

Une tendance vers le traitement néoadjuvant pour le traitement du cancer du sein

Dre Christine Desbiens, FRCSC
Chirurgienne oncologue
Professeure agrégée de clinique CHU de Québec





Divulgations de conflits d'intérêts

- Relations avec des commanditaires :
 - Participation à des comités consultatifs ou à des services de conférenciers :
Conférences médicales avec Novartis, Pfizer, Merck
 - Brevets pour des médicaments ou des appareils : Nil
 - Autres relations financières ou investissements : Nil



Plan selon les objectifs

- Définition du traitement néoadjuvant et importance en 2024
- Objectifs du traitement
- Définir la population cible
- Types de thérapies disponibles
 - Chimio
 - Immunothérapie
 - hormonothérapie
- Indications du traitement post néoadjuvant



Traitement néoadjuvant

Définition :

- Thérapie pré opératoire, thérapie d'induction
- Chimiothérapie souvent privilégiée avec ou sans thérapie ciblée
- Hormonothérapie





Cas clinique

- Patiente de 48 ans, pré ménopausée
- Cancer du sein cT 4 cm, N1, M0
- Carcinome canalaire infiltrant g3
- RH faiblement positif
- HER-2 : négatif
- Indication de thérapie néo adjuvante?
- Choix de thérapie?
- Examens nécessaires?
- Autre traitement après chirurgie?





Cas clinique 2

Patiente de 64 ans

- Biopsie au trocart : Carcinome lobulaire infiltrant T3N0M0, multicentrique
- Grade 2
- RO : 90 %
- RP : 90 %
- Her-2 négatif
- Indication de chimio?
- Hormonothérapie? Et thérapie ciblée
- Chirurgie d'emblée





Historique

- Débuté dans les années '80
- Utilisé d'abord pour réduire le traitement chirurgical et évaluer la réponse à la chimiothérapie
- Depuis les années 2000, des études plus spécifiques avec de nouvelles molécules et on observe une amélioration de survie
- Biomarqueurs plus spécifiques à venir





Objectifs du traitement

- Évolution au cours des années depuis le début des années 1990
- **Indications actuelles :**
 - Cancer inflammatoire, peu importe la biologie tumorale
 - Cancer localement avancé et inopérable
 - Réduction d'une mastectomie totale en partielle (mais pas n'importe quel type moléculaire)
 - Réduire les chances d'évidemment axillaires et offrir une biopsie de ganglion sentinelle moins invasive
 - Obtention d'une meilleure survie à long terme par une meilleure thérapie disponible surtout dans les cas de pCR
 - Meilleures options de SSR avec thérapie adjuvante ciblée
 - Nécessité de délai pour chirurgie (génétique, condition chirurgicale, chirurgie de reconstruction)





NSABP B-18 (1988)

1493 patientes avec cancers du sein opérables

Stratification

- Âge
- Taille de la tumeur
- Ganglions cliniques

Opération

AC x 4
.....
+ TAM if ≥ 50 ans

AC x 4
.....
+ TAM if ≥ 50 ans

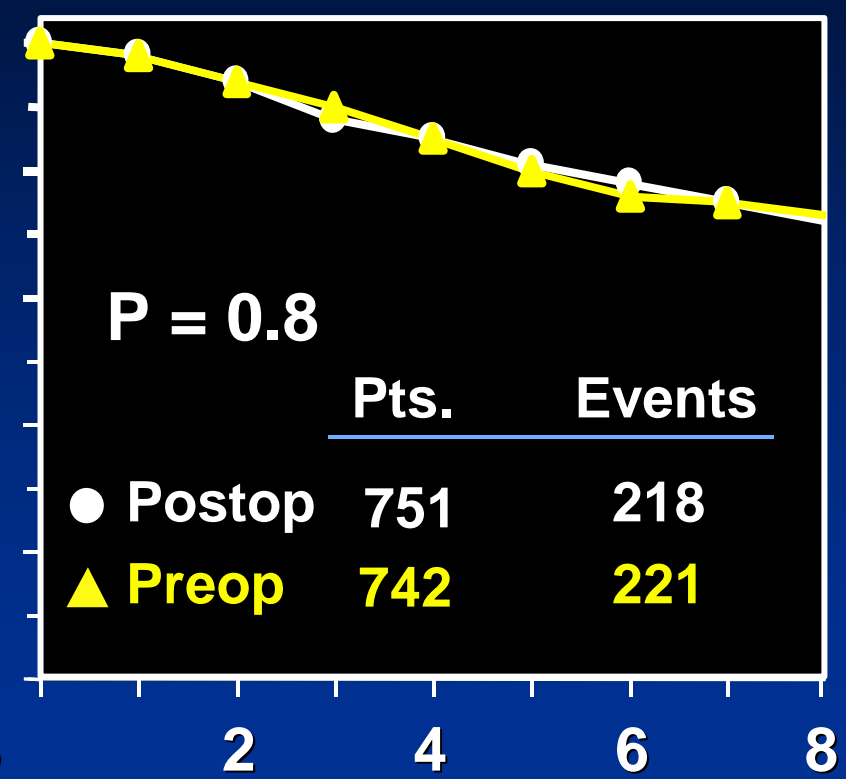
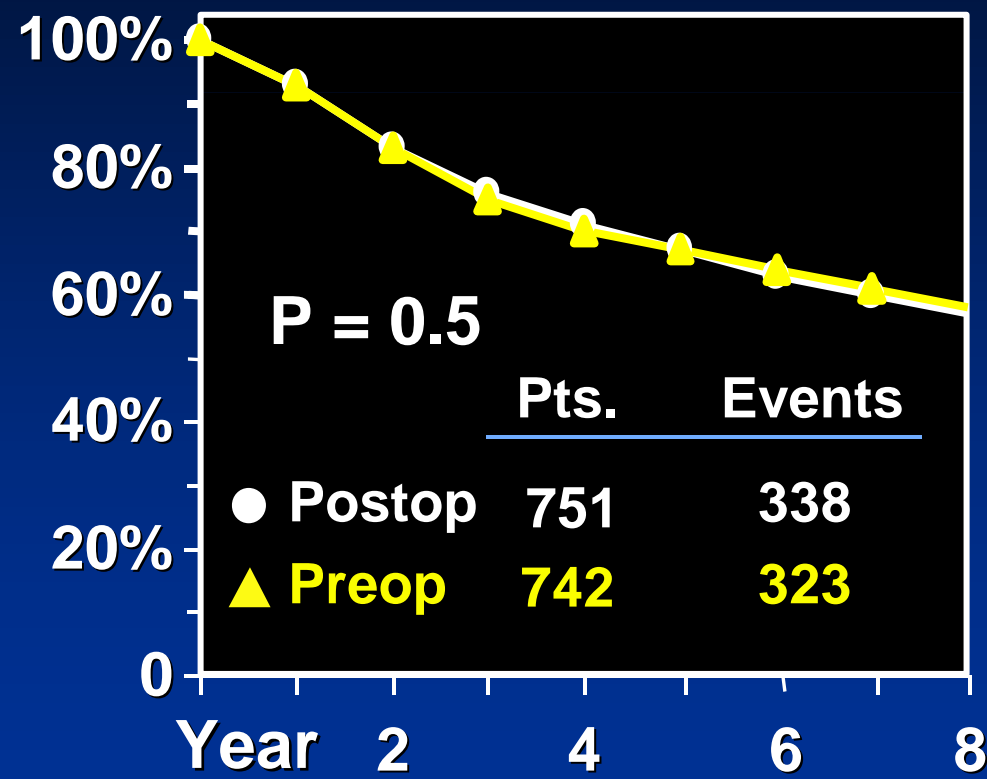
Opération





B-18

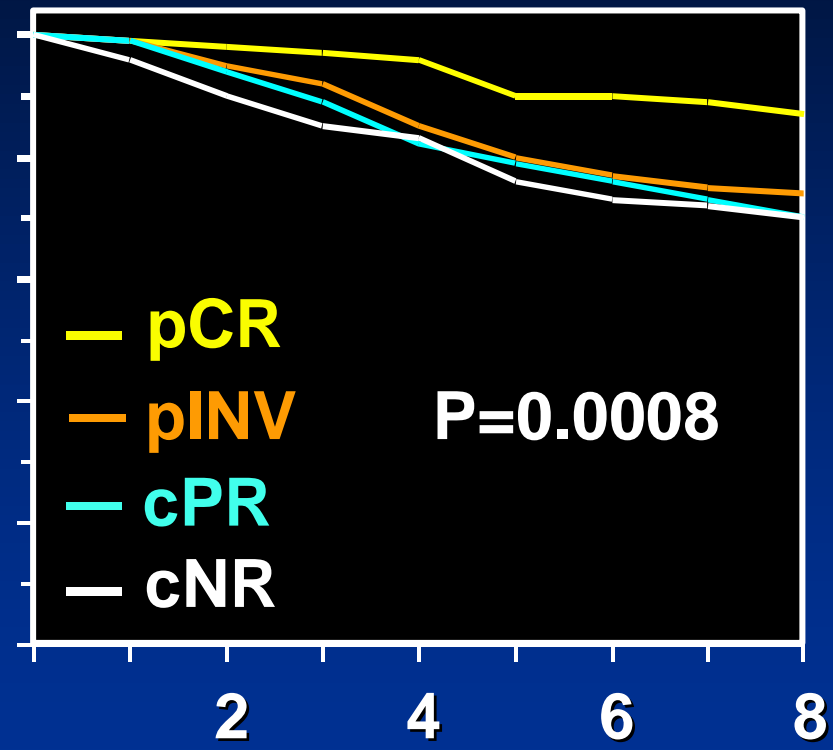
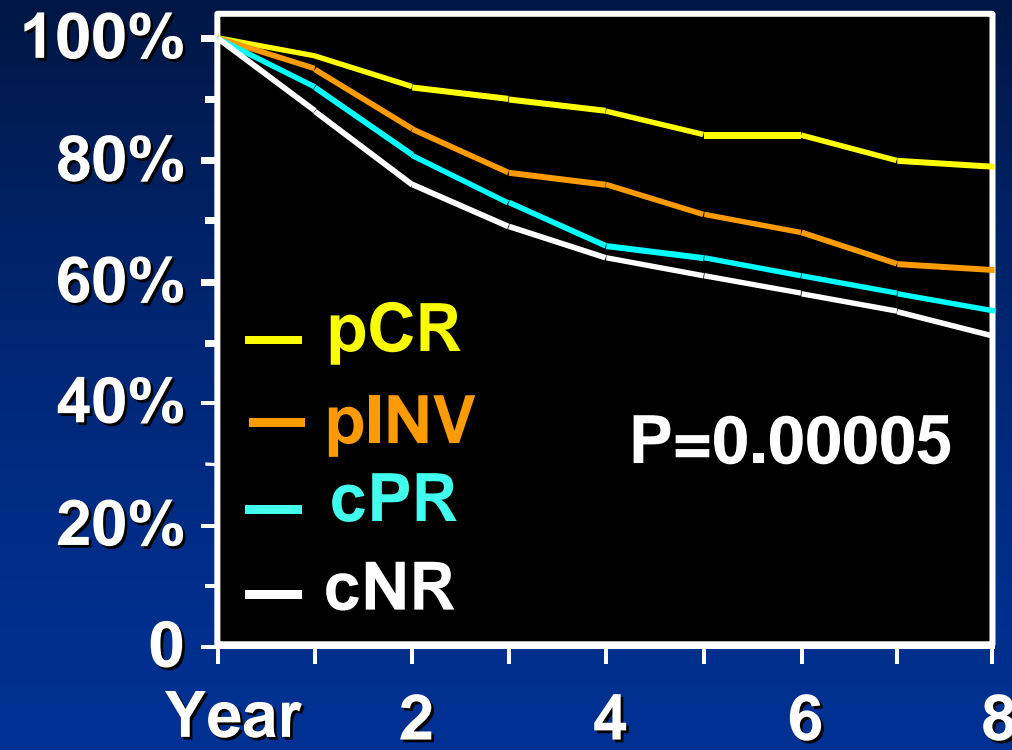
Disease-Free and Overall Survival





B-18

Disease-Free and Overall Survival According to Response





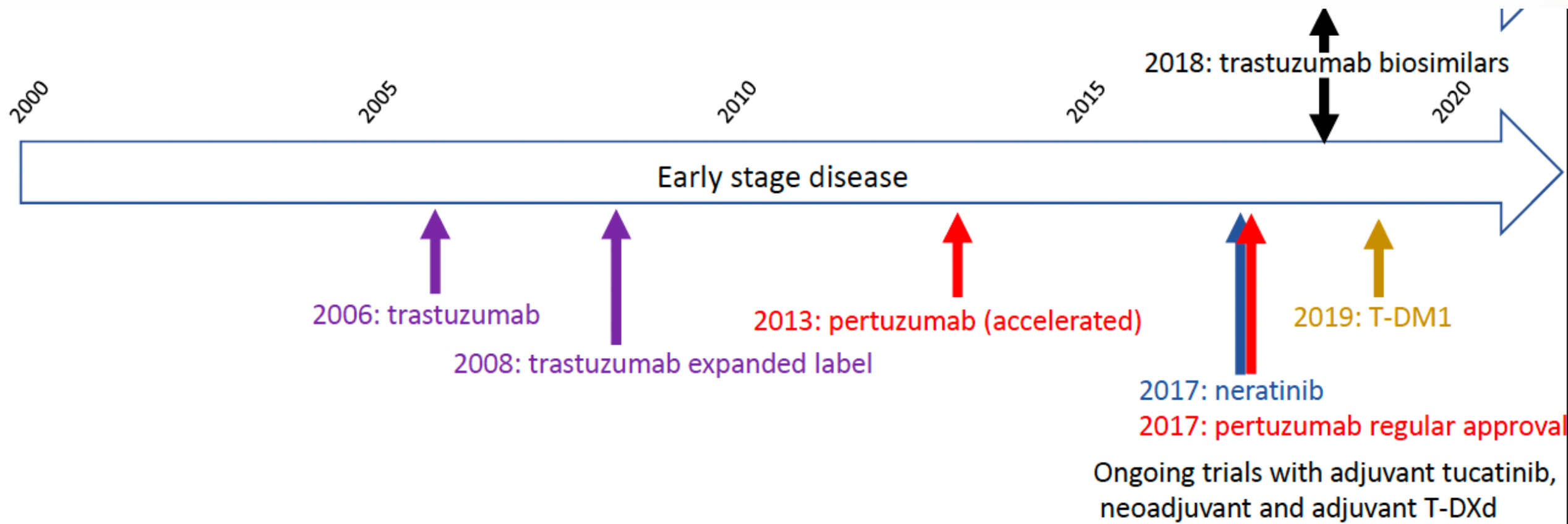
Progression des thérapies

- Années 2000 : Ajout des taxanes pré-op
- Années 2006 : Ajout des thérapies anti her -2
- Ajout des platins
- 2020 : Ajout de l'immunothérapie et thérapie biologiques





Thérapies anti her-2





Historique :

Amélioration des thérapies ciblées surtout pour 2 catégories de patients

- **Her-2 positif**
 - TDM-1 (emtazine associé au trastuzumab) Étude Katherine 2018
 - Pertuzumab associé au trastuzumab et chimio en néoadjuvant
 - Étude en 2022 (neoshere et peony qui augmentent la pCR)
- **Triple négatif (her-2 et RH négatifs)**
 - Immunothérapie associée : Pembrolizumab
 - Étude clé publiée en 2023 :
 - KEYNOTE 522





Évaluation prétraitement

Pathologie :

- Type de carcinome
- Grade
- Récepteurs hormonaux
- Her-2 (Immunohistochimie et FISH)
- (Ki-67) pas mandatoire





Évaluation prétraitement

- Radiologie :
 - Mammo et échographie pour évaluer l'extension sein/aisselle
 - Biopsie obligatoire pour la biologie tumorale
 - Mise en place de marqueurs métalliques dans les sites biopsiés y compris dans le(s) ganglion(s) positifs
 - IRM ou angiommammographie selon le cas (évaluer extension de la maladie au sein, paroi, carcinome lobulaire qui sont moins bien vus à la mammo et écho
 - Bilan d'extension souvent utile
 - CT SCAN TAP, scintigraphie osseuse, écho cardiaque si antracycline ou anti-her-2
- PET Scan pas de routine
- Mesures des tumeurs cliniques
- Photo médicale
- Référence en fertilité pour les jeunes patientes
- Référence en génétique pour planification de la chirurgie et traitement post néo adjuvant





Consensus de traitement pour le(s) patient(e)s HER-2 positive

- Canalaire ou lobulaire infiltrant
- **T > 2 cm ou TxN+ :**
 - N0 :**
 - chimiothérapie à base d'antracycline et taxane et anti-her 2
 - taxane /carboplatin et trastuzumab
 - Taxane seul et trastzumab
 - T > 1cm et N0 : certaine guideline offre néo adjuvant mais pas d'avantage de survie et si ganglion est positif post op, il nécessite un évidement axillaire. Conséquence : Traitement de chimio sous optimal ou évidement ganglionnaire d'emblée. Risque de surtraitement
- N1 :**
 - docetaxel/ carboplatin/trastuzumab/Pertuzumab (doublon de thérapie anti-her2)





Tendance des chimiothérapies

Utilisation de carboplatin :

- Éviter les antracyclines : meilleure réponse et moins de toxicité cardiaque et de leucémie
- Par contre plus de toxicités pendant les traitements et de neuropathies périphériques
- Souvent des modifications des doses durant chimiothérapie à surveiller

• **BCIRG 006** : >3000 pts w high-risk HER2+ BC, 10 years DFS 74.6 % (269 events) AC-TH vs. 73.0 % (279 events) TCH; G3/4 CHF 21 vs 4, treatment related leukemia 7 vs 0, sustained

LVEF loss >10 % 200 vs 97

• **TRAIN-2** - modern regimen, included pertuzumab, neoadjuvantly; similar findings, HR 0.9 (95 % CI 0.5-1.63) 3-year EFS 92.7 % vs. 93.6 %, favor non-anthracycline





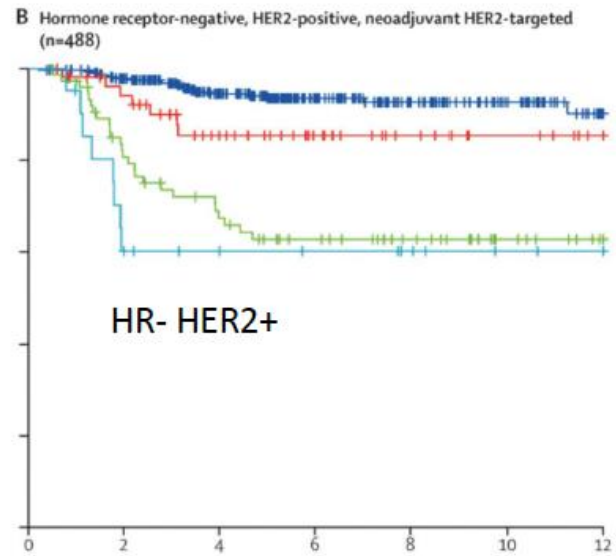
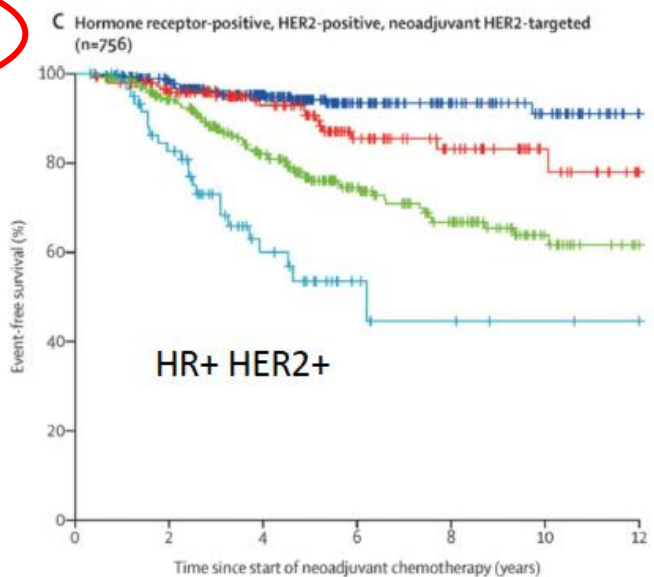
Traitement avec anti-her-2 en fonction des Récepteurs hormonaux

Response to neoadjuvant therapy

- Pooled analysis of 5 neoadjuvant RCTs (HannaH, NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, KRISTINE), >1000 patients

- HR+ 34.4% pCR
- HR- 55.4% pCR

Pooled analysis of RCB after neoadjuvant therapy and long term EFS



	0	2	4	6	8	10	12
HR+ HER2+	290 (0)	255 (30)	185 (93)	91 (184)	58 (217)	35 (239)	12 (262)
HR- HER2+	250 (0)	215 (21)	148 (63)	91 (108)	61 (130)	29 (160)	12 (176)

Number at risk (number censored)	0	2	4	6	8	10	12
RCB-0	290 (0)	255 (30)	185 (93)	91 (184)	58 (217)	35 (239)	12 (262)
RCB-1	153 (0)	129 (18)	91 (53)	53 (85)	33 (104)	16 (121)	4 (132)
RCB-2	250 (0)	215 (21)	148 (63)	91 (108)	61 (130)	29 (160)	12 (176)
RCB-3	63 (0)	46 (7)	20 (23)	7 (34)	4 (36)	2 (38)	1 (39)





Traitement post chirurgie:

pCR : Absence de maladie résiduelle infiltrante dans le sein ou les ganglions

Absence de maladie résiduelle (pCR)

Continuer trastuzumab 1 an au total (17 cycles)

Pertuzumab cessé si donné pré-op

Présence de maladie résiduelle infiltrante

Remplacer le trastuzumab par TDM-1 pour 14 cycles (Étude Katerine : augmentation de DFS de 11,3 %)

Neratinib (inhibiteur de la tyrosine kinase : (Étude EXTEnET) si haut risque, RH+: 5 % de DFS, mais ne tenait pas compte des nouvelles thérapies TDM-1 et pertu... p.o X1 an
Beaucoup de diarrhées .OS idem



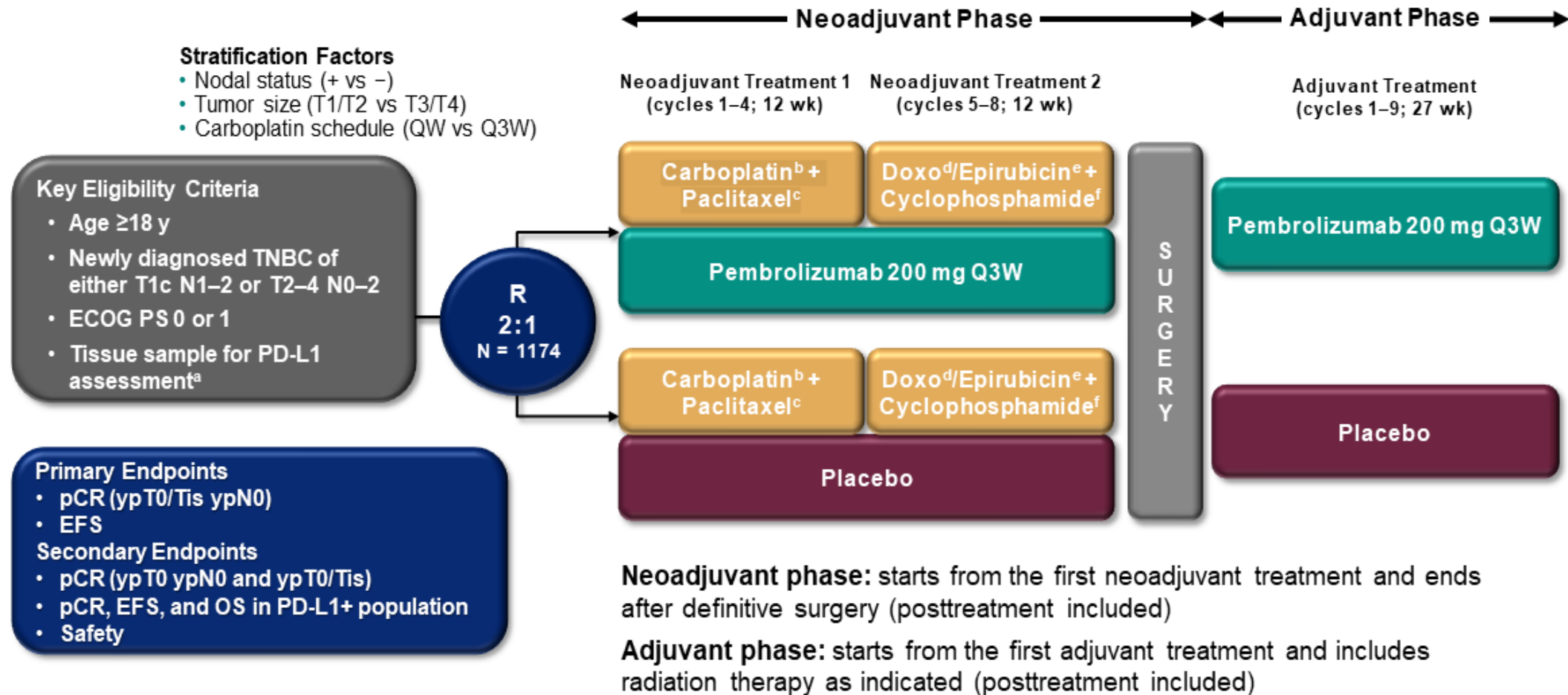


Cancer triple négatif (RH et her-2 négatif)

- Toute tumeur **T2 N0** ou **Tx N+** bénéficie d'un traitement néo adjuvant
- Les dernières années l'ajout de l'immunothérapie a changé la SSR et SG (2024)
- Étude KEYNOTE-522 (2022)
- Le pembrolizumab en association avec chimiothérapie pour 6 cycles pré op et 9 cycles post op est offert en combinaison avec chimiothérapie.
- Le taxanes en association avec les antracyclines souvent utilisées, mais le carboplatin peuvent être utilisées selon les effets secondaires et la patiente.
- Plus d'effets secondaires auto-immuns : Les « ites » et non les HITS!
- (pneumonite, entérite, colite, mucosite...)
- L'Étude KEYNOTE-522 est celle retenue, mais ne tient pas compte d'autres études publiées concomitamment : capecitabine et olaparib pour les BRCA mutés



KEYNOTE-522 Study Design (NCT03036488)



^aMust consist of at least 2 separate tumor cores from the primary tumor. ^bCarboplatin dose was AUC 5 Q3W or AUC 1.5 QW. ^cPaclitaxel dose was 80 mg/m² QW. ^dDoxorubicin dose was 60 mg/m² Q3W. ^eEpirubicin dose was 90 mg/m² Q3W.

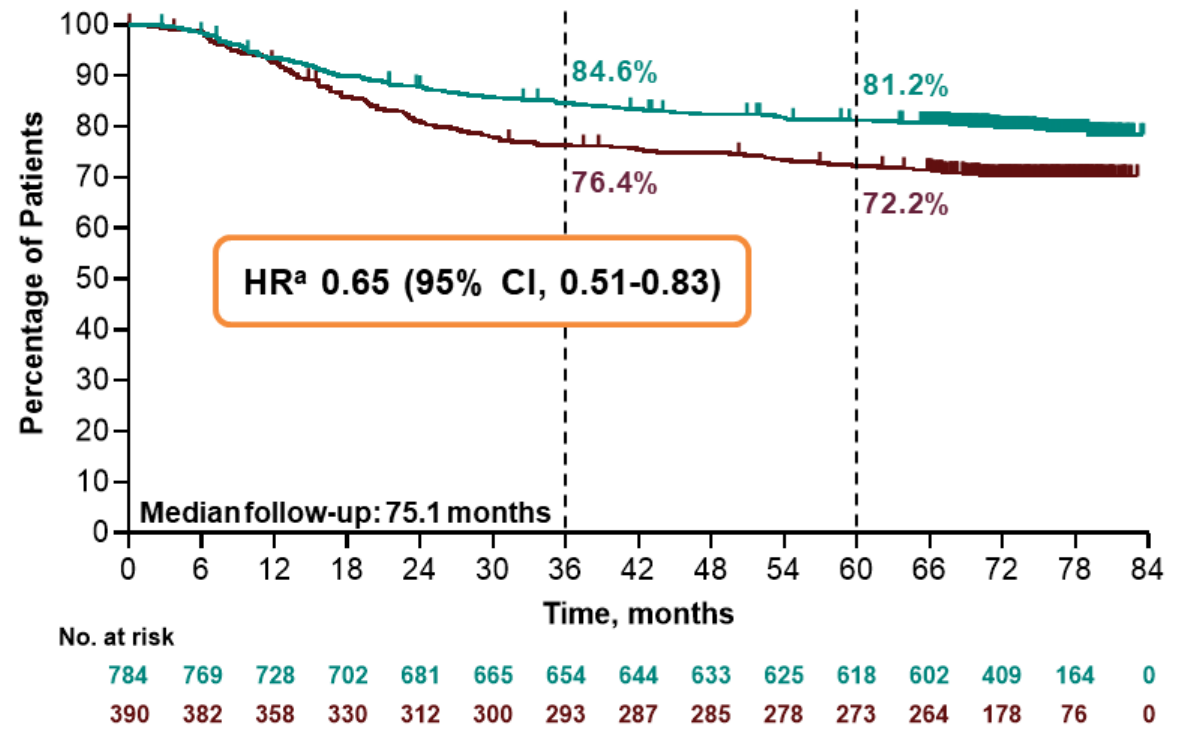
^fCyclophosphamide dose was 600 mg/m² Q3W.

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at p.schmid@qmul.ac.uk for permission to reprint and/or distribute.



KEYNOTE-522 : Survie sans récurrence

Updated Event-Free Survival



	Pts w/ Event
Pembro + Chemo/Pembro	20.3%
Placebo + Chemo/Placebo	29.2%

^aHazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. Data cutoff date: March 22, 2024.



Peter Schmid

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.



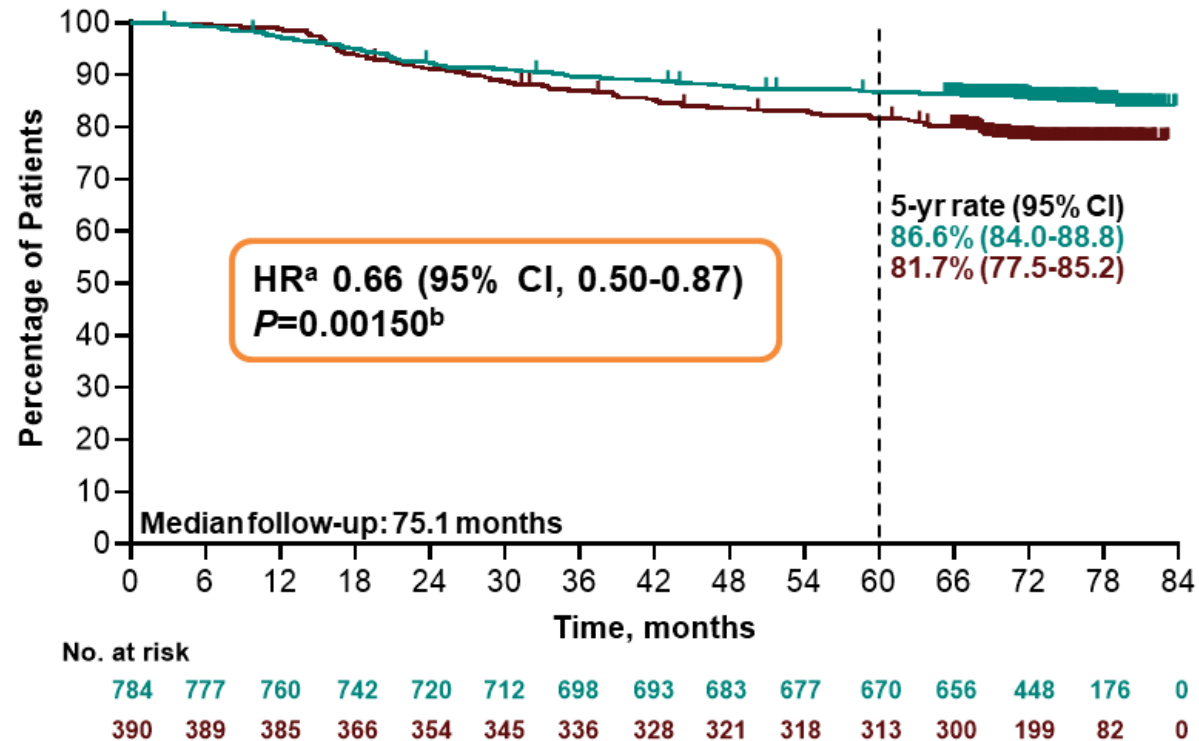
Gracieuseté de Merck





Survie globale

Key Secondary Endpoint: Overall Survival



	Pts w/ Event
Pembro + Chemo/Pembro	14.7%
Placebo + Chemo/Placebo	21.8%

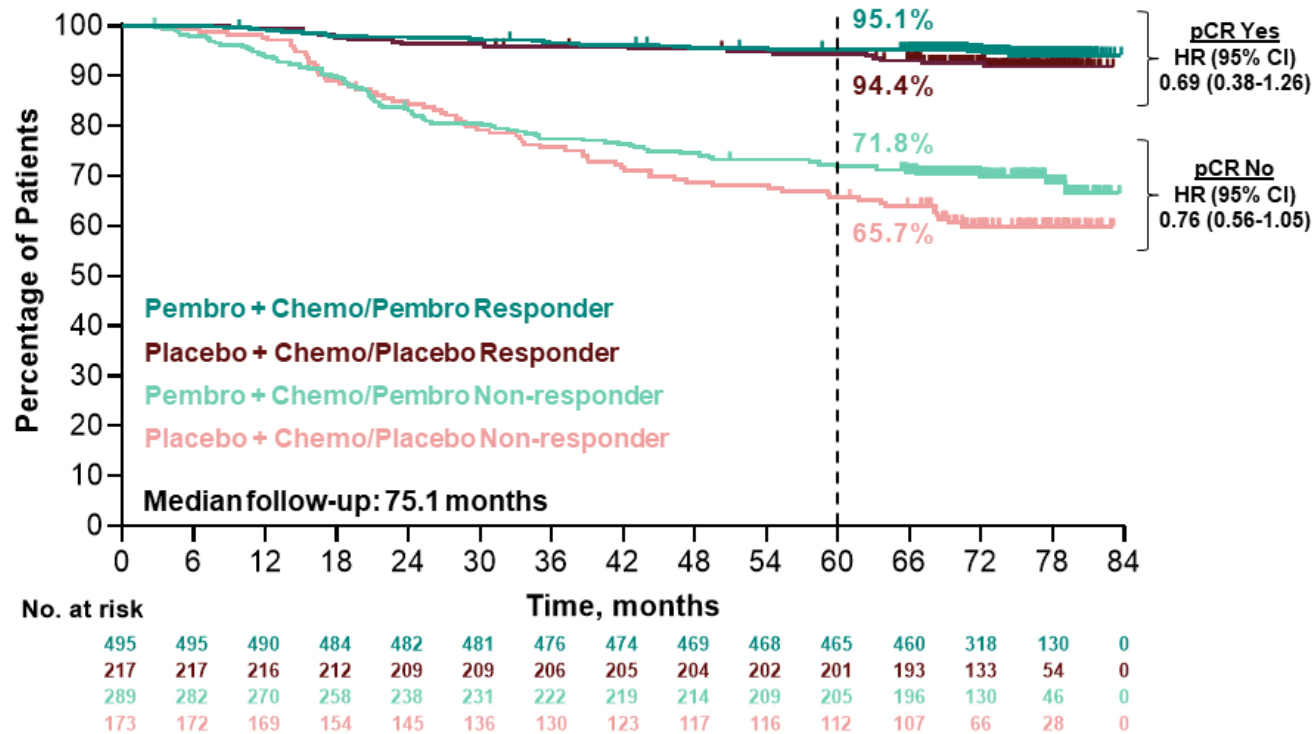
^aThe unstratified piecewise HR was 0.87 (95% CI, 0.57-1.32) before the 2-year follow-up and 0.51 (95% CI, 0.35-0.75) afterwards. The weighted average HR with weights of number of events before and after 2-year follow-up was 0.66. With 200 events (67.3% information fraction), the observed P-value crossed the prespecified nominal boundary of 0.00503 (1-sided) at this interim analysis. Data cutoff date: March 22, 2024.





Survie globale en fonction de la réponse pathologique complète

Overall Survival by Pathologic Complete Response (yp T0/Tis ypN0)



This is a non-randomized subgroup analysis based on the post-treatment outcome of pCR and HRs should therefore be interpreted with caution. Data cutoff date: March 22, 2024.



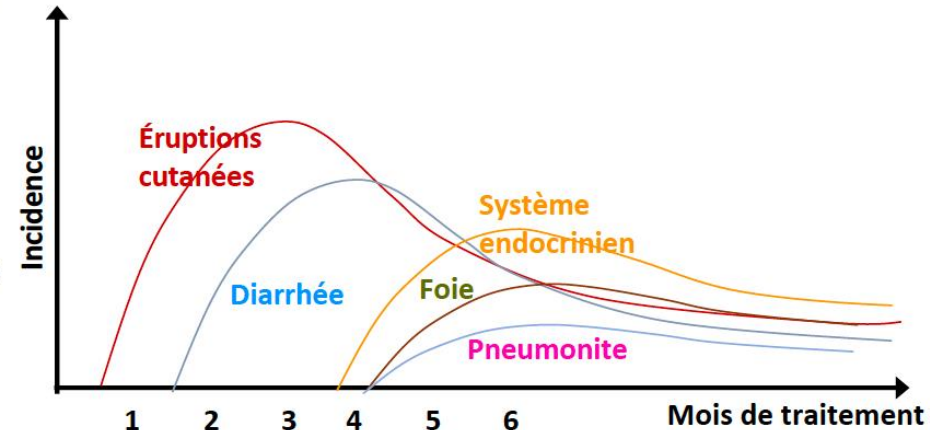


Effets secondaires du pembrolizumab

Public

Apparition et durée des EIMI

- Les EIMI peuvent survenir à tout moment pendant le traitement¹
 - Le délai d'apparition des EIMI peut aller des premières semaines et des premiers mois jusqu'à un an après le début du traitement^{2,3}
 - La plupart des EIMI se produiront après la prise des premières doses⁴
 - Le schéma d'apparition peut varier selon le système de l'organisme⁵
- Le risque d'EIMI ne semble pas dépendre de la dose dans le cas des agents anti-PD-1^{2,6}
- Dans le cas EIMI attribuables à l'immunothérapie, l'apparition peut être retardée et la durée prolongée, en partie en raison des différences sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique par rapport à la chimio^{7,8}
- De plus, la relation entre les EIMI et la dose/exposition n'a pas encore été pleinement établie⁸



Le NCCN n'offre aucune garantie de quelque nature que ce soit concernant leur contenu, leur utilisation ou leur application et décline toute responsabilité pour leur application ou leur utilisation de quelque manière que ce soit. Le NCCN pense que la meilleure prise en charge de tout patient cancéreux s'effectue dans un essai clinique. La participation à des essais cliniques est fortement encouragée

1. Champiat S et al. Ann Oncol. 2016;27(4):559-574. 2. Michot JM et al. Eur J Cancer. 2016;54:139-148. 3. Boutros C et al. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(8):473-486. 4. Villadolid J, Amin A. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(5):560-575. 5. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Management of Immunotherapy-related Toxicities V.1.2020. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. All rights reserved. Accessed December 16, 2019. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data become available. 6. Wu J et al. Sci Rep. 2017;7:44173. 7. Champiat S et al. Ann Oncol. 2016;27(4):559-574. 8. Puzanov I et al. J Immunother Cancer. 2017;5(1):95.

Public





Néo adjuvant Pembrolizumab et triple nég

- Effets secondaires g3 : 77 %
- Effets secondaires à surveiller ou se méfier : pneumonite, thyroïdite, myocardite, hypophysite G3 : 39 % vs 18 %
- Insuffisance surrénale per-op : **dosage de cortisol pré-op**
- Pembro et radio : augmentation de toxicité
- Pembro puis capecitabine si pas de pCR et/ou olaparib (PARPI) si BRCA...pas d'études des produits associés





Conclusion de KEYNOTE 522 (mise à jour ESMO 2024)

- L'ajout de pembro en néo adjuvant avec de la chimio en comparaison avec la chimio seule augmente la **survie globale et la survie sans récurrence** de façon statistiquement significative
- Les données de survie globale sont comparables dans tous les sous-groupes, peu importe la réponse pathologique complète
- Les résultats présentés à l'ESMO 2024 confirment l'utilisation de chimio à base de carbo-et pembro en néoadjuvant suivi de pembro post op comme un standard de traitement pour les tumeurs triples négatives à haut risque





Traitements possibles post opératoire

Réponse pathologique complète

Continuer 9 cycles de pembro si utilisé en néo adjuvant(standard...) étude à venir pour la pertinence de poursuivre (OPTIMICE)

Radiothérapie si justifiée

Pas d'autres traitements chimio

Maladie résiduelle

Continuer pembro si bien toléré

Radiothérapie si justifiée

Capecitabine PO pour 6-8 cycles

Étude CREAT X, meilleure DFS et survie

Olaparib (PARPinhibitor) X 1 an si **BRCA** muté (étude Olympia) et N1

Pas en même temps, mais suggéré de donner de façon séquentielle selon consensus d'experts





Considérations chirurgicales

- Planification de la chirurgie 3-6 semaines après le dernier traitement
- Répéter les examens radiologiques du sein si mastectomie partielle envisagée ou doute de la réponse clinique
- Réduire l'intensité de chirurgie au sein (partielle ou totale) ou la rendre possible avec ou sans reconstruction mammaire
- Si ganglion non palpable après traitement néo adjuvant, possible de faire une biopsie de ganglion sentinelle
- Biopsie du ganglion positif ciblé (TAD) si la biopsie était positive avant le traitement
- Radiographies du spécimen per op
- Si ganglion palpable : évidemment axillaire recommandé
- Chirurgie est un standard : offrir une chirurgie même si réponse radiologique et clinique semble complète





Rapport pathologique : Residual Cancer Burden (RCB score)

Basé sur 6 critères :

1)

- Surface du lit tumoral en mm sur 2 plans
- Pourcentage de cellularité tumoral
- Pourcentage de cancer in situ

2)

- Nombre de ganglions atteints
- Diamètre de l'atteinte ganglionnaire en mm

Index score

SSR à 8ans

- | | |
|-----------------------------|--------|
| • 0 : PCR | 89.9 % |
| • 1 : score entre 0 et 1,36 | 89 % |
| • 2 : 1,36-3,28 | 67 % |
| • 3 : 3,28 et plus | 52 % |
- Sert de valeur pronostic...





Traitement néoadjuvant pour les autres types de cancer

- Le taux de réponse partielle ou complète est plus faible chez les patientes de type luminal (RH positif et her-2 négatif)
- Par contre, si le cancer est localement avancé, inopérable ou inflammatoire ou N2-3 il peut être pertinent de l'offrir
- S'assurer d'un suivi clinique pour éviter une progression tumorale





Traitement Endocrinien





Traitement endocrinien néo adjuvant

- Bloquants des Récepteurs hormonaux (tamoxifene +/- gosereline)
- Inhibiteurs de l'aromatase
- (SERD) inhibiteur des récepteurs hormonaux (faslodex, elacestrant, giredestran...)
- Agents biologiques : CDK 4-6 ajouté



Inhibiteurs de l'aromatase vs tamoxifène en néoadjuvant en postménopause

Études	P024 <i>Eiermann,2001</i>	IMPACT <i>Smith,2005</i>	PROACT <i>Cataliotti,2006</i>
n. de ptes	337	330	451
Caractéristiques	Aucune candidate à chx conservatrice	124 non éligibles à chx conservatrice	386 non éligible à chx conservatrice
Tx pré-op	L 4 mo T 4 mo	A 3 mo A+T 3 mo A 3 mo	A 3 mo T 3 mo
Réponse (%)	L : 55% T : 36 % p 0.001	A : 37 % AT : 39 % A: 36 %	A : 39.5 % T: 35.4 %
Conversion en chx conservatrice	L : 45 % T : 35 % p=0.002	A : 46 % AT : 22 % A : 26 %	A : 43 % T : 30.8 %

T= tamoxifen; L= letrozole; A= anastrozole





Leçons apprises de l'hormonothérapie néoadjuvante

- Produit des hauts taux de réponse, mais seulement 10-20 % de pCR
- Le taux de pCR est bas (0 à 6 %) probablement à cause de la courte durée de traitement (3-4 mois) dans les études. Idéalement 6 mois de thérapie actuellement recommandés
- L'obtention de la pCR n'a pas la même valeur pronostique que dans les études de chimiothérapie néoadjuvantes
- Améliore le taux de chirurgies de préservation du sein ou augmente les chances de réduire un évidement axillaire pour un ganglion sentinelle. (inhibiteurs aromatase supérieurs au tam)
- **Option possible pour patientes ménopausées avec tumeur RH+/HER2-, surtout si Ki-67 bas**
- **Option pour les patientes ne pouvant recevoir de chimiothérapie et non opérable**





Inhibiteurs des CDK-4-6

- 3 molécules connues: palbociclib, ribociclib, abemaciclib
- Avantage de survie reconnu pour les patientes avec atteinte **métastatique**
- Avantage de l'abemaciclib pour le traitement **adjuvant** RH+, HER2nég et ganglions positifs (haut risque de récurrence) en adjuvant
 - Étude monarchE (JCO 2020)
 - Post op : 4 ganglions et plus atteints ou 1-3 ganglions si tumeur de 5cm et plus, grade 3 et Ki67 > 20
 - 150 mg po BID X 2ans
 - Augmentation de IDFS 92 % vs 87 %
- Étude Néo monarch phase 2 avec abemaciclib, étude Ribolaris/solti 1911 avec ribociclib
 - Résultat en attente...





CDK4/6 en néo adjuvant

- Utilisation de signatures géniques: Non standard en dehors d'études
- Mammaprint/Blueprint, oncotype dx: utilisé pour les ptes HER2 nég. et RH+, luminal A et ménopausée
- Pour définir d'un bénéfice à offrir une chimio néo adjuvante vs chirurgie d'emblée chez ces patientes...
- Avantages possibles pour les carcinomes lobulaires habituellement résistants à la chimio
- Mesure du Ki-67 pour mieux cibler les patientes en cours de traitement (étude « poético »)
- Étude NeoPAL letrozole et palbo, coraleen...
- **Aucune étude n'a démontré davantage de survie.** La recherche tente de trouver le meilleur biomarqueur pour évaluer implantation de la thérapie
- Traitement à discuter en CDTC si utilisation





En conclusion:

- Le traitement néo adjuvant est un standard de traitement pour les cancers localement avancés, inflammatoires, T4 ou N2-3 peu importe la biologie tumorale
- Cancer lobulaire infiltrant classique répondent moins bien au traitement de chimio néo adjuvant, mais n'est peut-être offert dans des cas avancés ou si her-2 positif ou triple nég
- Les tumeurs RH+ et her2 nég. peuvent aussi en bénéficier pour diminuer la tumeur tenter d'obtenir une chirurgie conservatrice ou éviter un évidement axillaire, mais demeure avec des réponses moindres voire progression
- **Thérapie néo adjuvante est un Standard pour les cancers triples négatifs et HER 2 +, T2N0 ou TxN1 candidat pour une chimiothérapie**
- Possibilité de thérapies additionnelles en cas de non-réponse pathologique
- Importance de suivi multi disciplinaire (chirurgien, oncologues médicaux et radio-oncologues)
- Évolution rapide des connaissances, des thérapies et nouveaux biomarqueurs de référence en cours





MERCI!

Commentaires, questions?

