



ATELIER : ces cas cliniques qui posent problème en RCP (traitements systémiques)



Progression clinique sous chimiothérapie néo-adjuvante : faut-il opérer ?



Pr Charles COUTANT

*Département d'Oncologie Chirurgicale
CLCC Georges-François Leclerc – Unicancer - Dijon*

Lille, Jeudi 9 Novembre 2017

Progression clinique sous CNA : une situation (très) rare

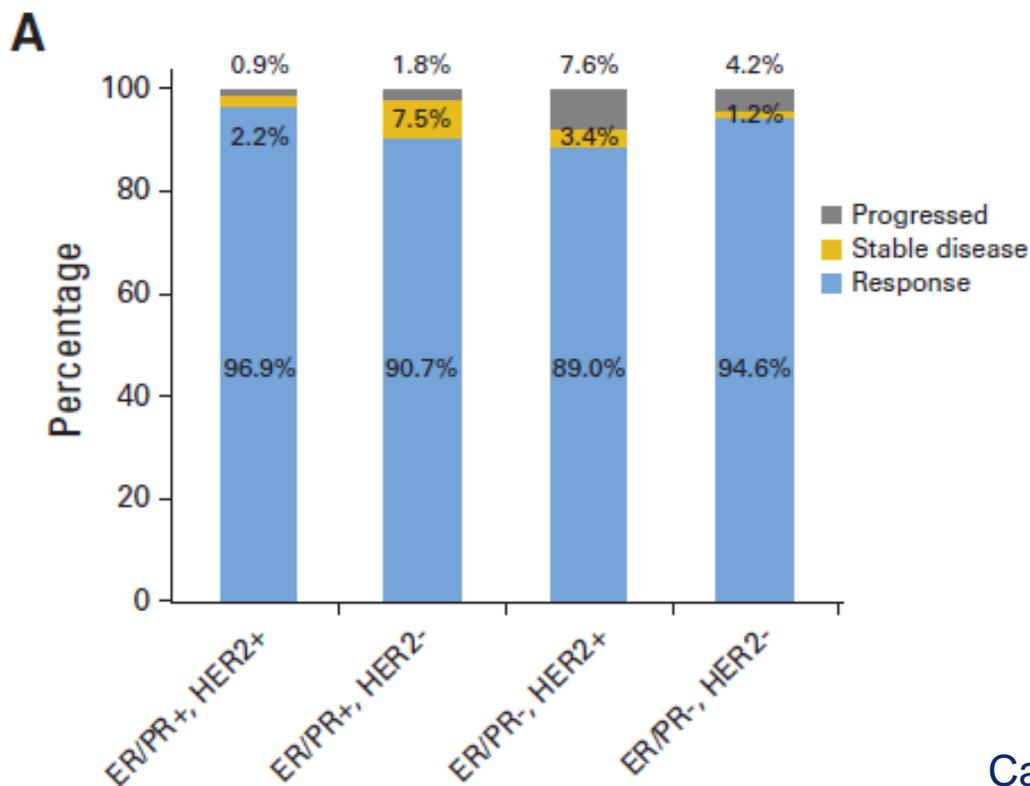
– MDA, 1994-2007, n=1928, anthracyclines +/- taxane

– 91% : réponse complète ou partielle

– 6% : stabilité

– 3% : progression

- 68% : mastectomie
- 20% : tumorectomie
- 12% : pas de chirurgie



Chimiosensibilité différente en fonction des sous groupes moléculaires

– Taux de réponse histologique complète

	n	%	<u>ypT0 ypN0</u> % pCR	<u>ypT0/is ypN0</u> % pCR
Luminal A	1637	39%	6,4%	8,9%
Luminal B/HER2 neg	357	8,5%	11,2%	15,4%
Luminal B/HER2 pos				
pas de trastuzumab	395	9,4%	22,2%	17,2%
trastuzumab	356	8,5%	27,6%	32,3%
HER pos (non luminal)				
pas de trastuzumab	239	5,7%	27,6%	33,1%
trastuzumab	298	7,1%	32,9%	51%
Triple negative	911	21,7%	31%	35,8%

Stratégie thérapeutique - chimiothérapie néo adjuvante

❖ Indication obligatoire

- cancer inflammatoire (Td4) +++

❖ Indication dans un objectif de conservation mammaire

- augmenter le taux de conservation mammaire

❖ Indication dans un objectif de diminuer la masse tumorale

- améliorer les options chirurgicales → ↓séquelles
- ex : envahissement important de l'aisselle, très grosse tumeur, atteinte du muscle

❖ Analyse de la réponse tumorale *in vivo*

- informations sur la réponse thérapeutique (biologie de la tumeur)
 - facteurs prédictifs de réponse
 - facteurs pronostiques
- Réduire le risque de récurrences et de décès - améliorer la survie
- Evaluer plus rapidement les nouveaux traitements en cours d'essai

Tumeurs T4d : progression clinique sous CNA

- Ne pas opérer +++
- La problématique n'est pas chirurgicale dans ce cas...
- Bilan d'extension → maladie métastatique ?

- Place de la **radiochimiothérapie concomitante**
 - Peu d'études
 - 1 case report (Chargari C et al. 2009)
 - Expérience de Clermont Ferrand (Bellière-Calandry A et al. 2015)
 - Expérience Anglaise (Bates et al. 2012)

Tumeurs T4d : progression clinique sous CNA

Letters to the Editor

Progressive inflammatory breast cancer in patient receiving chemotherapy: The importance of radiotherapy as a part of locoregional treatment

❖ Radio-chimiothérapie concomitante

- 40 ans, Tumeur triple négative, T4dN1M0, 7cm
- 2 FEC → progression → 2 docetaxel → progression
- Radio-chimiothérapie concomitante
 - 5-FU + Vinorelbine + radiothérapie (54 Gy)

- Chirurgie possible 6 semaines après la RT
- Résultats histologiques définitifs : ypT0 ypN0



Tumeurs T4d : progression clinique sous CNA

Salvage concomitant chemoradiation therapy for non-metastatic inflammatory breast cancer after chemotherapy failure

❖ Expérience de Clermont Ferrand

- 10 patientes T4d M0 en évolution ou réponse insuffisante sous CNA
- 7 patientes RH-neg, 3 patientes HER2-pos
- Radio-chimiothérapie concomitante

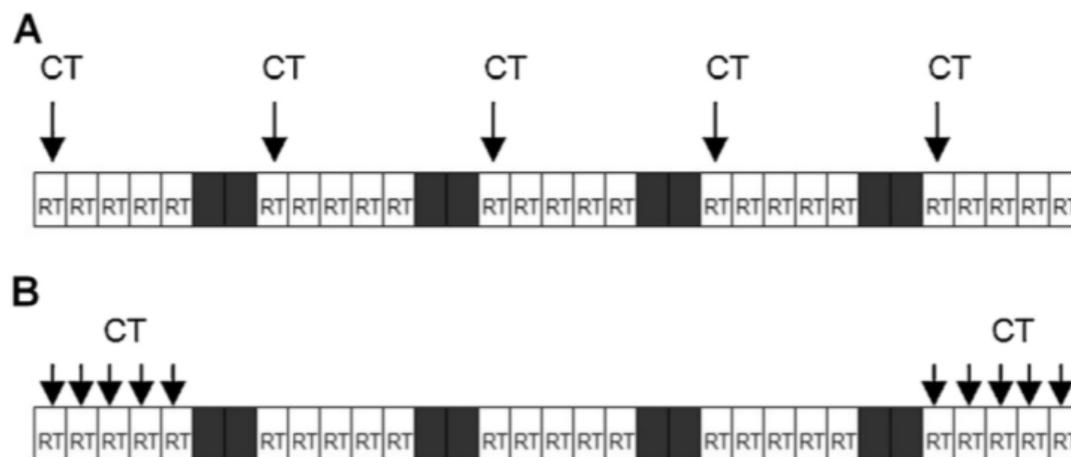
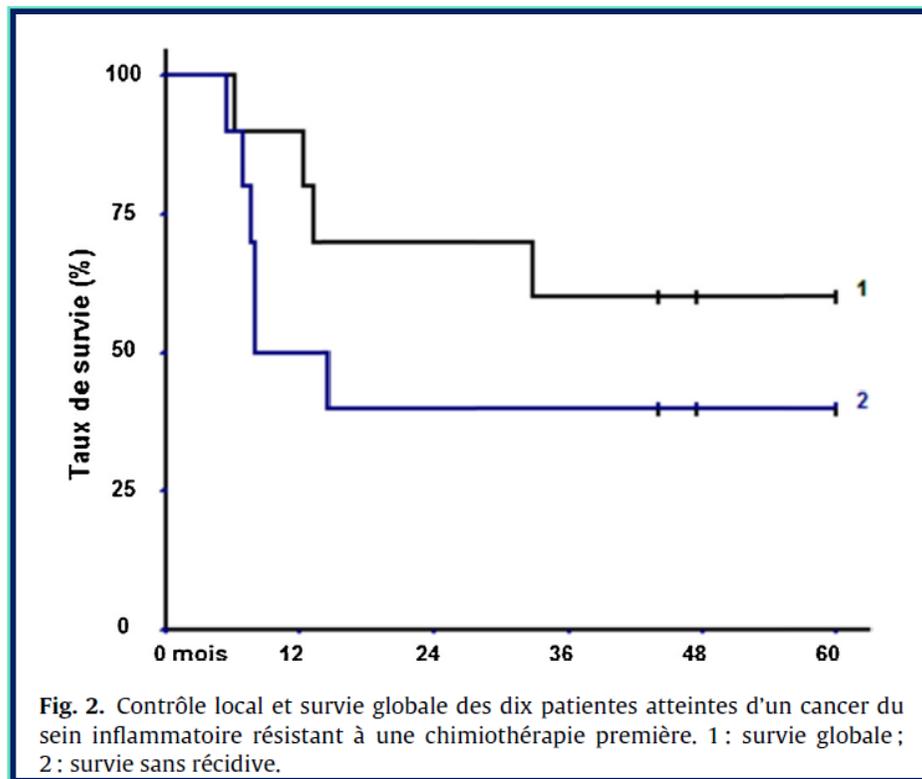


Fig. 1. Schémas concomitants de chimioradiothérapie pour les cancers du sein inflammatoires résistants à une chimiothérapie première, délivrés aux dix patientes de l'étude. A. Chimiothérapie hebdomadaire (cisplatine 40 mg/m²). B. Chimiothérapie j1-j5 semaines 1 et 5 (cisplatine 20 mg/m² et 5-fluoro-uracile 500 mg/m²).

Tumeurs T4d : progression clinique sous CNA

Salvage concomitant chemoradiation therapy for non-metastatic inflammatory breast cancer after chemotherapy failure

- 9 patientes sur 10 : chirurgie réalisée (en moyenne 47 jours après la RCC)
 - Suivi moyen : 44 mois (5-132 mois)
 - Taux de survie globale : 70% à 2 ans et 60% à 5 ans



Stratégie thérapeutique - chimiothérapie néo adjuvante

❖ Le réflexion entre

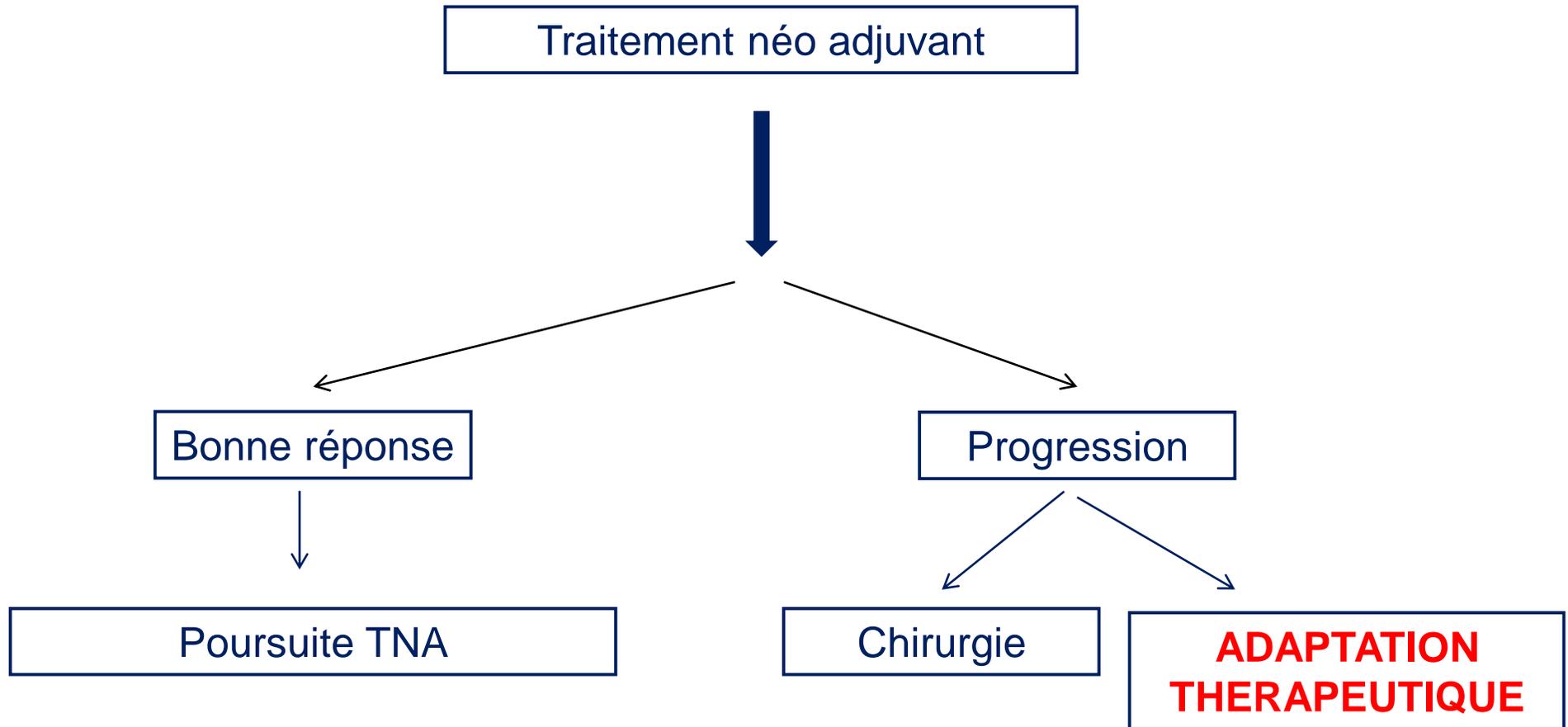
- Traitement chirurgical
 - Mastectomie
 - Segmentectomie +/- Oncoplastie
- Traitement néoadjuvant
 - Chimiothérapie néo adjuvante
 - Hormonothérapie néo adjuvante

doit dépendre du profil moléculaire de la tumeur

vision anatomique → **vision moléculaire, biologique, génomique**

Progression clinique sous CNA : adaptation thérapeutique

❖ **Concept : traitement néo adjuvant = test diagnostique**



Progression clinique sous CNA : adaptation thérapeutique

❖ Chimiothérapie séquentielle

HER2-négatif

Anthracyclines



Taxane

HER2-positif

Anthracyclines



Taxane

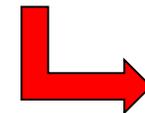
Trastuzumab

Progression



switch

Progression



Chirurgie

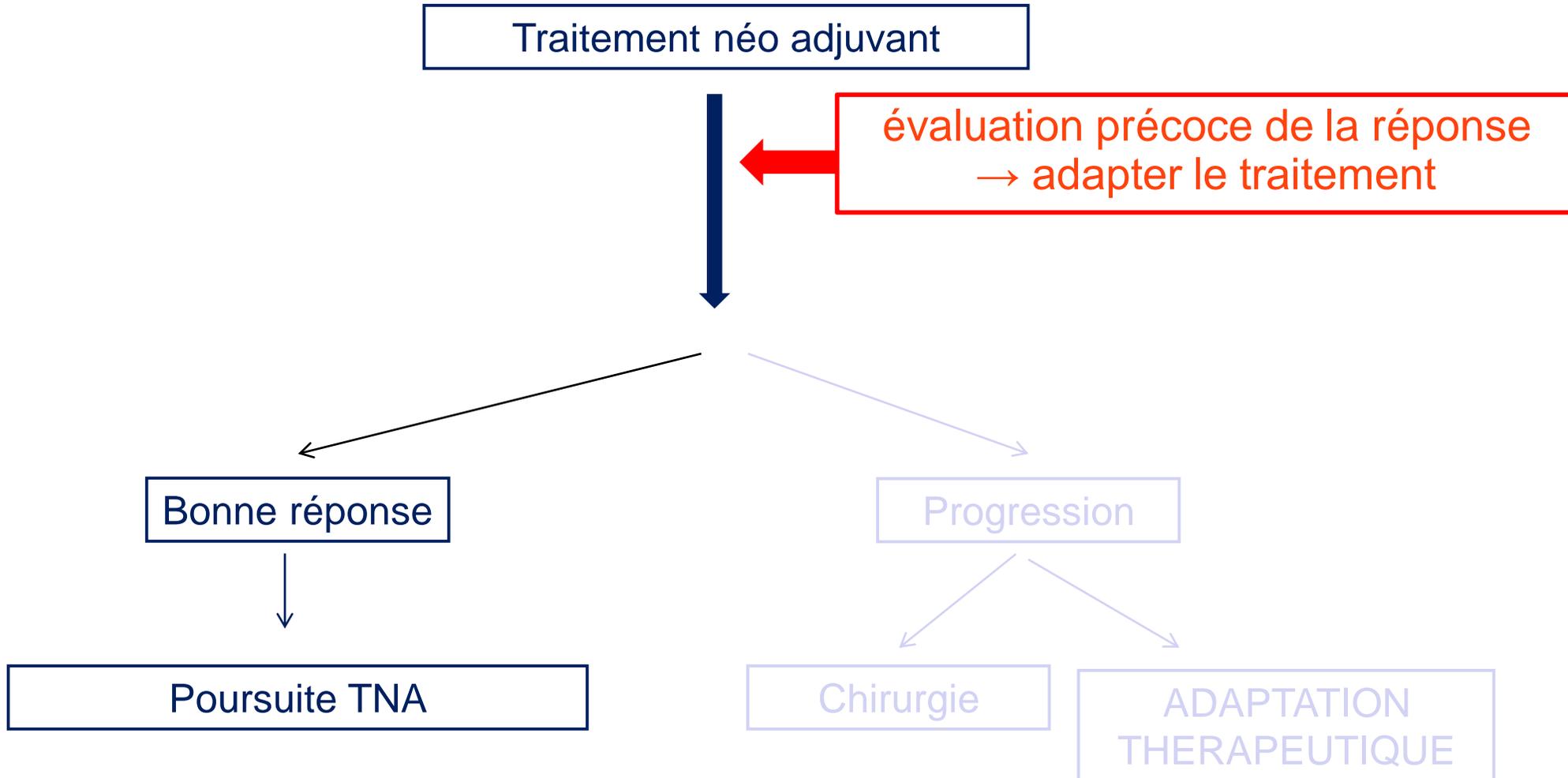
Progression clinique sous CNA : opérer ?

❖ Opérer ... et après ?

- quel traitement adjuvant ?
 - Tumeurs triple négative :
 - Poursuite d'une chimiothérapie qui ne marche pas ?
 - Tumeurs RH-positif :
 - Hormonothérapie
 - Oui, mais pourquoi ne pas l'avoir faite en néoadjuvant dans ce cas ?
 - Tumeurs HER2-positif :
 - Poursuite du trastuzumab seul qui ne marche pas ?
 - Pas de possibilité de double blocage actuellement

CNA : évaluation précoce de la réponse

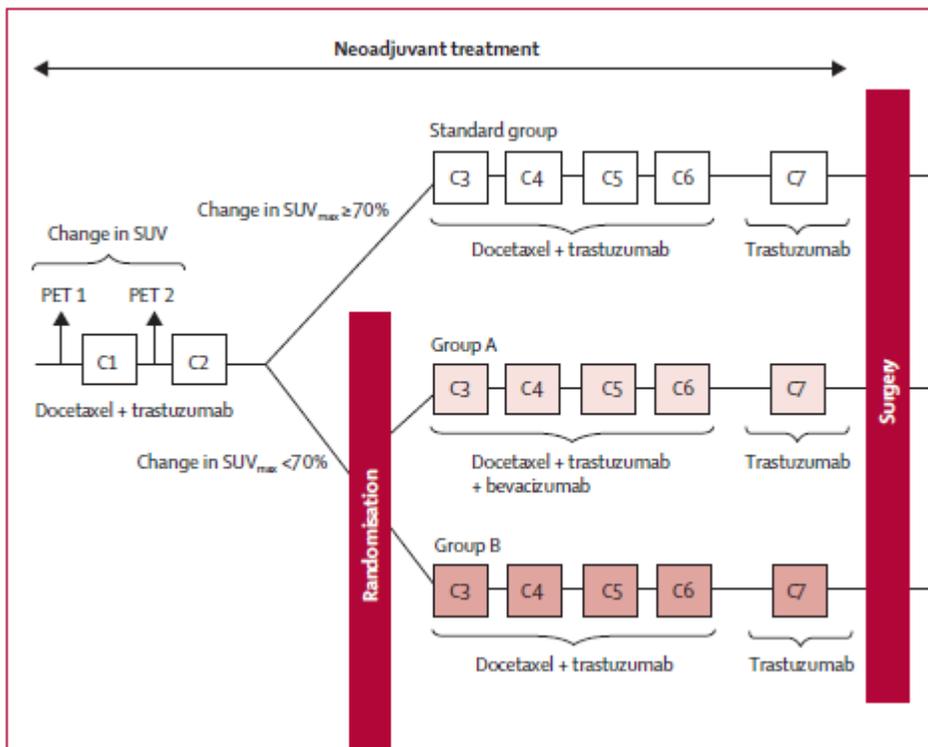
❖ **Concept : traitement néo adjuvant = test diagnostique**



Pet TDM 18 FDG : évaluation précoce de la réponse → adapter le traitement

AVATHAXHER

Use of [¹⁸F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [¹⁸F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, randomised phase 2 trial



	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,²¹ 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

HER2 pos : CNA + trastuzumab + pertuzumab

❖ NeoSphere (2007-2009)

- 417 patientes T2–3,N0–3,M0; T4a–c,any N,M0; T4d, any N,M0
- trastuzumab (8 mg/kg → 6 mg/kg /3sem)
- docetaxel /3sem (75 mg/m² →100 mg/m²)
- pertuzumab (840 mg → 420 mg /3sem)

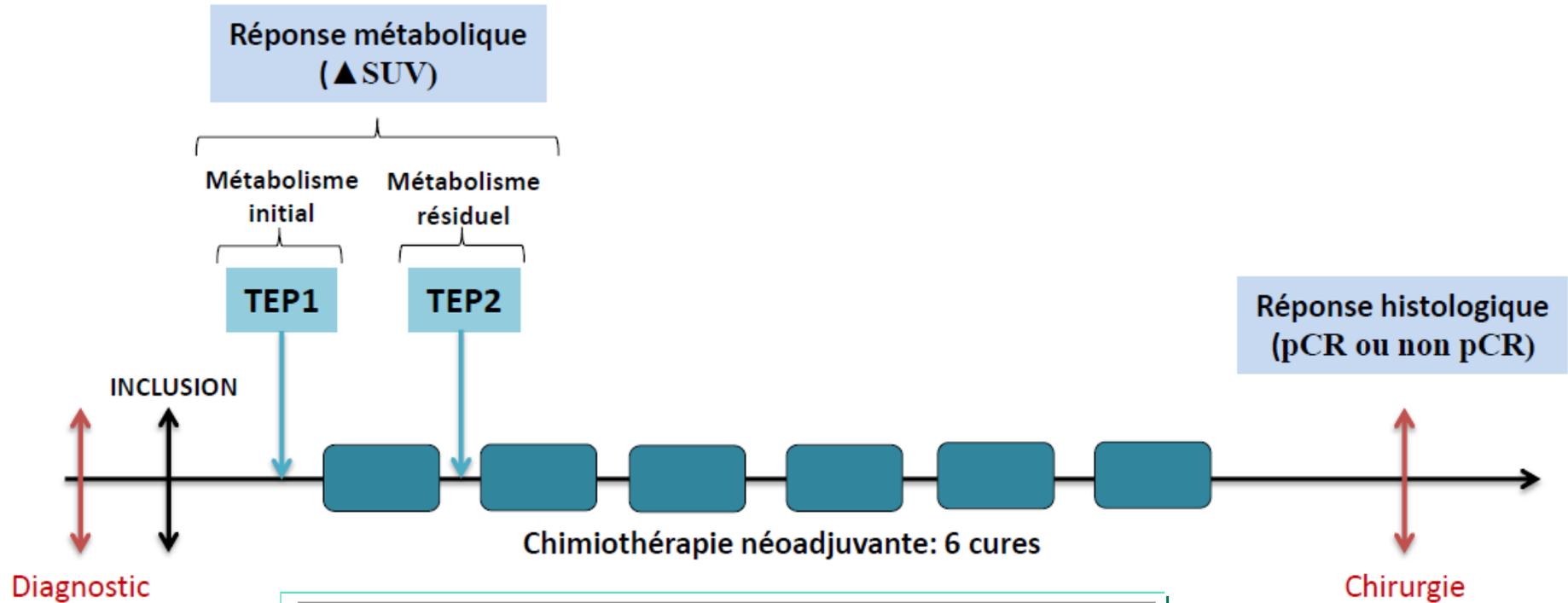
	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Pathological complete response in ITT population	31 (29.0%, 20.6–38.5)	49 (45.8%, 36.1–55.7)*	18 (16.8%, 10.3–25.3)†	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)

➔ trastuzumab + pertuzumab

- ↑ pCR (≈ 50%)
- Données de survie (globale, sans récurrence) en attentes
- Excellent profil de tolérance

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=108)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=94)
Neutropenia	61 (57%)	48 (45%)	1 (1%)	52 (55%)
Febrile neutropenia	8 (7%)	9 (8%)	0	7 (7%)
Leucopenia	13 (12%)	5 (5%)	0	7 (7%)
Diarrhoea	4 (4%)	6 (6%)	0	4 (4%)
Asthenia	0	2 (2%)	0	2 (2%)
Granulocytopenia	1 (1%)	1 (1%)	0	2 (2%)
Rash	2 (2%)	2 (2%)	0	1 (1%)
Menstruation irregular	1 (1%)	1 (1%)	0	4 (4%)
Drug hypersensitivity	0	1 (1%)	2 (2%)	0
ALT increased	3 (3%)	0	0	1 (1%)
Total number of serious adverse events	20	15	4	16
Number of patients with ≥1 serious adverse events	18 (17%)	11 (10%)	4 (4%)	16 (17%)

Pet TDM 18 FDG : évaluation précoce de la réponse TREN



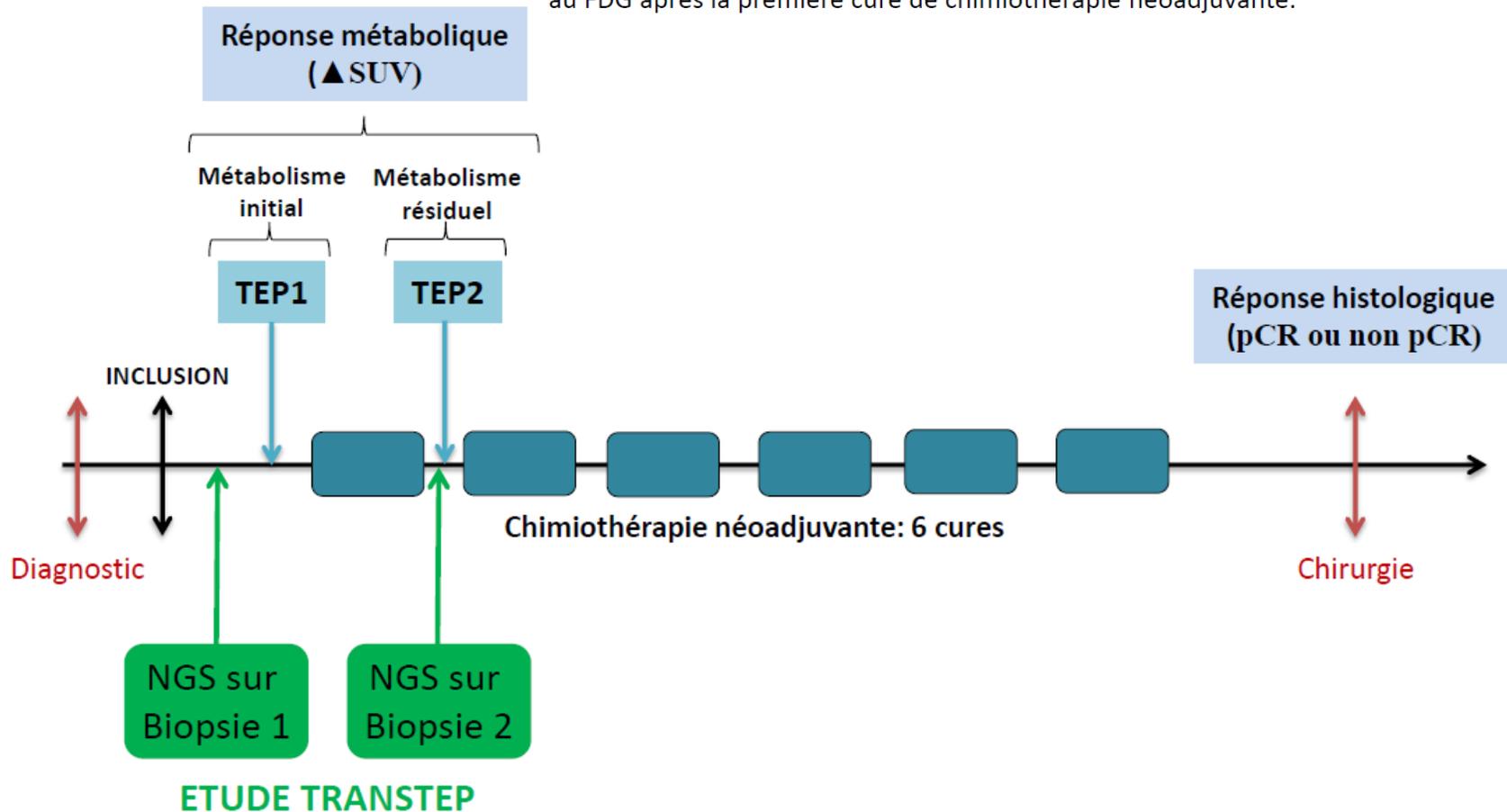
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	<i>P</i> value	OR	95% CI	<i>P</i> value
SUV2						
≥2.0	1	1.1–20.8	0.03	1	0.3–11.7	0.41
<2.0	4.81			2.05		
ΔSUV						
≥-75%	1	1.9–42.6	0.005	1	1.1–36.1	0.03
<-75%	9.00			6.31		

Pet TDM 18 FDG : évaluation précoce de la réponse TRANSTEP (tumeurs triples négatives)

ETUDE TREN + 2 NGS

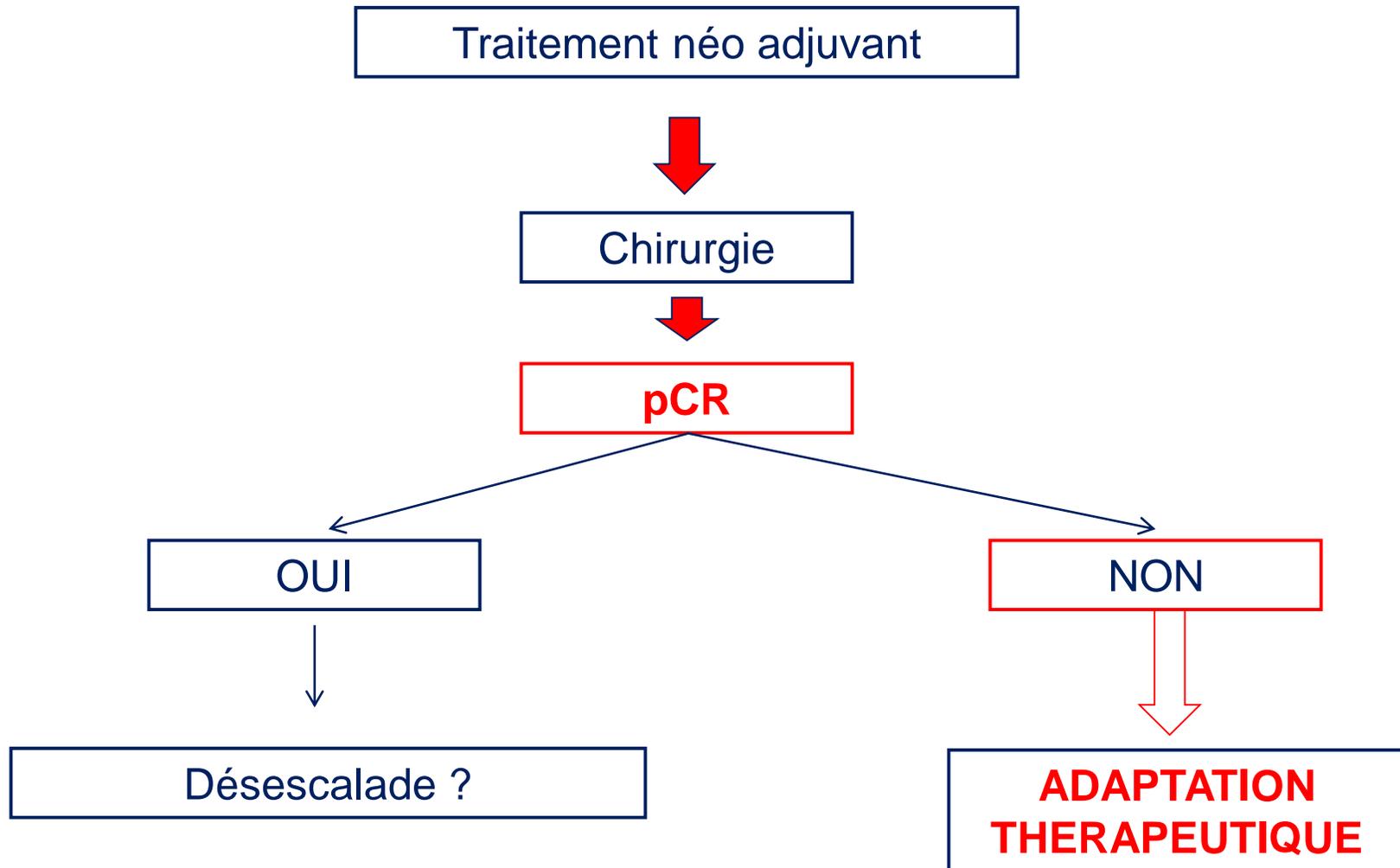
✓ Objectif principal:

Identifier un profil mutationnel somatique et transcriptomique des cellules cancéreuses de phénotype triple-négatif associé à la **chimiorésistance tumorale précoce**, identifiée par la TEP au FDG après la première cure de chimiothérapie néoadjuvante.



CNA : sélectionner une sous population de patientes justifiant d'une adaptation (intensification) thérapeutique

❖ **Concept : traitement néo adjuvant = test diagnostique**

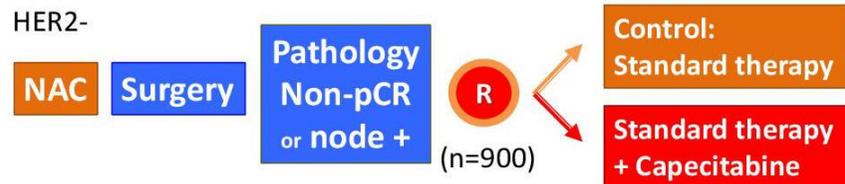


CNA : sélectionner une sous population de patiente justifiant d'une adaptation (intensification) thérapeutique

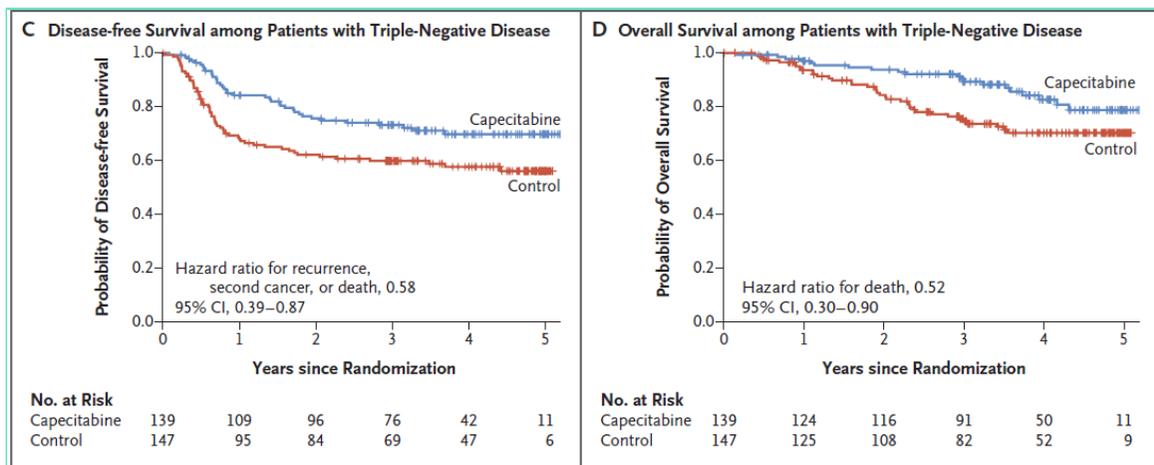
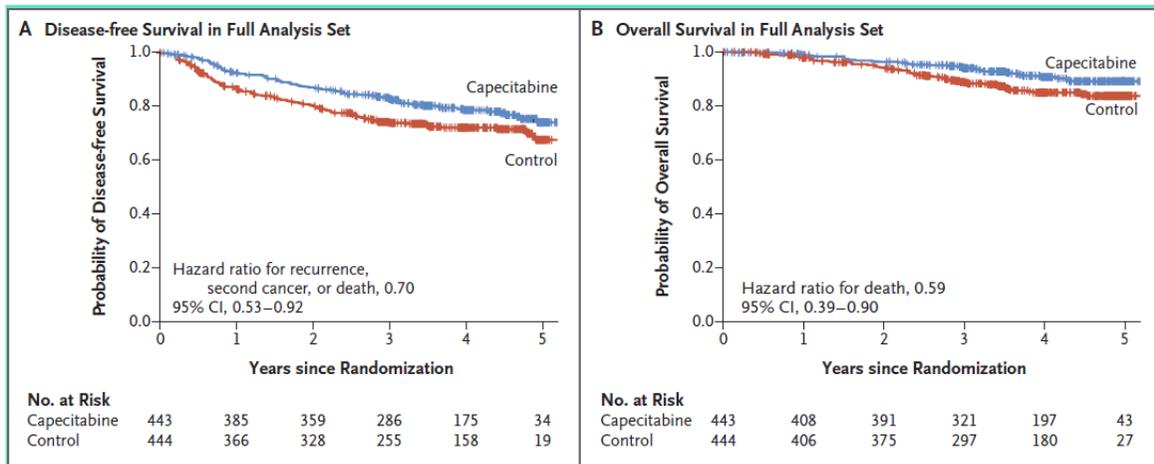


Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

N. Masuda, S.-J. Lee, S. Ohtani, Y.-H. Im, E.-S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, S.-A. Im, B.-W. Park, S.-B. Kim, Y. Yanagita, S. Ohno, S. Takao, K. Aogi, H. Iwata, J. Jeong, A. Kim, K.-H. Park, H. Sasano, Y. Ohashi, and M. Toi



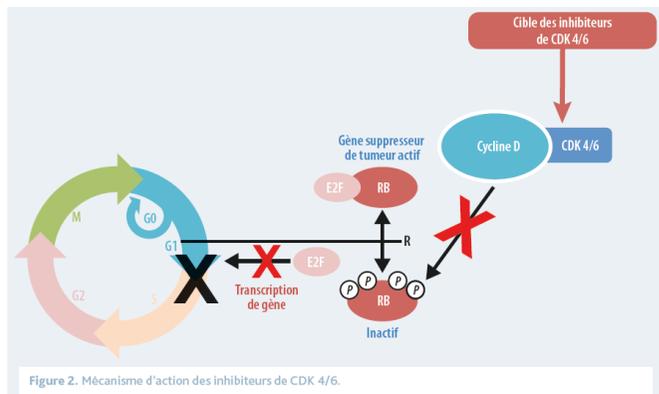
n=910 (2007-2012)
 67% : RH-pos, HER2-neg
 33% : RH-neg, HER2-neg



CNA : sélectionner une sous population de patiente justifiant d'une adaptation (intensification) thérapeutique

Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy

PENELOPE^B



V Diéras et al.
La Lettre du cancérologue 2016

N=1100 pts. with
HR+/HER2- breast cancer
no pCR and
CPS-EG score ≥ 3 or score 2 and ypN+

Neoadjuvant
Chemotherapy \rightarrow Surgery
+/-Radiotherapy \rightarrow R

Stratification criteria:

- CPS-EG score ≥ 3 vs. score 2 and ypN+
- ypN 0-1 vs ypN2-3
- age at first diagnosis (≤ 50 vs > 50 yrs)
- Ki-67 $\leq 15\%$ vs $> 15\%$
- Asian vs non Asian of participating site (not incl. in stratified log-rank test)

Palbociclib
125 mg once daily p.o.
d1-21, q29 for 13 cycles

Placebo
d1-21, q29 for 13 cycles

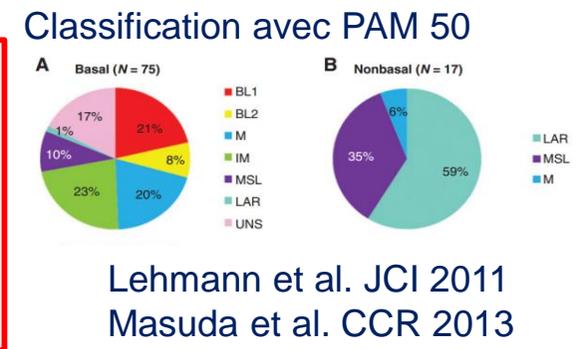
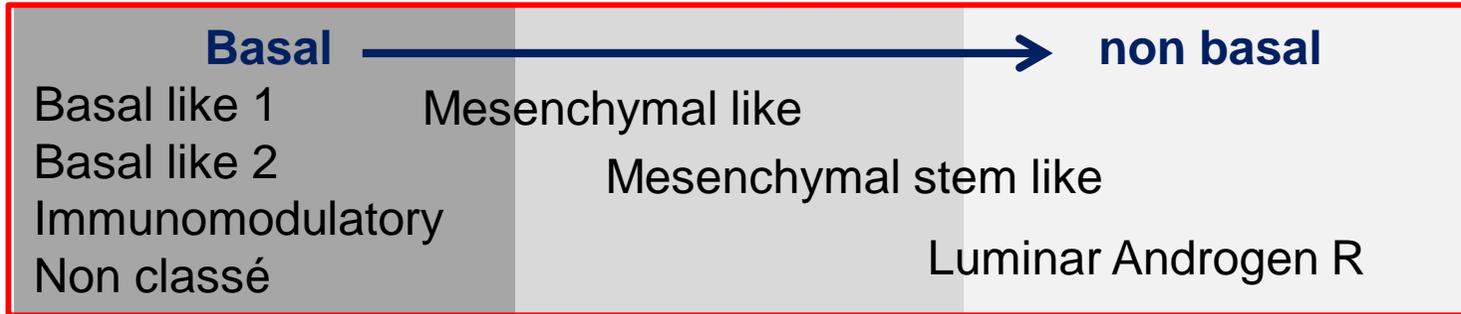
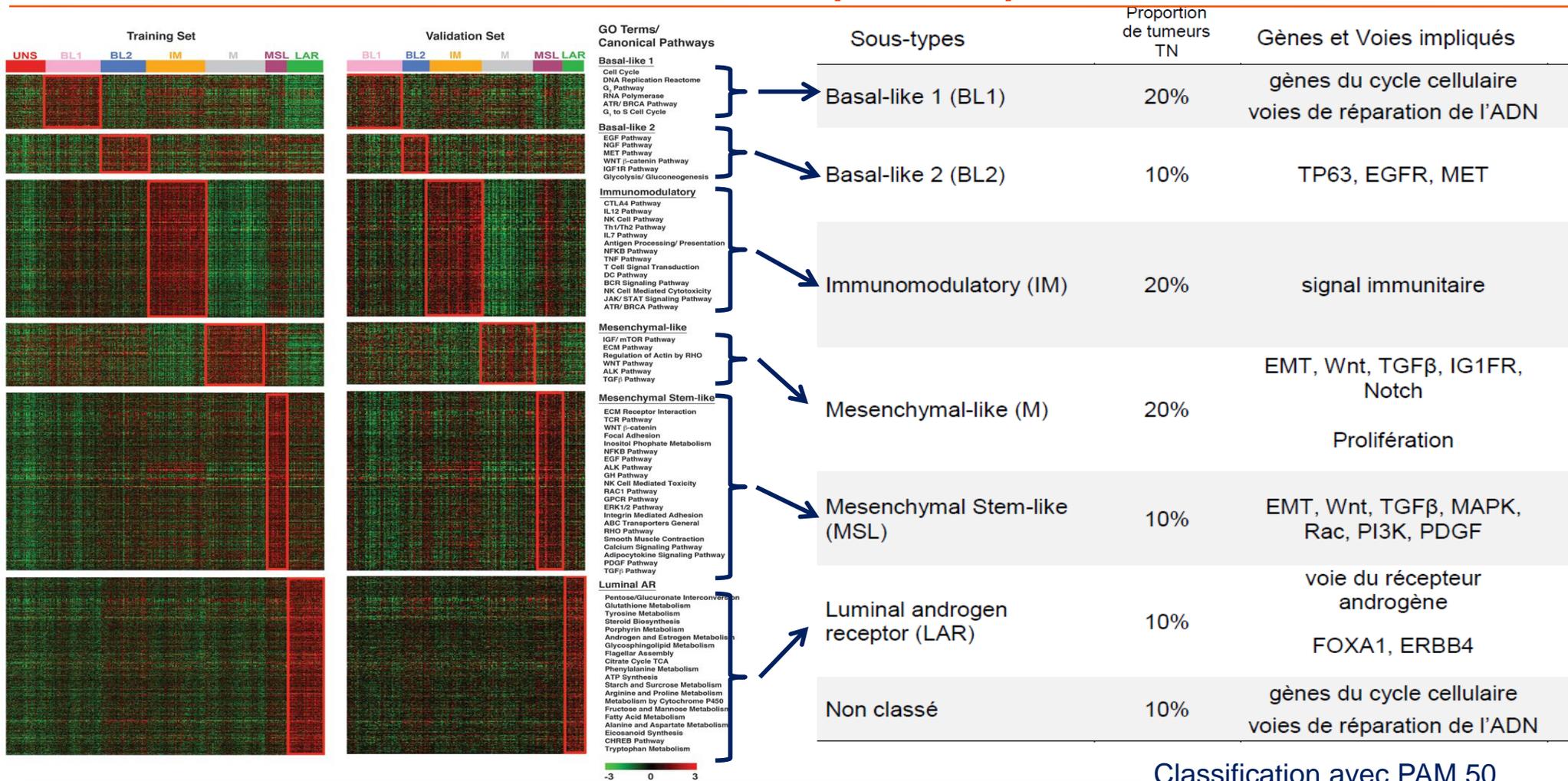
All patients will receive
concomitantly endocrine therapy
according to local standards

Progression clinique sous CNA : facteurs prédictifs

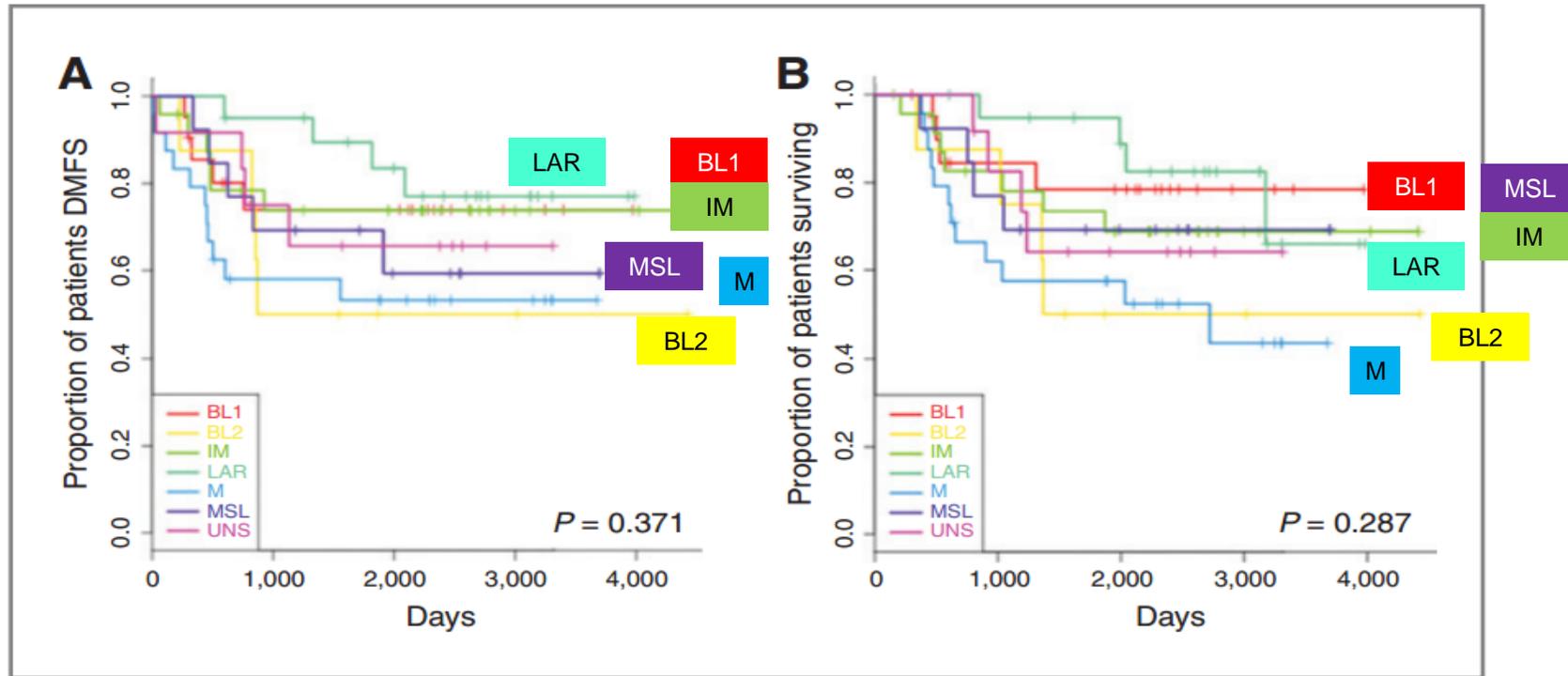
Predictors of Tumor Progression During Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer

- MDA, 1994-2007, n=1928, anthracyclines +/- taxane
 - analyse multivariée
 - Afro-Américain OR = 2,07 (IC95% : 1,12-3,84), p=0,02
 - T3 OR = 6,31 (IC95% : 1,81-21,97), p=0,004
 - ER négatif OR = 4,16 (IC95% : 2,27-7,69), p<0,001

TN : classification transcriptomique de Lehmann



Impact pronostic des sous-types définis par Lehmann



Type de CNA

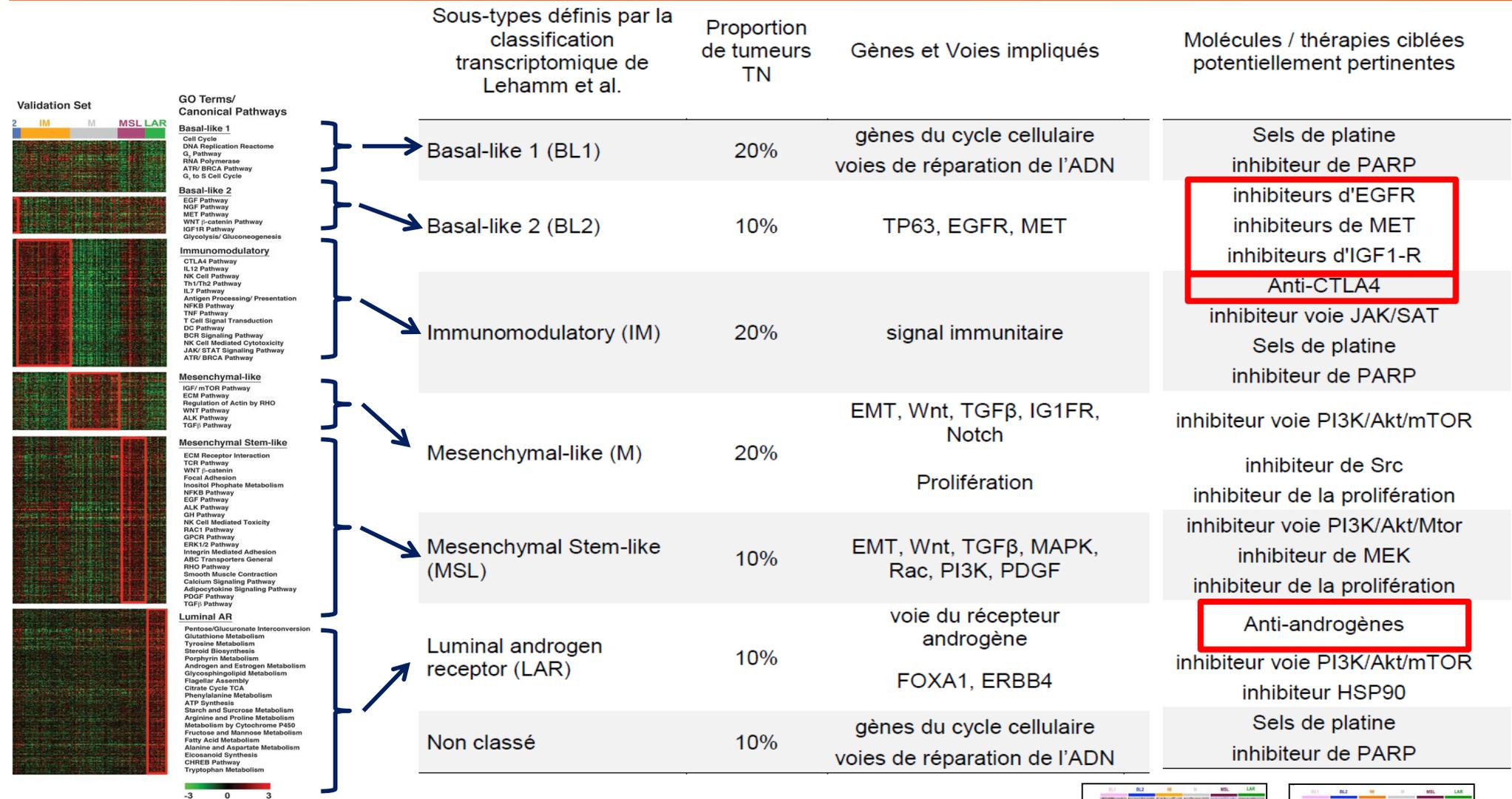
Taux de pCR

Références

Sous-types définis selon la classification transcriptomique de Lehmann et al.

tous les sous types		28%	
Basal-like 1 (BL1)		52%	
Basal-like 2 (BL2)		0	
Immunomodulatory (IM)		30%	
Mesenchymal-like (M)	Anthracycline et taxane	31%	Masuda et al.
Mesenchymal Stem-like (MSL)		23%	
Luminal androgen receptor (LAR)		10%	
Non classé		33%	

TN : implications thérapeutiques potentielles



→ absence de définition IHC actuellement

→ absence de biomarqueurs prédictifs sp

