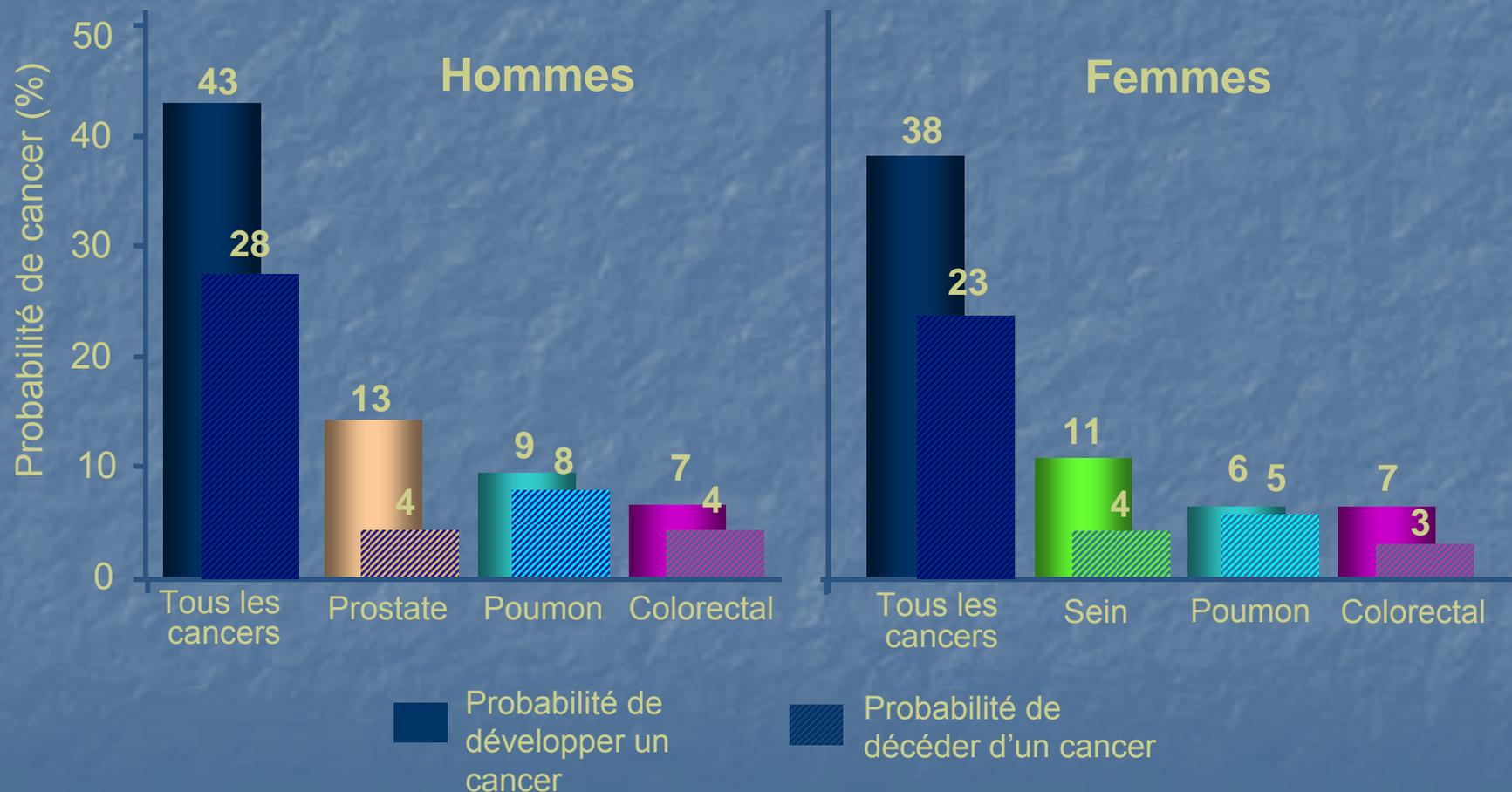


# Cancer du sein métastatique en 2008

Docteur André Blais, hémato-oncologue  
CSSS de Rimouski-Neigette

Journée scientifique en oncologie - Édition 2008

# Probabilité pendant la vie que les Canadiens développent un cancer et décèdent de cette maladie



# Cancer du sein - Généralités

- Maladie fréquente avec impact sérieux pour le patient, entourage et la société
- L'incidence qui était à la hausse dans les dernières décennies (↑ dépistage) est à la baisse depuis quelques années (diminution de prescriptions hormonothérapie substitutive en ménopause...)

# Cancer du sein - Généralités

- La mortalité générale par cancer du sein qui a longtemps été stable est légèrement à la baisse (détection + précoce , traitement + efficace ...)
- La survie des patients avec maladie métastatique est en amélioration
  - « stage migration »
  - Traitement + efficace de la maladie métastatique

# Cancer du sein métastatique - Généralités

- 30–40 % des patientes avec diagnostic de cancer du sein invasif localisé vont ultérieurement rechuter avec maladie métastatique
- 60–70 % des rechutes métastatiques < 5 ans après diagnostic initial mais possible après 20-30 ans ...
- 5-10 % métastatiques à la présentation initiale

# Cancer du sein métastatique - Généralités

- Maladie traitable mais malheureusement incurable
- Survie médiane de 24-36 mois mais très variable
- $\approx 20\%$  survivantes à 5 ans

# Buts du traitement

- Pallier les symptômes
- « Stabiliser » la maladie
- Optimiser/maintenir la qualité de vie  
(↓ les symptômes de la maladie sans toxicité excessive du traitement)
- ↑ la survie

# Modalités thérapeutiques

- Traitement de support : analgésie, radiothérapie palliative antalgique, conseils nutrition, support psychologique
- Traitement systémique : hormonothérapie, chimiothérapie, trastuzumab (Herceptin®)
- Prévention des complications osseuses sur métastases : diphosphonates IV

## Cas de madame E.R.

- Femme de 55 ans diagnostic de néo sein droit en 2000 : pT<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub> ER +
- Traitée par
  - Chirurgie mammaire conservatrice
  - RT locale
  - Chimiothérapie adjuvante CMF suivie de Tamoxifène pour 5 ans

## Cas de madame E.R. (suite)

- Consulte son médecin de famille pour dorsolombalgie progressive, douleur à l'aîne droite et légère dyspnée
- Examen physique
  - ↓ mv base pulmonaire droite
  - Douleur mobilisation hanche droite
  - Pas de déficit neuro aux membres inférieurs

# Cas de madame E.R. (suite)

## ■ Investigation

- Scinti osseuse : mét. os extensive dorsolombaire, costales et fémur droit
- Série osseuse : entre autre lésion lytique fémur droit mais pas à risque imminent de fracture
- CT scan TAP : petit épanchement pleural droit, foie libre
- Ponction pleurale : cyto (+) pour adénoca ER +, HER –
- Dosage marqueurs : CA 15-3 (↑) et CEA (normal)

# Cas de madame E.R. (suite)

## ■ Traitement initial

- RT palliative hanche D / douleur difficile à contrôler
- Traitement systémique initial
  - Hormonothérapie/inhibiteur aromatase (IA)
- Diphosphonate IV mensuel, pour ↓ risque de complications osseuses sur métastases

## ■ Suivi

- Après 3 mois
  - Nette amélioration clinique
  - Scinti os mieux ++
  - ↓ CA15-3

# Démarche thérapeutique

- Question # 1 : problème local « critique » et/ou dominant ? : si oui, d'abord traitement local
  - Ex. : métastase(s) cérébrale(s) : RT snc / RFA..
  - Métastase os limitée/symptomatique ++ ; RT locale + / - enclouage prophylactique si risque de fracture
- Question # 2 : traitement systémique initial par hormonothérapie ou chimiothérapie?

## Démarche thérapeutique (suite)

- Question # 3 : quel agent d'hormonothérapie ou de chimiothérapie ? et séquence (dépend du traitement reçu en adjuvant ...)
- Question # 4 : et le HER 2 neu ?, si surexprimé : Herceptin généralement donné (+ chimio ou en monothérapie)
- Question # 5 : métastases osseuses ? donner diphosphonates IV pour prévenir « complications osseuses » sur métastases?
- Question # 6 : temps venu pour traitement de support conservateur/soins de bon confort?

# Hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique - Généralités

- Généralement, monothérapie sauf parfois chez pré-mén. (LHRH agoniste + Tamoxifène ...)
- Status ménopausique important dans le choix de l'agent
- Quand profil du patient approprié : traitement initial par hormonothérapie à favoriser vs chimiothérapie
- Délai d'action = 2-3 mois

N. B. ~ 75 % des cancers du sein sont ER et/ou PR positif

# Traitement systémique : hormonothérapie ou chimiothérapie ??

En faveur de hormono	En faveur de chimio
Récepteurs hormonaux ( + ) (nécessaire)	Récepteurs hormonaux ( - )
D'abord si approprié (↓ tox.)	
Long intervalle avant rechute	Rechute rapide
Maladie non « life threatening »	Maladie « life threatening »
Site(s) métastatiques : os , ganglions, poumon non extensif, +/- foie non extensif	Métastases viscérales importantes
Ménopausée	Pré- ménopausée
+ âgées, comorbidités	
Refus de recevoir chimio	
Poursuivre/séquentiellement quand encore hormonosensible	Quand hormonothérapie épuisée

# Traitement systémique : choix de hormonothérapie +/- séquentielle patientes ménopausées

Ligne # 1	Pas reçu Inhibiteur de Aromatase ( IA ) adjuvant ou rechute > 12 mois après arrêt hormono adjuvante	IA non stéroïdien (létrozole/Femara <sup>®</sup> , anastrozole /Arimidex <sup>®</sup> ) ou stéroïdien (examestane/Aromasin <sup>®</sup> )
	Rechute sous ou < 12 mois après arrêt de IA	Tamoxifène (Nolvadex <sup>®</sup> )

## Lignes subséquentes :

- Tamoxifène ou IA de classe différente
- Mégestrol acetate/Megace<sup>®</sup>
- Fulvestrant/Faslodex<sup>®</sup>
- Androgènes ? Fluoxymesterone/Halotestin<sup>®</sup>

# Traitement systémique : choix de hormonothérapie +/- séquentielle patientes pré-ménopausées

Ligne # 1	Pas reçu de Tamoxifène ou rechute > 12 mois après arrêt	Tamoxifène + LHRH agoniste goséréline (Zoladex®)
	Rechute sous Tamoxifène ou < 12 mois après arrêt	Zoladex +/- IA

Lignes subséquentes :

- Zoladex + IA
- Megace
- Halotestin ?

## Hormonothérapie, efficacité ...

- # 1 ligne : 50-60 % de bénéfices cliniques
- # 2 ligne (réponse + # 1 ligne) : ~ 30 %
- # 2 ligne ( $\Phi$  réponse en # 1 ligne ) : 15 %

## Cas de madame HE.R.

- Patiente de 60 ans, diagnostic de néo sein gauche en 2004, pT<sub>1</sub> N<sub>1</sub> (2/12) M<sub>0</sub> ER -
- Traitée par
  - Chirurgie mammaire conservatrice
  - RT local
  - Chimiothérapie adjuvante FEC-100 x 6

## Cas de madame HE.R. ( suite )

- Consulte son médecin de famille pour ↓ poids, douleur sous-costale droite et légère toux
- Investigation
  - Légère perturbation bilan hépatique
  - CT scan TAP : images très suspectes de métastases hépatiques multiples et présence de quelques nodules pulmonaires centimétriques
  - Scinti osseuse : négative
  - CA 15-3 et CEA normaux

# Cas de madame HE.R. ( suite )

## ■ Investigation (suite)

- Biopsie hépatique : adénoca mét. ER -, HER surexprimé compatible avec origine mammaire et comparable à pathologie initiale du sein
- Ventriculographie isotopique : FE 60 %

## ■ Traitement initial

- Chimiothérapie Docetaxel (Taxotère®) + trastuzumab (Herceptin®)

# Cas de madame HE.R. ( suite )

## ■ Suivi

### ■ Après 3 cycles

- Amélioration clinique : ↓ douleur hépatique, ↑ poids, bonne tolérance à la chimio
- CT SCAN : ↓ 50 % des mét. hépatiques et nodules pulm. stables

### ■ Après 6 cycles

- Stabilité clinique et radiologique

### ■ Après 8 cycles

- On constate ↓ état général de la patiente
- CT SCAN : nette progression mét. hépatiques

# Cas de madame H.E.R. (suite)

## ■ Suivi (suite)

- Après discussion : on opte pour tenter chimio de deuxième ligne avec Navelbine et en poursuivant Herceptin\*. La patiente conserve un assez bon état général dans les circonstances
- Bonne réponse partielle pour 6 mois, puis progression
- Discussion à nouveau : autre ligne de traitement avec anthracyclines ? La patiente a un moins bon état général et indice fonctionnel (PS  $\frac{3}{4}$ ) : on décide d'être conservateur et de favoriser les bons soins de confort.

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Généralités

- Pas davantage pour chimiothérapie et hormonothérapie combinée
- Pas de « gold Standard », traitement individualisé (dépend de la patiente, de la maladie et de chimio reçue en adjuvant et quand ...)
- Anthracyclines (Épirubicine ..) et taxanes (Taxotère ..) sont les agents les + efficaces mais souvent les patientes ont été exposées en adjuvant

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Généralités (suite)

- Capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>) et Vinorelbine (Navelbine<sup>®</sup>) sont les agents les plus souvent employés chez patientes anthracyclines et taxanes réfractaires
- Monothérapie souvent appropriée et souhaitable sauf exception si « crise viscérale »

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Généralités (suite)

- Traitement intermittent avec par ex. 6-9 cycles (si réponse +) puis pause souvent adéquate d'autant plus que agent utilisé avec potentiel de toxicité cumulative
  - Taxotère : polyneuropathie, œdème
  - Épirubicine : cardiotoxicité
- Si HER +++ : ajouter Herceptin à la chimio, sauf si anthracyclines (cardiotoxicité), Herceptin seul aussi une option pour certaines patientes

N. B. ~ 20 % des cancers du sein surexprime HER 2 Neu

↳ 90 % de concordance entre primaire et sites métastatiques

# Traitement systémique : choix de chimiothérapie +/- séquentielle

Ligne # 1	Pas reçu de chimio adjuvante ou rechute > 12 mois après arrêt	Docetaxel (Taxotere®) + Herceptin ▲ si HER +++  FEC (5FU/Épirubicine /cyclophosphamide) ou Taxotere) ▲ si HER -
	Rechute < 12 mois après arrêt de chimio adjuvante	Chimio ≠ que chimio reçue en adjuvant +/- Herceptin selon HER Ex. : - Taxotere si FEC reçu en adjuvant - capécitabine (Xeloda®) si FEC/ Taxotere reçu en adjuvant

# Traitement systémique : choix de chimiothérapie +/- séquentielle (suite)

- Ligne # 2 et subséquentes
  - anthracyclines ou Taxotere si pas reçu
  - Xeloda
  - Navelbine
  - Gemcitabine (Gemzar®)

# Traitement systémique : choix de chimiothérapie +/- séquentielle (suite)

- Autre agent ou protocole parfois utilisé
  - Doxorubicine liposomiale (Caelyx<sup>®</sup>)
    - ↓ cardiotoxicité, ↓ alopecie
  - Mitoxantrone (Novantrone<sup>®</sup>) / NFI (+5FU/LV )
  - Platine
    - Cisplatine (Carbo)/Gemcitabine
    - TCH ( Taxotere/Carboplatine/Herceptin )

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Efficacité

- Patients « chimionatifs » : 50 – 75 % RR
- Patients réfractaires aux anthracyclines et aux taxanes : 25- 40 % RR

# Évaluation de la réponse

- Clinique avant tout : palliation du patient pas du CT scan
- Imagerie de la maladie mesurable ou évaluable par ex. après 3 mois ou trois cycles
- Marqueurs (CA 15-3 +/- CEA) peuvent être utiles

# Cancer du sein métastatique/prévention des complications osseuses sur métastases; diphosphonates IV

- Indications : cancer du sein avec métastases osseuses
- Objectif : ↓ des complications osseuses (↓ de 30-40 %)
  - Fracture
  - Compressions médullaires
  - Nécessité de radiothérapie...
  - Effet antalgique aussi

# Cancer du sein métastatique/ prévention des complications osseuses sur métastases; diphosphonates IV

- Agents utilisés
  - Pamidronate (Aredia®) 90 mg IV /1 h
  - Acide zolédronique (Zometa®) 4 mg / 15 m.
- Fréquence : q 3 à 4 sem.
- Durée optimale ??, ↓ fréquence (q 3 mois) après 1-2 ans ??

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec ...

- Pas une liste exhaustive des effets secondaires
- Les effets secondaires les + caractéristiques et/ou conséquents
- Ne traite pas des effets secondaires comme nausée, myélosuppression...

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec protocole FEC (anthracyclines)

Effets secondaires	Quoi faire/ commentaires
cardiotoxicité (Épirubicine ) ≈ 1 à 2 % d'insuffisance cardiaque clinique (adjuvant) / dose cumulative	<ul style="list-style-type: none"><li>- ventriculographie isotopique pré (ou échocardi)</li><li>- surveillance clinique</li><li>- limiter dose cumulative</li></ul>
leucémie aigue secondaire (Épirubicine ) < 1 % ( FEC-100 adjuvant )	<ul style="list-style-type: none"><li>- garder en tête risque de toxicité à court terme mais aussi à moyen/long terme</li><li>- + pertinent en adjuvant</li></ul>
mucosite (Épirubicine , 5FU )	<ul style="list-style-type: none"><li>- prévention, traitement précoce , rechercher herpes</li></ul>

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec Docetaxel (Taxotere®)

Effets secondaires	quoi faire/ commentaires
Réaction allergique sévère - assez rare ( < 3 % ) ,habituellement au # 1 ou 2 cycle	- pré-méd. Decadron - « set- up » pour traitement rapide d'une réaction allergique sévère
Oedème +/- épanchements, <u>dose cumulatif</u> (ad 50 % ... )	- pré-méd. Decadron - diurétique
Myalgies -quelques jours post Taxotere	- analgésie précoce, informer patiente - stéroïdes + prolongés
Polyneuropathie, dose dépendant 14 % motrice   4% sévère 49 % sensitif	- surveillance clinique - à discuter prn
Toxicité ongles, sévère 2 %	- prévention (glace)

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec Vinorelbine (Navelbine®)

Effets secondaires	Quoi faire/commentaires
Cytopénies (neutropénie)	Pour débuter un cycle : - $\geq 1\ 500$ neutro absolu - $\geq 100\ 000$ plaquettes
Constipation ++	Patient doit avoir prescription de laxatifs
Phlébite chimique	- prévention - prn cathéter

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec chimio Capécitabine (Xeloda®)

effets secondaires	Quoi faire/commentaires
Syndrome mains/pieds	<ul style="list-style-type: none"><li>- dose adéquate</li><li>- crème urémol</li></ul>
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"><li>- imodium précocement</li></ul>

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec trastuzumab (Herceptin®)

Effets secondaires	Quoi faire/ commentaires
<p>Réaction à l'infusion</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- frissons, fièvre (40 %), rarement + sévère (.3 % )</li><li>- habituellement à la première dose</li></ul>	<p>+/- pré-méd. pour première dose</p>
<p>Cardiotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1-4 % (2 %) d'insuffisance cardiaque sévère (études adjuvant) , davantage de ↓ FE asymptomatique</li></ul> <p>Potentielle réversibilité</p>	<p>Ventriculo pré et q 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- cesser si ↓ ≥15 points et FE &gt; 50 %</li><li>Ou ↓ ≥ 10 points avec FE &lt; 50 %</li><li>Ou FE &lt; 45 %</li><li>OU insuffisance cardiaque clinique</li></ul> <p><u>* refaire ventriculo 1 mois + tard et à discuter</u></p>

# Effets secondaires / « quoi surveiller » avec pamidronate / acide zoledronique

Effets secondaires	Quoi faire/ commentaire
Réaction pseudogrippale (1/3 fièvre.)	acétaminophène
↑ transitoire douleurs os	↑ analgésie Aviser patient
Insuffisance rénale, peu fréquent	Vérifier créatinine pré
Ostéonécrose mâchoire ≈ 1.2 à 2.5 % (néo sein)	- évaluation / intervention dentiste pré, éviter pendant traitement.. - traitement conservateur - bonne hygiène buccale

# Annexe 1 : Hormonothérapie pour cancer sein / agents et dose

Agent d'hormonothérapie	Dose
Tamoxifene (Nolvadex <sup>®</sup> )	20 mg po id
Létrozole (Femara <sup>®</sup> )	2.5 mg po id
Anastrozole (Arimidex <sup>®</sup> )	1 mg po id
Examestane (Aromasin <sup>®</sup> )	25 mg po id
Mégestrol acetate (Megace <sup>®</sup> )	160 mg po id
Fulvestrant (Faslodex <sup>®</sup> )	250 mg im q mois
Goséréline (Zoladex <sup>®</sup> )	3.6 mg sc q mois
Fluoxymesterone (Halotestin <sup>®</sup> )	10 mg po bid

## Annexe 2 : Chimiothérapie pour cancer sein métastatique / agents et dose

Agent de chimiothérapie	Dose
FEC (néo sein métastatique)	- 5 FU 500 mg/m <sup>2</sup> IV -épirubicine 50-75 mg/m <sup>2</sup> IV -cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> IV   Q 3 sem.
Docetaxel (Taxotere®)	-100 mg/m <sup>2</sup> IV q 3 sem. ou -35 mg/m <sup>2</sup> IV q 1 sem. X 3 sem./4
Capécitabine(Xeloda®)	-1000-1250 mg/m <sup>2</sup> p os bid X 14j /21
Vinorelbine (Navelbine®)	- 30 mg/m <sup>2</sup> IV q 1 sem. X 3 sem./4 ou 2 sem./3
Gemcitabine (Gemzar®)	- 1000 mg/m <sup>2</sup> IV q sem. X 3 sem./4 ou 2 sem./3

# « Nouveautés » dans le traitement du cancer du sein métastatique...

- Nab paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>)  
(paclitaxel nano particule lié à albumine )
  - ↓ ↓ réaction allergique (pas de crémophore)
  - Pas de préméd. stéroïdes
  - Étude de phase III : + efficace que paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)
  - Étude vs Taxotere en cours

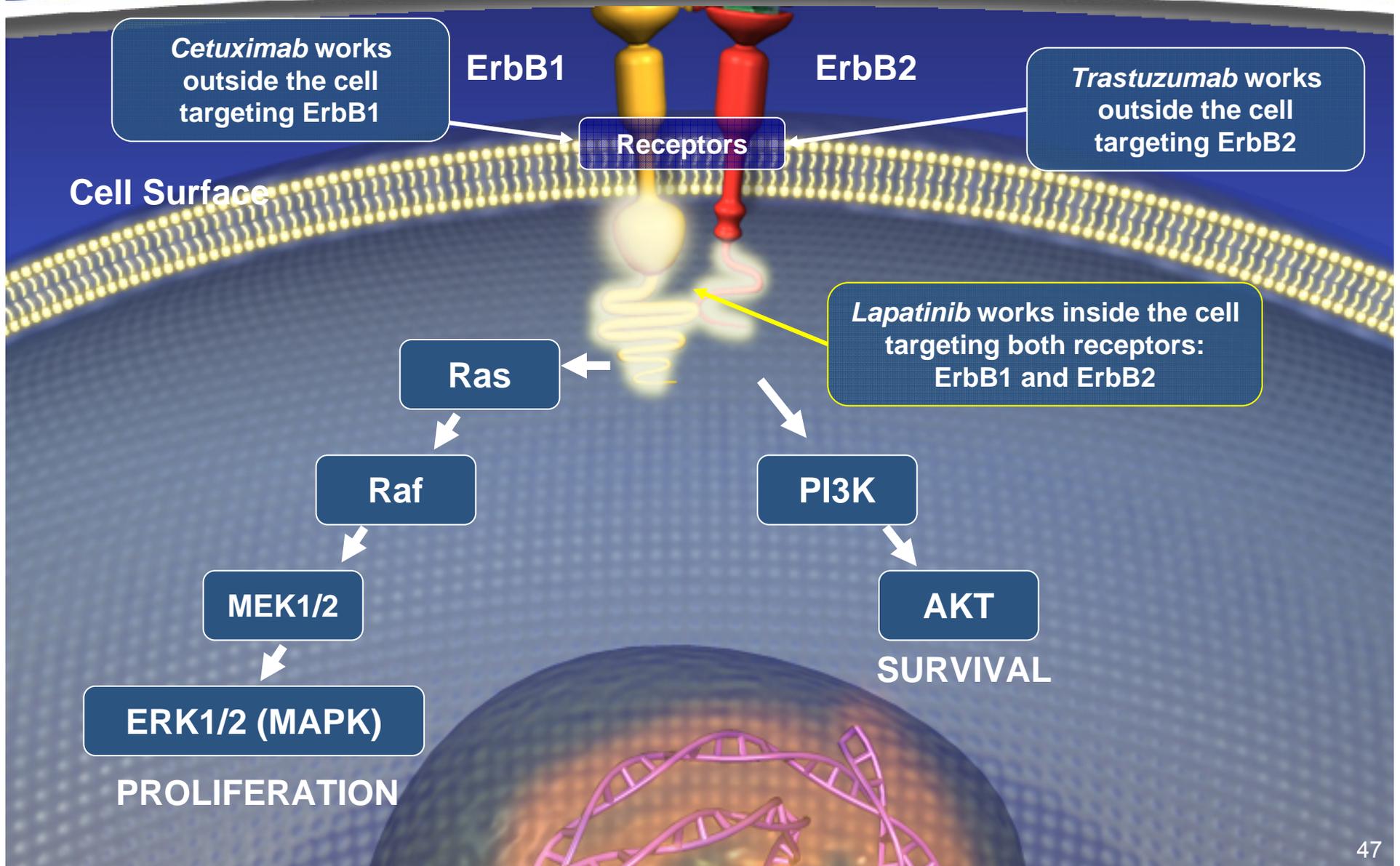
# « Nouveautés » dans le traitement du cancer du sein métastatique...

- Nouvelle classe : epothilones (ixabepilone)
  - Anti microtubule mais mécanisme d'action  $\neq$  que taxanes (polymérisation tubuline)
  - Étude de phase III démontrant supériorité de ixabepilone + xeloda vs xeloda seul pour patiente avec cancer du sein mét. réfractaire aux anthracyclines et taxanes RR 35 vs 14 % (PFS 5.8 mois vs 4.2)
  - Étude de phase II : 18 % RR, durée médiane de la réponse; 5.7 mois chez patientes résistantes anthracyclines / taxanes / xeloda

# « Nouveautés » dans le traitement du cancer du sein métastatique...

- Lapatinib (Tykerb<sup>®</sup>)
  - Oral « TKi » du HER 2 neu / HER 1 (EGFR)
  - Étude de phase III démontre supériorité de lapatinib + xeloda chez patientes ayant progressé après taxanes et Herceptin :RR 22 vs 14 %, TTP 8.4 vs 4.4 mois, OS = (crossover..)
  - Contrairement à Herceptin : passe barrière hématoencéphalique et a une certaine activité sur métastases cérébrales

# Lapatinib Mechanism of Action



# « Nouveautés » dans le traitement du cancer du sein métastatique...

- Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)
  - Ac monoclonal anti VEGF, utilisé dans cancer colorectal métastatique
  - Étude de phase III en première ligne métastatique démontre supériorité de Taxol + Avastin vs Taxol seul ( RR 37 vs 21 % , PFS 11.8 vs 5.9 mois , os = )

# Références (générales / cancer du sein métastatique)

- Abelloff textbook , Abelloff `s clinical oncology , 4th edition 2008 , chapter 95 : Cancer of the breast
- Mayer EL , Chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Onc clin north am , avril 2007 ; 21 ( 2 ) ; 257-72
- Rugo HS , Hormonal therapy for metastatic breast cancer. Hematol Onc clin north am , avril 2007 ; 21 ( 2 ) ; 273-91
- UP TO DATE , Metastatic breast cancer.../ mise à jour mai 2008
- Treatment strategies for patients with anthracyclines and taxanes pretreated metastatic breast cancer. Supp to Seminars in Oncology , avril 2008
- Jones S.E , Metastatic breast cancer: The treatment Challenge , Clinical breast cancer , june 2008 p.224-33
- Spector N. , Treatment of metastatic ErbB2- positive breast cancer; options after progression on trastuzumab , Clinical breast cancer , march 2008 p.S94-99

# Conclusion

- Merci de votre attention et de votre précieuse collaboration dans la prise en charge et le traitement conjoint de ces patientes