

Le Cancer du Sein en 2013:
Médecins de premier recours
et Spécialistes
Quel partenariat?

Dr Anne Hügli 4.11.2013

Plan

- Généralités
- Le traitement local
- Comment choisissons-nous les traitements adjuvants?
- Quelques situations particulières
 - Les interactions médicamenteuses
 - Particularité de certains nouveaux produits
 - L'obésité
 - Le Suivi

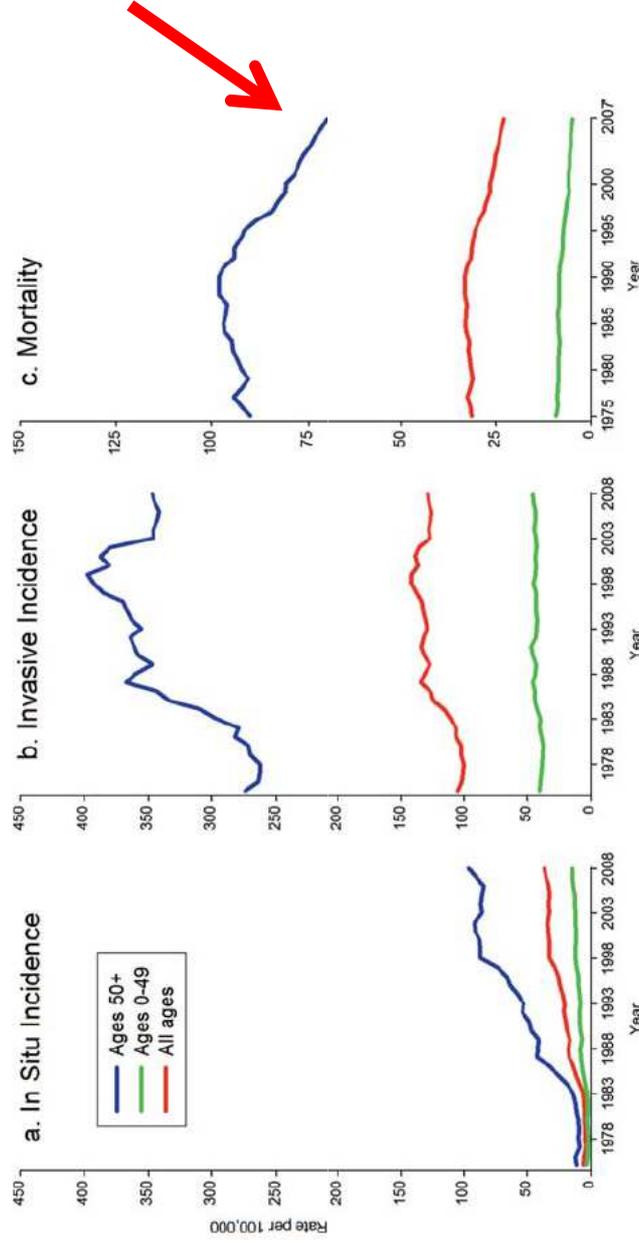


FIGURE 1. Incidence and Mortality Rates* of Female Breast Cancer by Age, United States, 1975 to 2008.[†]

Diversité des individus



Individus

< 35 ans, 50 ans, 70 ans?

Sous substitution hormonale ?

Co-morbidités?

Acceptation individuelle des propositions thérapeutiques



Facteurs liés à l'hôte

Lancet 2005 635; 1687-1717

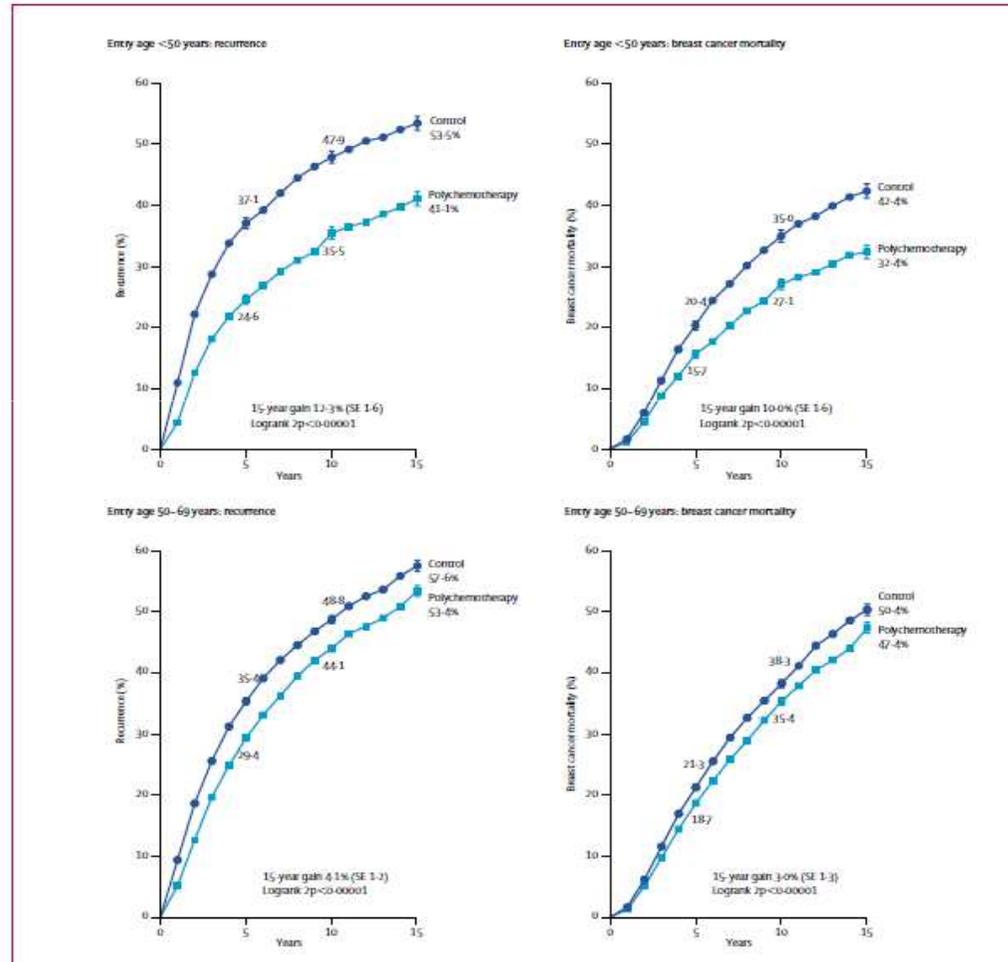
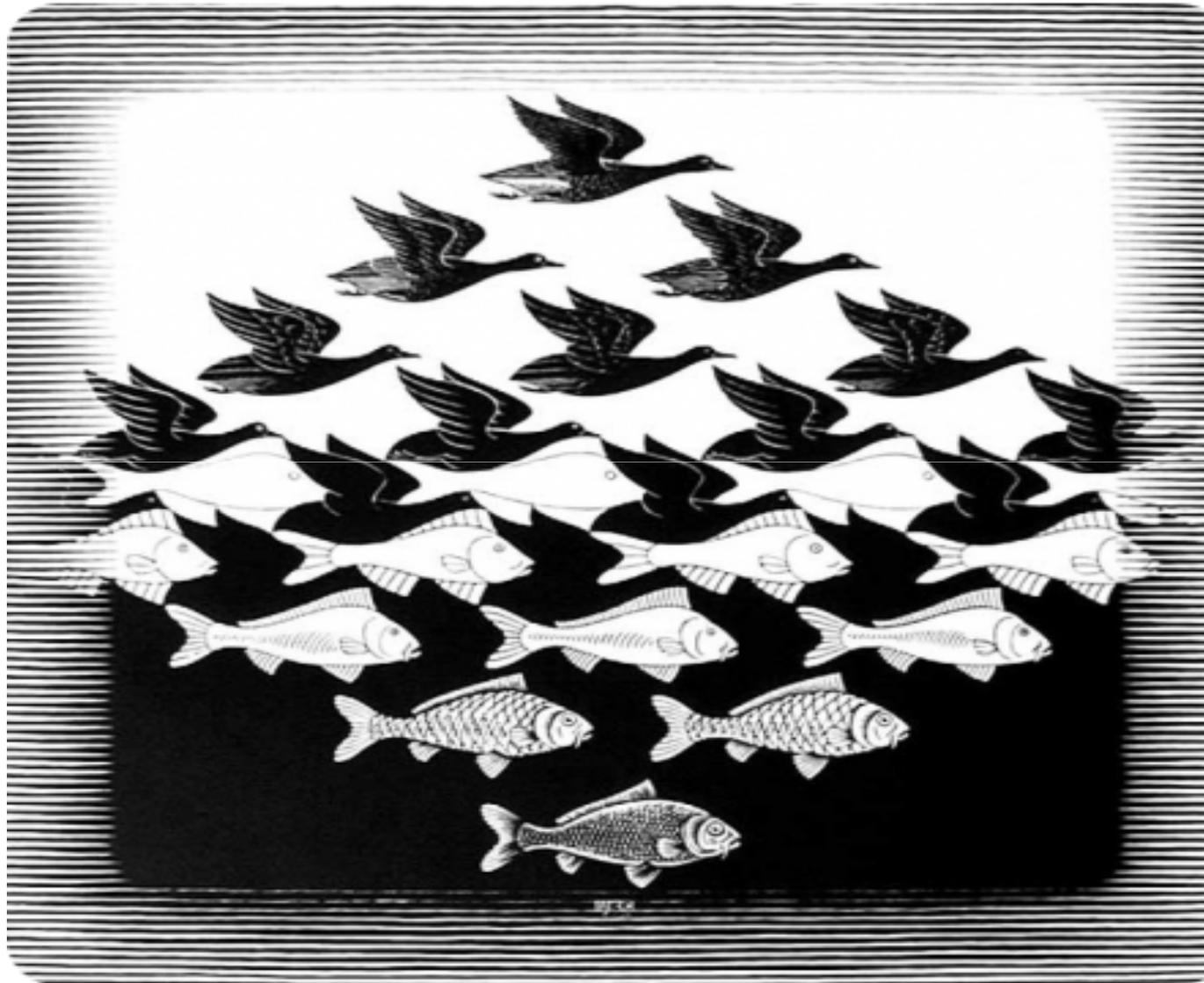


Figure 2: Polychemotherapy versus not, by entry age <50 or 50-69 years: 15-year probabilities of recurrence and of breast cancer mortality Younger women, 35% node-positive; older women, 70% node-positive. Error bars are $\pm 1SE$.

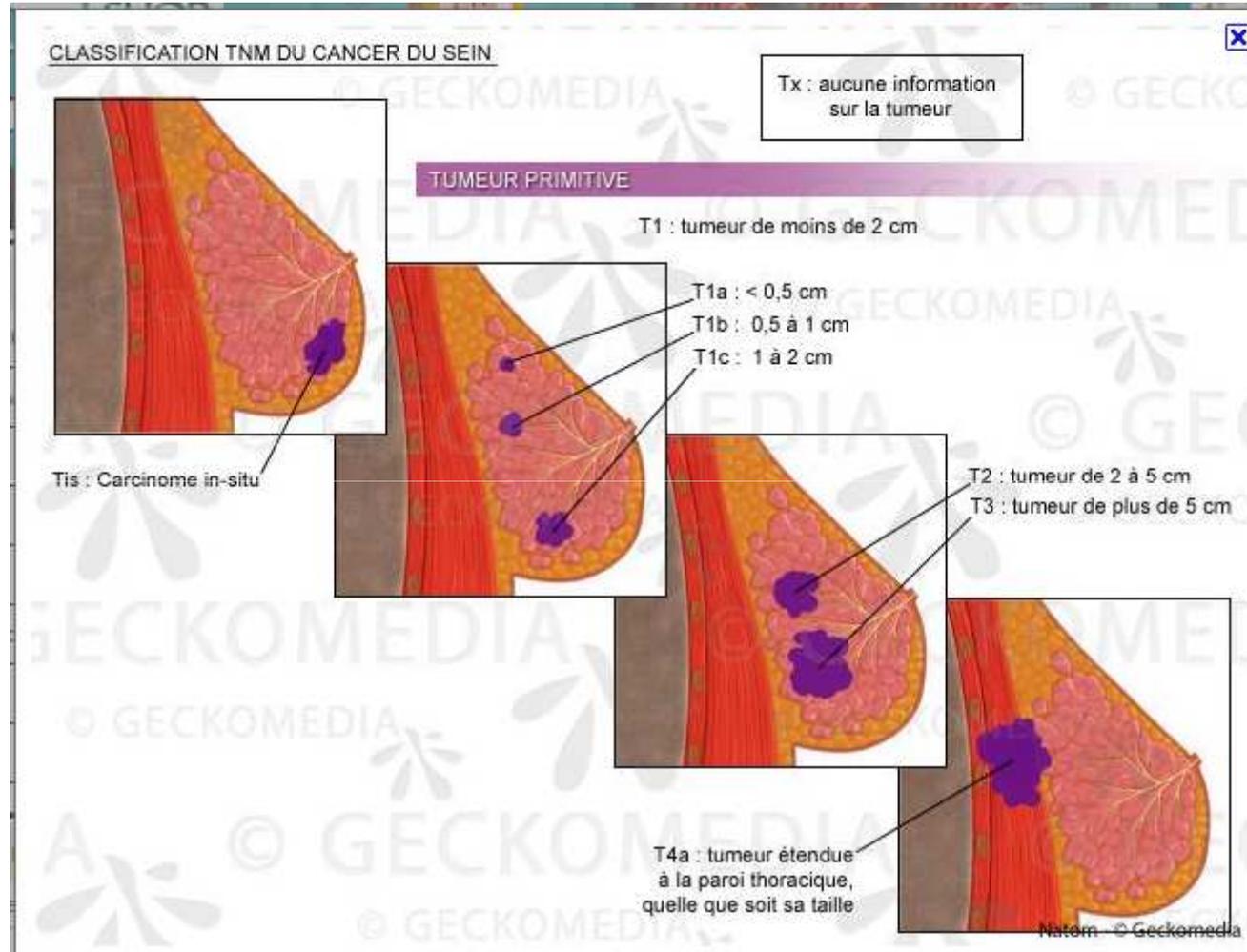
Les tumeurs sont multiples et hétérogènes



Classifications

- Par la morphologie: le TNM
- Par les caractéristiques biologiques
- Par la génomique

Taille **N**odes (ganglions) **M**étastases



Classification TNM:

Adénopathies régionales



Nx: aucune information sur les adénopathies
N0: pas d'adénopathie régionale

N1: adénopathie homolatérale mobile



N2: adénopathie homolatérale fixée



N3: adénopathie mammaire interne homolatérale

Métastases à distance



Mx: aucune information sur les métastases
M0: pas de métastase

M1: métastase(s) à distance (y compris adénopathie sus-claviculaire)

Classification

Taille **N**odes **M**étastases

| Stades | | Survie à 5 ans |
|--------|-----------|----------------|
| I | (T1,N0..) | 100-70% |
| II | (T2,N1..) | 60% |
| III | (T3,N2..) | 50%- 35% |
| IV | (M1) | 30-0% |

Classification

Taille **N**odes **M**étastases + Paramètres biologiques

Stade

Survie à 5 ans

I

100-70%



G1

95%

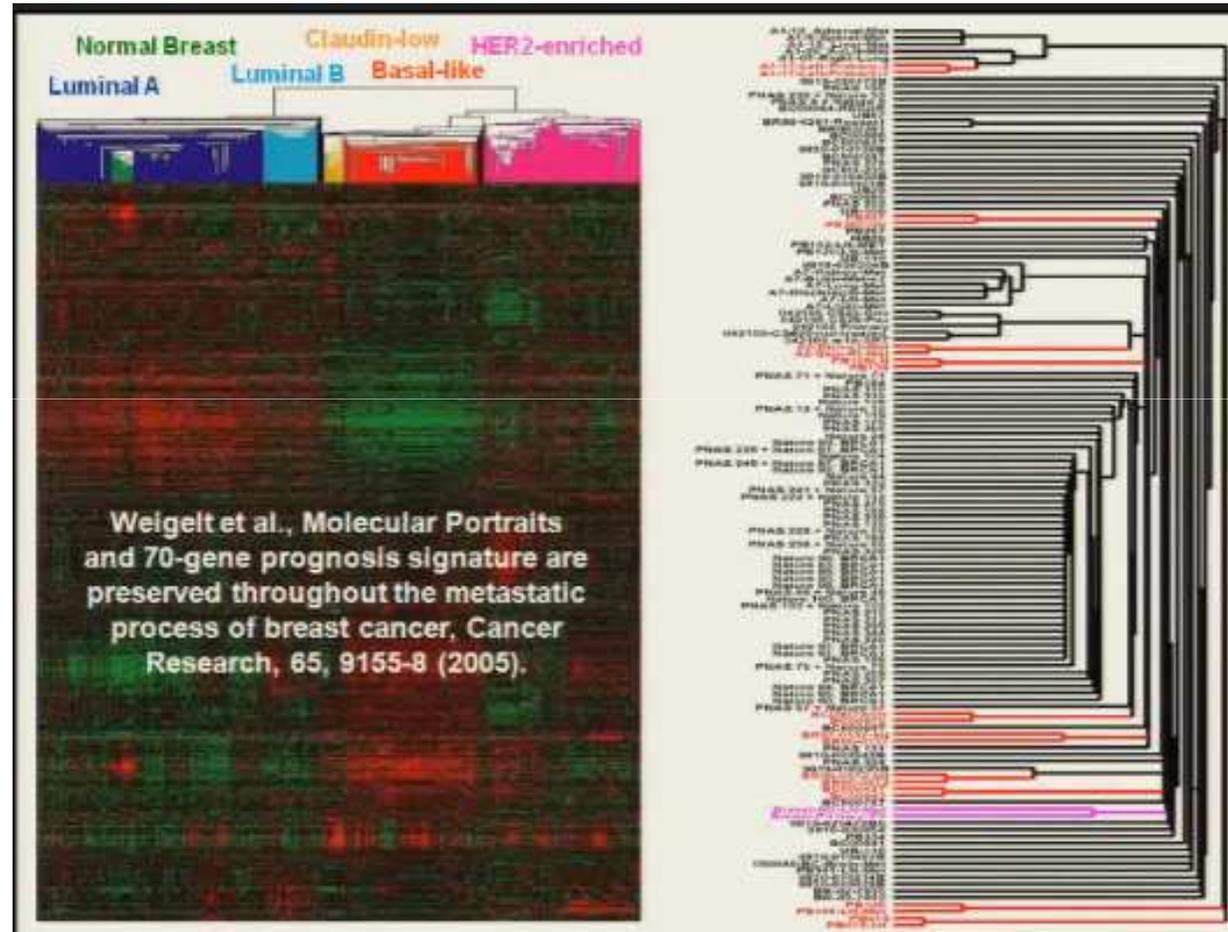
G2

70%- 90%

G3

60%-80%

Evolution de la classification par l'approche génomique: **microarrays**:



Charles Perou

Molecular profiling: 10 years later

Parker et al

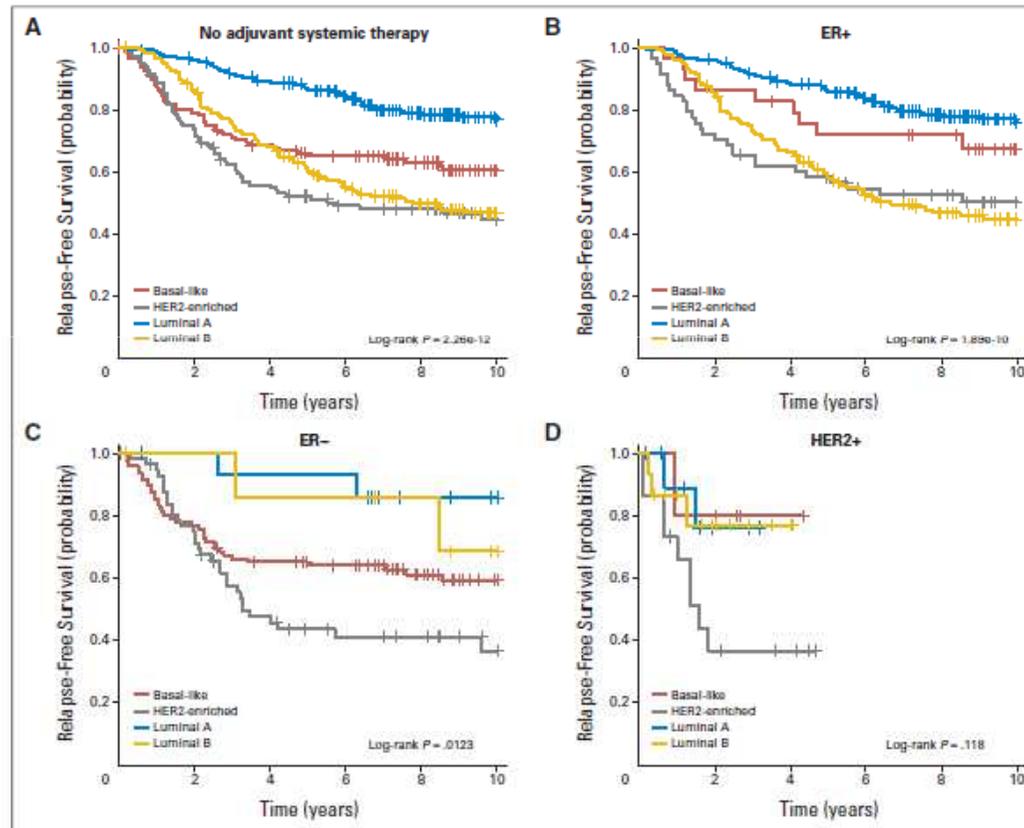
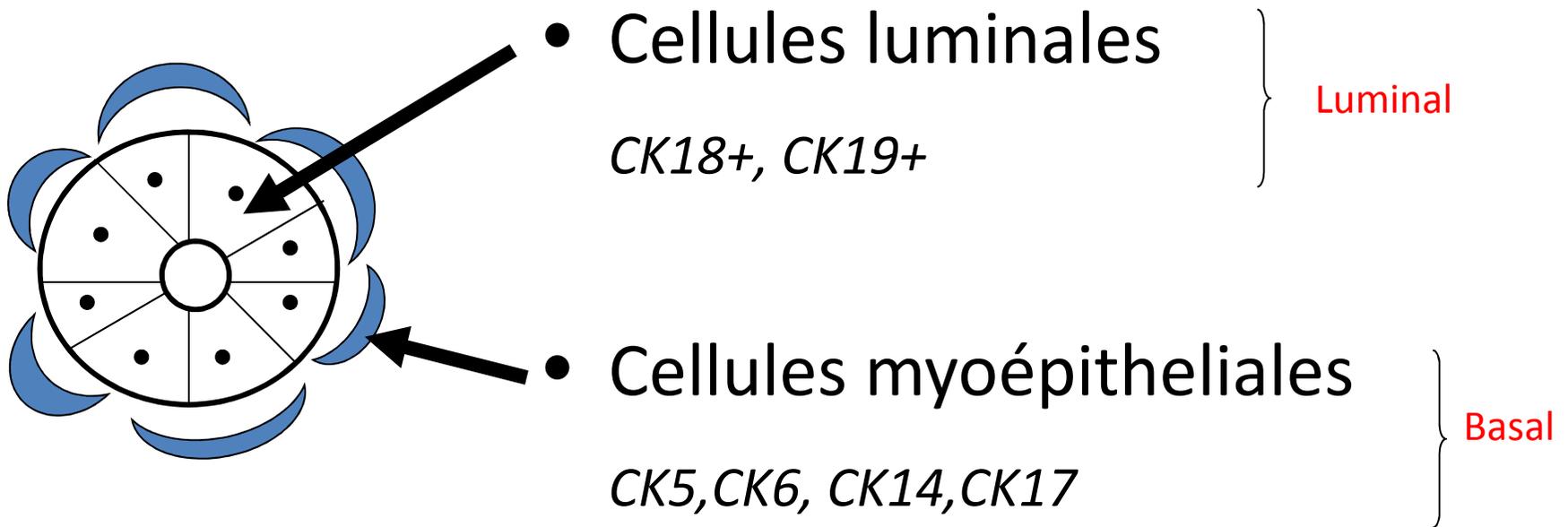
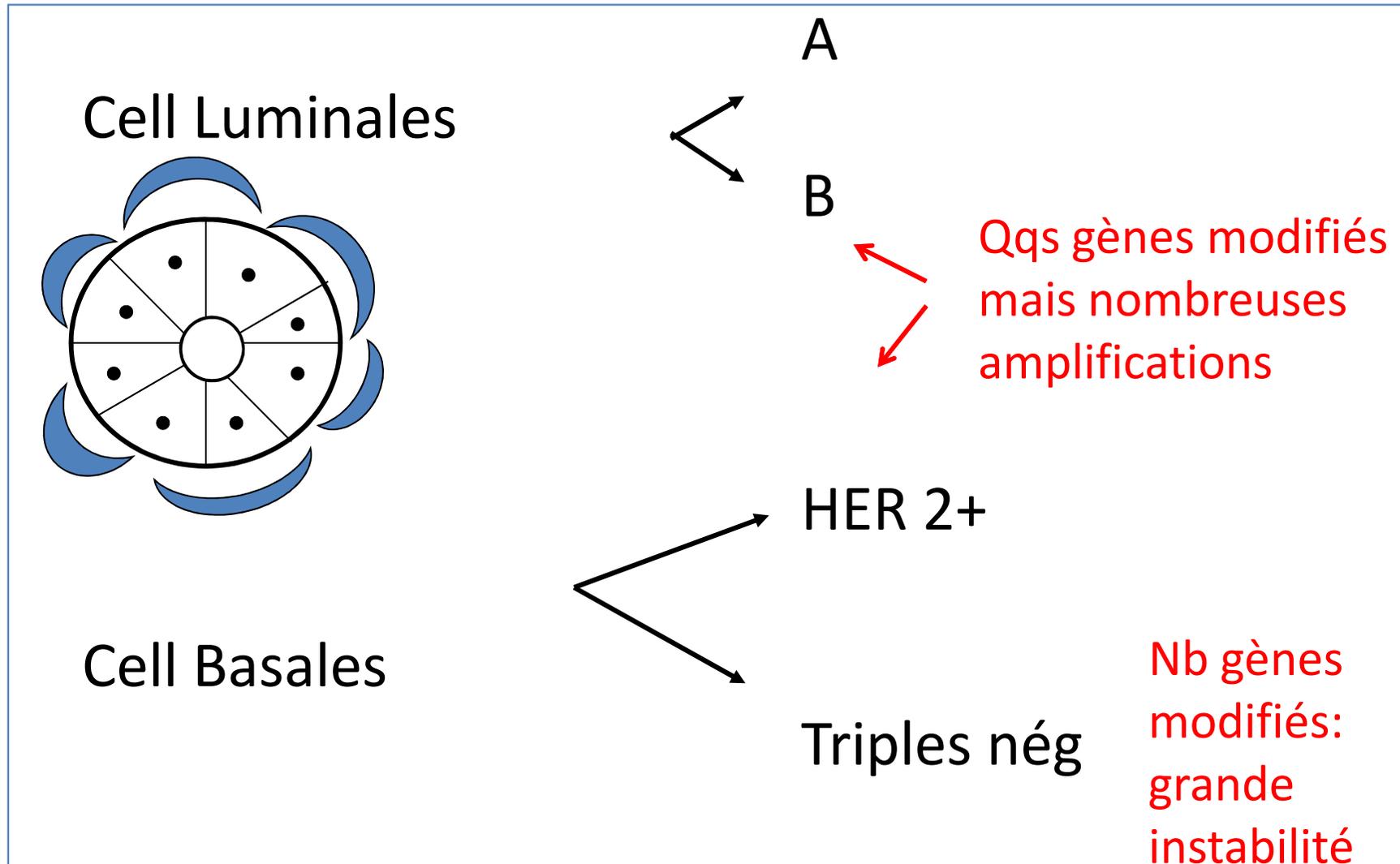


Fig 1. PAM50 intrinsic subtype prognosis for relapse-free survival (RFS). (A) Outcome predictions according to the four tumor subtypes in a test set of 710 node-negative, no systemic adjuvant therapy patients. (B) Outcome by subtype in the subset of patients with estrogen receptor (ER)-positive disease from Figure 1A. (C) Outcome by subtype in patients with ER-negative disease. (D) Outcome by subtype in HER2 α -positive patients.

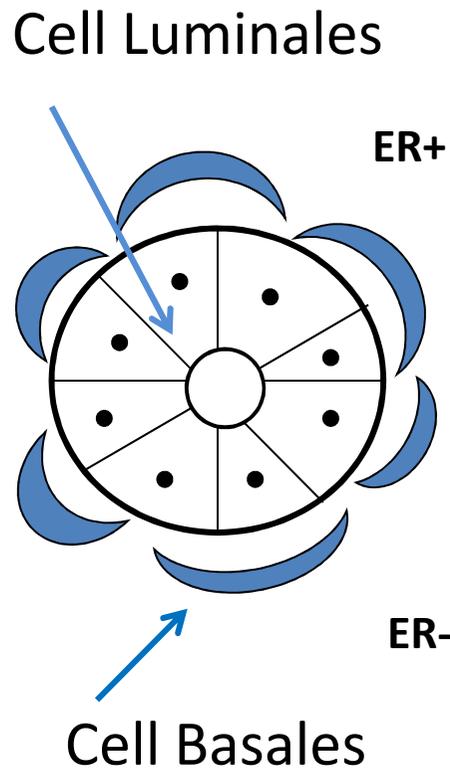
Evolution de la classification par l'approche génomique: **microarrays**:



Classification « moléculaire »: microarrays et facteurs classiques: Perou et al



Classification « moléculaire »: microarrays et facteurs classiques

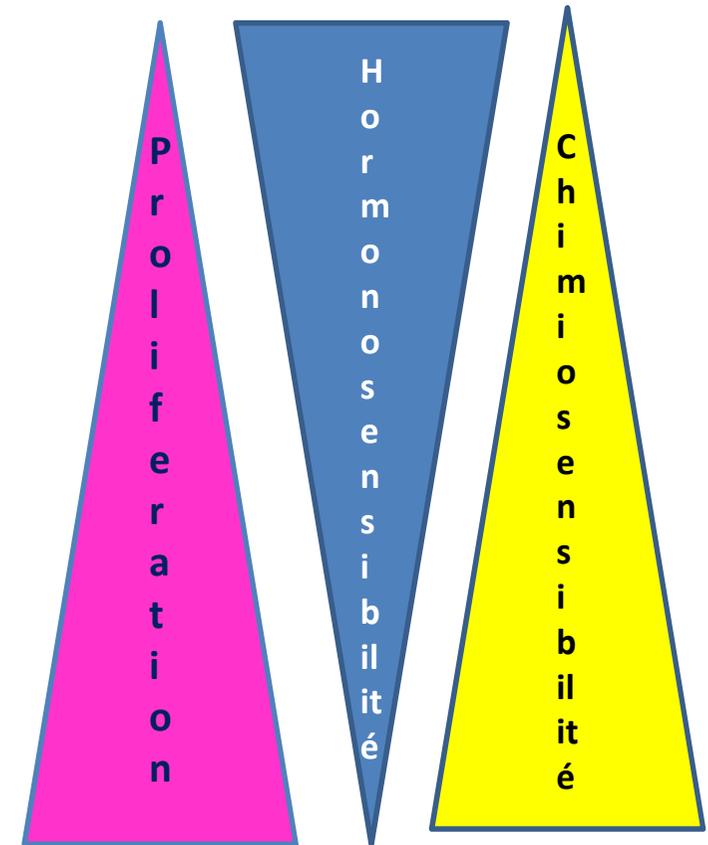


A

B

HER2+

Triples nég +



Emploi dans le quotidien!!
« Réfléchir » **Génomique:**

Employer les outils usuels et classier « génomiquement » les tumeurs de nos patientes pour les traiter.

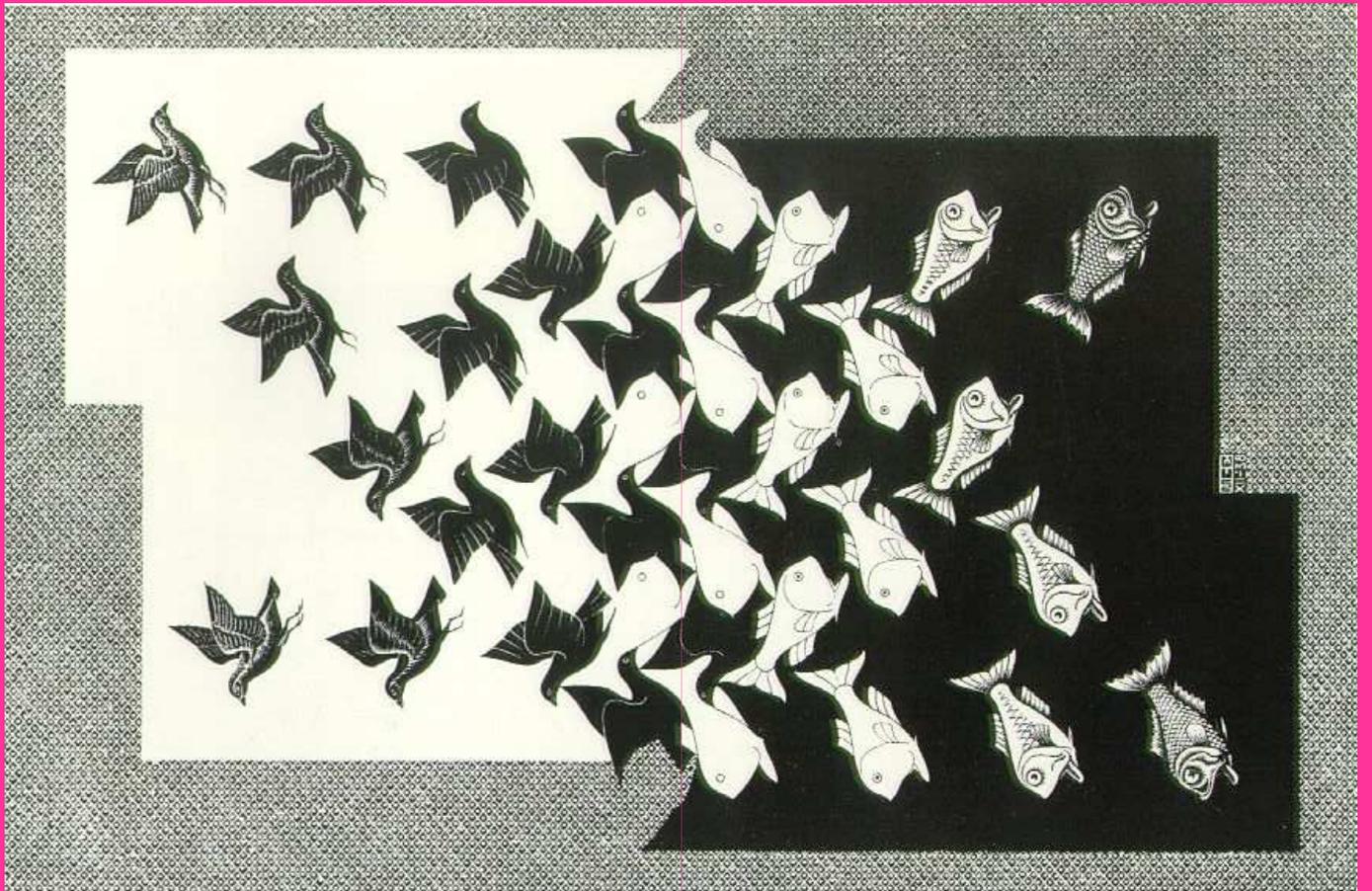
Consensus de Saint-Gall 2011

Annals of Oncology 22: 1736-1747,2011

Signature moléculaire : Meta analyse

Wirapati San Antonio 2008

- Tester avec plus d'une signature n'améliore pas les performances
 - La taille de la tumeur
 - Le status ganglionnaire
- } facteurs indépendants



Le traitement contient deux aspects:

- Le contrôle local de la maladie
- Le contrôle des métastases

Contrôle local de la maladie :

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Traitements systémiques:
chimiothérapie, hormonothérapie
immunothérapie

Chirurgie:

- **Principe:**

« Surgery cannot compensate for bad Biology »

(Monica Morrow)

Risque de rechute local par sous-type génomique:

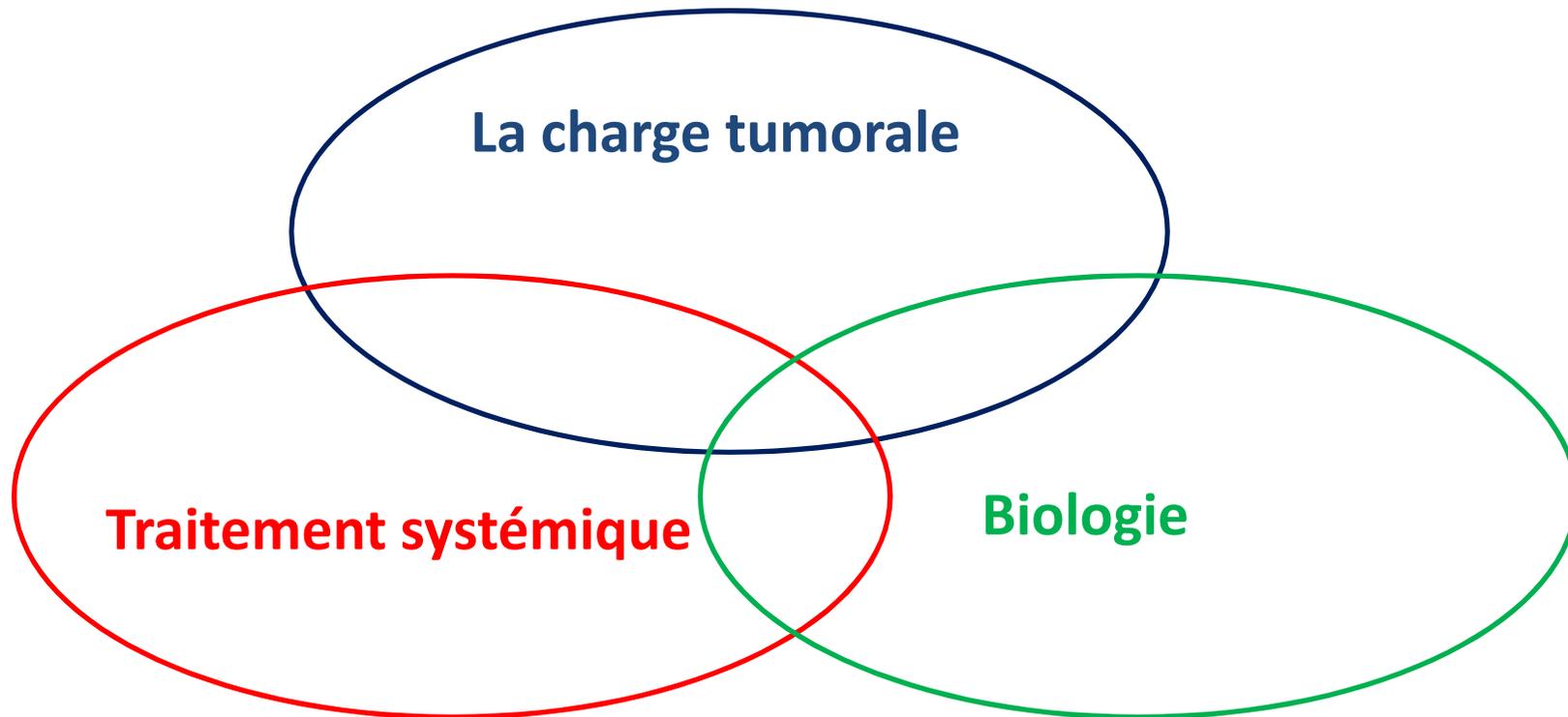
| | | |
|----------|-------------|-------|
| à 10 ans | Luminal A | 1% |
| | Luminal B | 2-4% |
| | Her2+ | 7-10% |
| | Basal like: | 8-15% |

le traitement systémique permet de diminuer ce risque à 1-2%

Trois études rétrospectives Patientes Triple négatives

- Mastectomie versus chirurgie conservatrice: pas d'avantage.
- Marges $>2\text{mm}$ ou $<2\text{mm}$: pas d'avantage

La rechute locale dépend de:



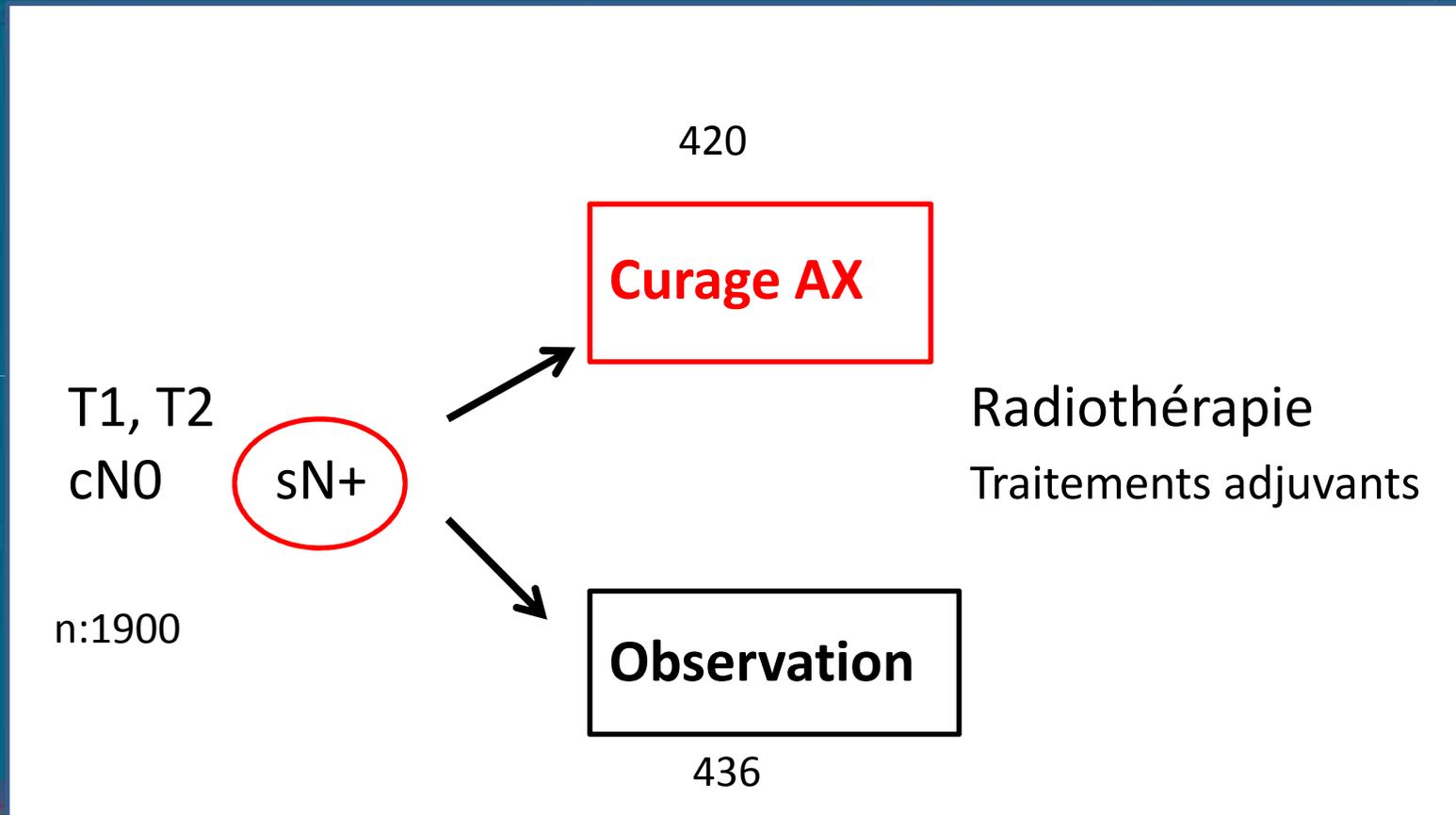


- Le taux de mastectomie augmente mais il ne contribue pas à améliorer la survie des patientes

Chirurgie: Evolution

- Diminution de la morbidité de l'aisselle:
 - Ganglion sentinelle
 - Réduction du nombre des curages axillaires pour les situations favorables même si le ganglion sentinelle est positif (Etude Z011)

Z0011 Study Design Schema



Locoregional Recurrences

| Recurrence | Curage (420 pts) | Sentinelle (436 pts) |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Local (Breast) | 15 (3.6%) | 8 (1.8%) |
| Regional (Axilla, Supraclavicular) | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) |
| Total Locoregional | 17 (4.1%) | 12 (2.8%) |

P = 0.11

Median follow-up = 6.3 years

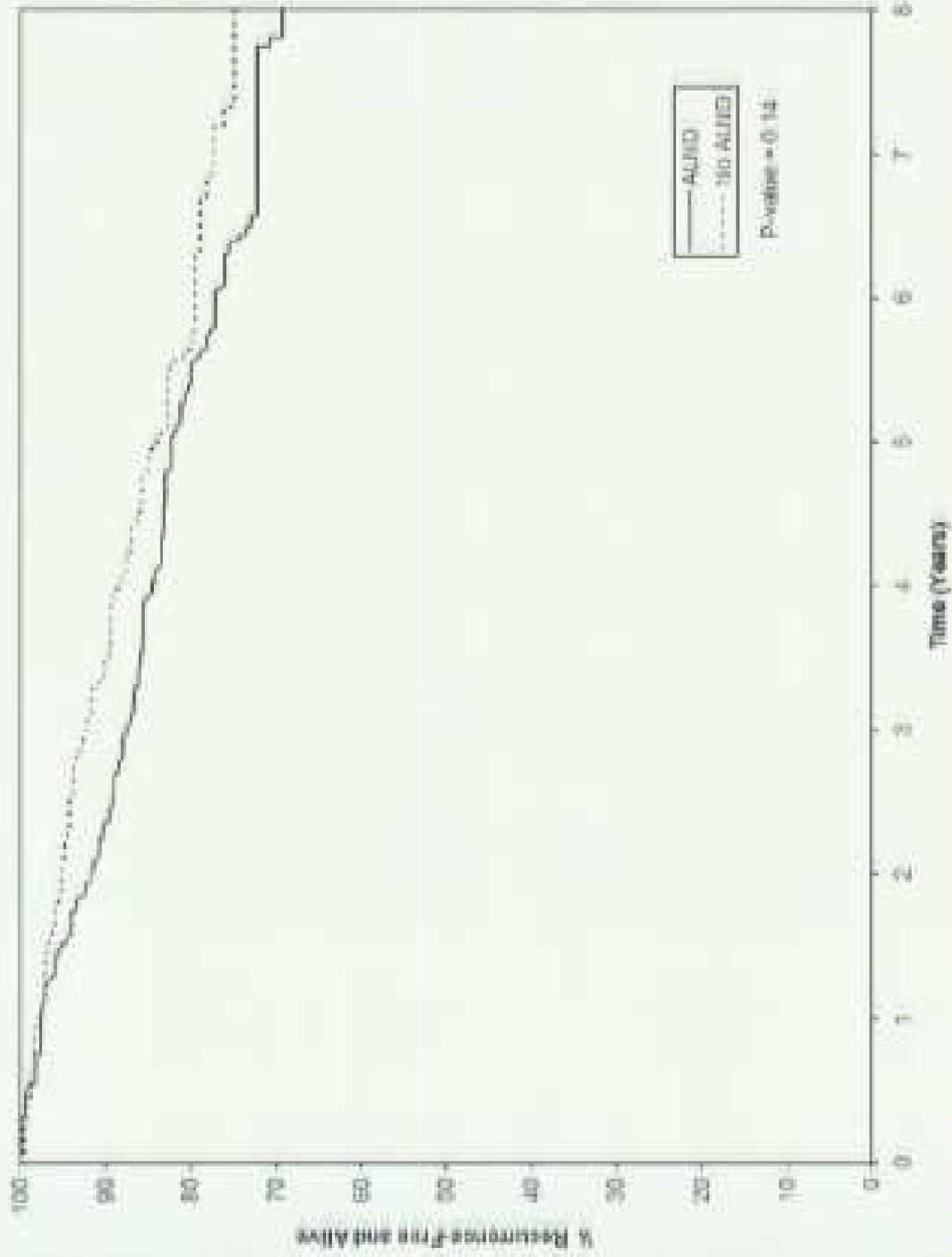
Regional recurrence seen in only 0.7% of the entire population

27,4% (106) patientes traitées par un curage axillaire ont présentés des ganglions additionnels envahis.

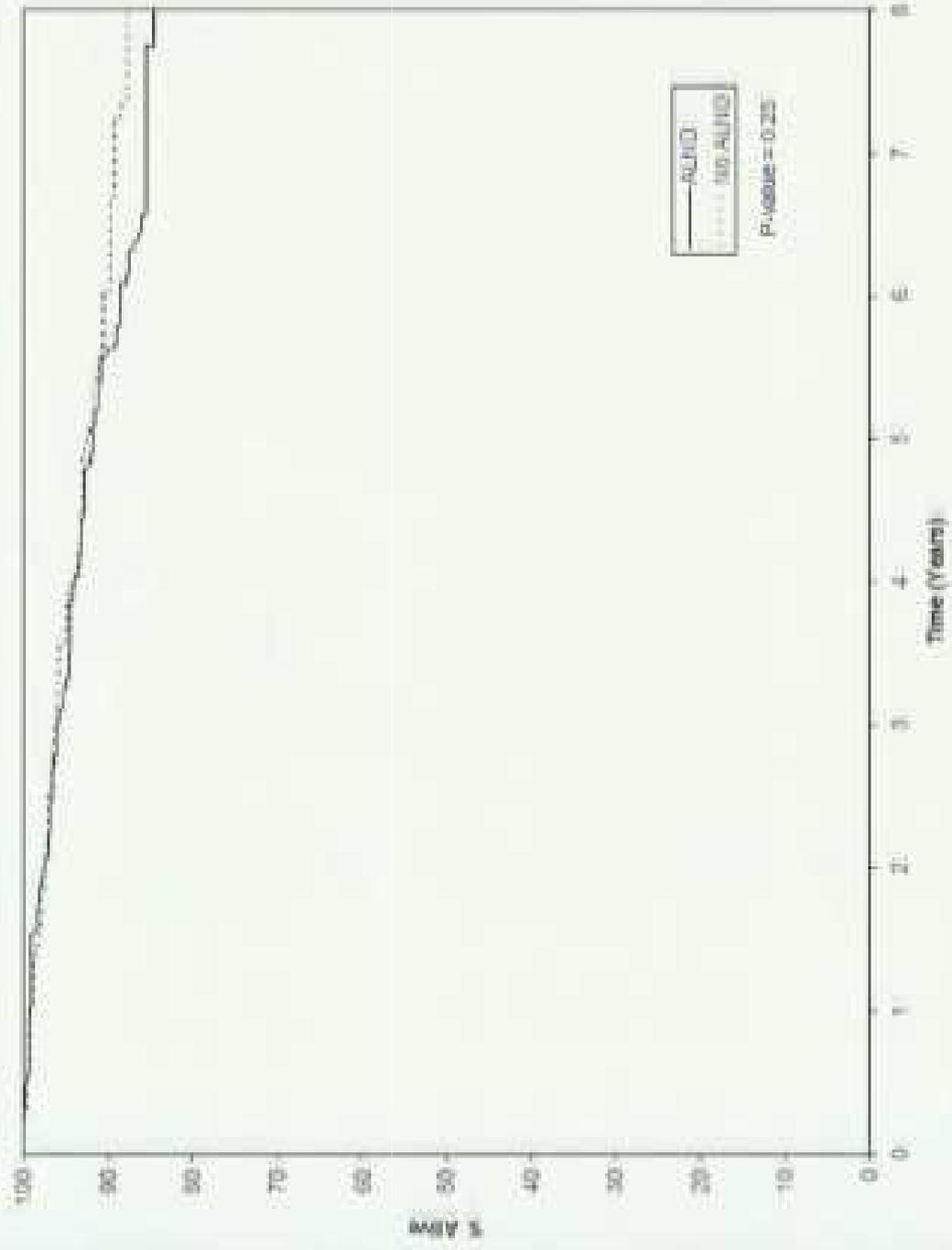
et

10% des patientes présentant une micrométastase dans le ganglion sentinelle, avaient une macrométastase lors de la dissection axillaire

Disease-Free Survival

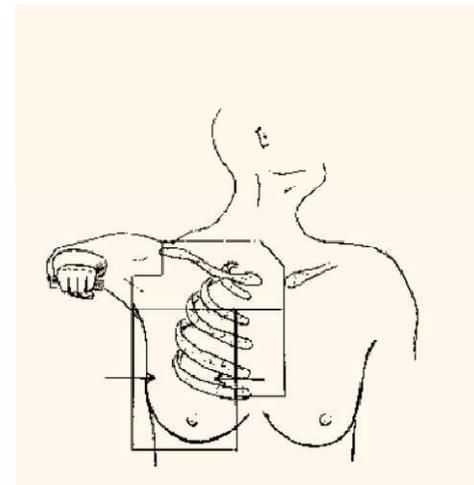


Overall Survival



Pourquoi ces résultats:

- Sélection de patientes avec des tumeurs moins agressives
- Radiothérapie de la base de l'aisselle

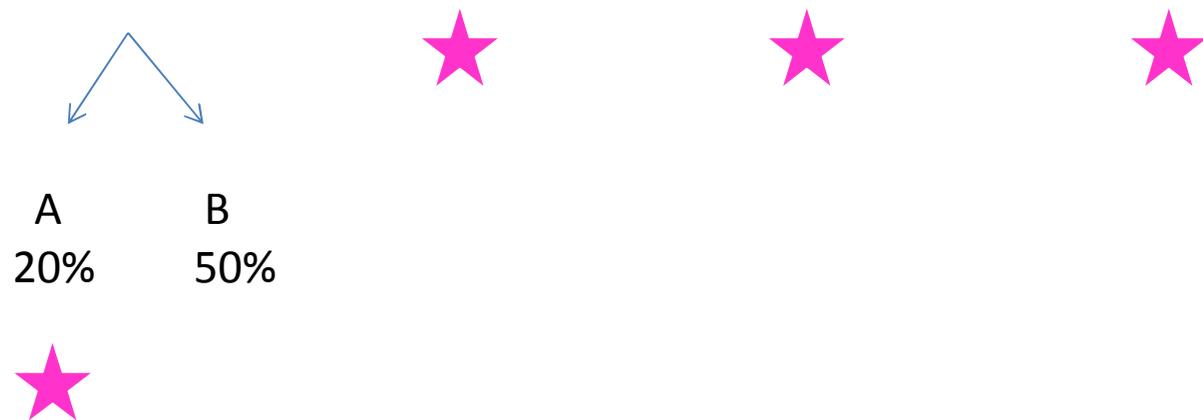


- Traitements systémiques pour > 95%

Le traitement systémique:



| | Luminal A (+B) | Luminal B | Her2+ | Triple négatif |
|-------------------|----------------|-----------|-------|----------------|
| Récepteurs H | + | + | - | - |
| Her2 hyperexprimé | - | + | + | - |
| %patientes | 70% | 10% | 10% | 10% |



★ Décisions thérapeutiques « simples »

Génomique

Luminal A

Définition Clinico-pathologique

« Luminal A »

ER et PgR +
Her2 négatif
Ki-67 < 14%

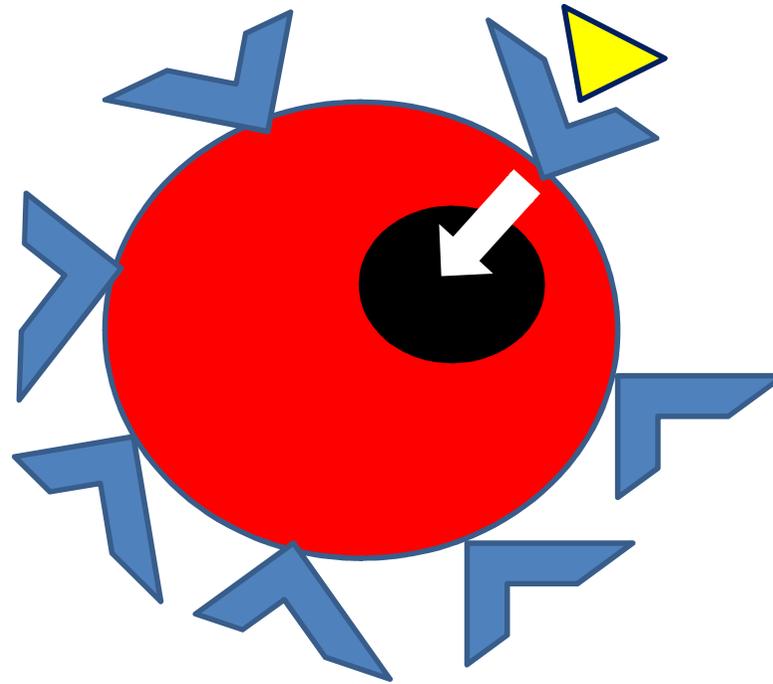
*Mme S. 65 ans:
pT1 10mm G1 ROe 100%
PgR100% Her2 : négatif
Prolifération 5% NO*

- **Préménopause:**
 - **Tamoxifen** x 5 ans
 - Suppression de la fonction ovarienne
- **Postménopause:**
 - **Tamoxifen**
 - vs x 5 ans
 - **Tam + Anti-aromatase**

Tamoxifen vs Anti-aromatases (Ai)

- > 50 000 femmes incluses dans des études randomisées
- Un avantage en survie sans rechute pour les Ai
- Pas d'avantage clair pour la survie
- Les N+ semblent bénéficier d'un traitement par Ai instaurer avant le tamoxifen.
- Deux études (20 000 femmes) montrent qu'une prolongation de l'hormonothérapie (10 ans) améliore la survie des patientes.

Hormonothérapies:

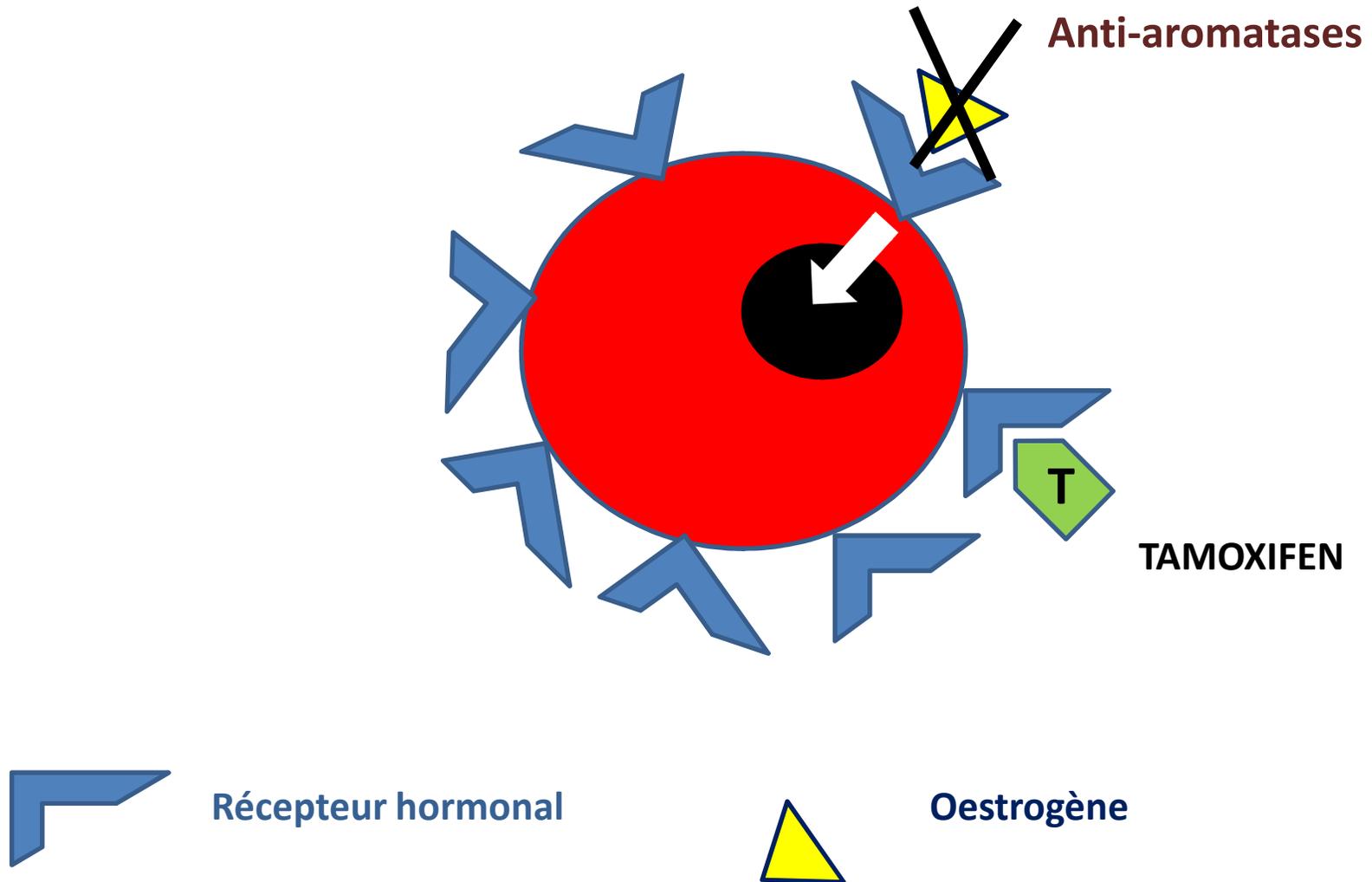


Récepteur hormonal



Oestrogène

Hormonothérapies:

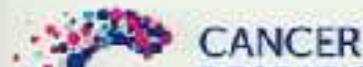




aTTom: Long-term effects
of continuing adjuvant
tamoxifen to 10 years
versus stopping at 5 years
in 6,953 women with early
breast cancer

Richard Gray, Daniel Rea, Kelly Handley
& 17 others
on behalf of the

aTTom Collaborators

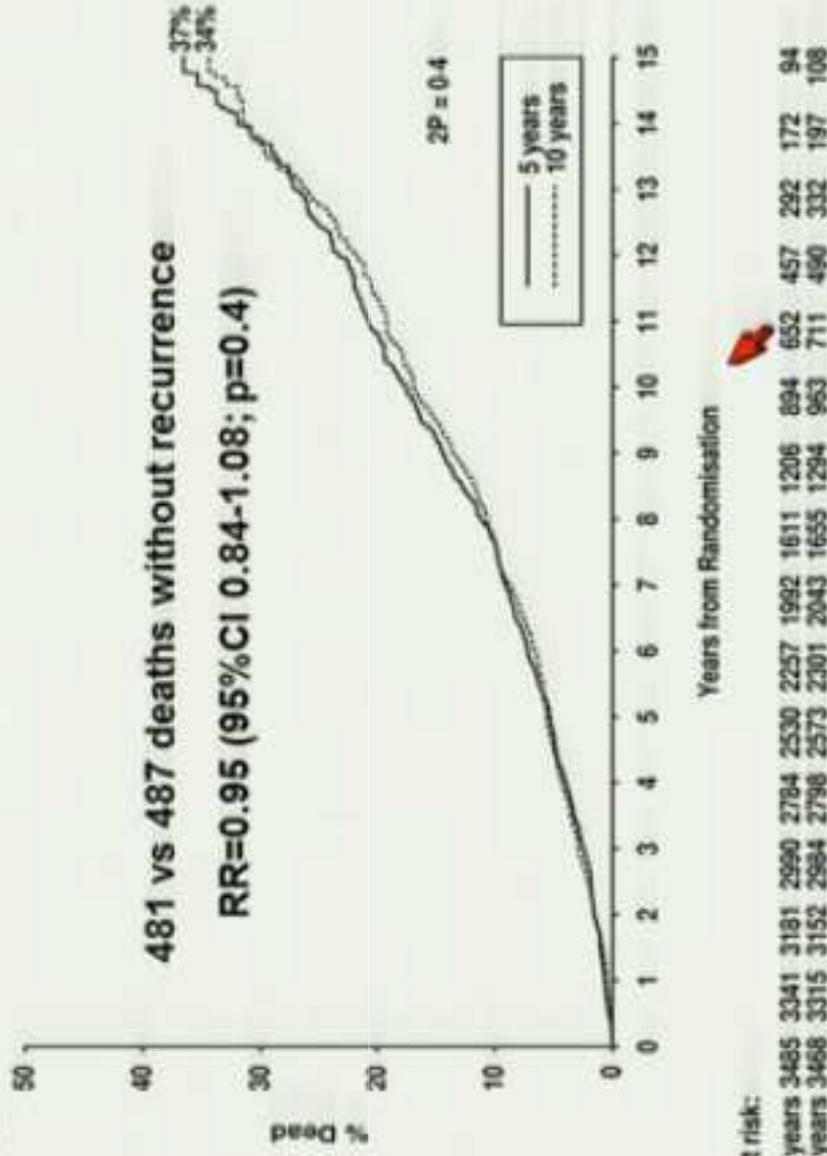


Medical

ASCO 2013: Plenary # 5



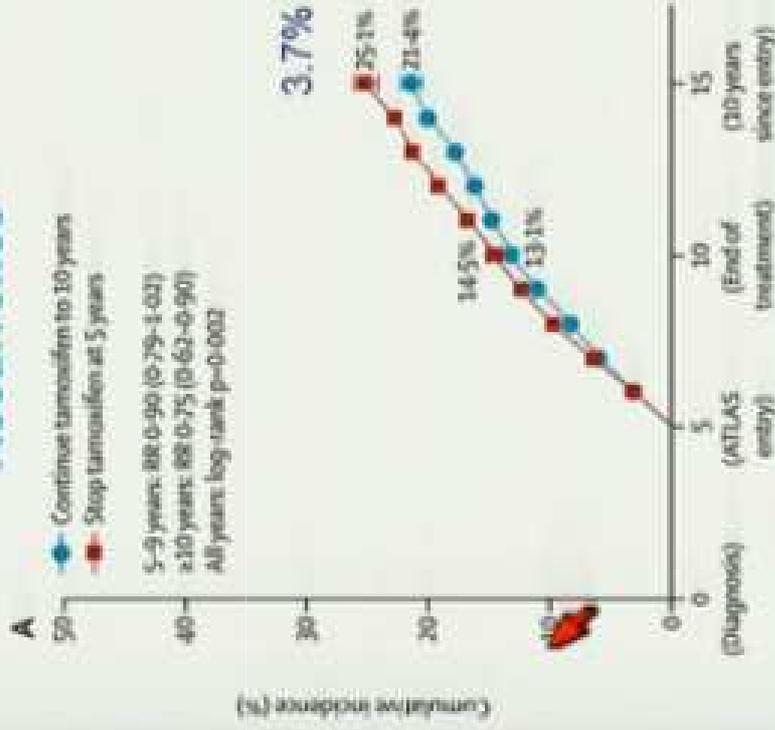
10 vs 5 yrs of Tamoxifen: Death Without Recurrence by Treatment



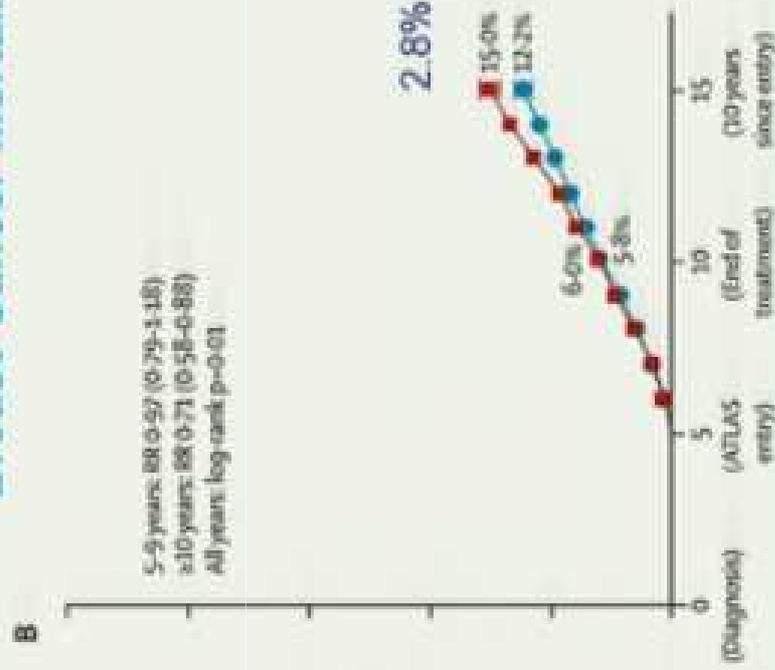
ATLAS: 10 vs. 5 Years of Tamoxifen

N=6,846

Recurrence



Breast Cancer Mortality



ER+ 10 yrs vs 5 yrs OVERALL SURVIVAL rate ratio* by period in aTTom and ATLAS

| | 10 yrs tam. vs 5: aTTom & ATLAS combined (n=17477 ER+/UK) |
|-----------|---|
| years 5-9 | 0.99 (0.89-1.10) |
| years 10+ | 0.84 [†] (0.77-0.93) |
| All years | 0.91 [‡] (0.84-0.97) |

[†]p=0.0007

[‡]p=0.008

*Inverse-variance-weighted estimate of the effect in ER+ (ATLAS, Lancet 2013)

Hormonothérapies: Prix à payer

- **Tamoxifen:**

RR à 10 ans

- Embolie pulmonaire: 1,87
41 vs 22
- Probl. cardiaque ischémique: 0,76
127 vs 163 (!)
- Cancer de l'endomètre: 1.74 (0,5 aTTom)
116 vs 63

Atlas, Lancet 2013

Anti-aromatases

- **Douleurs articulaires:** **28%**
Semblent un marqueur de la « déprivation »
oestrogénique et de l'efficacité thérapeutique

Cruzick Lancet Oncol 2008

- **Ostéoporose** **6%**

Ne survient pas si capital osseux normal au début du traitement

Peut-être contrôlée par les Biphosphonates et le Denosumab (Prolia^R)

Hormonothérapies:

- Femmes préménopausées:
 - Tamoxifen
 - Suppression de la fonction ovarienne
- Femmes ménopausées:
 - Tamoxifen
 - Anti-aromatases: Femara, Arimidex, Aromasin

Her2+

« Her2+ non luminal »

Mme Bianca:
pT1cN0 Oe-PgR-
MiB1: 35% Her2:+3

- Chimiothérapie
- Immunothérapie par anticorps anti-Her2 (Trastuzumab *Herceptin^R*)

Immunothérapie:

- Trastuzumab *Herceptin^R*
1 an de traitement
- En combinaison à une chimiothérapie
 - Anthracycline + Taxanes
 - Taxotere/Carboplatine

Etudes

HERA

NSABP 31/NCCTG

BCIRG 006

Immunothérapie:

- Trastuzumab *Herceptin*^R
1 an de traitement
- En combinaison à la chimiothérapie
- Sans chimiothérapie si celle-ci est contre-indiquée
- Pour toutes les tumeurs Her2 sauf les pT1a(< 5mm)

Consensus de St Gall 2011 *Annals of Oncology* 22: 1736-1747,2011

Her2

- Trastuzumab (**Herceptin^R**): Anticorps monoclonal humanisé
 - Réaction allergique
 - Cardio-toxicité réversible: Cave femmes plus de 60 ans et FE $\leq 50\%$
 - Formulation sous-cutanée en cours
- Cible thérapeutique pour plusieurs nouvelles molécules:
 - Perjeta^R
 - Lapatinib^R
 - **TDM-1 (Kadcyla^R)**

Basal-Like

Mme P. 35 ans
pT2(3cm)N1a3+/11)
Oe-PgR- Her2 nég
CISH : nég

« Triple négatif »

ER/PgR négatif

Her2 négatif

- Chimiothérapie

Groupe « Luminale B »

Pré et Postménopause:

- Hormonothérapie

+/-

- Chimiothérapie

selon

expression hormono-sensibilité

perception du risque

préférence de la patiente

Oncotype DX^R



- Patiente 58 ans pT2(2,5cm) N0, G2, ROe80%(7) RPg0%(0), MiB1: 25%, Her2-

- Anti-aromatase + Tamoxifen

vs

- Chimiothérapie + Hormonothérapie

Chimiothérapies:

- CMF
- FAC / FEC
- AC / EC
- FEC 100 / Taxotere
- AC / Taxol
- Taxotere/ Cyclophosphamide
- Carboplatine/ Taxotere

etc...

Quelle chimiothérapie?

- CMF_{x4} sans anthracycline
 - FAC_{x6}, FEC_{x6}, AC_{x4} avec anthracycline
 - TC_{x4} taxane sans anthracycline
 - 3FEC₁₀₀/3Tax, TAC_{x6} **taxane et anthracycline**
 - 4AC+4Taxol dose-dense
- etc.....

Chimiothérapies:

- **Anthracyclines:**

Doxorubicine
(**A**driamycine)
Epirubicine

Toxicités: hématologiques,
muqueuses, veines et
peau, ongles, nausées,
cardiaque, alopécie

- **Taxanes:**

Docetaxel (**T**axotere R)
Paclitaxel (**T**axol R)

Toxicités: hématologiques,
muscles, neurologiques,
alopécie, oedèmes

Quelle chimiothérapie?

- CMF_{x4} sans anthracycline
- FAC_{x6}, FEC_{x6}, AC_{x4} avec anthracycline
- TC_{x4} taxane sans anthracycline
- 3FEC₁₀₀/3Tax, TAC_{x6} taxane et anthracycline
- 4AC+4Taxol **dose-dense**
etc.....

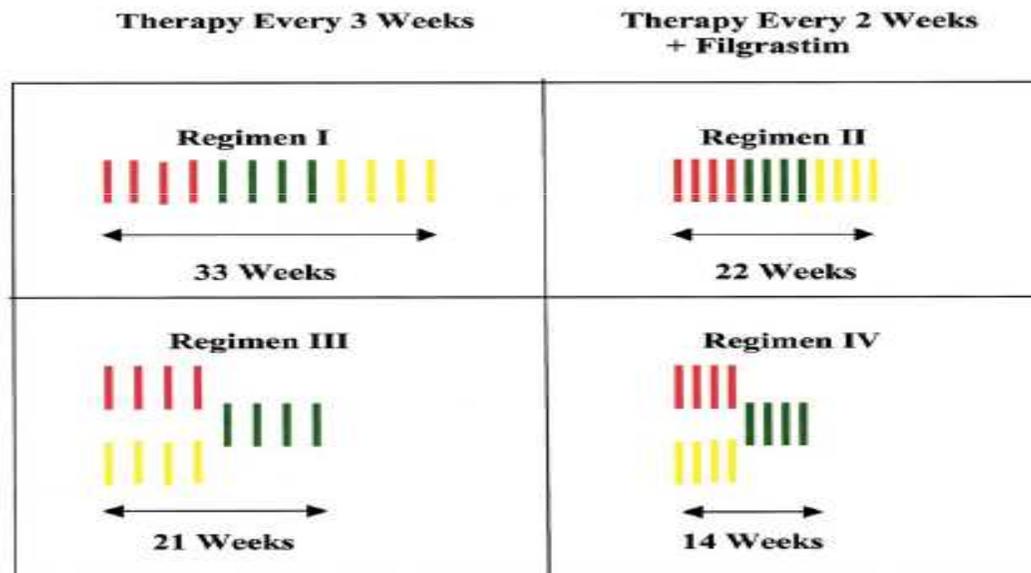
Dose-dense

- Citron: J.Clin.Oncol 2003
- GEICAM 9906
- Ma 27 (NCIC)

L. Gianni, J.Clin.Oncol 2009;27:4798-4808

Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741

By Marc L. Citron, Donald A. Berry, Constance Cirrincione, Clifford Hudis, Eric P. Winer, William J. Gradishar, Nancy E. Davidson, Silvana Martino, Robert Livingston, James N. Ingle, Edith A. Perez, John Carpenter, David Hurd, James F. Holland, Barbara L. Smith, Carolyn I. Sartor, Eleanor H. Leung, Jeffrey Abrams, Richard L. Schilsky, Hyman B. Muss, and Larry Norton



- Doxorubicin 60 mg/m² i.v.
- Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v.
- Paclitaxel 175 mg/m² i.v. over 3 hours

Fig 1. Treatment schema.

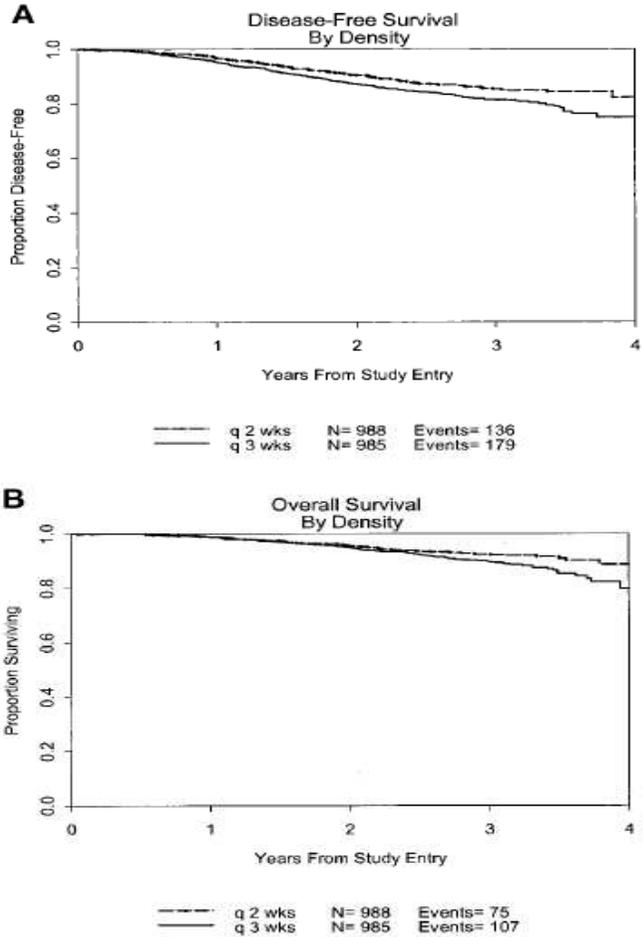


Fig 2. (A) Disease-free survival by dose density; (B) overall survival by dose density.

« Prix à payer » sur le long terme:

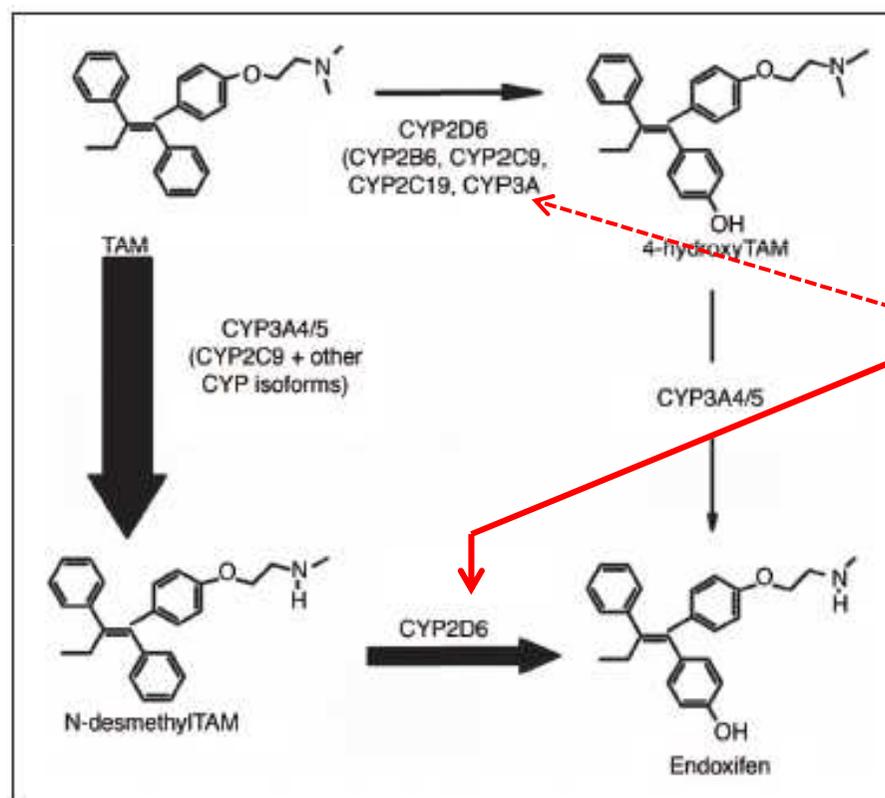
- **Cardiotoxicités:**
 - Chimiothérapie à base d'anthracyclines: 1-3%
 - Chimiothérapie avec d'anthracyclines+Trastuzumab: 4-5%
- **Leucémies et Synd. Myélodysplasiques secondaires:** 0,55% à 8 ans
- Atteintes cognitives ???
- Stérilité
- Modification de la sexualité

Là où le Spécialiste a besoin du médecin de premier recours !

- Interactions médicamenteuses
- Obésité
- Suivi
-

Tamoxifen et interactions médicamenteuses

- Pro-drogue transformé en plusieurs métabolites dont le plus actif est l'Endoxifène



La majorité des **antidépresseurs** sont des inhibiteurs du CYP2D6

Inhibiteurs puissants:
-Fluoxetine(Fluoxetine[®])
-Paroxetine(Deroxat[®])
Inhibiteur faible:
- Venlafaxine (Efexor[®])

Fig 1. Selected transformation pathways of tamoxifen and the main CYP enzymes involved. The relative contribution of each pathway to the overall oxidation of tamoxifen is shown by the thickness of the arrow, and the principal P450 isoforms responsible are highlighted in larger fonts.

Everolimus (Afinitor^R): Inhibiteur de mTor

Etude BOLERO 2

- Pour les patientes ménopausées ER+ résistantes à l'hormonothérapie l'Everolimus restaure une sensibilité aux anti-aromatases

| | | survie sans rechute |
|-----|-----------------------|---------------------|
| | | mois |
| 724 | Aromasin + Everolimus | 6,9 |
| | Aromasin | 2,8 |

Everolimus: effets secondaires

| | | Graves |
|-------|---------------|--------|
| • 56% | Stomatites | 8% |
| • 36% | Rash | 0% |
| • 30% | Diarrhées | 2% |
| • 27% | Nausées | 0% |
| • 16% | Anémie | 6% |
| • 12% | Pneumonie | 3% |
| • 13% | Hyperglycémie | 4% |

Anti-angiogénique: Avastin^R

- Inhibiteur du VEGF circulant: améliore les résultats de la chimiothérapie en situation métastatique (études contradictoires)
- Cave: Hypertension artérielle
- Cave: risque hémorragique et risque de perforation
- Interrompre traitement 6 semaines avant toute intervention élektive.

Obésité:

- L'obésité au diagnostic est-elle un facteur pronostique?
- Joue-t-elle un rôle dans l'efficacité de l'hormonothérapie?

Obésité et cancer

- 34% population américaine (BMI > 30kg/m²)
- + 27% en surpoids (BMI 25-30Kg/m²)

TABLE 1. Cancers Associated with Obesity According to Meta-analysis Studies

| |
|---------------------------|
| Breast |
| Colon |
| Endometrial |
| Esophageal adenocarcinoma |
| Gallbladder |
| Leukemia |
| Multiple myeloma |
| Non-Hodgkin lymphoma |
| Pancreas |
| Renal |
| Thyroid |

*Adapted from Renehan et al, 2008⁴

- L'obésité favorise la survenue de cancer du sein de type ER+/PR+ chez les femmes ménopausées : (HR: 1.15)
- L'obésité favorise la rechute et une diminution de la survie spécifique une fois le cancer diagnostiqué pour les femmes pré et post ménopausées ER+ ou ER- (HR: 2.4)

Mécanismes:

- Augmentation des taux d'oestrogènes circulants
- Augmentation des taux d'insuline et d'IGF-1
- Taux augmentés de cancer du sein chez patientes diabétiques post ménopausées
- Taux réduits de cancer du sein chez patientes diabétiques sous metformin (réduit les taux d'insuline sérique). Mortalité réduite chez patientes sous metformin

Plusieurs études en cours

- Metformin en adjuvant
- Etude d'intervention sur le poids , l'activité physique , le type d'alimentation

Suivi:

- Par qui?
- Comment?
- Quel impact?

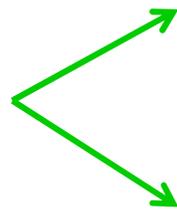
- 80% des patientes sont des longues survivantes

Etude Canadienne

J Clin Oncol 2006: vol 24 848-855

- 1997- 2001:
- patientes 9 à 15 mois après le diagnostic d'un cancer du sein localisé : homonothérapie en cours éventuellement

968



Suivi par le spécialiste/centre spécialisé

Suivi par le médecin de premier recours

Suivi

J Clin Oncol 2006: vol 24 848-855

- Critères de « réussite »:
 - Nombre d'évènements critiques liés à la rechute: compression médullaire, fracture pathologique, hypercalcémie, rechute locale non controlable, plexopathie brachiale, mauvais état général à la rechute (Karnovsky < 70)
 - Qualité de vie

Principal objectives of follow-up:

1. To provide support and counseling to the patient and her family
2. To detect local or regional recurrences and initiate treatment promptly
3. To detect metastatic disease and initiate appropriate treatment promptly
4. To detect new primaries in the contralateral breast

Recommended follow-up plan:

Physical examination and medical history

- Years 1, 2 and 3 - every 3-6 months
- Years 4 and 5 - every 6 months
- Years 6+ (indefinitely) - annually

- The physical examination and medical history should be targeted towards identification of signs or symptoms suggestive of recurrence or contralateral breast cancer.
 - locoregional recurrence - examination of ipsilateral breast, axilla and supraclavicular lymph nodes, and chest wall (for women with mastectomy)
 - systemic recurrence
 - pulmonary abnormalities (cough or shortness of breath)
 - hepatomegaly, nausea or vomiting, unexplained weight loss
 - bone pain or bone tenderness
 - neurological abnormalities
 - contralateral
 - examination of contralateral breast and regional lymph nodes
- All patients should be encouraged to make an earlier appointment if they develop any signs or symptoms suggestive of recurrence between routine follow-up visits.
- The frequency of visits can be tailored to the needs of individual patients. Some patients will require more frequent visits for reassurance and psychosocial support, or if they cannot be relied upon to return early if they develop signs or symptoms of recurrence.

Mammograms

- Annually (indefinitely)

- Annual mammography is complementary to physical examination. If a breast abnormality is detected on physical examination it should be investigated further, even in the context of a normal mammogram.

Routine laboratory and radiological tests

- As clinically indicated by signs or symptoms

- Routine diagnostic tests (such as LFTs, chest x-rays, liver ultrasound) are not recommended. However, these should be performed as indicated to fully investigate signs or symptoms suspicious of recurrent or new primary disease.

Pelvic examination

- Annually

- Women on adjuvant tamoxifen should have an annual pelvic examination and should be asked about vaginal discharge or bleeding because of increased risk of endometrial cancer.

Résultats:

J Clin Oncol 2006: vol 24 848-855

| | MPR | S |
|------------------------------|------|------|
| % rechute | 11.2 | 13.2 |
| % décès | 6.0 | 6.2 |
| %Évènements critiques: | 3.5 | 3,7 |
| Compression médullaire | 0 | 1 |
| Fracture pathologique | 3 | 8 |
| Rechute Locale incontrôlable | 2 | 0 |
| KPS >70 | 14 | 18 |
| Hypercalcémie | 2 | 2 |
| Plexopathie | 0 | 0 |
| Qualité de vie | | idem |

Suivi:

Accord des participants !

- Etude proposée à 1760 patientes: 55% Oui
- Etude proposée à 2130 médecins: 83% Oui

Conclusion:

- Le suivi des patientes traitées pour un cancer du sein peut être effectué aussi bien par un médecin de premier recours que par un spécialiste: le choix devrait être discuté avec les patientes.



songe

Réseau
de sénologie et
onco-gynécologie
genevois



- Réseau de médecins concernés par le cancer du sein
 - Radiologues, Nucléaristes
 - Gynécologues
 - Pathologues
 - Oncologues
 - Radiothérapeutes
 - Plasticiens



- But de notre association: améliorer les soins donnés à nos patientes
 - Consultation multidisciplinaire hebdomadaire CMD-SONGe
 - Conférences mensuelles
 - Symposium tous les deux ans



- Tous les médecins appartenant ou non au SONGe sont les bienvenus pour présenter les dossiers de leurs patientes
- A terme, dans un souci de qualité tous les dossiers devraient être revus dans une structure multidisciplinaire.

Pour terminer:

- Il faut parler **des** cancers du sein et non **du** cancer du sein: c'est une famille de maladie
- Chaque situation doit être considérée sous l'angle de la patiente et des caractéristiques de la tumeur.
- Les traitements sont multiples et s'adressent à différents aspects de la maladie d'où une impression de flou....

