

# Approche thérapeutique des patientes métastatiques de cancer du sein

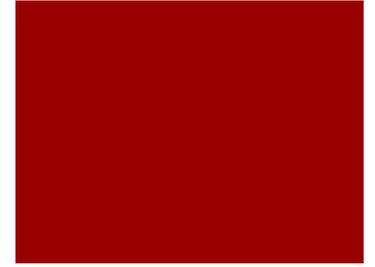
Par Louise Provencher, md. MA. FRCSC  
Chirurgien oncologue



# objectifs

- Définir les objectifs du traitement métastatique
- Décrire les modalités de traitement et le suivi

# Cancer du sein métastatique

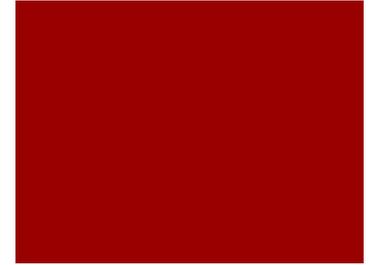


- Celui dont on ne parle pas.
- On parle des survivantes mais on ne parle pas de celles chez qui le cancer revient et qui se savent en sursis!

# Buts du traitement

- Contrôler la maladie
- Conserver une qualité de vie la meilleure possible tout au long de cette condition

# Cancer du sein métastatique



- 4- 8% le seront dès le diagnostic
- 20-50 % des patientes atteintes d'un cancer du sein deviendront métastatiques

# Métastatique???



- On doit le prouver ( histologiquement si accessible)
- Surtout lors de la première suspicion de métastase
- Dans une étude récente: sur 269 spécimens
  - 2% :deuxième primaire (7)
  - 1% était bénin(3)
  - 42% avaient des caractéristiques différentes du primaire
    - RO: + à neg 12% neg à pos 5% = 17%
    - RP: + à neg 22% neg à + : 7% = 29%
    - HER2 : + à neg3% Neg à positif:1% = 4%

Curtit E. and all. The oncologist, 2013;18:667-674

# Sites des métastases

- **Os:** 49-60%
- **Poumons:** 15-20%
- **Plèvre:** 10-18%
- **Tissus mous:** 7-15%
- **Foie:** 5-15%
- **Cerveau:** 3-5%

# Investigation au diagnostic

- Examen physique
- FSC, créatinine, bilan hépatique, CEA\*, CA15-3\*, calcémie\*
- Imagerie
  - CT-Scan thoraco-abdominal et pelvien
    - Parfois moins invasif: écho foie et RX-poumon
  - Scan osseux
  - Ct scan cérébral\* seulement si symptôme
  - Écho cardiaque\* si chimiothérapie envisagée

# Prendre en considération

- Age et le statut ménopausal
- Co-morbidités de la patiente
- L'étendue de la maladie : viscérale ou osseuse seulement
- La symptomatologie
- L'urgence ou non de la situation
- Les traitements déjà reçus
- Intervalle T-M (mois voir plus de 30 ans....)



# Cancer du sein métastatique

- Informer la patiente adéquatement

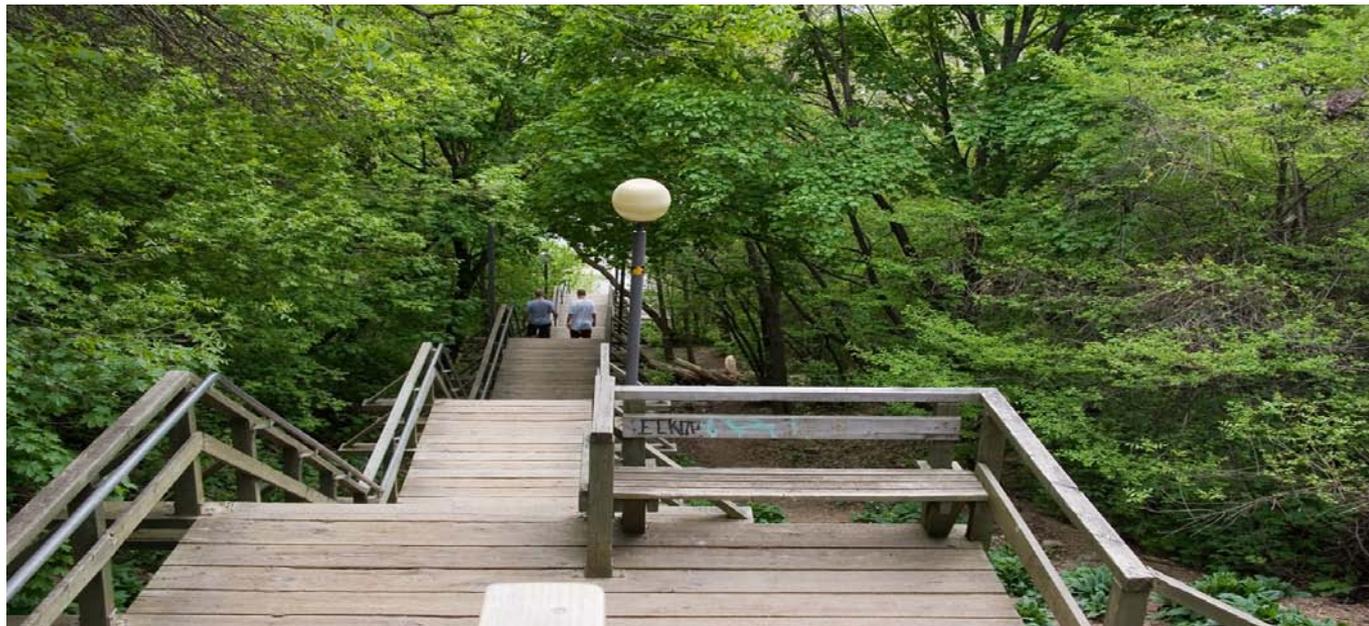
c'est une maladie non guérissable

mais traitable

# Questions essentielles à se poser

- Y a-t-il une urgence?
  - Tamponnade cardiaque
  - Hypercalcémie maligne
  - Métastases oculaires
  - Compression neurologique ...
- Doit-on traiter la patiente maintenant ?
  - Quels sont les symptômes que l'on veut améliorer ?
- Un traitement local est-il plus indiqué qu'un traitement systémique ?
  - Radiothérapie
  - Chirurgie ( parfois pour obtenir un diagnostic lorsque métastase unique)

# Cancer du sein métastatique



Escalier du cap blanc

# Protocoles de recherche!

- Souvent une fenêtre spécifique pour y participer....après.... non disponible....
- Possibilité d'un traitement « en plus » des standards, augmentant le nombre de paliers!



# Caractéristiques du cancer primaire et/ou de la récurrence



- Récepteurs hormonaux :  
oestrogéniques et progestatifs
  
- Statut HER2 +

# 3 scénarios les plus fréquents basés sur les caractéristiques du cancer

1. Cancer du sein hormono-sensible: 70%
2. Cancer du sein HER2 +: 15%-%
3. Triple négatif : 15%

-récepteurs hormonaux neg et HER2 négatif

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Mme HT a 38 ans et présente un premier épisode de douleurs abdominales hautes avec quelques nausées
- Se présente à l'urgence: écho démontre des nodules hyperéchogènes multiples au foie compatibles avec des métastases...mais elle n'a pas de cancer connu!!!.

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Biopsie du foie: métastases compatibles avec une origine mammaire, RH + et HER2 neg. Le cancer primaire est au sein droit, à peine palpable; il est biopsié.
- Patiente vue en onco CMS: asymptomatique alors!
- Zoladez et tamoxifène: bonne réponse pour 8 mois
- Arrive dans une autre urgence de Québec en tamponnade cardiaque: on m'appelle pour savoir si cela vaut la peine de la traiter agressivement?

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Mise en place d'un drain péricardique
- Début d'une chimiothérapie à base de taxane ( protocole)
- Dans les 9 années et demi suivantes, elle a eu plusieurs lignes de chimiothérapie, des lignes d'hormonothérapie, quelques sessions de radiothérapie et finalement elle a développé des métastases cérébrales dont elle est décédée

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Elle a travaillé à temps partiel jusqu'à 8 mois avant son décès
- Elle a vu grandir ses enfants pendant 9 années de plus....
- Elle n'a jamais été sans traitement mais nous avons su, elle et nous, moduler des traitements (IV et p.o.) en conséquence des événements de sa vie

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Souvent tumeur plus indolente et lentement évolutive
- Plus souvent atteinte osseuse seule au départ
- Un traitement endocrinien est le premier choix à moins d'une maladie rapidement évolutive et mettant la vie en danger où, alors, la chimiothérapie doit être introduite

# Traitement endocrinien: Statut ménopausique influencera le choix

- Goséréline (Zoladex)
- Tamoxifene ( Nolvadex)
- Anti-aromatase non stéroïdien( letrozole et anastrozole)
- Anti-aromatase stéroïdien ( exemestane)
- Fulvestrant (Faslodex) : anti-oestrogène pur
- Mégestrol ( megace)

# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Par la suite , les traitements de chimiothérapie se succéderont....souvent en alternance avec des traitements endocriniens
- Si la patiente a eu une anthracycline en adjuvant , on choisira une taxane en première ligne métastatique et vice-versa...

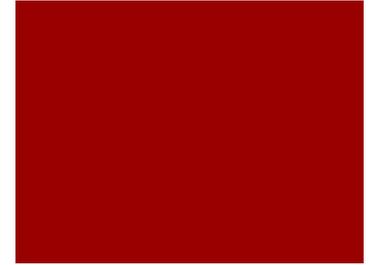
# 1. Cancer du sein hormono-sensible et HER2 neg



- Jusqu'à ces dernières années, peu d'amélioration de survie
- ER/PR + : N=276/557
  - Survie médiane 22 mois: pas de variation de survie de 1985 à 2004

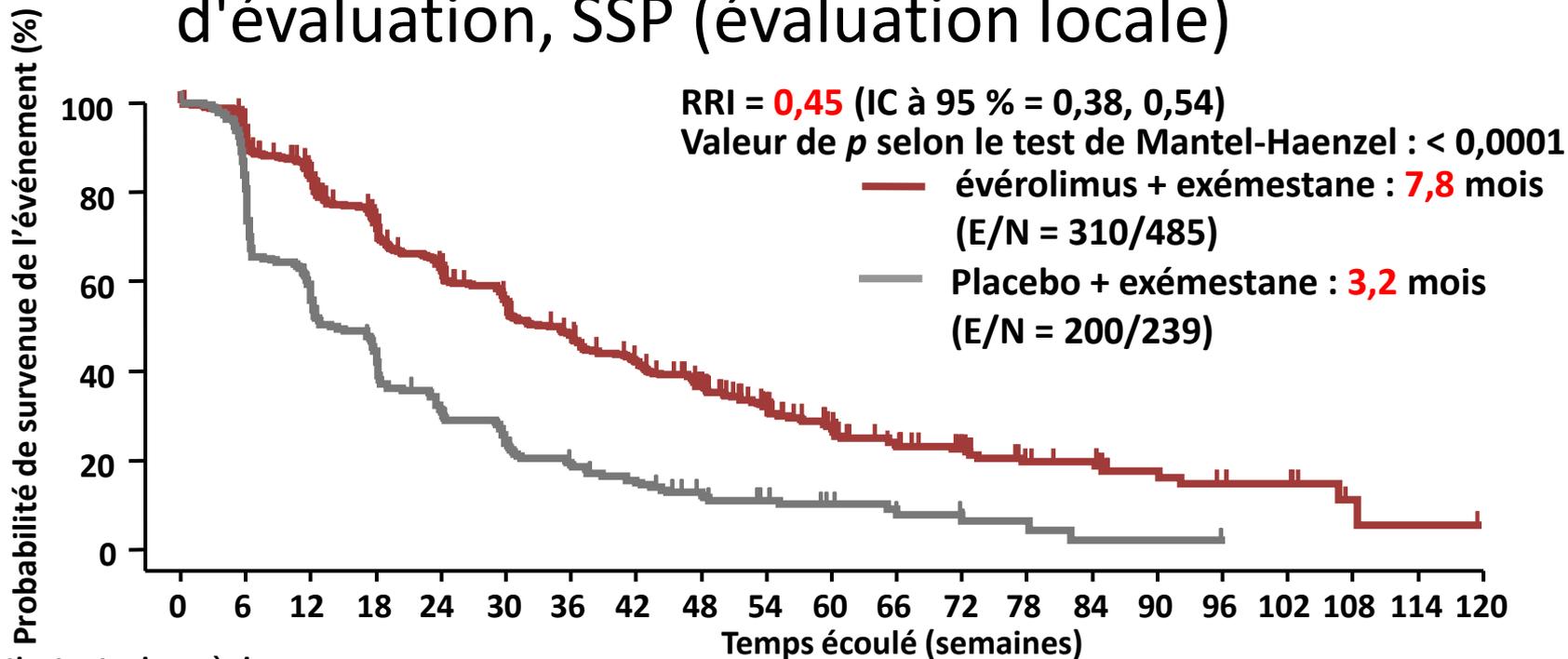
Poster EBCC 2010: Trends survival in metastatic breast cancer – M.Sundquist, Z. Eriksson, L Brudin et al, Sweden

# Récemment plusieurs nouvelles molécules



- Classes des inhibiteur de mTOR: inhibiteur de la kinase mTOR qui participe à la croissance et à la division des cellules tumorales.
  - everolimus ( afinitor)
- Classes de CDK4/6 ( cyclin-dependant kinase) :,...études de phase 2 prometteuses , phase 3 en voie de complétion.
  - palbociclib, LEE011

# BOLERO-2 (suivi de 18 mois) : principal critère d'évaluation, SSP (évaluation locale)

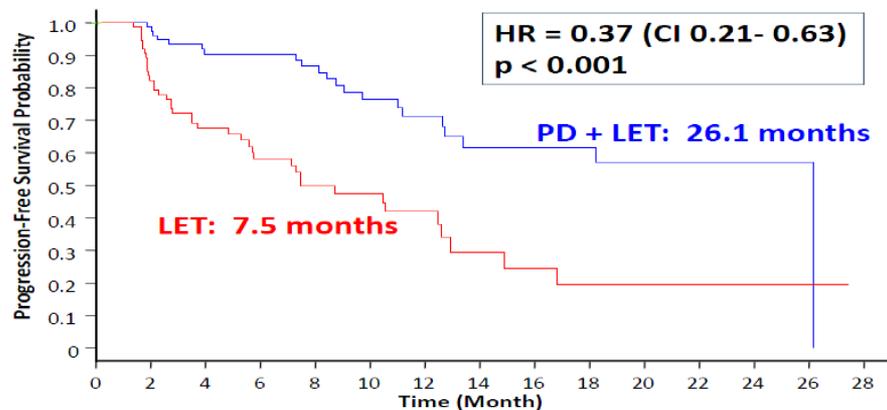


Nombre de patientes toujours à risque

Évérolimus + exemestane	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo + exemestane	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Abréviations : IC : intervalle de confiance; E/N, patientes ayant eu événements/total patientes; RRI : rapport des risques instantanés; SSP : survie sans progression.

## PD 0332991 (Palbociclib) + Letrozole vs Letrozole: PFS



PFS	PD 0332991 + Letrozole (n = 84)	Letrozole (n = 81)	HR (95% CI)	P Value
Events, n (%)	21 (25)	40 (49)		
Median PFS, mos (95% CI)	26.1 (12.7-26.1)	7.5 (5.6-12.6)	0.37 (0.21-0.63)	< .001

Finn RS, et al. SABCS 2012.Abstract S1-6

## 2. Cancer du sein HER2+



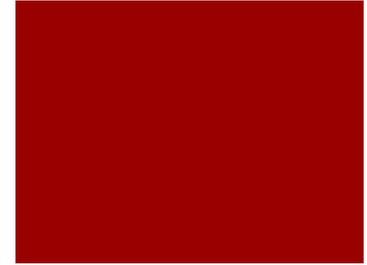
- Mme CM.
- Mastectomie partielle et évidement axillaire en 1996.
- 2007: métastases cutanées thoraciques antérieures et métastases osseuses
  - Biopsie cutanée: Her2+ et RH +
- Protocole
- Plusieurs thérapies ciblées dont le lapatinib, le herceptin, le TDM-1...

## 2. Cancer du sein HER2+

- Plusieurs lignes de chimiothérapie et d'hormonothérapie mais toujours associés à une thérapie ciblée ( herceptin, lapatinib...).
- 2014: encore là....toujours sous traitement
- Elle a travaillé à temps complet puis à temps partiel, ceinture noire de karaté....
- Elle s'est adaptée et espère encore de la recherche



## 2. HER2 positif: 15-20% des CSM



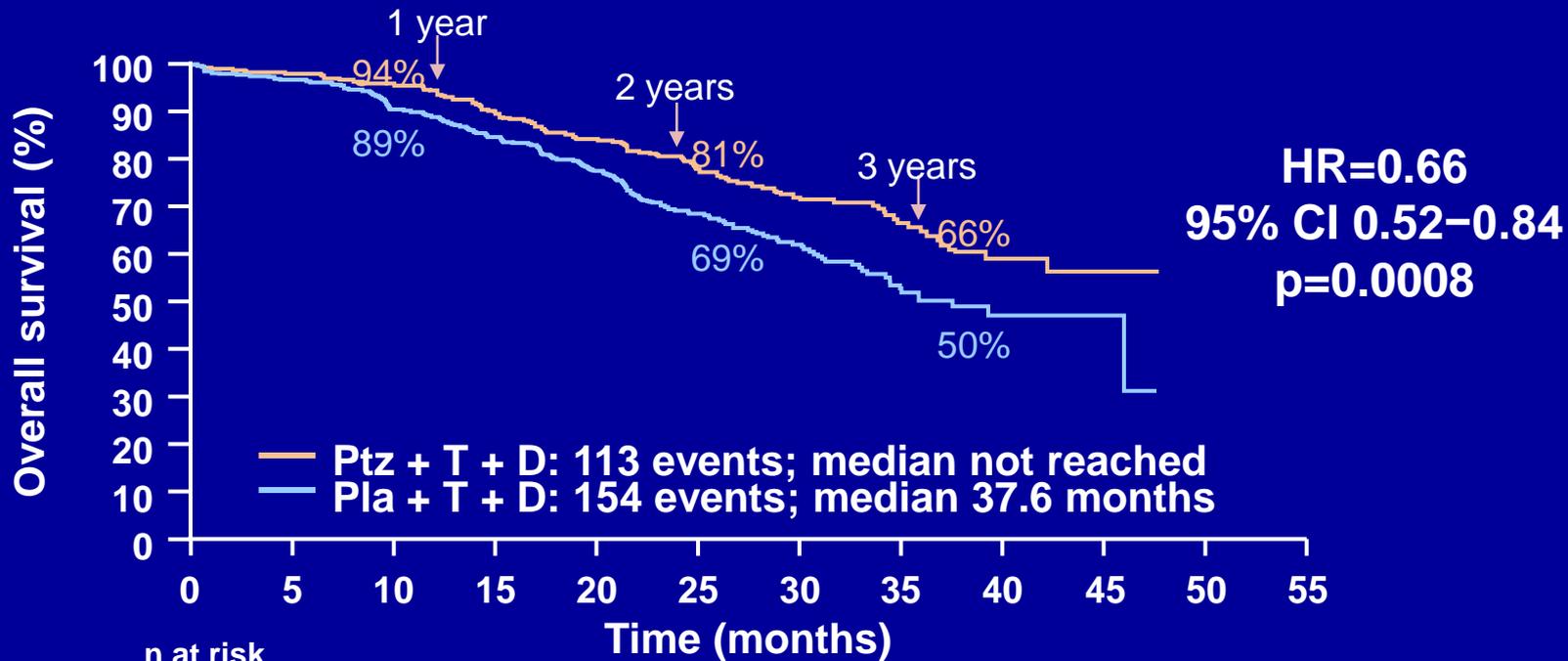
- L'avancée la plus rapide dans les dernières années
- Une maladie agressive, rapidement évolutive pour laquelle la recherche, la compréhension de la maladie et les nouvelles molécules ont changé l'évolution
- Actuellement, nous sommes rendu au double blocage du récepteur HER2.

## 2. Cancer du sein HER2+ Nouvelles molécules



- Pertuzumab
  
- TDM-1: KADCILA      Trastuzumab emtansine

# CLÉOPATRA: Kaplan-Meier curves of the confirmatory overall survival analysis



	n at risk											
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
— Ptz + T + D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
— Pla + T + D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

- Stopping boundary for concluding statistical significance at this second interim analysis was  $p \leq 0.0138$
- D, docetaxel; Pla, placebo; Ptz, pertuzumab; T, trastuzumab

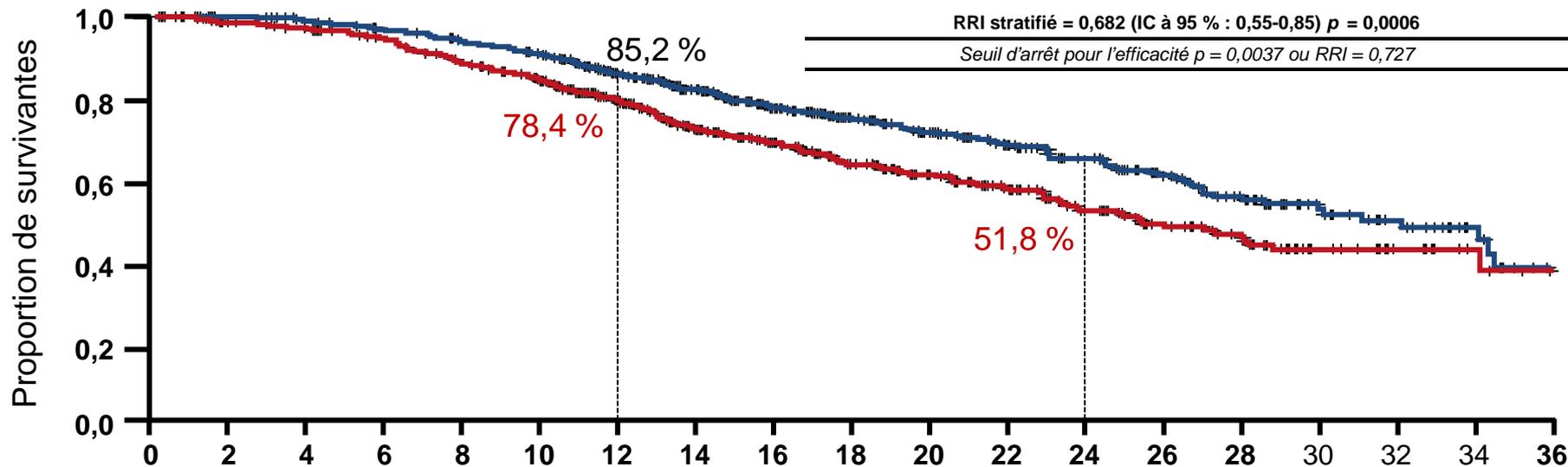
# EMILIA : Analyse de la survie globale

(analyse confirmatoire)

	Médiane (mois)	N <sup>bre</sup> d'événements
Cap + lap	25,1	182
T-DM1	30,9	149

RRI stratifié = 0,682 (IC à 95 % : 0,55-0,85)  $p = 0,0006$

Seuil d'arrêt pour l'efficacité  $p = 0,0037$  ou RRI = 0,727

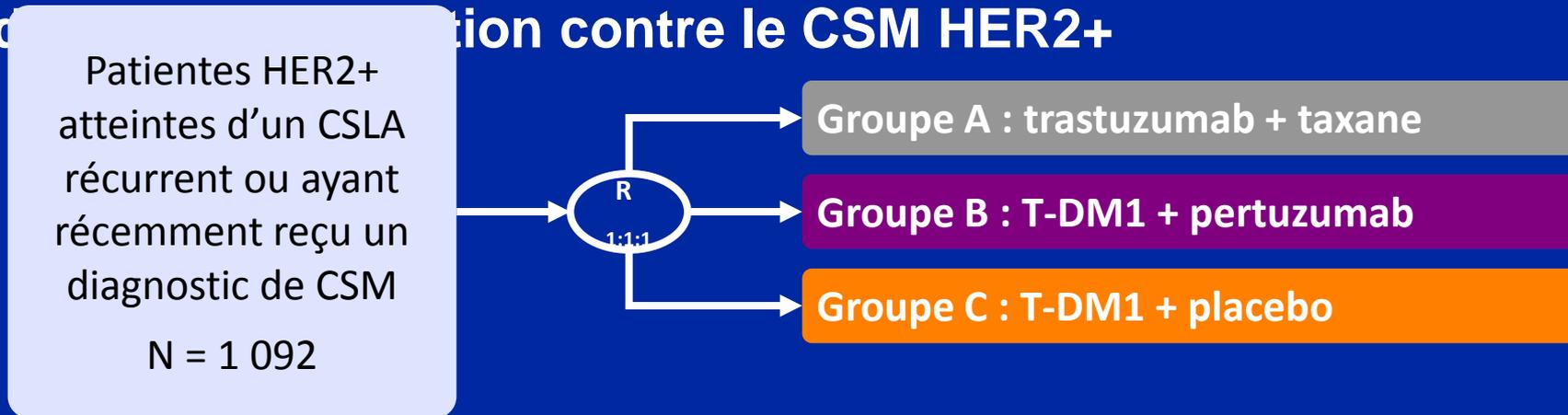


N<sup>bre</sup> de patientes à risque :

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
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

Date limite de collecte des données : 31 juillet 2012; RRI non stratifié = 0,70 ( $p = 0,0012$ ).

# Étude de phase III MARIANNE (TDM4788g) sur le traitement de la récidive contre le CSM HER2+



**Principaux critères d'évaluation :** SSP évaluée par le CRI, innocuité

**Critères d'évaluation secondaires :** TRG évalué par le CRI, taux de SG, survie à un an, SSP et TRG évalués par l'investigateur, TBC évalué par l'investigateur et le CRI, DET, durée de réponse objective, innocuité et tolérabilité

## Principaux critères d'inclusion

- Présenter un adénocarcinome mammaire localement récurrent ou métastatique confirmé par examen histologique ou cytologique, et être une candidate à la chimiothérapie. Les patientes atteintes d'un cancer localement avancé doivent présenter une maladie récurrente ou progressive qui ne peut pas être soumise à une résection à des fins curatives
- Les patientes doivent avoir un cancer mesurable ou non mesurable qui doit être évaluable au moyen des critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- IF ECOG de 0 ou 1
- Fonction organique adéquate tel que déterminé par les résultats de laboratoire

# 3. Triple négatif

- Femme de 85 ans
- Masse sein gauche de 7 x 8 cm avec adénopathie axillaire de 2 cm.
- Triple négatif à la biopsie guidée cliniquement
- Mastectomie totale gauche et évidemment axillaire gauche
- 1 mois à la suite: nodules de perméation cutanés
- Lymphangite pulmonaire
- Décès en moins de 6 mois du diagnostic

# 3. Cancer triple négatif



- Qu'est ce que c'est?????
- Un cancer agressif ayant comme caractéristiques d'être
  - Récepteurs oestrogéniques négatifs
  - Récepteurs progestatifs négatifs
  - HER2 négatif

# 3. Triple négatif



- Beaucoup de recherche, pas encore de thérapie ciblée!!!! Ou de traitement efficace
- Aucune avancée significative dans les dernières années
- Seuls des traitements de chimiothérapie peuvent être donnés
- Maladie métastatique agressive, si récidive tôt après traitement du primaire, survie de quelques mois seulement.....

# Cancer du sein métastatique: recommandations



- Le cancer du sein métastatiques est hétérogène .  
Les caractéristiques du cancer priment sur l'âge,  
souvent sur le stade et sur l'évolution.....
- Les caractéristiques ( her2, récepteurs  
hormonaux ) sont de première importance  
quand la maladie devient métastatique

# Cancer du sein métastatique: recommandations



- Équipe multidisciplinaire essentielle! Médecins (chirurgiens, oncologues médicaux, radiooncologues, sénologues, pathologistes, radiologistes...) pharmaciens, infirmières, travailleuses sociales, psychologues, nutritionnistes...
- Les cas et les choix de thérapie devraient être discutés en équipe interdisciplinaire.
- L'offre d'une étude devrait être faite lorsque disponible

# Cancer du sein métastatique: recommandations



- Le TEP scan n'est pas le test qui devrait être retenu comme habituel pour le diagnostic (sauf situations très spécifiques) et certainement pas pour le suivi!

# Cancer du sein métastatique: recommandations



- L'évaluation de la réponse au traitement devrait se faire aux 3-4 cycles si une chimiothérapie est utilisée et aux 3-4 mois si un traitement endocrinien est choisi.
  
- Faire l'évaluation seulement de la lésion cible est raisonnable ( ex. un nodule pulmonaire, un ganglion, un nodule cutané....) Si la tumeur est indolente, des évaluations plus distancées sont suggérées.

# Cancer du sein métastatique: recommandations



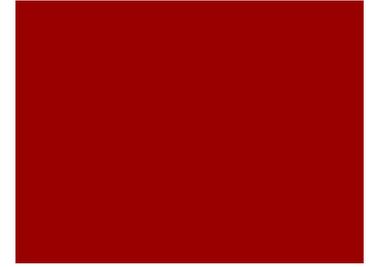
- Le changement de thérapie seulement sur la base de marqueurs tumoraux qui montent ne devraient pas se faire.
- Des tests ciblés doivent être faits si de nouveaux symptômes surgissent.

# Cancer du sein métastatique: recommandations



- L'utilisation d'un traitement endocrinien simultanément à de la chimiothérapie n'est pas indiqué
- Un traitement séquentiel est préférable à un traitement combiné de chimiothérapie sauf en cas de progression rapide de la maladie
- Le traitement devrait être continué jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à atteinte d'une toxicité inacceptable

# Métastasectomie: oui ou non?



- Il existe un petit sous-groupe de patientes avec une maladie oligométastatique ( minime et souvent un seul site) et où une approche potentiellement curable peut être tentée par chirurgie
  - ex. métastase pulmonaire isolée, métastases hépatiques seules et peu nombreuses...
- Certaines études sont intéressantes; les cas sont souvent sélectionnés; une approche chirurgicale peut être indiquée et une décision multidisciplinaire est de mise.

# Chirurgie du primaire



- Une chirurgie de propreté peut-être considérée:
  - Cancer ulcéré, sanguinolent, nauséabond,...
  
- L'indication de chirurgie d'un primaire n'ayant pas ces caractéristiques chez une patiente métastatique, est encore en investigation

# Chirurgie du primaire



- Plusieurs études rétrospectives ont été publiées
  - Certaines montraient un avantage à opérer le primaire et d'autres non.
  - Beaucoup de biais de sélection
  - Plusieurs études randomisées sont en cours. Deux ont été présentées à SABCS 2013 et n'ont pas démontrées d'avantages de survie. Les autres sont en recrutement
  - Pour l'instant, opérer le primaire dans un contexte métastatique devrait être l'exception et on ne peut affirmer à la patiente qu'il y a un avantage de survie.

# Agents ciblant les os

- 73 % des patientes métastatiques auront des métastases osseuses
- 64 % développeront un événement osseux
  - Fracture pathologique
  - Besoin de radiothérapie
  - Compression médullaire
  - Chirurgie
  - Hypercalcémie

Coleman, Clin cancer res 2006;12:6243s  
Lipton et al. Cancer 2000;88:1082-90



DESCHÈNES FABIA  
CENTRE DES MALADIES DU SEIN



# Agents ciblant les os:



Ils diminuent la survenue des évènements osseux

- Biphosphonates: IV
  - Zoledronate 4 mg q 3-4 semaines
  - Pamidronate 90 mg q3-4 semaines
  
- Denosumab: anticorps monoclonal anti RANK
  - XGEVA 120 mg s/c q 4 semaines

# Agents modulateurs de l'os



- Devrait être utilisé tôt lorsqu'un diagnostic de métastases osseuses unique ou multiples, blastiques ou lytiques, symptomatique ou non, est posé.
- Même si la durée optimale du traitement n'est pas connue , on le continue habituellement tant que bien toléré



- Surveiller la créatinine pour le Zoledronate et le pamidronate
  
- Pour les biphosphonates et aussi pour le dénosumab, faire faire une évaluation dentaire avant de débiter: ostéonécrose de la mâchoire < 2 % des cas..

# Documents utiles

- Site web CMS:

[www.centredesmaladiesdusein.ca](http://www.centredesmaladiesdusein.ca) « lignes directrice: cancer du sein métastatique »

- Article pertinent

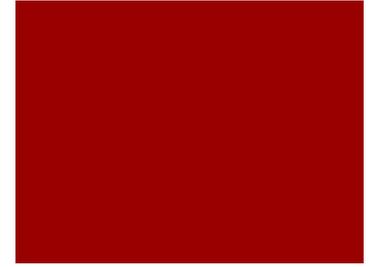
Original article

1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1)

F. Cardoso<sup>a,\*</sup>, A. Costa<sup>b</sup>, L. Norton<sup>c</sup>, D. Cameron<sup>d</sup>, T. Cufer<sup>e</sup>, L. Fallowfield<sup>f</sup>, P. Francis<sup>g</sup>, J. Gligorov<sup>h</sup>, S. Kyriakides<sup>i</sup>, N. Lin<sup>j</sup>, O. Pagani<sup>k</sup>, E. Senkus<sup>l</sup>, C. Thomssen<sup>m</sup>, M. Aapro<sup>n</sup>, J. Bergh<sup>o</sup>, A. Di Leo<sup>p</sup>, N. El Saghir<sup>q</sup>, P.A. Ganz<sup>r</sup>, K. Gelmon<sup>s</sup>, A. Goldhirsch<sup>t</sup>, N. Harbeck<sup>u</sup>, N. Houssami<sup>v</sup>, C. Hudis<sup>w</sup>, B. Kaufman<sup>x</sup>, M. Leadbeater<sup>y</sup>, M. Mayer<sup>z</sup>, A. Rodger<sup>aa</sup>, H. Rugo<sup>bb</sup>, V. Sacchini<sup>cc</sup>, G. Sledge<sup>dd</sup>, L. van't Veer<sup>ee</sup>, G. Viale<sup>ff</sup>, I. Krop<sup>gg</sup>, E. Winer<sup>gg</sup>

The breast 21 (2012) 242-252

# Finalement



- Je crois que c'est un privilège de vieillir!
- Ce qui est une qualité de vie inacceptable pour nous, en santé, peut être adéquat pour une patiente métastatique depuis quelques années et qui veut encore « vivre ».
- Notre travail, en équipe avec vous: les aider!

# Merci de votre attention



de **Québec**

**DESCHÈNES FABIA**  
CENTRE DES MALADIES DU SEIN

