on se passer des taxanes ?

NON



- La sensibilité des tumeurs présentant une mutation de *TP53* (80% des TTN) aux taxanes reste inconnue.
- Le bénéfice des taxanes, dès lors qu'il existe une mutation *BRCA* est controversé dans la mesure où des études pré-cliniques suggèrent une résistance lorsque qu'il existe une mutation *BRCA1* (Rottenberg S, PNAS 2007 et Kriege M, Cancer 2012)
- En clinique: rien ou presque (Akaski-Tanaka, Clin Breast Cancer 2015)

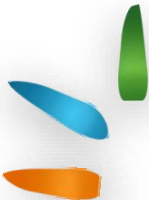


LES TUMEURS HER2+

Tumeurs HER2+: trois questions



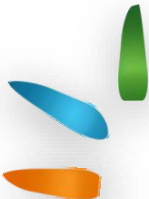
- *Peut-on se passer des anthracyclines ?*
- *Peut-on « alléger » la chimiothérapie voire s'en passer ?*
- *Si RH+, doit-on cibler la voie du RE très tôt ?*



Peut-on se passer des anthracyclines ?



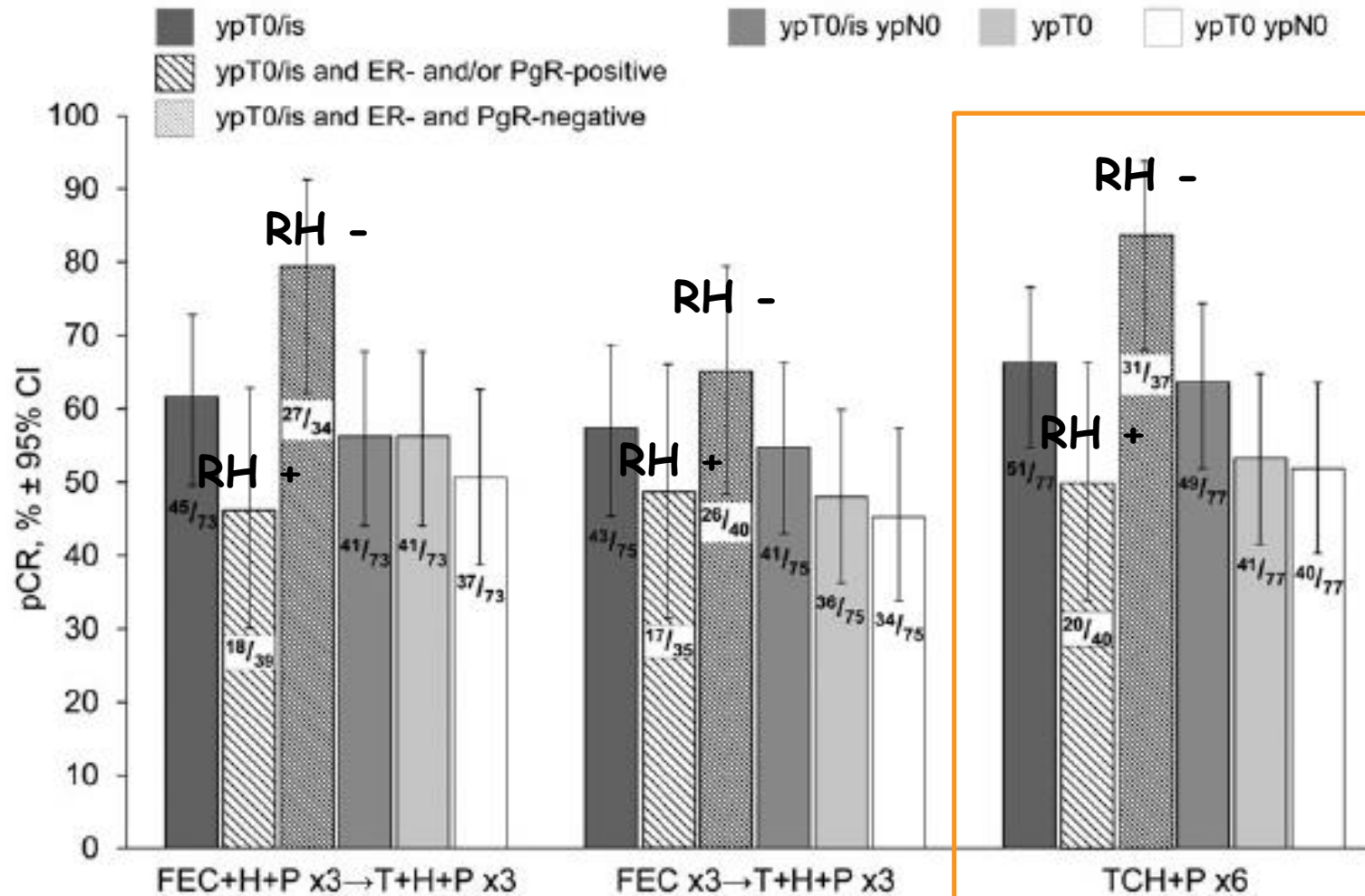
- Cible = topo-isomérase 2
- Souvent amplifiée dans les tumeurs HER2+ qui sont donc *des tumeurs (très) sensibles aux anthracyclines.*
- Etude TRYPHANEA → *slides suivantes*



Etude TRYPHANEA

- Phase II, randomisée
- N= 225 ptes
- 3 FEC + TTZ + PTZ → 3 D + TTZ + PTZ
versus
3 FEC + 3 D + TTZ + PTZ
versus
6 TCH (sans anthra) + PTZ

Taux de RHC global et selon le statut RH : non diminué dans le bras sans anthracycline



Toxicité cardiaque : peu d'évènement, y compris bras A

Table 1. Cardiac tolerability during the entire study period in the safety population

	FEC + H + P ×3 → T + H + P ×3	FEC ×3 → T + H + P ×3	TCH + P ×6
Neoadjuvant treatment period, <i>n</i>	72	75	76
LVSD (all grades), <i>n</i> (%) 95% CI (%)	4 (5.6) 1.5–13.6	3 (4.0) 0.8–11.2	2 (2.6) 0.3–9.2
Symptomatic LVSD (grade ≥3, SAE), <i>n</i> (%) 95% CI (%)	0 (0.0) 0.0–5.0	2 (2.7) 0.3–9.3	0 (0.0) 0.0–4.7
LVEF			1.1
Adjuvant			
LVSD			2.5
Sympt			0.0
LVEF			2.5
Follow-up			
LVSD			1.3
Symptomatic LVSD (grade ≥3, SAE), <i>n</i> (%) 95% CI (%)	0 (0.0) 0.0–5.1	1 (1.3) 0.0–7.2	0 (0.0) 0.0–4.9
LVEF decline ≥10% points from baseline to <50%, <i>n</i> (%) 95% CI (%)	3 (4.3) 0.9–12.0	4 (5.3) 1.5–13.1	2 (2.7) 0.3–9.4

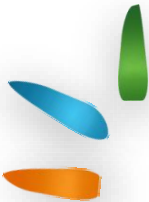
CI, confidence interval; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVSD, left ventricular systolic dysfunction; SAE, serious adverse event. FEC, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel; TCH, docetaxel, carboplatin, trastuzumab.

Pas de donnée en survie (néoadjuvante)
Ne pas délivrer d'antra est une option.

Etude TRYPHANEA: recherche de biomarqueurs

- ➊ Plusieurs biomarqueurs étudiés dont le niveau d'amplification du gène de la TOPOI 2
 - *Pas de corrélation entre niveau d'amplification de ce gène est le taux de RHC ou pas que les ptes aient reçu ou pas une anthracycline*

Pourrait-on alléger ou bien se passer de la chimiothérapie ?



Etude ADAPT

Harbeck N. TCO 2017

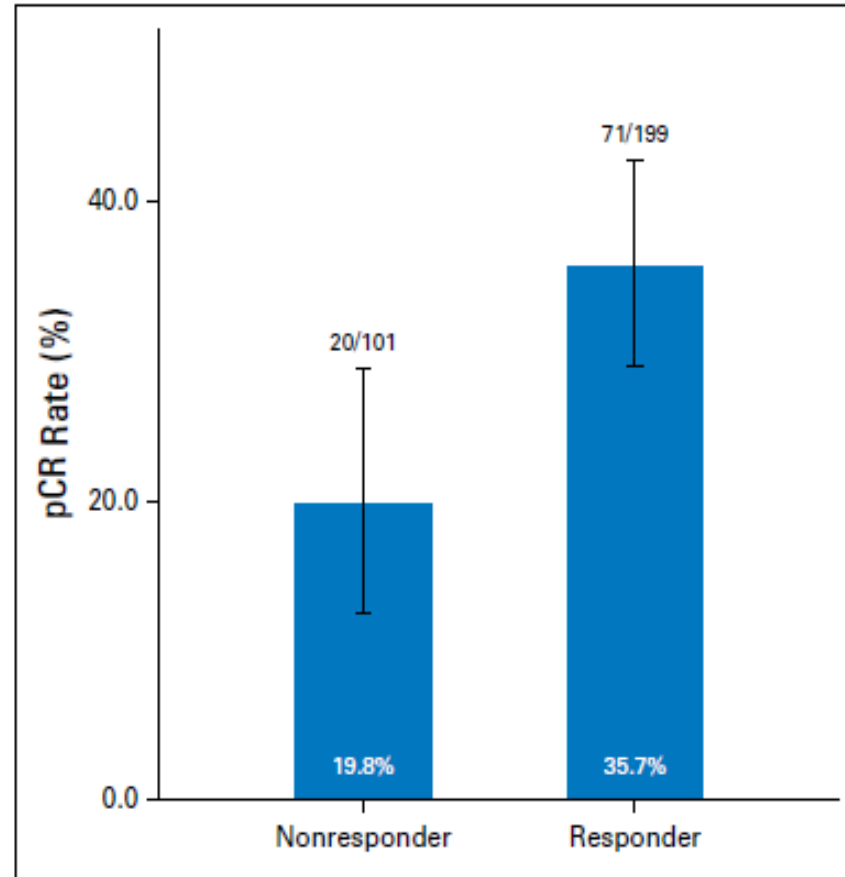
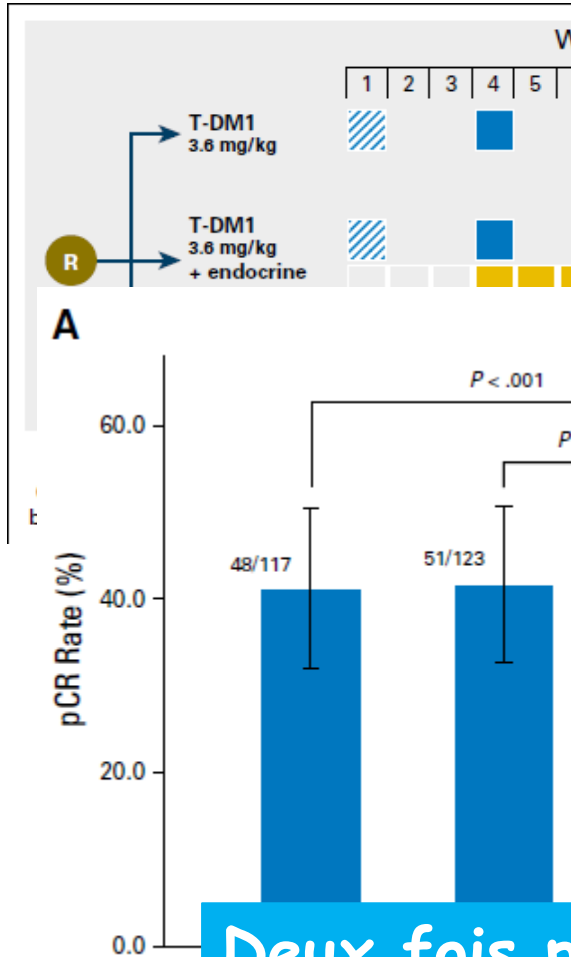


Fig 5. Pathologic complete response (pCR) rates in the responder and non-responder populations.

Deux fois plus de ptes en RHC lorsqu'il a été constaté une diminution de 30% du KI67 à J21

+/RH+
re : RHC
daire:
d'une ✓
7 sur une
J21

Quid du (double) blocage HER2 en termes de RHC ?

	Double blocage HER2	Durée du ttt	Taux de RHC (T+N) si RH+	Taux de RHC (T+N) si RH neg
Etude NEOSPHERE (Gianni L, Lancet Oncol 2016)	PTZ + TTZ n= 107	16 semaines	6%	29%
TBCRC 006 (Rimawi, JCO 2013)	Lapa +TTZ n= 40	12 semaines	21% (+ HT)	36%
TBCRC 023	Lapa +TTZ n= 66	12 semaines	9% (+ HT)	20%
		24 semaines	18% (+ HT)	33%

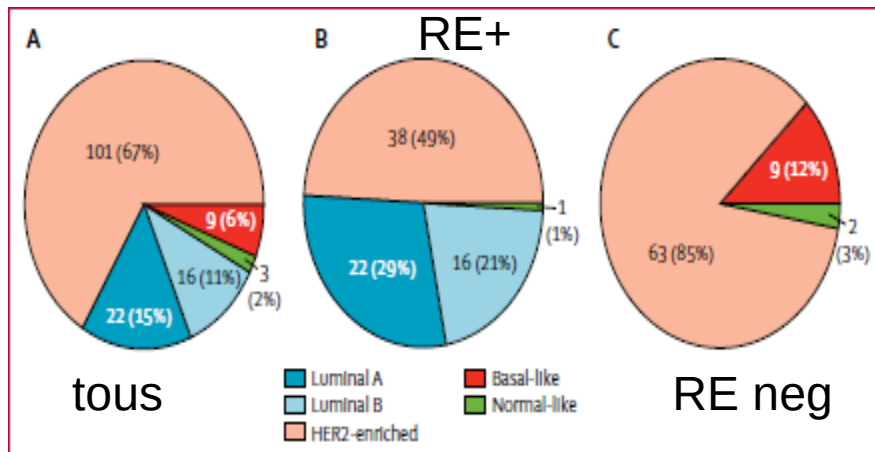
→ Taux de RHC intéressant, surtout pour les tumeurs RH neg !
Oui, mais pour quelles patientes ?

Etude PAMELA

Llombart A, Lancet Oncol avril 2017

N = 151 patientes, HER2+,
Lapa + TTZ +/- HT drant 18 semaines

Objectif primaire : évaluer le taux de RHC selon la classification intrinsèque (PAM50)



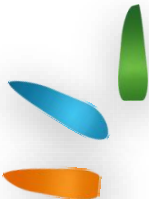
	Number of patients with molecular subtype at baseline	Number of patients achieving pathological complete response	Pathological complete response (95% CI)
Total	151	46	30% (23-39)
Luminal A	22	0	0%
Luminal B	16	2	13% (4-36)
HER2-enriched	101	41	41% (31-51)
Basal-like	9	1	11% (2-44)
Normal-like	3	2	67% (21-94)

Table 2: Pathological complete response at the time of surgery, by intrinsic molecular subtype assessed at baseline

Pourrait-on alléger ou se passer de la chimiothérapie : synthèse



- Oui, probablement mais pour quelles patientes... cela reste à définir.
- Certaines tumeurs RH-/HER2+ et HER2-E pourraient être des candidates sérieuses à cette désescalade
- Evaluation dynamique de la prolifération pourrait être un biomarqueur précoce de la RHC (→ à explorer)
- Et de toute façon pas d'AMM !!



Si RH+, doit-on cibler la voie du RE très tôt ?



2016

NSABP-B52

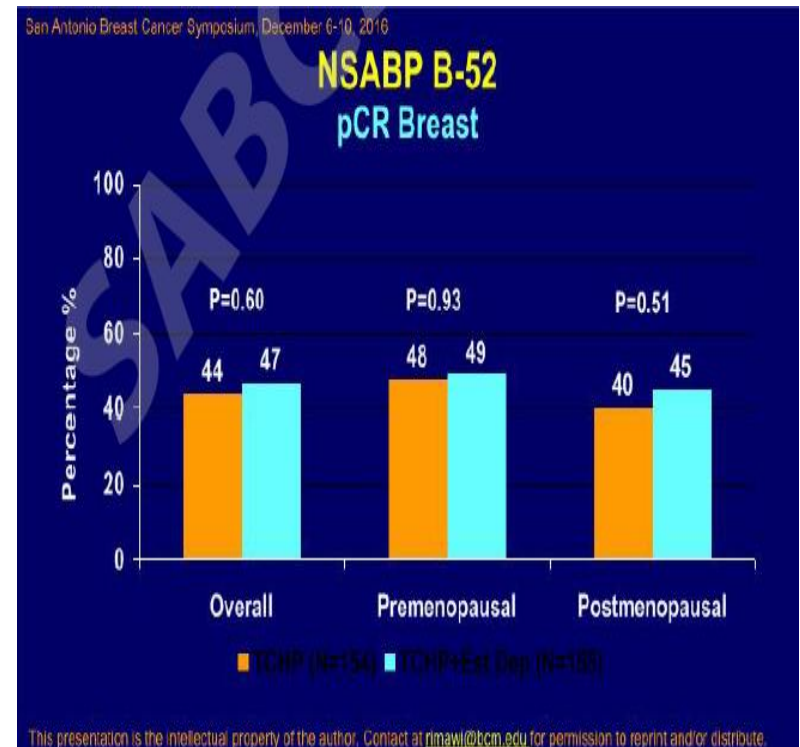
San Antonio Breast Cancer Symposium, December 6-10, 2016

NSABP B-52 (NRG Oncology)

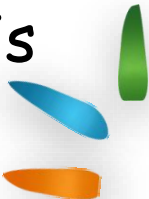
Evaluating Pathologic Complete Response Rates in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive Breast Cancer treated with Neoadjuvant Therapy of Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab (TCHP) with or without Concurrent Estrogen Deprivation Therapy

Mothaffar F. Rimawi, Reena S. Cecchini, Priya Rastogi, Charles E. Geyer, Jr, Louis Fehrenbacher, Philip J. Stella, Zoneddy Dayao, Rachel Rabinovitch, Stephen H. Dyar, Patrick J. Flynn, Luis Baez-Diaz, Soonmyung Paik, Sandra M. Swain, Eleftherios P. Mamounas, C. Kent Osborne, Norman Wolmark

NRG ONCOLOGY
Advancing Research. Improving Lives.



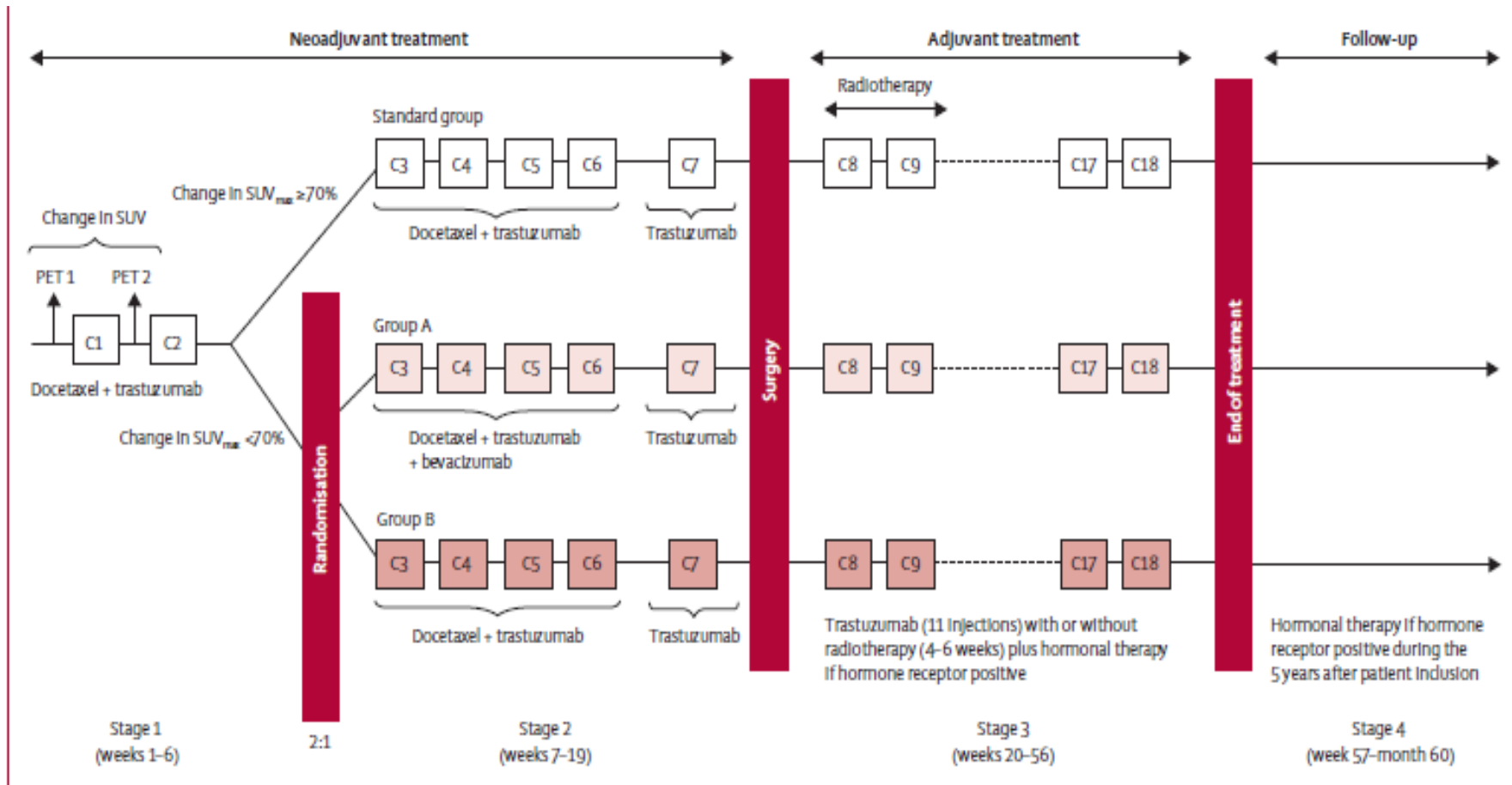
→ Taux de RHC n'est pas majoré par ajout d'une HT mais quid de la survie ??



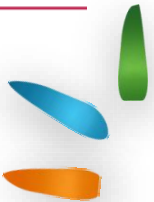
IMAGERIE FONCTIONNELLE DONT LA TEP AU ^{18}F -FDG COMME OUTIL DE PRÉDICTION D'UNE RHC ?

Pour les tumeurs HER2+ et TN

Etude AVATAXER : stratégie thérapeutique guider par delta-SUV J0-J21



Coudert B, Lancet Oncol 2015



	PET responders	Group A	Group B
All patients (n)	69	48	25
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	37 (53.6% [41.2–65.7])	21 (43.8% [29.5–58.8])	6 (24.0% [9.4–45.1])
Patients with oestrogen receptor-negative and progesterone receptor-negative status (n)	29	19	10
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	20 (69.0% [49.2–84.7])	11 (57.9% [33.5–79.7])	4 (40.0% [12.2–73.8])
Patients with oestrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive status (n)	40	29	15
Pathological complete response, n (% [95% CI])*†	17 (42.5% [27.0–59.1])	10 (34.5% [17.9–54.3])	2 (13.3% [1.7–40.5])
Surgery performed	66 (96%)	43 (90%)	24 (96%)
Conservative surgery‡	56 (85%)	29 (67%)	15 (63%)

Data are n or n (% [95% CI]). *According to Chevallier classification,²² assessed by an Independent committee. †Missing data judged as treatment failure. ‡Percentages calculated using the number of patients who had surgery as the denominator.

Table 4: Efficacy of treatment according to histological, surgical, and clinical outcomes

Coudert B, Lancet Oncol 2015

Une exemple d'étude pour les TTN



^{18}F -FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen

xeira^{2,4}, Elif Hindi⁵, Caroline Cuvier⁴, Laetitia Vercellino^{1, 2,7}, Matthieu Resche-Rigon³, and Marc Espi^{2,4}

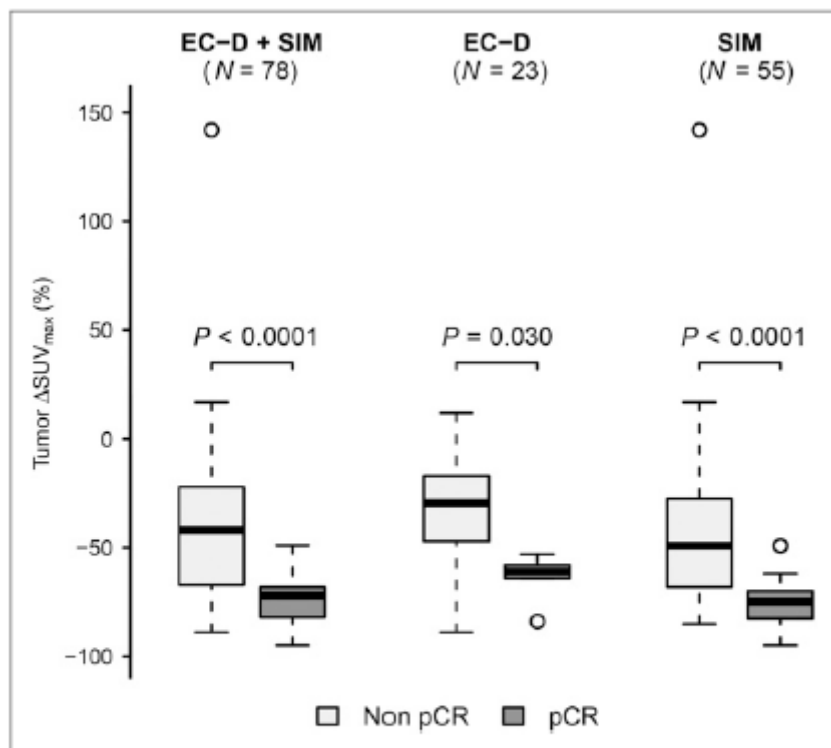


FIGURE 3. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ according to pathologic response after neoadjuvant chemotherapy (pCR vs. non-pCR) in whole population and in EC-D and SIM groups.

La delta-SUV optimale pour prédire la RHC et la SSR dépend du protocole de chimiothérapie (SIM vs séquentielle)

→ travail de mise au point à faire (comme tout biomarqueur !)



Un article de synthèse à lire !



Groheux D, Eur J Nucl Mol Imaging, 2016

- La ^{18}F -FDG TEP pourrait être utilisé pour prédire précocement de la RHC
- Toutefois la valeur prédictive du delta-SUV n'est pas consensuelle (seuil et timing à définir)
- Elle dépend du sous type immunohistochimique et des traitements délivrés
- Elle pourrait pourtant peut-être permettre de stopper tôt une thérapie non efficace pour permettre d'envisager un autre schéma



Nos pratiques ne vont pas changer après cette présentation mais des pistes de réflexions sont jetées !



MERCI DE VOTRE ATTENTION