

# Cancer du sein métastatique; prise en charge en 2014

André Blais, MD FRCPC, hémato-oncologue  
CSSS de Rimouski-Neigette

Journée scientifique en oncologie – Édition 2014

# Questions pré présentation

- La survie moyenne d'une patiente avec un cancer du sein métastatique est de
  - A-1 an
  - B-2 ans
  - C-4-5 ans
  - D-Plus de 5 ans

# Questions pré présentation

- Tous ces facteurs sauf un favorisent l'hormonothérapie comme traitement initial pour le cancer du sein métastatique
  - A- ER positif
  - B- Absence de métastases viscérales extensives
  - C- Long délai avant le diagnostic de maladie métastatique par rapport au diagnostic initial
  - D- HER 2 surexprimé
  - E- Comorbidités importantes/patiente + frêle

# Questions pré présentation

- Au sujet du Pertuzumab(Perjeta<sup>®</sup>), tous ces énoncés sont vrais sauf..
  - A- On espère y avoir davantage accès
  - B- Il s'agit de Trastuzumab(Herceptin<sup>®</sup>) couplé à une molécule de chimio
  - C- N'augmente pas la toxicité cardiaque lorsque associé à Herceptin
  - D- Est un anticorps monoclonal

# Cancer du sein - Généralités

- Maladie fréquente(♀ 1/9) 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 particulièrement pour certains sous-groupes(HER2 surexprimé)

# 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 % métastatique à la présentation initiale

# Cancer du sein métastatique - Généralités

- Maladie traitable mais malheureusement incurable
- Survie médiane autour de 24 mois mais très variable
- $\approx 24\%$  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, traitement ciblé anti HER  
ex. : trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>) + chimio. Ou + hormono
- **Prévention des complications osseuses sur métastases** : diphosphonates IV, Denosumab(xgeva<sup>®</sup>)

## Cas de madame E.R.

- Femme de 49 ans diagnostic de cancer sein droit en 2008 : pT<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>  
ER +, HER négatif
- Traitée par
  - Chirurgie mammaire conservatrice
  - RT locale
  - Chimiothérapie adjuvante AC X4 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

- Scintigraphie osseuse : métastases osseuses extensives 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 : cytologie (+) pour adénocarcinome ER +, HER – \*\*
- Dosage marqueurs : CA 15-3 (↑) et CEA (normal)

\*\*rebiopsier si possible; △ la conduite dans environ 15 % des cas

# Cas de madame E.R. (suite)

## ■ Traitement initial

- RT palliative hanche D / douleur difficile à contrôler
- Traitement systémique initial
  - Hormonothérapie/inhibiteur aromatase (IA) ex. : letrozole(femara®)
- Diphosphonate IV mensuel (pamidronate(aredia®), pour ↓ risque de complications osseuses sur métastases

## ■ Suivi

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

# Démarche thérapeutique : cancer sein métastatique

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

## Démarche thérapeutique (suite)

- Question # 3 : quel agent d'hormonothérapie ou de chimiothérapie ? et séquence (dépend du traitement reçu en adjuvant ...)
- Question # 4 : métastases osseuses ? donner diphosphonates IV pour prévenir « complications osseuses » sur métastases?
- Question # 5 : est ce que le temps est venu pour traitement conservateur/soins de bon confort?

# Traitement systémique : hormonothérapie vs 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

# 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. ~ 70 % des cancers du sein sont ER et/ou PR positif

# 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 (Aromasin+Everolimus/afinitor<sup>®</sup> ....)
- Fulvestrant/Faslodex<sup>®</sup>
- Magestrol acetate/Megace<sup>®</sup>
- \*Si HER surexprimé; hormonothérapie(IA) + trastuzumab(Herceptin<sup>®</sup>) ou Lapatinib(tykerb<sup>®</sup>) peut être une option

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

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

Lignes subséquentes :

- Gosereline + IA
- Mastrol acetate(megace®)

## 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 2010, pT<sub>1</sub> N<sub>1</sub> (2/12) M<sub>0</sub> ER -, HER surexprimé
- Traitée par
  - Chirurgie mammaire conservatrice
  - RT local
  - Chimiothérapie adjuvante FEC/D + Herceptin x 1 an

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

## ■ Suivi

### ■ Après 3 cycles

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

### ■ Après 6 cycles

- Stabilité clinique et radiologique

### ■ Après 8 cycles

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

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

### ■ Suivi (suite)

- Après discussion : on opte pour pour tenter chimio de deuxième ligne avec Navelbine (vinorelbine<sup>®</sup>) et en poursuivant trastuzumab (Herceptin<sup>®</sup>). 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 ex. anthracyclines ou capecitabine (xeloda<sup>®</sup>/lapatinib(tykerb<sup>®</sup>)?

La patiente a un moins bon état général et indice fonctionnel (PS 3/4) : Après discussion des potentiels bénéfiques et effets secondaires on décide d'être conservateur et de favoriser les bons soins de confort.

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Généralités

- Pas d'avantage 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 d'autant plus que ER +..
  - Taxotère : polyneuropathie, œdème
  - Épirubicine : cardiotoxicité
- Si HER surexprimé : ajouter Herceptin ou autre anti HER à la chimio, sauf si anthracyclines (cardiotoxicité)

# 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. : - Capécitabine (Xeloda®) si FEC/ Taxotere reçu en adjuvant

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

## ■ Ligne # 2 et subséquentes

- Anthracyclines ou Taxotère si pas reçu
- Capecitabine(xeloda<sup>®</sup>)
- Vinorelbine(navelbine<sup>®</sup>)
- Gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>) +/- carboplatin(+ tôt si triple négatif)
- Eribuline(halaven<sup>®</sup>)

# Chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique - Efficacité

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

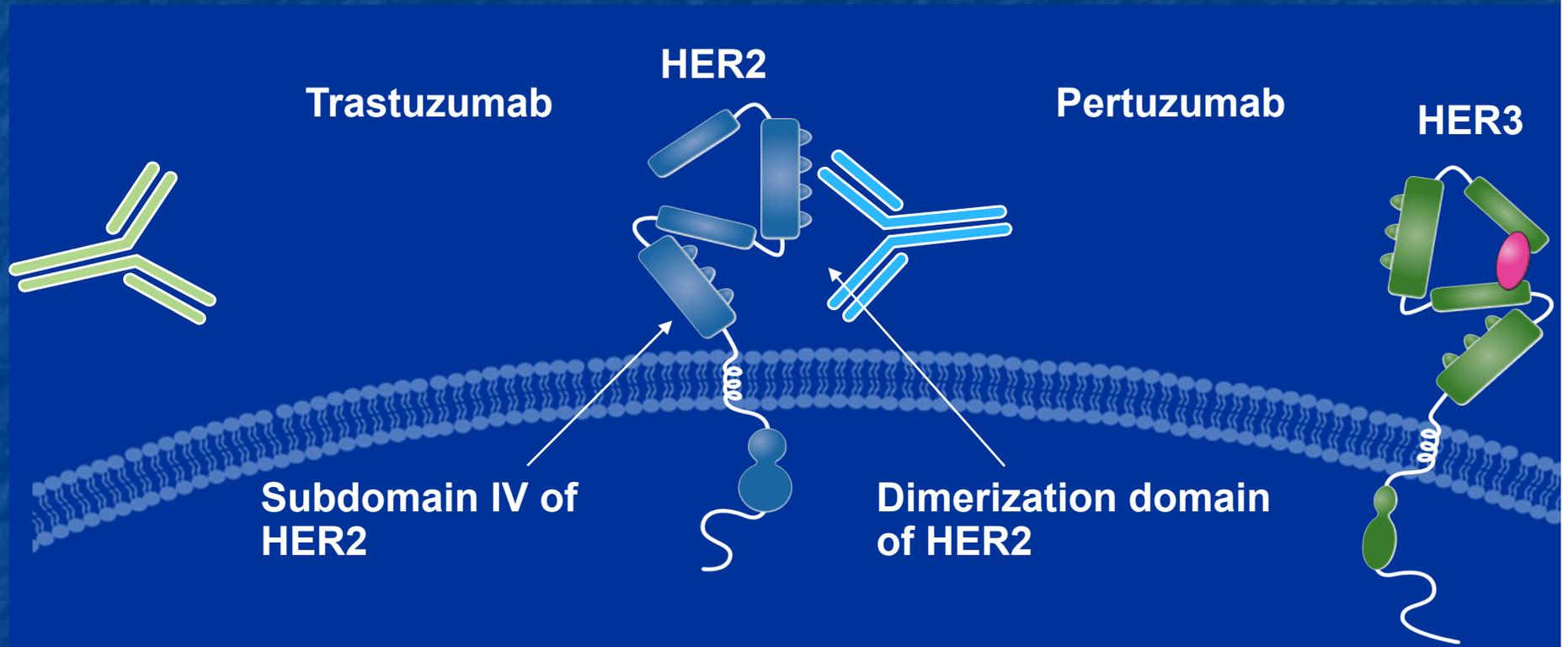
# Évaluation de la réponse

- 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

# Traitement du cancer du sein métastatique HER2 surexprimé; un «succes story»...

- 15 % des cancers du sein, moins bon pronostic à la base
- Mais maintenant traitement anti-HER 2; trastuzumab(herceptin<sup>®</sup>) et nouveaux agents \*\*\* $\Delta$  pratique bientôt...accès
  - Lapatinib(Tykerb<sup>®</sup>)
  - Pertuzumab(Perjeta<sup>®</sup>)
  - T-DM1(Kadcyla<sup>®</sup>)

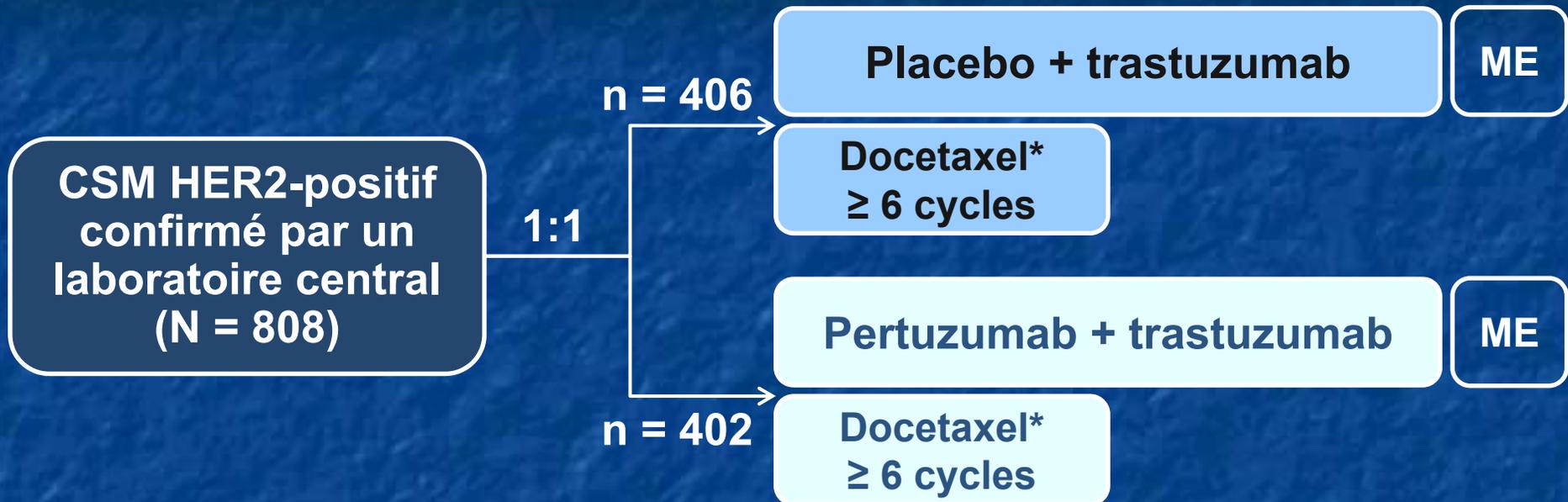
# Pertuzumab and trastuzumab bind to different sites of HER2 and together provide a more comprehensive blockade of HER2



- Trastuzumab does not inhibit HER2 dimerization
- Trastuzumab blocks HER2 signalling and flags cells for destruction by the immune system

- Pertuzumab inhibits HER2 from forming dimer pairs
- Flags cells for destruction by the immune system

# Plan de l'étude CLEOPATRA



- Stratification des patients randomisés selon la région géographique et la chimiothérapie (néo)adjuvante
- Dose à l'étude administrée toutes les 3 sem. :
  - Pertuzumab/placebo : Dose d'attaque de 840 mg → dose d'entretien de 420 mg
  - Trastuzumab : Dose d'attaque de 8 mg/kg → dose d'entretien de 6 mg/kg
  - Docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> → augmentation jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup> si le traitement est toléré

\* < 6 cycles permis pour une toxicité inacceptable ou ME; > 6 cycles permis à la discrétion de l'investigateur.

HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain;

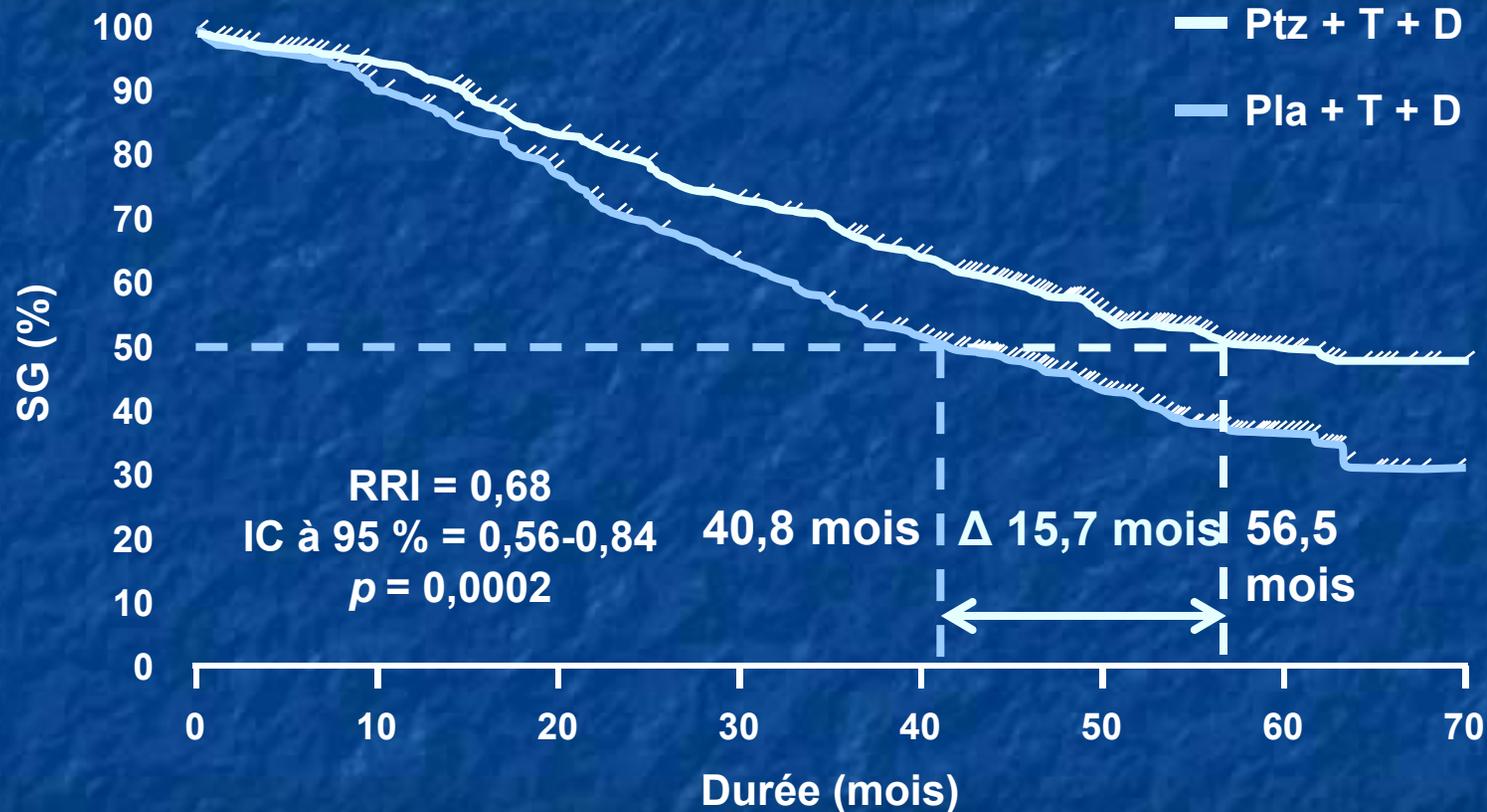
CSM, cancer du sein métastatique;

ME, maladie évolutive.

Baselga J *et al.* *N Engl J Med* 2012;**366**:109-138.

# Analyse finale de la SG

Suivi médian de 50 mois (fourchette de 0 à 70 mois)

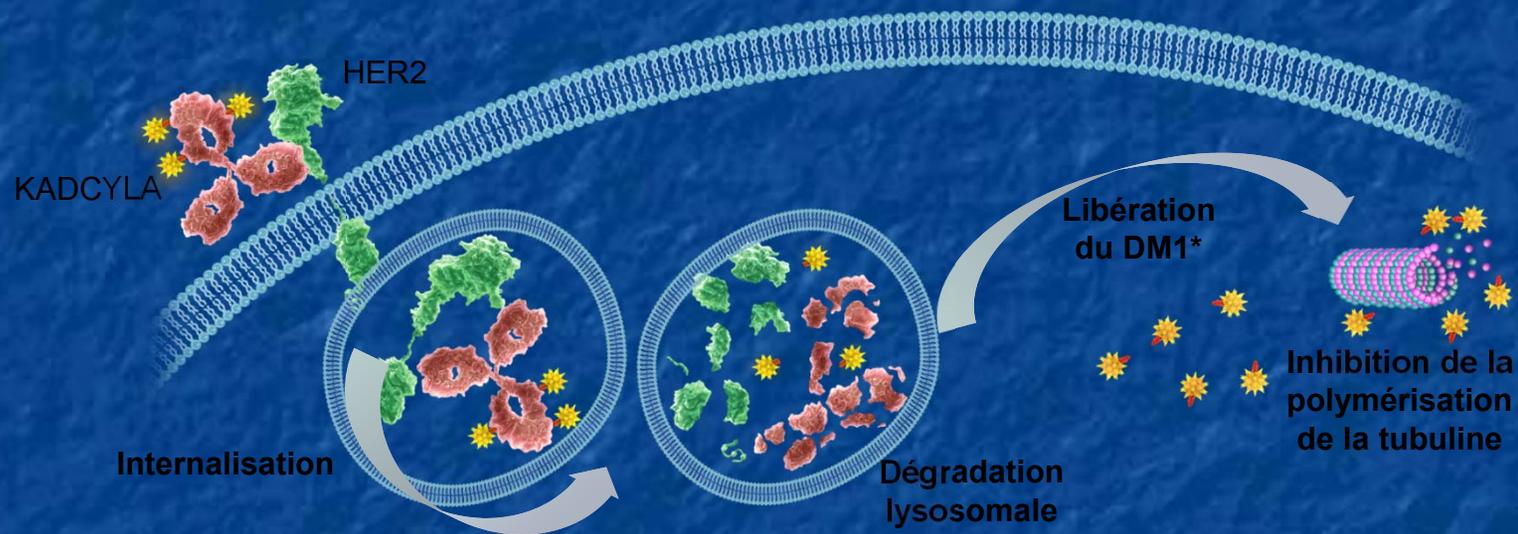


	n à risque							
	0	10	20	30	40	50	60	70
— Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1
— Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0

Population en ITT. Stratifiée selon la région géographique et la chimiothérapie (néo)adjuvante.

IC, intervalle de confiance; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab

# KADCYLA emploie les modes d'action de HERCEPTIN et du DM1



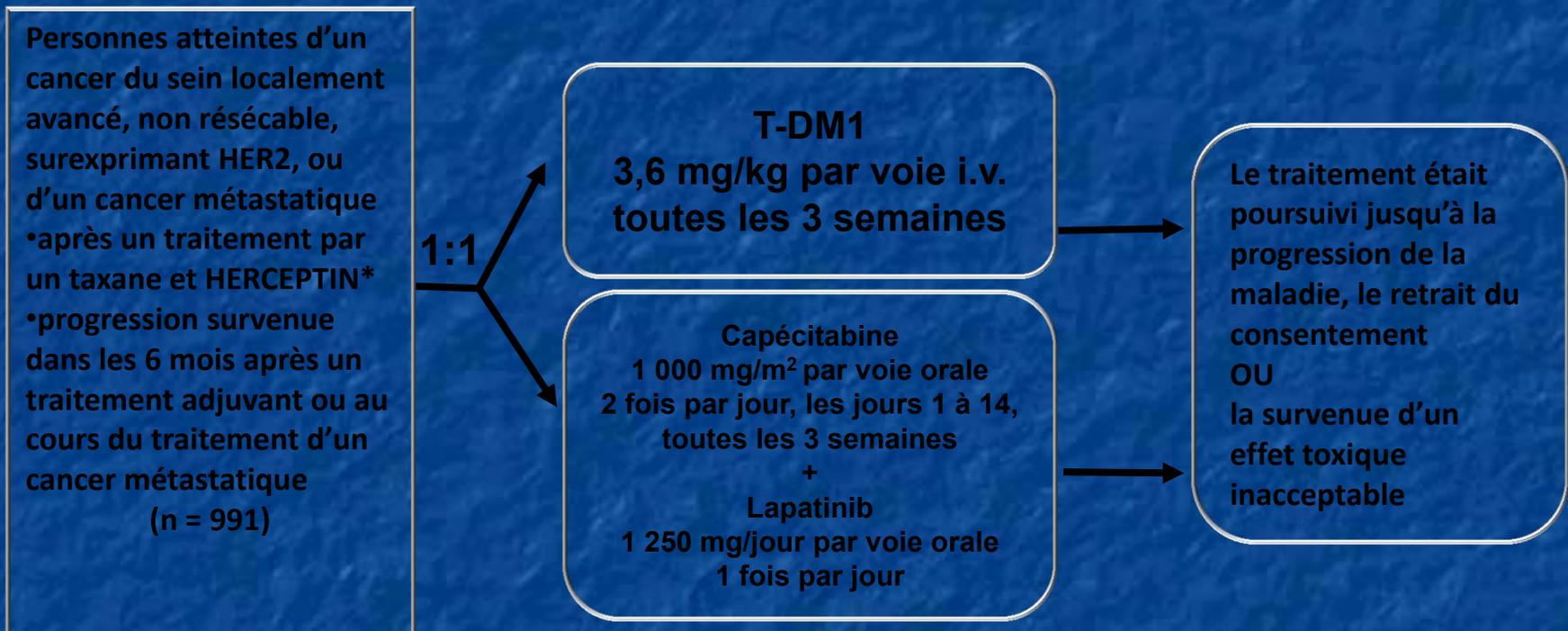
KADCYLA emploie aussi le mode d'action du DM1. La liaison de KADCYLA avec HER2 entraîne :

- l'internalisation de KADCYLA médiée par des récepteurs;
- la dégradation lysosomale subséquente;
- la libération intracellulaire de catabolites cytotoxiques contenant du DM1;
- la liaison du DM1 à la tubuline et la désintégration du réseau de microtubules dans la cellule, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et la mort des cellules par apoptose.

\*Le principal catabolite cytotoxique contenant du DM1 est la lysine-MCC-DM1.

# Étude clinique EMILIA : Plan de l'étude

Essai de phase III en mode ouvert, randomisé<sup>†</sup> et multicentrique



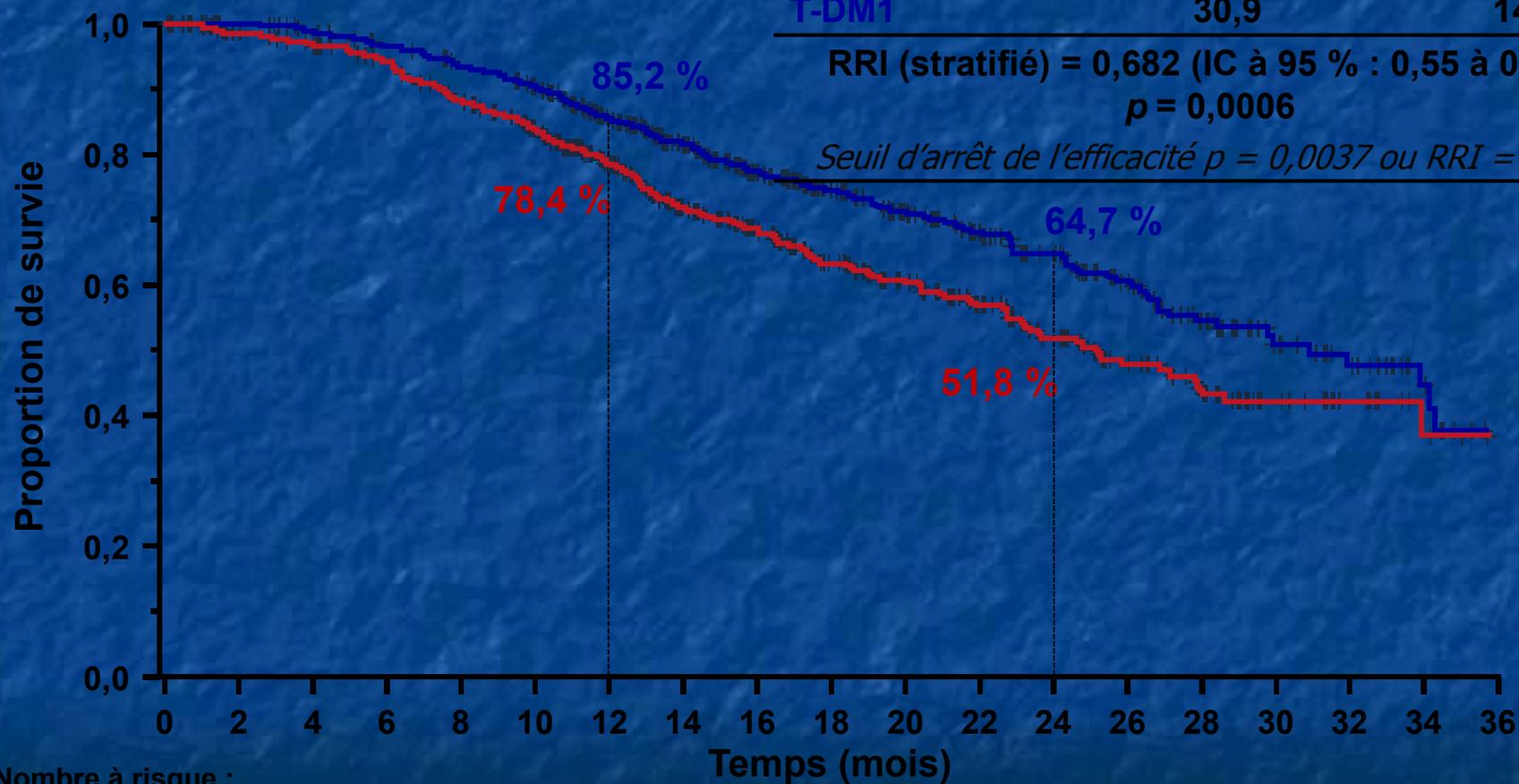
\* Ont été exclus de l'étude les patients présentant des métastases cérébrales non traitées, symptomatiques ou nécessitant un traitement pour en maîtriser les symptômes, ainsi que ceux qui avaient des antécédents de radiothérapie, de chirurgie ou d'autres traitements, y compris la prise de corticostéroïdes, pour maîtriser les symptômes des métastases cérébrales au cours des 2 mois (60 jours) précédant la randomisation.

† La randomisation était stratifiée selon la région géographique (États-Unis, Europe de l'Ouest, autre), le nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs pour un cancer métastatique ou localement avancé non résecable (0 ou 1, > 1), et la présence ou non d'atteinte viscérale.

Monographie de KADCYLA datée du 11 septembre 2013. Hoffmann-La Roche Limitée  
Verma S, Miles D, Gianni L, *et al.* *N Engl J Med.* 8 novembre 2012;367(19):1783-91.

# Étude clinique EMILIA : Survie globale médiane

	Durée médiane (mois)	Nombre d'événements
Cap + Lap	25,1	182
T-DM1	30,9	149



Nombre à risque :

Cap + Lap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

# Traitement cancer sein mét. HER positif aujourd'hui et demain?

	Aujourd'hui	Demain
Première ligne	Herceptin + Taxotere	Herceptin+ <b>Pertuzumab</b> + Taxotere
Deuxième ligne	Herceptin +Navelbine	<b>TDM-1</b>
Troisième ligne	Xeloda +Lapatinib	Herceptin +Navelbine Xeloda +Lapatinib

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

- Indications : cancer du sein avec métastases osseuses
- Objectif : ↓ des complications osseuses
  - 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.
  - Denosumab(Xgeva®) 120mg sc ..
- Fréquence : q 3 à 4 sem.
- Efficacité: ↓ de 30-40 % complications osseuses
- Durée optimale ?, ↓ fréquence (q 3 mois) après 1 an (étude optimize 2)

# Conclusion

- Le cancer du sein métastatique a plusieurs visages et son traitement doit rester individualisé avec cependant des « règles de base »
- Cela demeure un traitement palliatif et le maintien de la qualité de vie doit demeurer un objectif primordial autant que l'augmentation de la survie
- Pour certains sous-groupes de patients (HER2 surexprimé), on dispose maintenant de traitements plus efficaces. Ce n'est pas le cas pour d'autres (triple négatif); il reste du travail à faire...

## + philosophique.../comment j'essaie d'en discuter..

- Docteur, est ce que je vais guérir de mon cancer du sein métastatique?
  - Malheureusement, le but réaliste du traitement n'est pas de guérir mais de contrôler la maladie, le mieux et le plus longtemps possible, de vous aider...
  - La première étape c'est de choisir et débiter le traitement après avoir discuté des chances que cela marche bien et aussi des effets secondaires possibles. Après quelque mois, on va constater comment vous allez et faire des examens de contrôle pour voir si, à tout le moins, on stabilise la maladie ou mieux ce que l'on espère

- **Combien il me reste de temps à vivre?**

- Je ne le sais pas exactement. En **moyenne**, les patientes avec un cancer du sein métastatique vont survivre quelques années et avec une assez bonne qualité de vie, mais c'est très variable. Certaines vont y survivre plusieurs années (c'est ce que l'on espère) et malheureusement pour certaines c'est moins que la moyenne. Essayons d'abord de penser à nos objectifs à plus court terme et de prendre cela plus au jour le jour (**facile à dire , pas facile à faire**)

## ■ Pour moi, choses importantes lors de ces discussions difficiles mais privilégiées

- Essayer de prendre le temps, communiquer, expliquer, répondre aux questions, chercher à connecter..
- Pas avoir peur de parler du pronostic mais à un rythme adapté au patient. Insister sur la variabilité individuelle du pronostic, parfois pour le mieux. Pas de pronostic chiffré trop ferme, sinon le patient « part le timer »
- Dans le ton : quand le verre est à la moitié, le voir à moitié plein et non à moitié vide
- Même si on ne guérira pas, il y a toujours un espoir de quelque chose...

# Merci de votre attention

- « L'espérance c'est bien plus fort que la certitude »
  - Abbé Raymond Gravel le dernier été ?, reportage à second regard /juin2014

# Références (générales / cancer du sein métastatique)

- Giordano SH., Systemic therapy for patients with HER2 – positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline, JCO, vol 32, #19, 07/2014, p2078...
- Partridge AH., Chemotherapy and targeted Therapy for women with HER2- negative advanced breast cancer: ASCO clinical practice guideline, JCO, 07/2014
- UP to date; Systemic treatment for metastatic breast cancer, general principles.