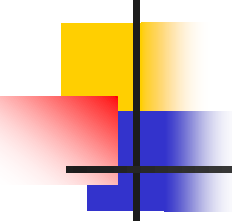


Standards dans la Prise en Charge du Cancer du Sein

**William Jacot
CRIC Val d'Aurelle
Montpellier**

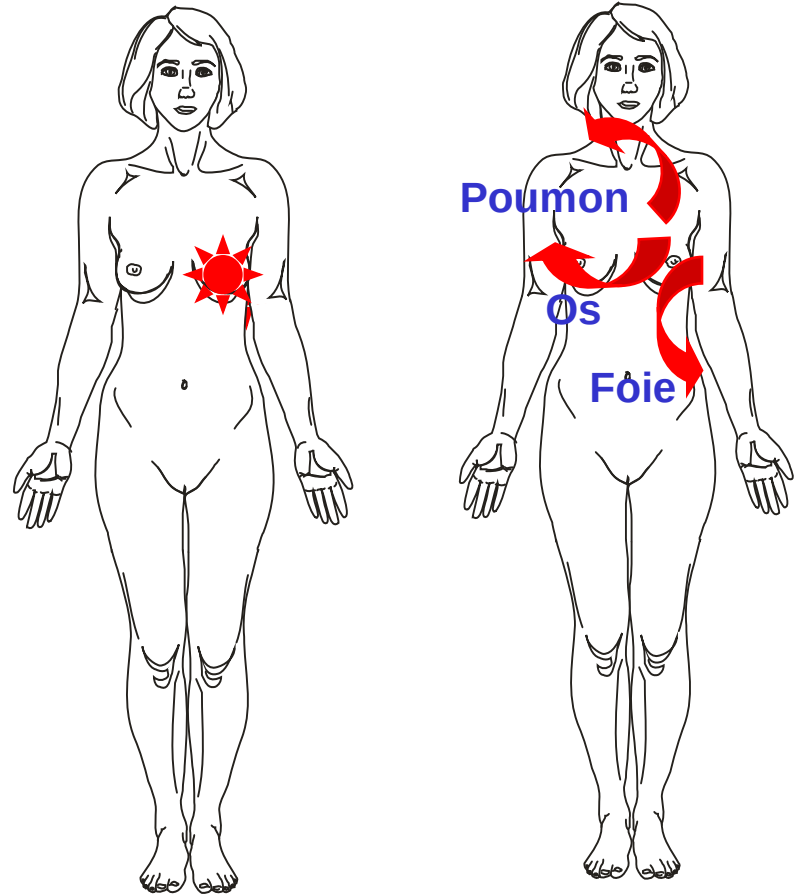


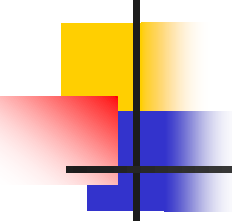
Le cancer du sein en France

- 49.814 nouveaux cas en 2005
- 11.441 décès en 2006
- Létalité $\pm$ 20 %

Les données du problème

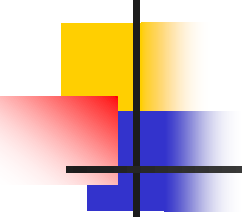
Approximativement
25% des patientes
atteintes d'un cancer
du sein localisé vont
développer une
maladie métastatique





Pronostic en fonction du stade

- Étude EUROCORE4, survie à 5 ans
- T1N0M0 : 28,9% des stades, survie 98%
- T2-T3N0M0 : 18,6% des stades, survie 87%
- T1-3 N+ M0 : 31% des stades, survie 77%
- T4 NxM0 : 6,8% des stades, survie 55%
- **M1 : 6,2% des stades, survie 18%**

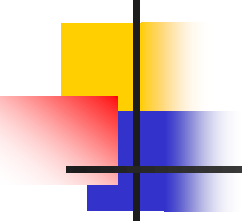


Définition

- Signifie norme, en anglais.
- Désigne un format qu'on applique parce qu'une instance l'a reconnu, ou parce que la majorité des utilisateurs l'utilise.
- AMM ?

La définition des Standards, Options et Recommandations

Standards	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité .
Options	Interventions pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité . Les options sont toujours accompagnées de recommandations.
Recommandations	Elles ont pour but, lorsqu'il existe plusieurs options, de hiérarchiser ces options en fonction du niveau de preuve. Les recommandations permettent également aux experts d'exprimer des jugements et des choix concernant notamment des situations d'exception et indications spécifiques ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.



Ou alors...

- Propositions de prises en charges adaptées aux données les plus récentes de la littérature garantissant à la patiente un traitement sans perte de chances offrant le ratio efficacité / risque optimal
- Notion d'évolutivité des standards, parfois rapide

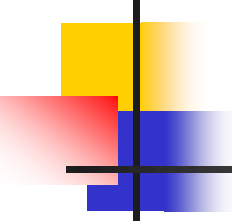
SOR Cancer du sein adjuvant 2001

Prise en charge des cancers avec envahissement ganglionnaire (N+)

	Femme non ménopausée ou $\leq$ à 50 ans		Femme ménopausée ou $>$ à 50 ans	
	RO +	RO – ou ?	RO + ou ?	RO -
Standards	Chimiothérapie et tamoxifène	Chimiothérapie, pas d'hormonothérapie	Hormonothérapie par tamoxifène.	Pas d'attitude standard

Prise en charge des cancers sans envahissement ganglionnaire (N-)

	Femme non ménopausée ou $\leq$ à 50 ans			Femme ménopausée ou $>$ à 50 ans		
	Risque de rechute métastatique*		Pas de risque de rechute métastatique	Risque de rechute métastatique*		Pas de risque de rechute métastatique
	RO +	RO – ou ?		RO + ou ?	RO -	
Standards	Chimiothérapie + tamoxifène	Chimiothérapie, pas d'hormonothérapie (niveau de preuve B).	Pas de traitement médical adjuvant	Hormonothérapie par tamoxifène	Pas d'attitude standard.	Pas de traitement médical adjuvant



Recommandations pour la Pratique Clinique de Saint Paul de Vence Définition des seuils retenus

- Standard des Recommandations pour la Pratique Clinique (RCP) de St Paul de Vence 2007
 - Considérer le bénéfice sur la survie sans récidence à 10 ans
 - Seuil retenu pour un bénéfice de 2 % pour l'hormonothérapie
 - Seuil retenu pour un bénéfice de 5 % pour la chimiothérapie
 - Calculé via Adjuvant! Online

Adjuvant! Online

Example T1b N0 / N1

Age: 65 General Health: Good

Estrogen Receptor Status: Undefined Histologic Grade: Undefined
Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm Nodes Involved: 0
Chemotherapy Regimen: Anthracycline (Overview 2000)

Decision: No Additional Therapy



- 64 out of 100 women are alive and without cancer in 10 years.
- 25 out of 100 women relapse.
- 11 out of 100 women die of other causes.

Decision: Hormonal Therapy



- 8 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Chemotherapy



- 6 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Combined Therapy



- 12 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Age: 65 General Health: Good

Estrogen Receptor Status: Undefined Histologic Grade: Undefined
Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm Nodes Involved: 1 - 3
Chemotherapy Regimen: Anthracycline (Overview 2000)

Decision: No Additional Therapy



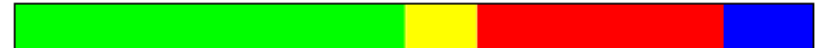
- 49 out of 100 women are alive and without cancer in 10 years.
- 41 out of 100 women relapse.
- 10 out of 100 women die of other causes.

Decision: Hormonal Therapy



- 12 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Chemotherapy

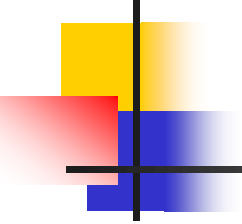


- 9 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.

Decision: Combined Therapy

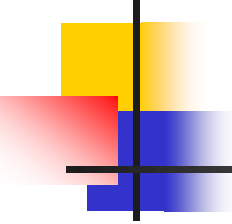


- 19 out of 100 women are alive and without cancer because of therapy.



Cancer du sein localisé

- Prise en charge chirurgicale
- Traitement adjuvant
 - Radiothérapie
 - Chimiothérapie
 - Thérapeutiques ciblées
 - Hormonothérapie
- Traitement néoadjuvant



Chirurgie

Tumeur du sein palpable
Chirurgie conservatrice d'emblée possible
1^{ère} étape décisionnelle



Standard :

tumorectomie

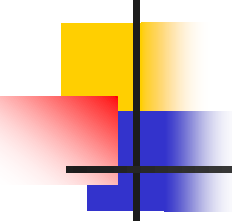
± examen extemporané*

+ évidement axillaire

+ radiothérapie du sein

Option :

mastectomie radicale modifiée en cas de préférence
ou de refus du traitement conservateur par la
patiente



Radiothérapie

Recommandations pour la pratique de la radiothérapie

accord d'experts

Irradiation du volume mammaire

2 faisceaux opposés tangentiels traités le même jour

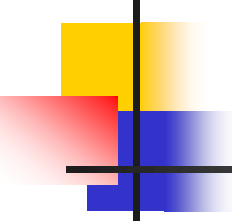
Décubitus dorsal +/- plan incliné

Dose totale de 50 Gy et 5 semaines

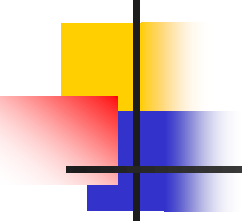
Fractionnement quotidien : 2 Gy, une séance par jour

Adaptation possible du positionnement, du fractionnement, de l'étalement et de l'énergie

Surimpression : 10 à 16 Gy sur le lit tumoral initialement repéré par clips chirurgicaux



Chimiothérapie

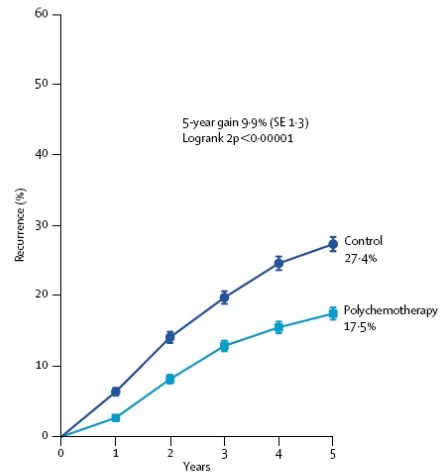


Méta Analyse de l'EBCTCG

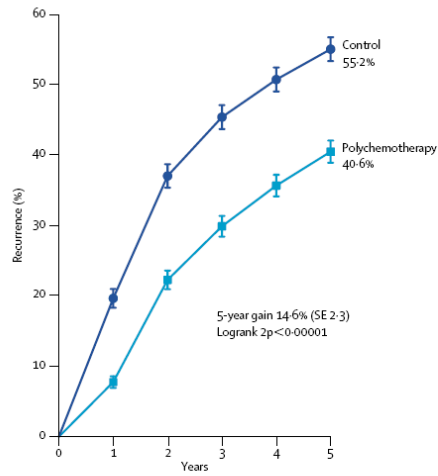
- Bénéfice de la CT indépendant
 - De l'âge
 - Du statut ganglionnaire
 - Des récepteurs hormonaux
- Bénéfice fonction du risque de récurrence

Méta Analyse de l'EBCTCG

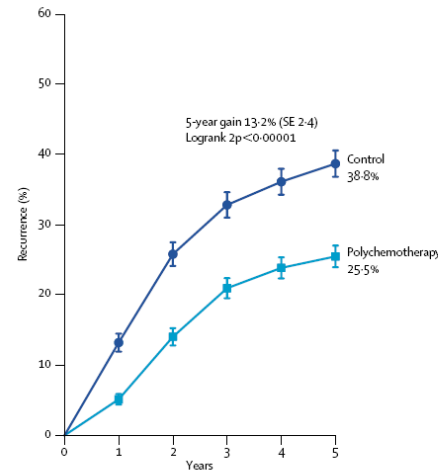
Entry age <50 years: node-negative



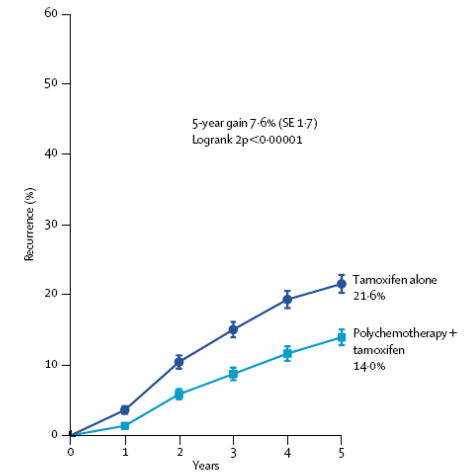
Entry age <50 years: node-positive



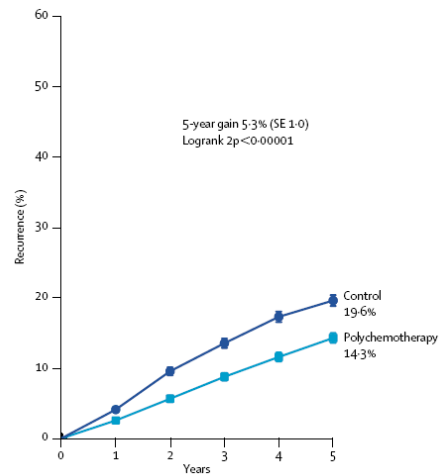
Entry age <50 years, ER-poor: polychemotherapy vs not (1757 women: 20% node-positive)



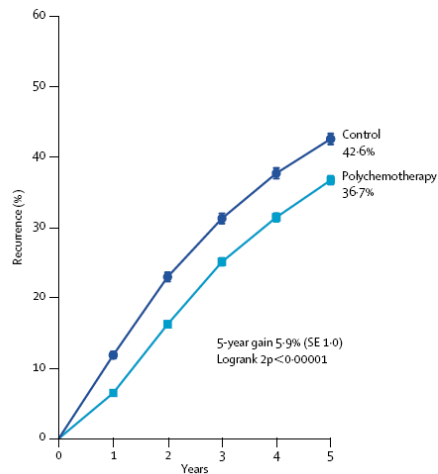
Entry age <50 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone (2254 women: 34% node-positive)



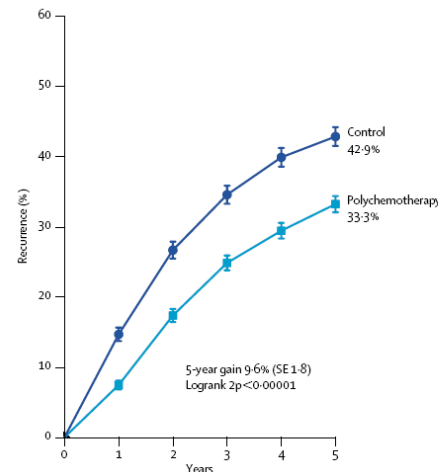
Entry age 50-69 years: node-negative



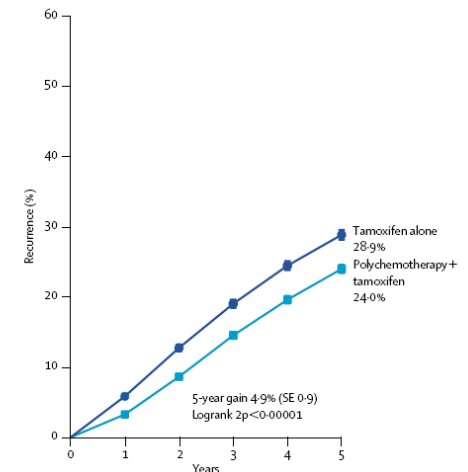
Entry age 50-69 years: node-positive



Entry age 50-69 years, ER-poor: polychemotherapy vs not (4071 women: 66% node-positive)



Entry age 50-69 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone (11333 women: 73% node-positive)



Anthracyclines

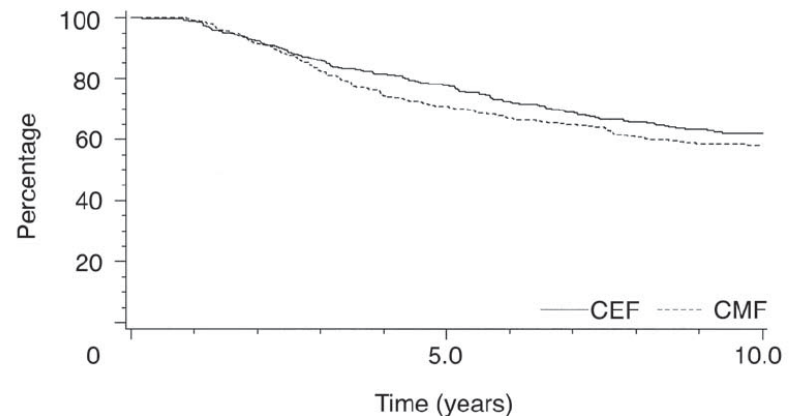
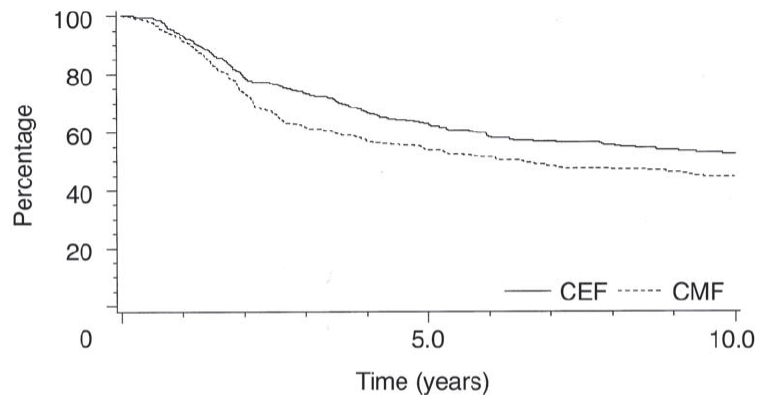
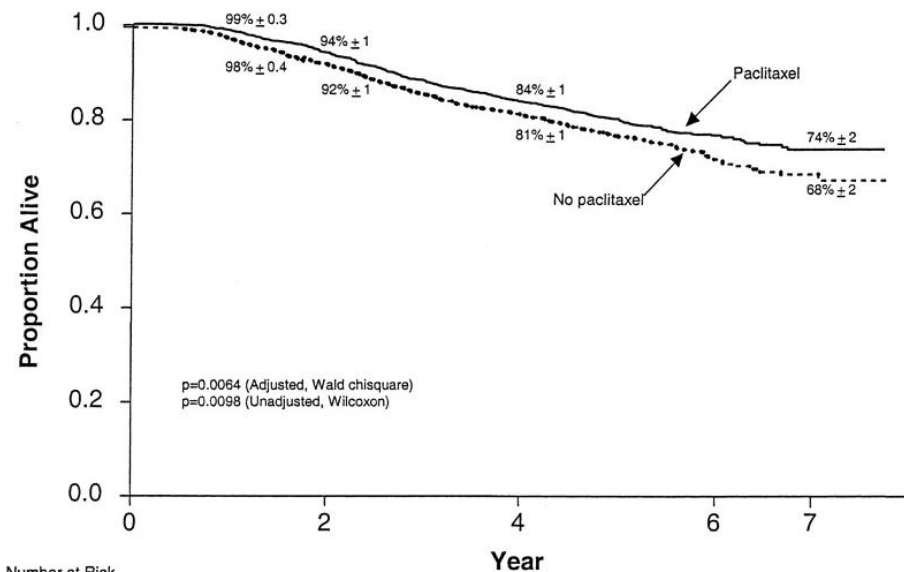
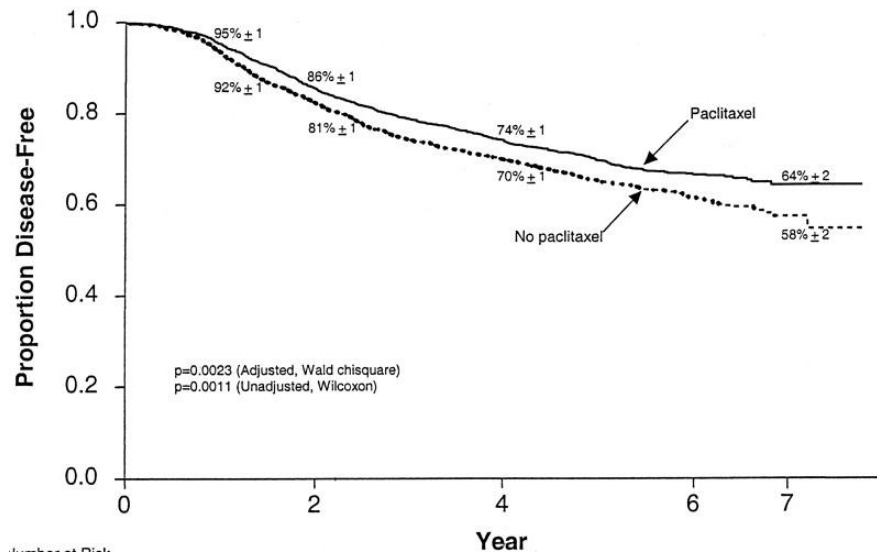
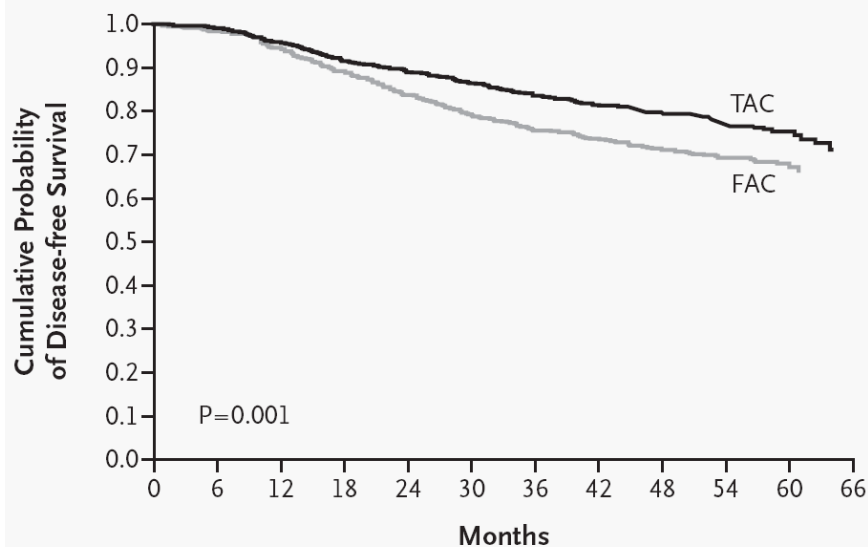


Fig 1. Ten-year relapse-free survival of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) versus cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF). **Fig 2.** Ten-year overall survival of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) versus cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF).

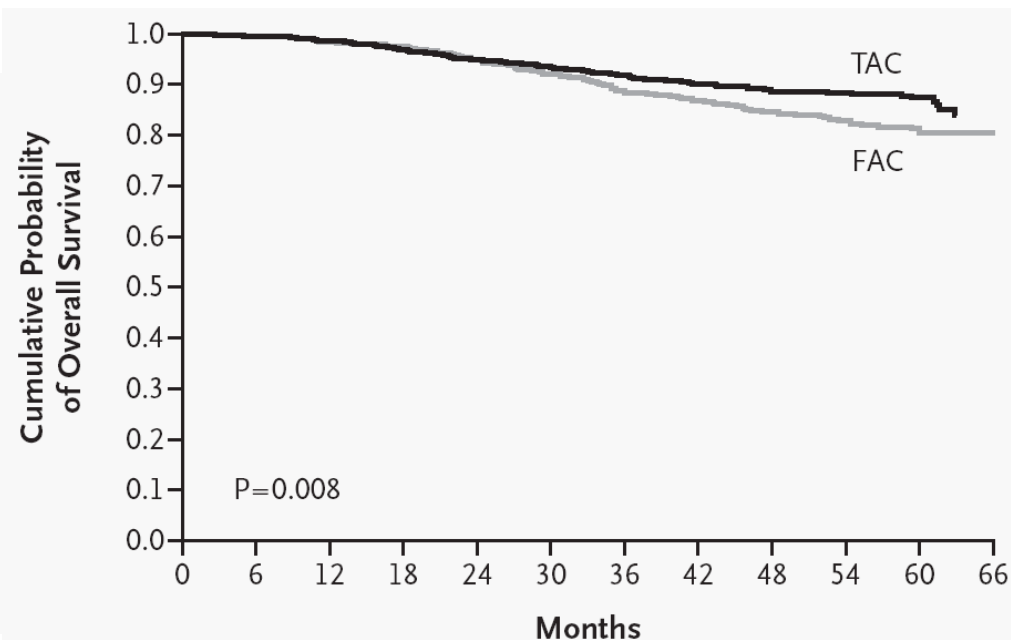
Paclitaxel en adjuvant



Docetaxel en adjuvant BCIRG 001



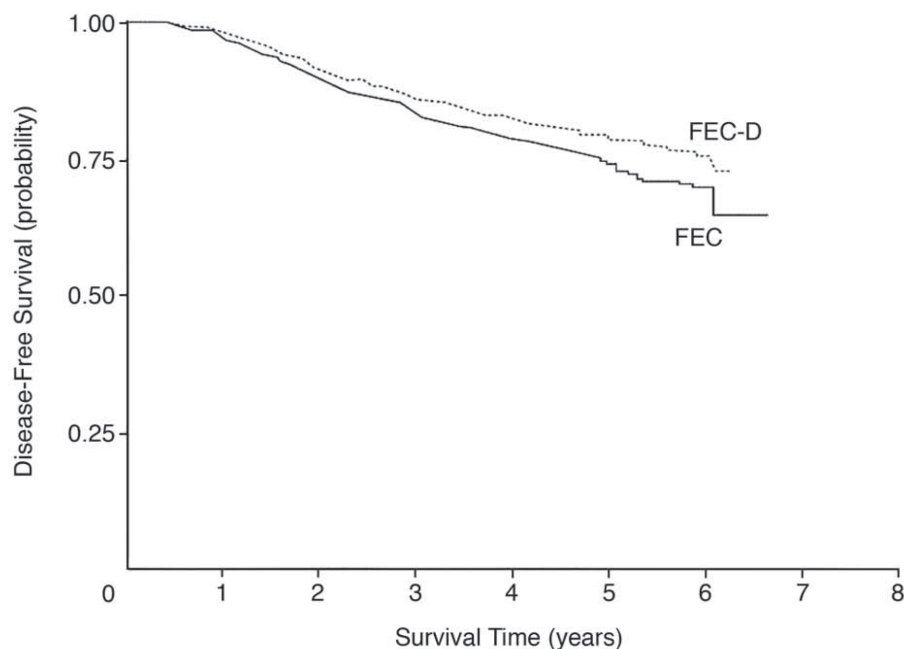
DFS à 5 ans : 75 vs 68 % (HR 0,82, $p=0,01$)



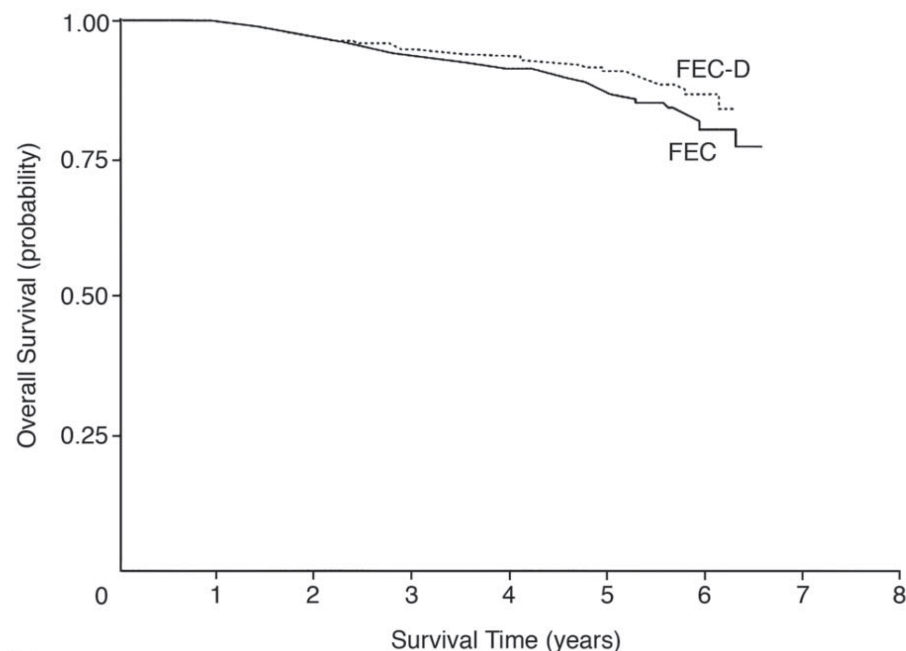
SG à 5 ans : 87 vs 81 % (HR 0,7, $p=0,008$)

Martin et al, NEJM 2005

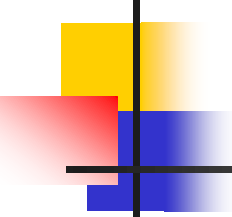
Étude PACS 01



DFS à 5 ans : 78,4 vs 73,2 % (HR 0,82, $p=0,012$)



SG à 5 ans : 90,7 vs 86,7 % (HR 0,73, $p=0,017$)



RPC Saint Paul de Vence 2007

Recommandations

Tumeurs sans surexpression ou amplification d'HER2, quel que soit le statut hormonal

Schéma association anthracyclines et taxanes

6 TAC

3 FEC 100 + 3 docétaxel 100

4 AC + 12 taxol 80 hebdomadaire

4 AC + 4 docétaxel 100

pour les N+

pour les N-

Schéma avec anthracyclines sans taxanes pour les N-

6 FEC 100

4 AC

Schéma avec taxanes sans anthracyclines

4 TC

**Tumeurs avec surexpression ou amplification d'HER2,
quel que soit le statut hormonal**

Schéma séquentiel associant anthracyclines et taxanes

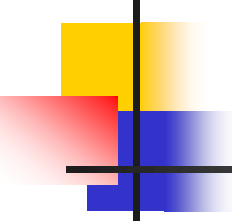
niveau 1, grade A

niveau 3, grade C

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

accord d'experts

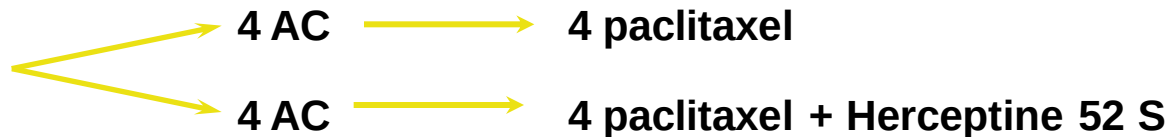


Thérapeutiques ciblées

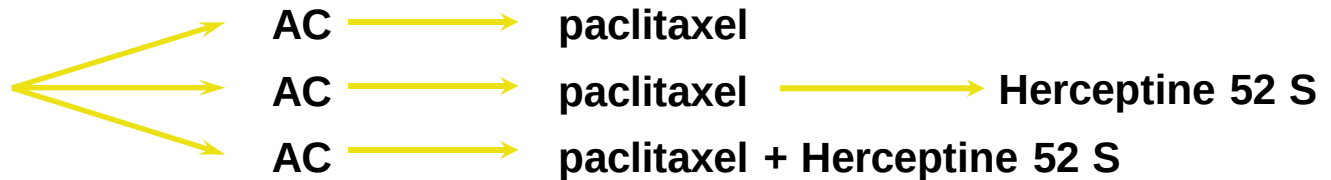
- Trastuzumab

Herceptin dans le cadre du traitement adjuvant

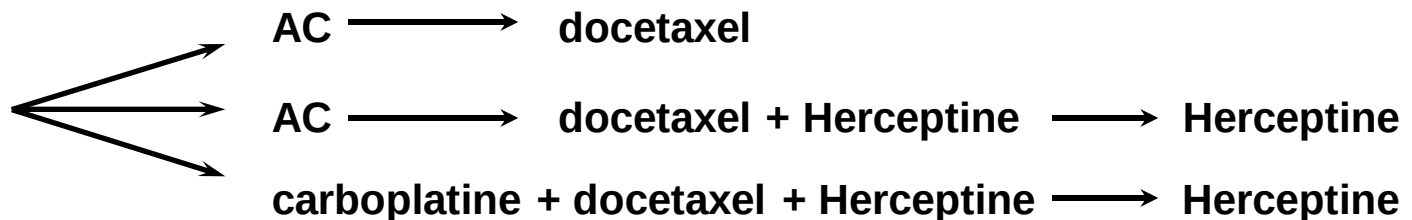
NSABP B-31
(N = 2,085)



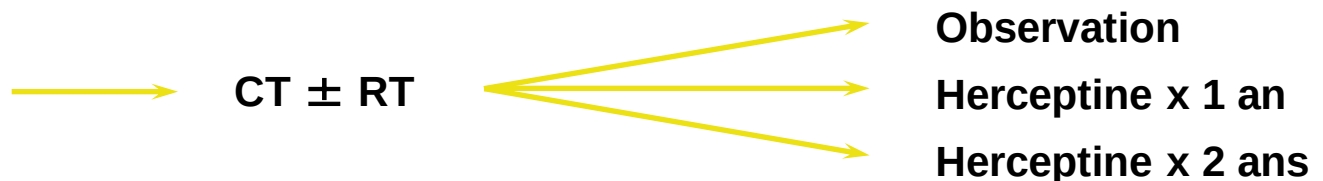
NCCTG N9831
(N = 3,406)



BCIRG 006
(N = 3,xxx)



HERA
(N = 5,100)



Research article

Open Access

Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials

Gustavo A Viani*, Sergio L Afonso, Eduardo J Stefano, Ligia I De Fendi and Francisco V Soares

Address: Department of Radiation Oncology, Faculdade de Medicina de Marília, Faculty of Medicine of Marília (FAMEMA), Marília, São Paulo, Brazil

Email: Gustavo A Viani* - gusviani@gmail.com; Sergio L Afonso - sla@famema.br; Eduardo J Stefano - stefano@famema.br; Ligia I De Fendi - lidefendi@hotmail.com; Francisco V Soares - gusviani@hotmail.com

* Corresponding author

Published: 8 August 2007

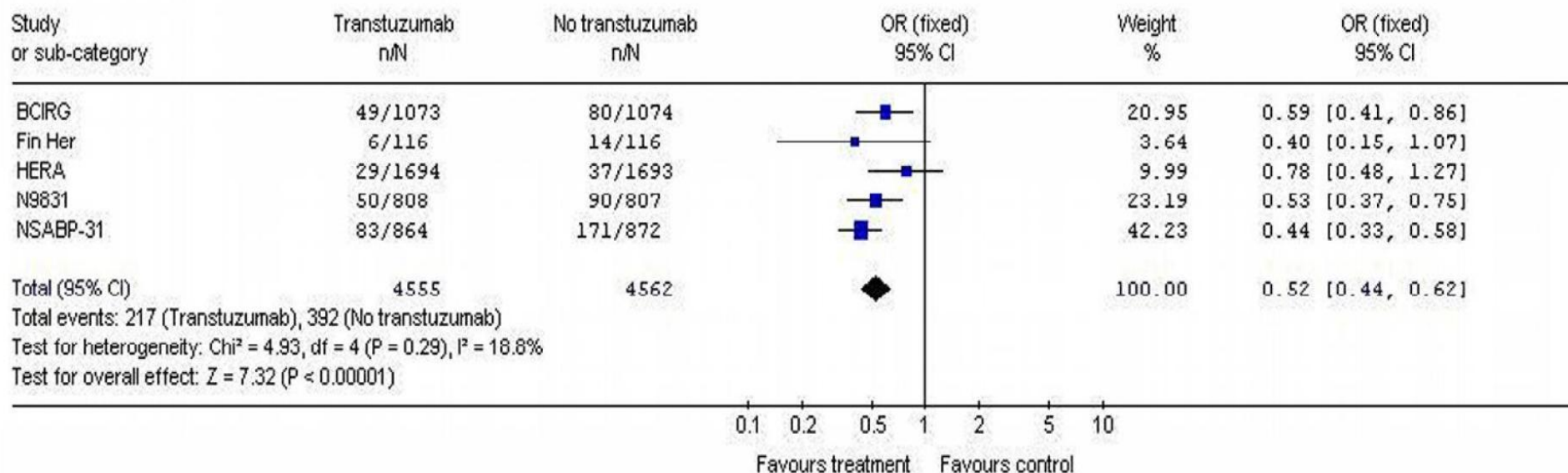
Received: 26 February 2007

BMC Cancer 2007, 7:153 doi:10.1186/1471-2407-7-153

Accepted: 8 August 2007

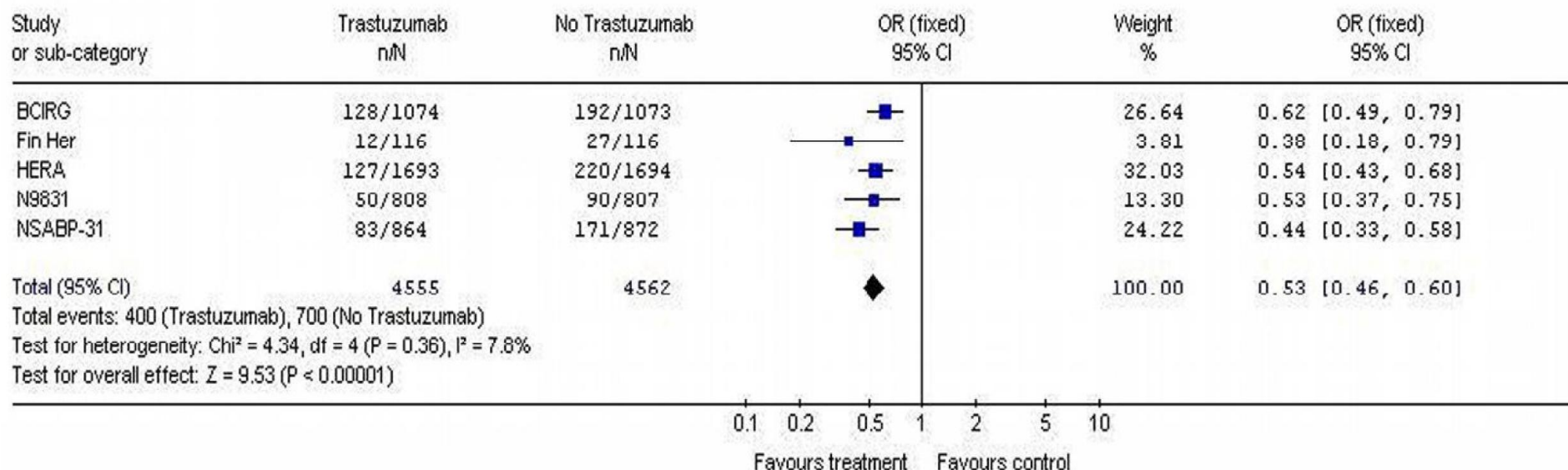
Survie Globale

Review: Adjuvant Trastuzumab in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer: A meta-analysis with 9117 patients. (Version 01)
 Comparison: 01 Mortality Rate
 Outcome: 01 Overall Survival



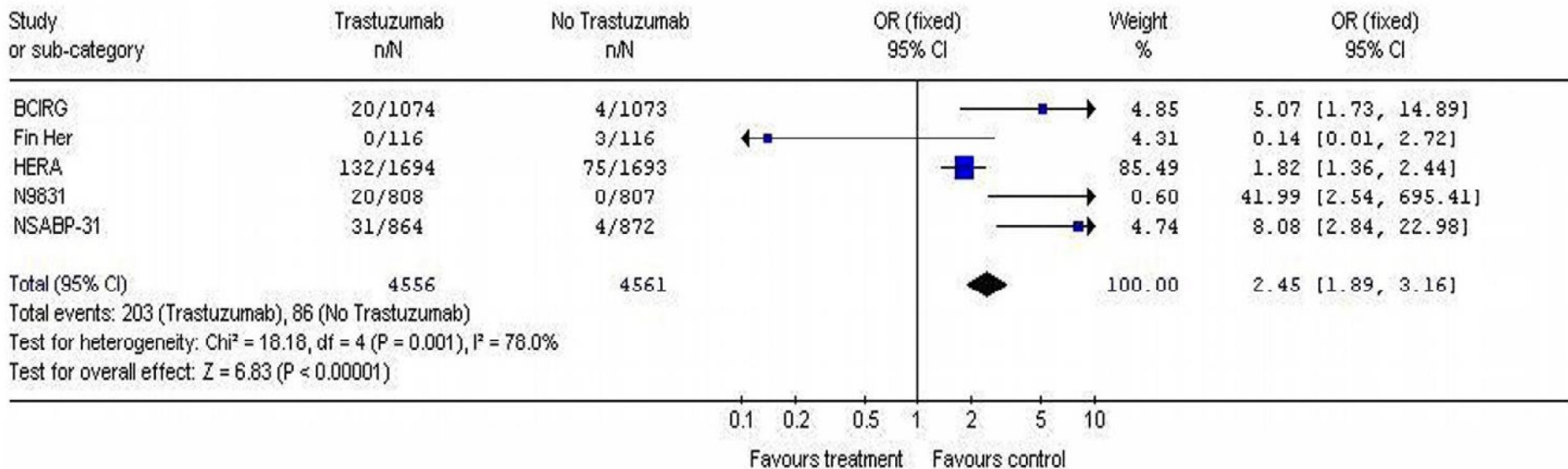
Survie Sans Récidive

Review: Adjuvant Trastuzumab in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer: A meta-analyses with 9117 patients. (Version 01)
 Comparison: 02 Recurrence rate
 Outcome: 01 Disease Free Survival



Toxicité Cardiaque

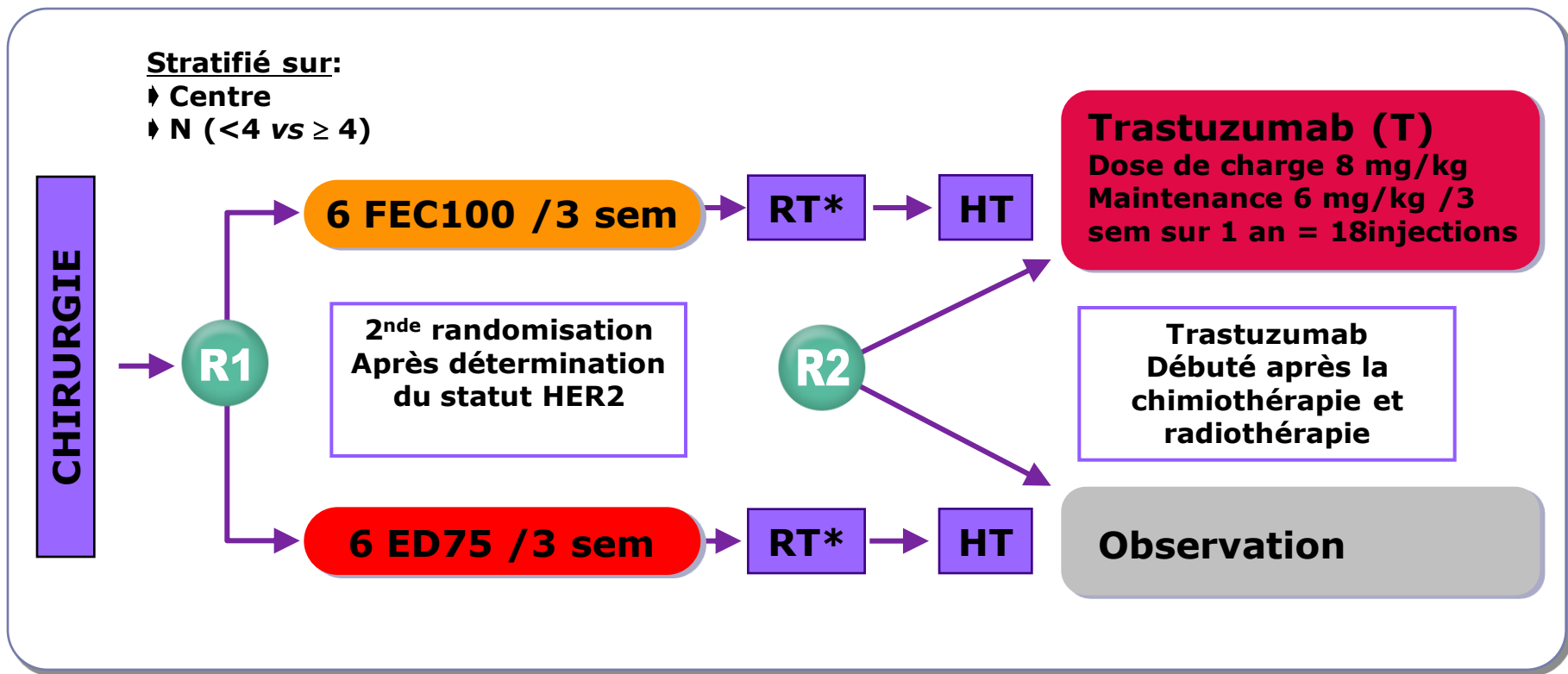
Review: Adjuvant Trastuzumab in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer: A meta-analysis with 9117 patients. (Version 01)
 Comparison: 03 Cardiac Toxicity
 Outcome: 01 New York Heart Association class III or IV congestive heart failure



Trastuzumab après chimiothérapie adjuvante

Chez les patientes avec un cancer du sein N+, HER2+

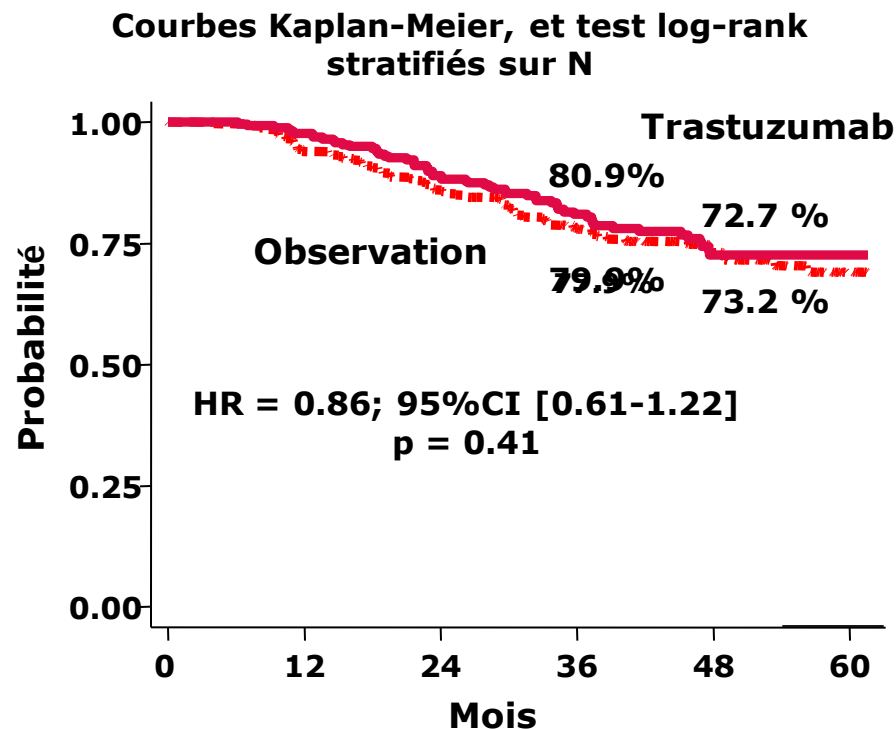
Résultats à 4 ans de suivi de l'essai PACS-04



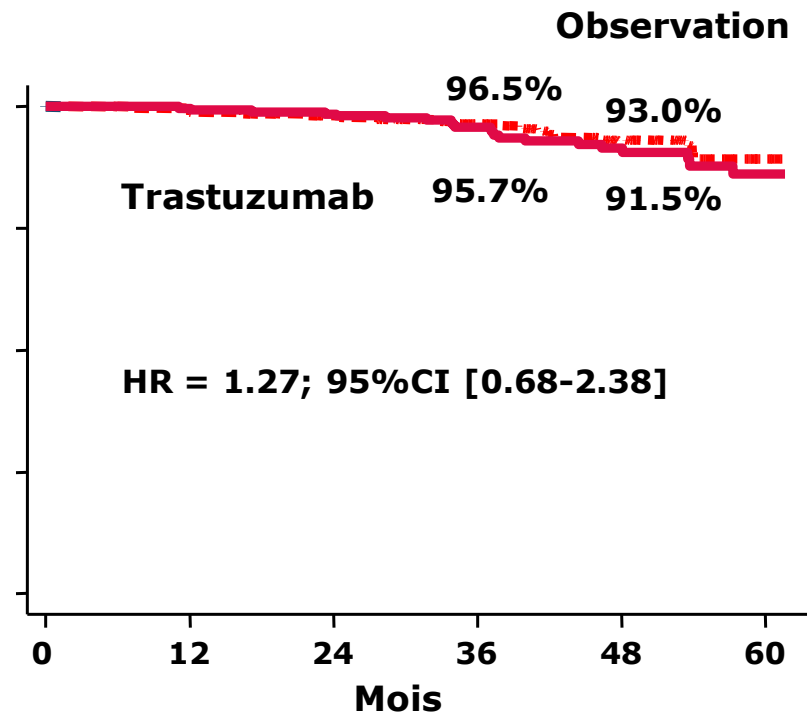
* RT délivrée dans les 4 semaines après la fin de la chimiothérapie

Résultats : survie sans maladie et survie globale - suivi médian 48 mois

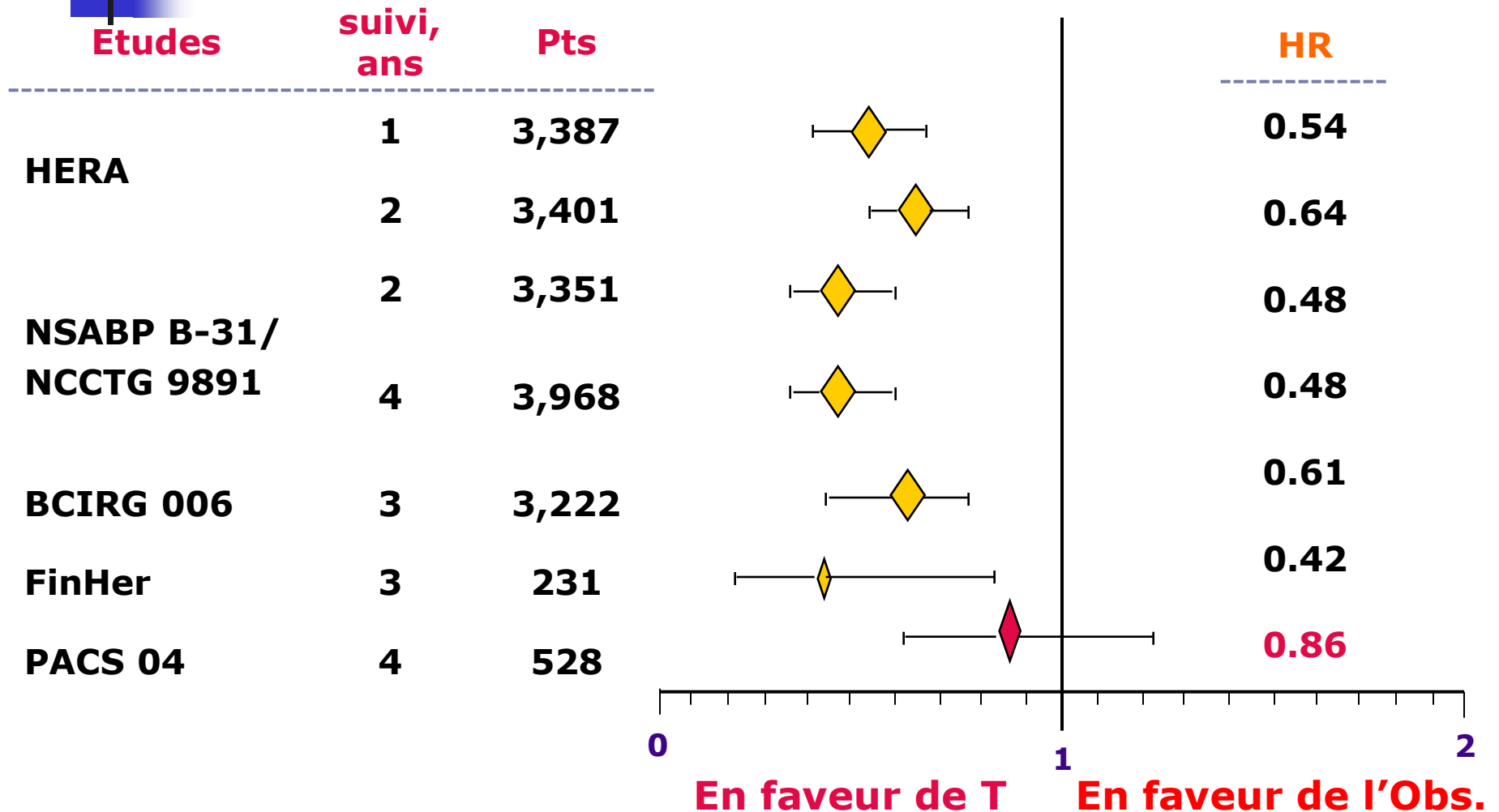
SSM (ITT)

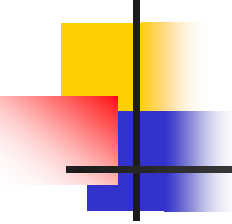


SG (ITT)



Résumé des essais Trastuzumab en adjuvant





Quel est donc le standard ?

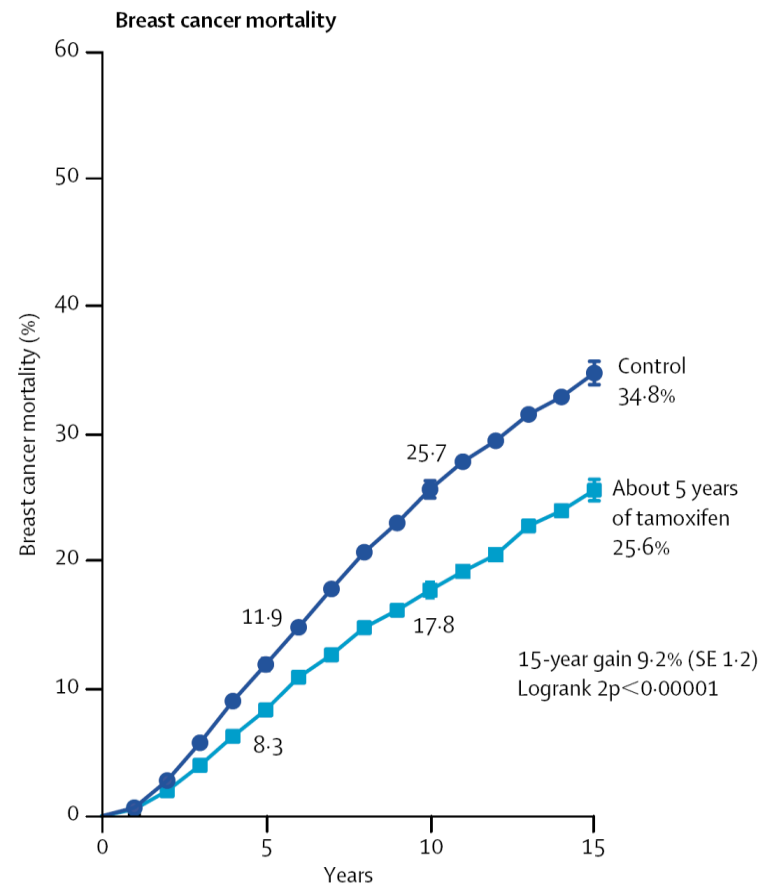
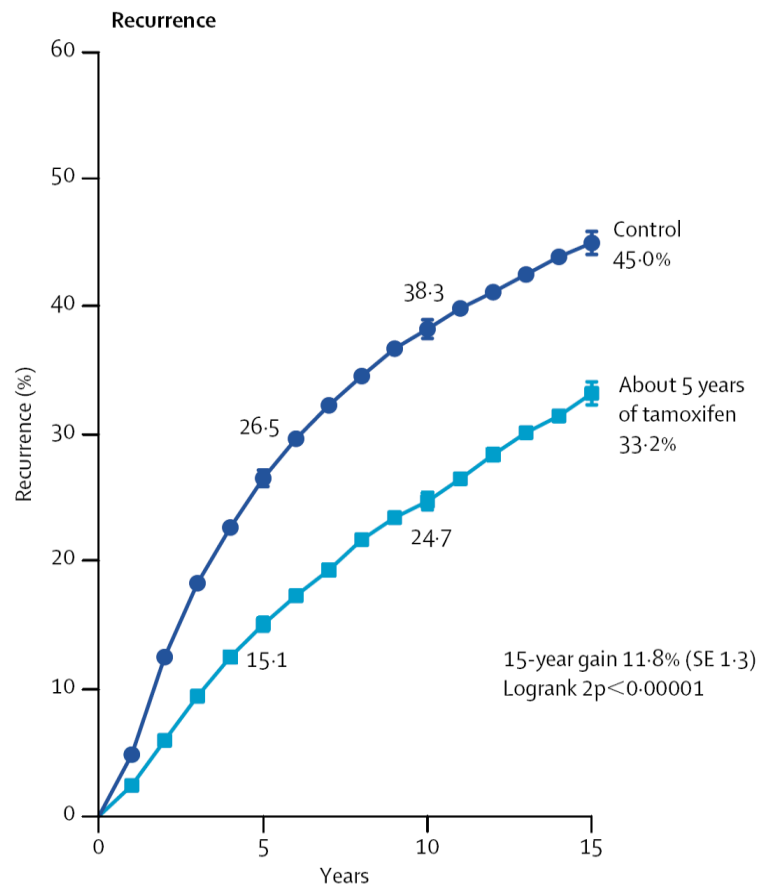
- **AMM** : Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)
- **Evidence Based Medicine ?**
HERA et PACS 04 *vs* NSABP / BCIRG / FinHER
Séquentiel *vs* Concomitant

Recommandations

Prescrit après les anthracyclines, pour une durée de 12 mois

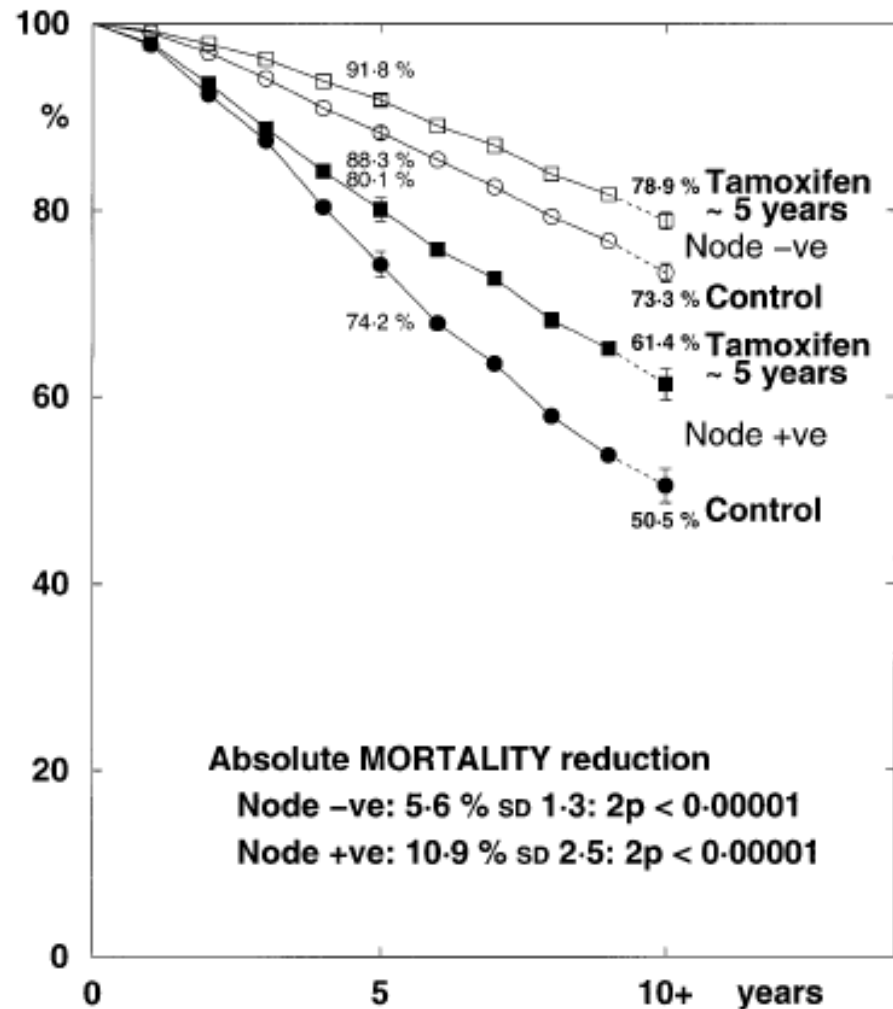
niveau 1, grade A

Hormonothérapie



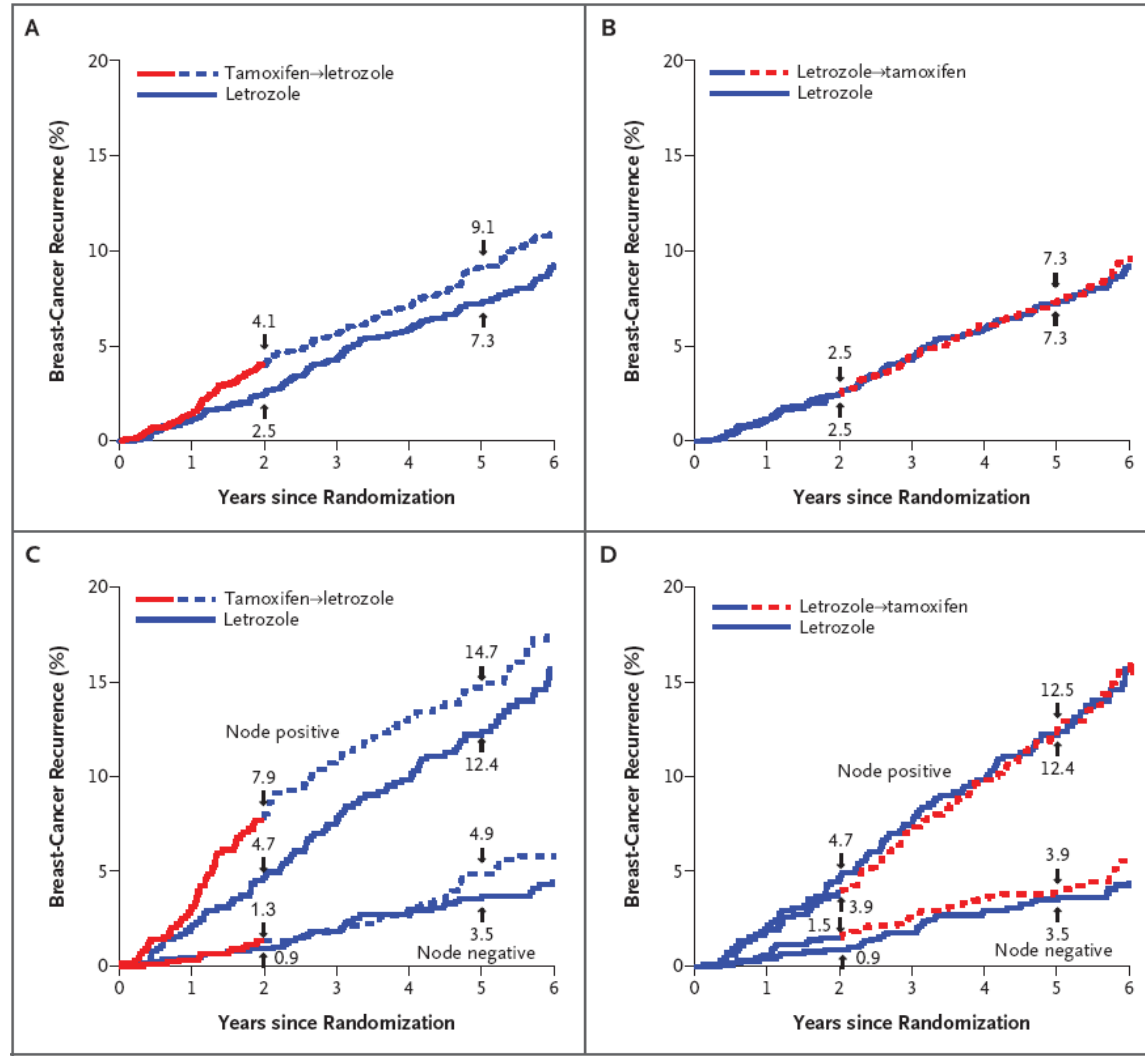
Hormonothérapie

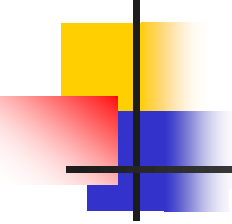
- Efficacité du Tam
 - N+ / N-
 - 5 ans
 - Survie sans progression
 - Survie



Inhibiteurs de l'Aromatase

- Post-Ménopause
- N+ / N-
- IA > Tam
- IA > Tam puis IA
- IA ≠ IA puis Tam ?





RPC Saint Paul de Vence 2007

Recommandations

Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2

Patientes non ménopausées

Castration quelle que soit la méthode
tamoxifène

niveau 1, grade A

niveau 1, grade A

Castration + tamoxifène

niveau 4, grade C

Patientes ménopausées

IA d'emblée : letrozole, anastrozole

niveau 1, grade A

Si non rechute après 2 ans de tamoxifène : exemestane
anastrozole

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

Prolongation de l'hormonothérapie après 5 ans de tamoxifène par
un IA pour les patientes à mauvais pronostic (N+)*

letrozole

niveau 1, grade A

anastrozole

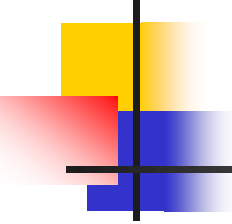
niveau 2, grade B

Le tamoxifène pendant 5 ans reste une option pour les patientes
à très bon pronostic

accord d'experts

* La durée optimale de cette hormonothérapie complémentaire n'est pas encore définie.

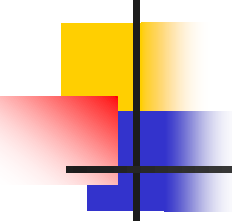
+ Traitements séquentiels...



Chimiothérapie Néo Adjuvante (CTNA)

■ Cancers du sein inflammatoire

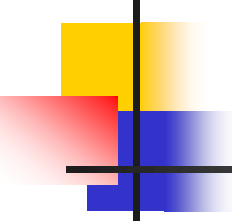
- Chimiothérapie néo-adjuvante systématique
- Schéma Anthracyclines - Taxanes
- +/- Trastuzumab selon le statut HER-2
- Suivie d'une Chirurgie **radicale**
- Et d'une Radiothérapie
- +/- Hormonothérapie



Chimiothérapie Néo Adjuvante (CTNA)

■ **Conservation mammaire : Option**

- Cancers du sein relevant d'une mastectomie d'emblée
- Non indiquée si chirurgie conservatrice d'emblée possible
- **IRM préthérapeutique systématique**
(recherche d'une atteinte multifocale)
- « **Clipage** » de la lésion primitive indispensable (1)
- **Curage** ganglionnaire axillaire **systématique**.
- **Radiothérapie systématique**, même en cas de mastectomie
- Schéma de chimiothérapie :
 - 3 FEC 100 – 3 T ou 4 FEC 100 – 4T
 - +/- Trastuzumab selon le statut HER-2

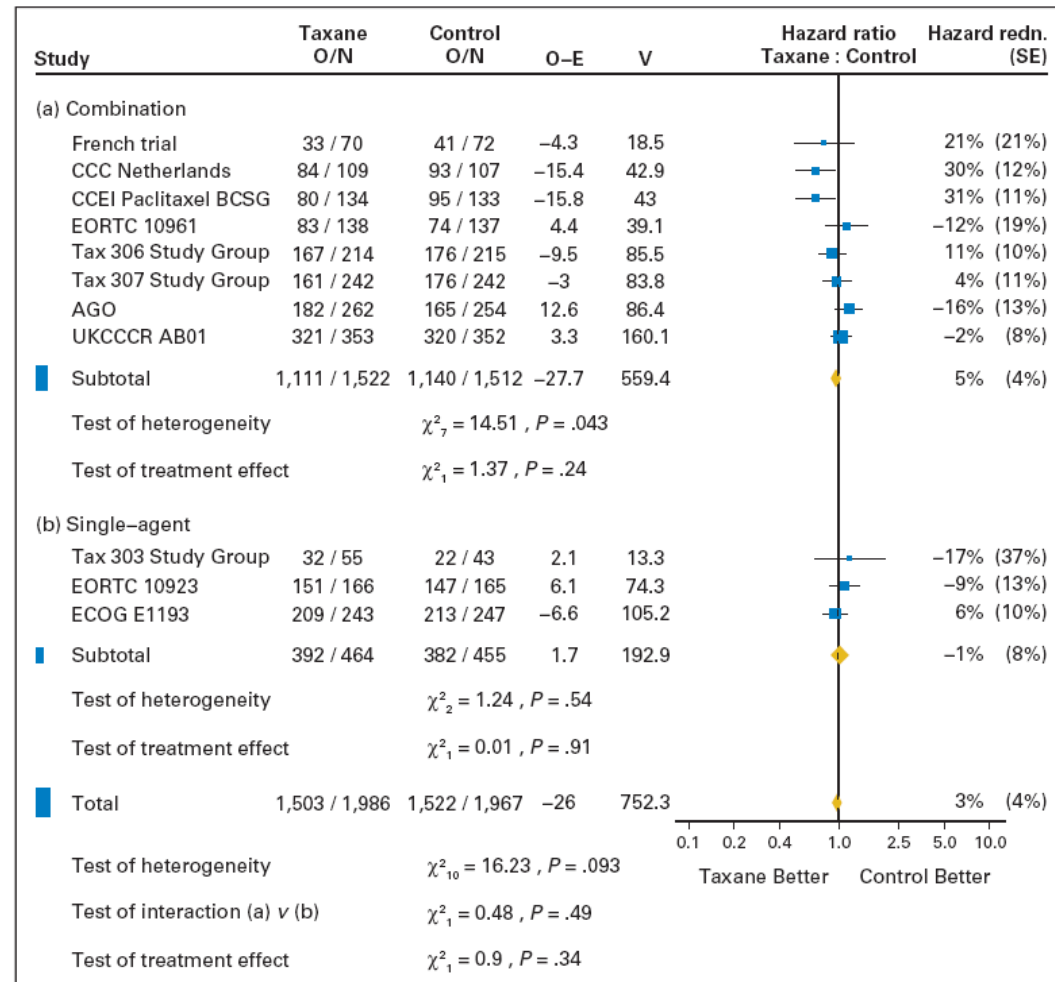


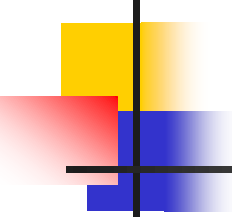
Cancer du Sein Métastatique

- Chimiothérapie
- Thérapeutiques ciblées
- Hormonothérapie

Chimiothérapie

- Fonction des TTTs adjuvants
- $A = T$
- Associations ou Monothérapies ?





Chimiothérapie

Patientes HER2(-) mono *versus* polychimiothérapie

Pas de standard

Option :

Polychimiothérapie

Mono chimiothérapie séquentielle programmée

Mono chimiothérapie séquentielle à progression

accord d'experts

Pas d'indication de chimiothérapie intensive

niveau 1, grade A

Patientes HER2(-) métastatiques d'emblée ou sans anthracyclines adjuvantes

Pas de standard

Si choix de monothérapie

Anthracycline ou taxane

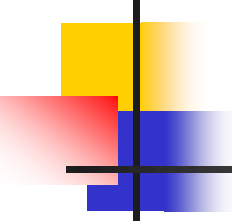
Séquentiel programmé ou à progression anthracycline suivi de taxane

Si choix d'association

Anthracycline + taxane

5FU + anthracycline + cyclophosphamide

niveau 2, grade B



Chimiothérapie

Patientes HER2(-) naïves de taxanes

Recommandation : taxane

Si choix de mono chimiothérapie

Docétaxel toutes les 3 semaines

Paclitaxel hebdomadaire

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

Si choix d'association

Docétaxel-gemcitabine

Docétaxel-capécitabine

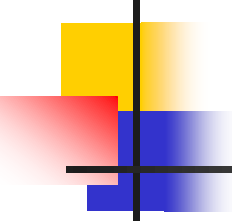
Paclitaxel-gemcitabine

niveau 2, grade B

Thérapies ciblées

Paclitaxel bevacizumab

niveau 2, grade B



Chimiothérapie

Patientes HER2(-) prétraitées par taxanes

Pas de standard

Option :

Si association

Gemcitabine + vinorelbine (phase III)

Capecitabine + vinorelbine

Thérapies ciblées

Paclitaxel bevacizumab

Si monothérapie

Capecitabine

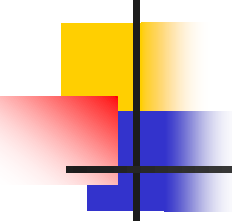
Gemcitabine

Vinorelbine

Reprise taxane et/ou anthracyclines selon l'intervalle libre

accord d'experts

niveau 2, grade B
accord d'experts



Chimiothérapie

Patientes HER2(-) durée de la chimiothérapie

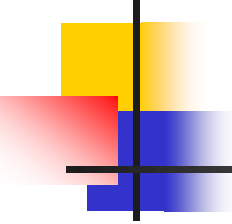
Pas de standard

Option :

accord d'experts

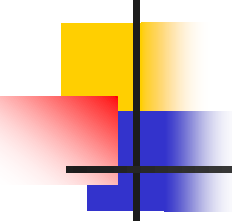
Chimiothérapie continue jusqu'à progression

Arrêt de la chimiothérapie après obtention d'un bénéfice clinique optimal (4 à 6 mois minimum)



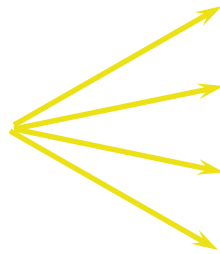
Thérapeutiques Ciblées

- Ciblage d'HER-2
 - Trastuzumab
 - Lapatinib
- Ciblage de l'angiogenèse
 - Bevacizumab



Phases III associant CT et Herceptine dans les cancers du sein métastatiques

**H0648g
Slamon
(N = 469)**



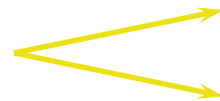
AC

Herceptine + AC

Paclitaxel

Herceptine + paclitaxel

**M77001
Marty
(N = 188)**



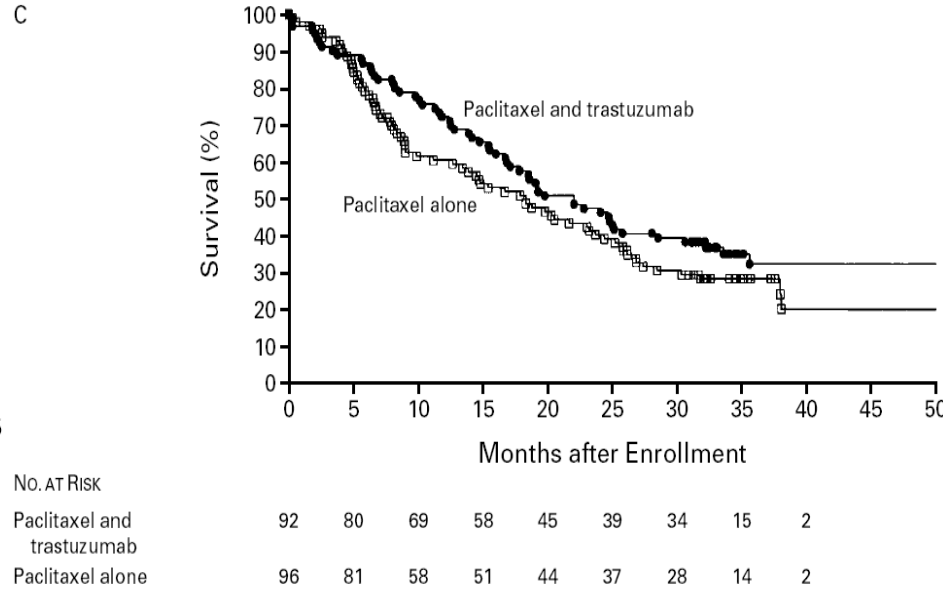
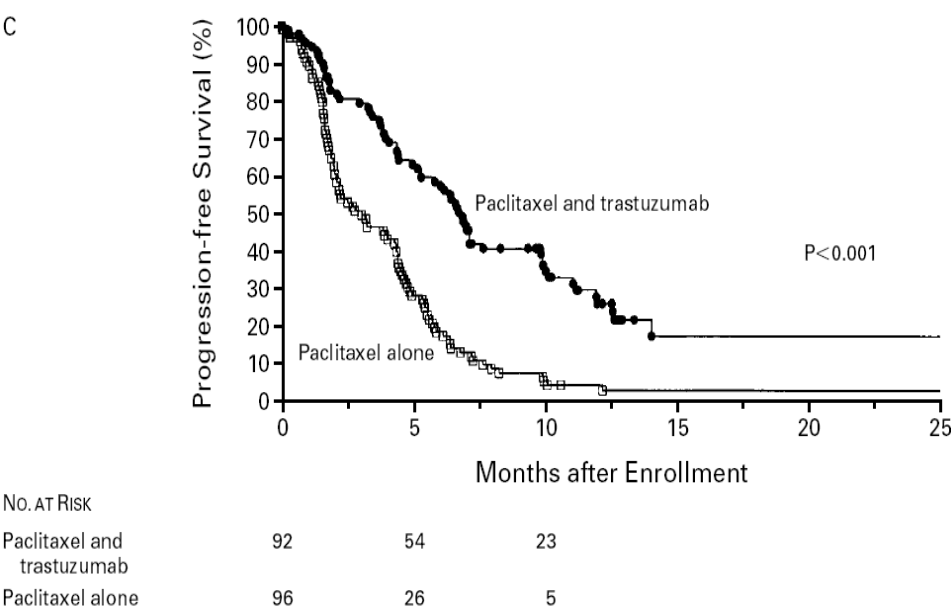
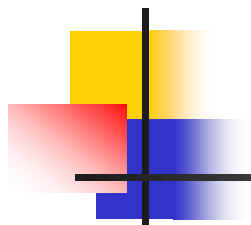
Docetaxel

Herceptine + docetaxel

USE OF CHEMOTHERAPY PLUS A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER THAT OVEREXPRESSES HER2

DENNIS J. SLAMON, M.D., PH.D., BRIAN LEYLAND-JONES, M.D., STEVEN SHAK, M.D., HANK FUCHS, M.D.,
VIRGINIA PATON, PHARM.D., ALEX BAJAMONDE, PH.D., THOMAS FLEMING, PH.D., WOLFGANG EIERMANN, M.D.,
JANET WOLTER, M.D., MARK PEGRAM, M.D., JOSE BASELGA, M.D., AND LARRY NORTON, M.D.*

- TTP : 7,4 mois vs. 4,6 mois
- RO : 50 % vs. 32 %
- Durée de réponse : 9,1 mois vs. 6,1 mois
- Survie à un an : 78 % vs. 67 %
- Survie médiane : 25,1 mois vs. 20,3 mois
- Cardiotoxicité



Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group

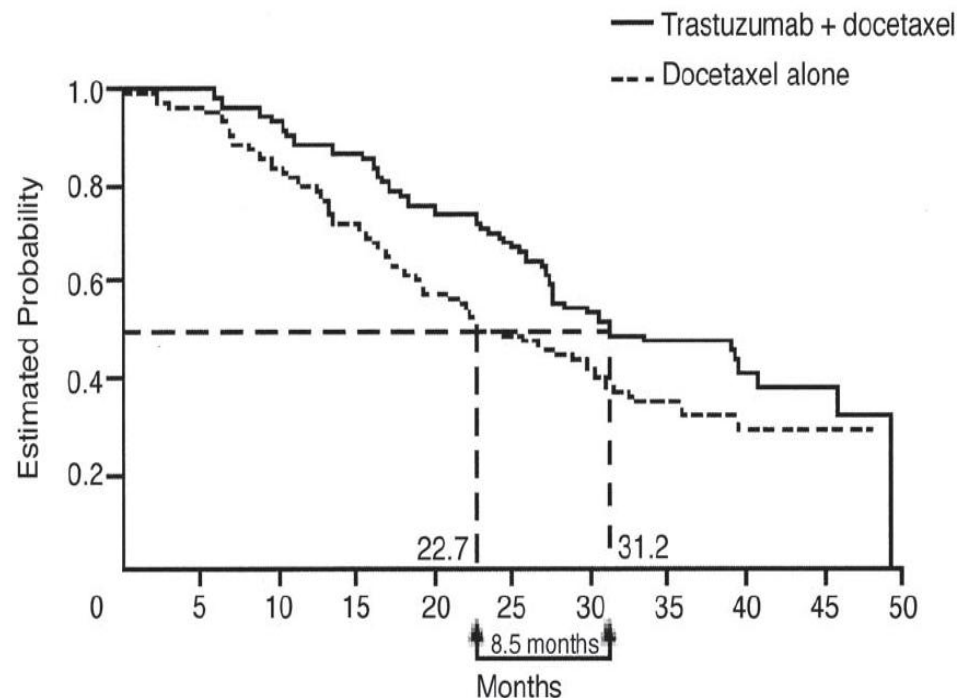
Michel Marty, Francesco Cognetti, Dominique Maraninchi, Ray Snyder, Louis Mauriac, Michèle Tubiana-Hulin, Stephen Chan, David Grimes, Antonio Antón, Ana Lluch, John Kennedy, Kenneth O'Byrne, PierFranco Conte, Michael Green, Carol Ward, Karen Mayne, and Jean-Marc Extra

Table 2. Summary of Efficacy Between the Two Treatment Arms

Outcome	Trastuzumab + Docetaxel (n = 92)	Docetaxel Alone (n = 94)	P
ORR, %	61	34	.0002
CR, %	7	2	
PR, %	54	32	
SD, %	27	44	
DR, median, months	11.7	5.7	.009
TTP, median, months	11.7	6.1	.0001
OS, median, months*	31.2	22.7	.0325

Abbreviations: ORR, overall response rate; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; DR, duration of response; TTP, time to progression; OS, overall survival.

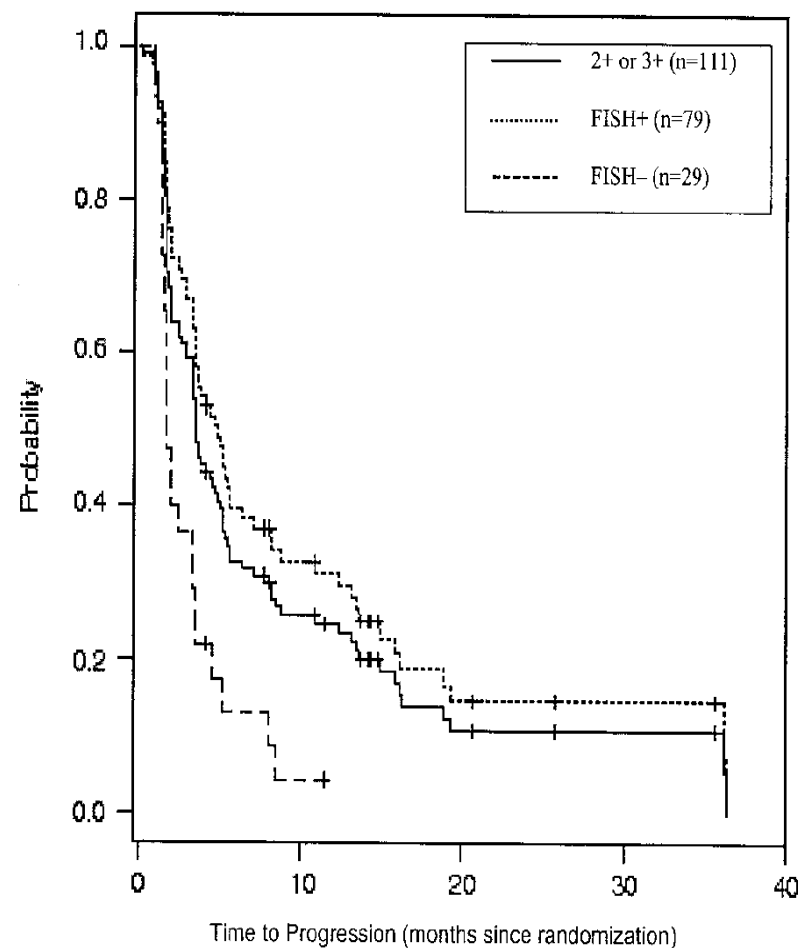
*Kaplan-Meier estimate.

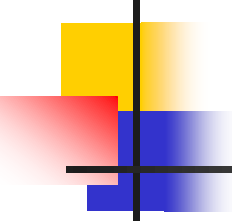


Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of *HER2*-Overexpressing Metastatic Breast Cancer

By Charles L. Vogel, Melody A. Cobleigh, Debu Tripathy, John C. Gutheil, Lyndsay N. Harris, Louis Fehrenbacher, Dennis J. Slamon, Maureen Murphy, William F. Novotny, Michael Burchmore, Steven Shak, Stanford J. Stewart, and Michael Press *J Clin Oncol* 20:719-726.

- 114 patientes
- RO 26 % (7 RC, 23 RP)
- HER-2 3+ RO : 35 %
- HER-2 2+ RO : 0 %
- FISH + : RO 34 %
- FISH - : RO 7 %





Pronostic des patientes avec tumeur HER2+ traitées par trastuzumab

2091 patientes traitées en première ligne métastatique
Entre 1991 et 2007 – suivi médian 16,9 mois

118 patientes HER2+
non traitées par trastuzumab
5,6%

SG à 12 mois = 70,2%
SG à 24 mois = 41,4%

191 patientes HER2+
traitées par trastuzumab
9,1%

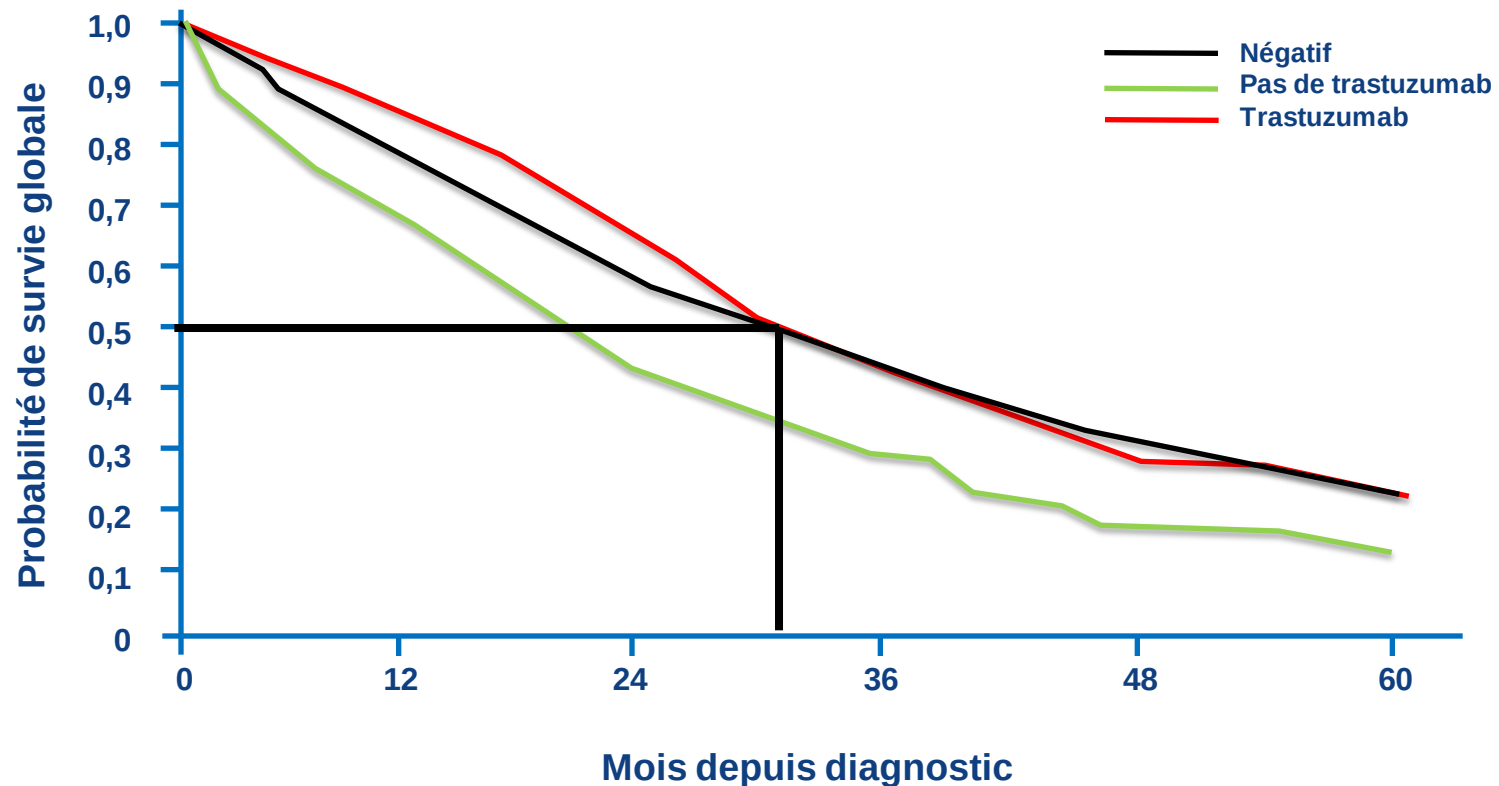
SG à 12 mois = 86,6%
SG à 24 mois = 63,2%

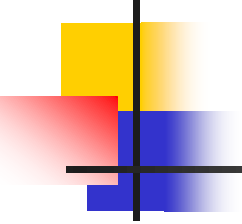
1752 patientes HER2-
85,3%

SG à 12 mois = 75,1%
SG à 24 mois = 54,9%

Les patientes HER2+ traitées par trastuzumab
ont une réduction du risque de décès de 44 %
par rapport aux patientes HER2-
HR = 0,56 (0,45-0,69) p<0,0001

Pronostic des patientes avec tumeur HER2+ traitées par trastuzumab





Essai de phase III randomisé après une ligne de trastuzumab en situation métastatique

Geyer C., et al. NEJM 2006

**324 CS
métastatiques
prétraités
HER2 +++**

R

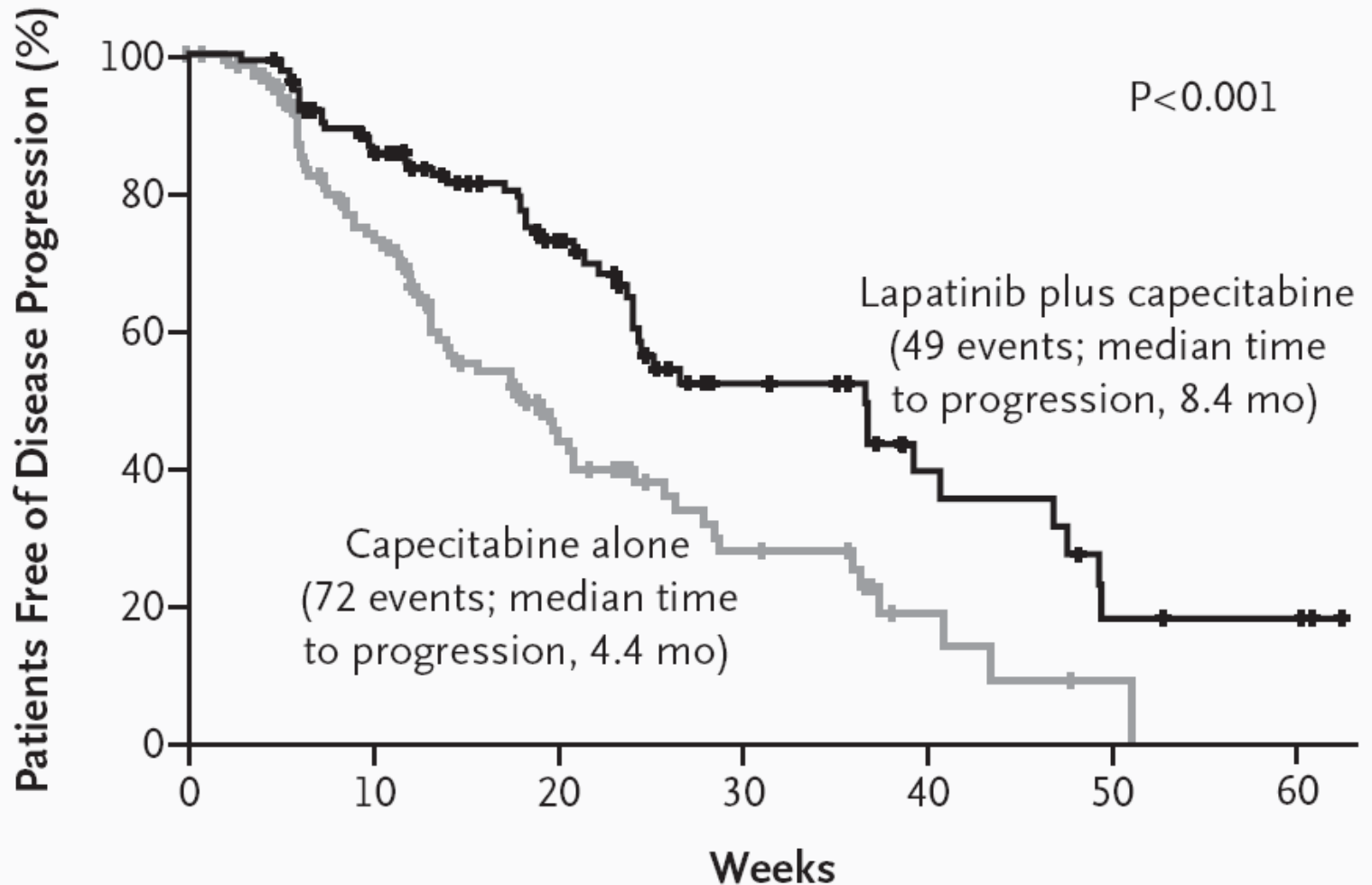
Capécitabine

PD*

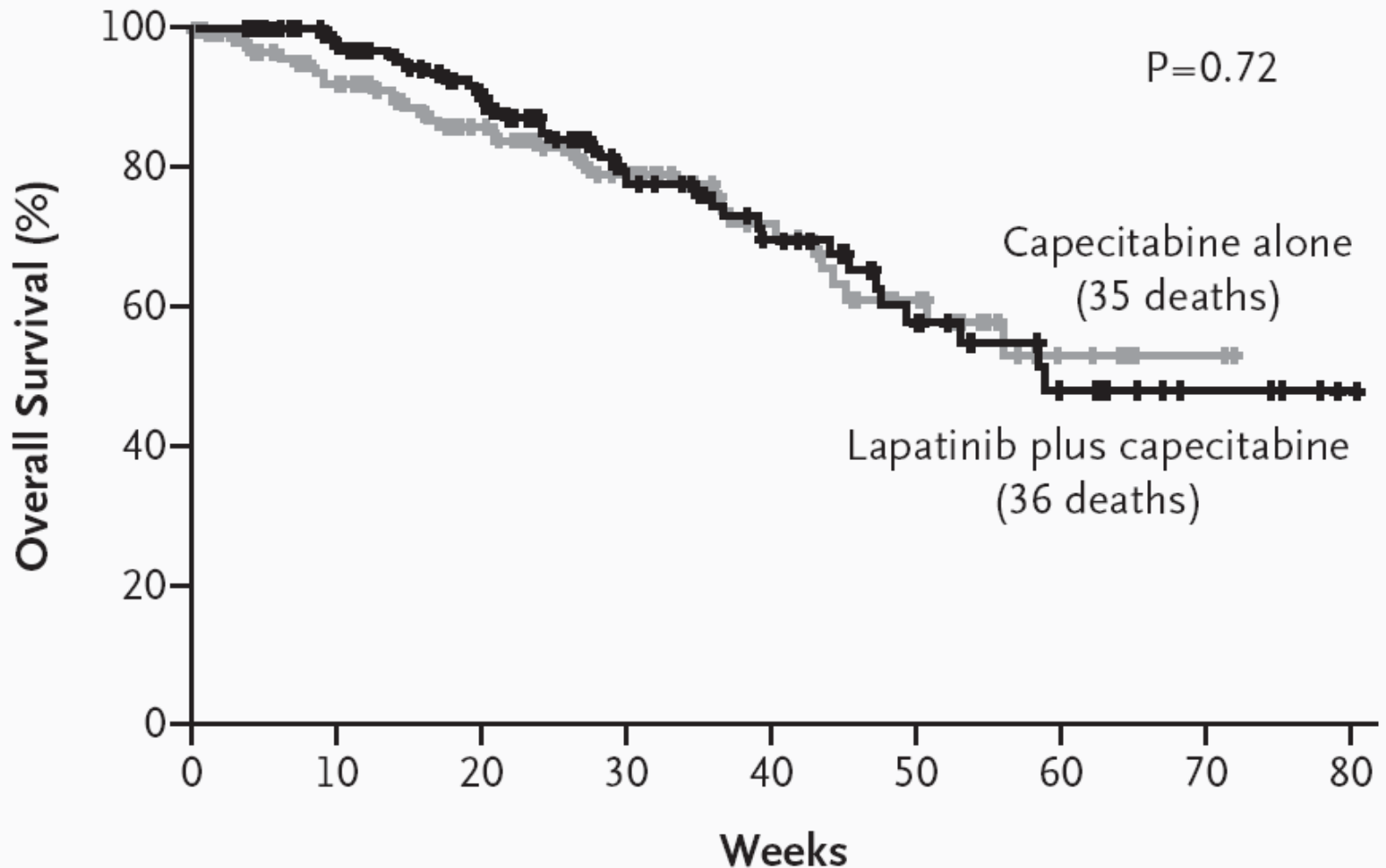
**Capécitabine
+ Lapatinib**

PD*

Essai de phase III randomisé après une ligne de trastuzumab en situation métastatique



Essai de phase III randomisé après une ligne de trastuzumab en situation métastatique





Chimiothérapie HER-2+

Patientes HER2(+)

Standard : chimiothérapie + trastuzumab

niveau 1, grade A

Durée du traitement du trastuzumab (phase de consolidation) : jusqu'à progression **accord d'experts**

Existe-t-il une corrélation dose-réponse et un schéma d'administration optimale (1s vs 3s) ?

Standard : hebdomadaire (AMM)

Option :

Toutes les 3 semaines

niveau 3, grade C

Schémas d'associations optimales avec la chimiothérapie ?

Recommandation :

Pas d'association aux anthracyclines (cardiotoxicité)

niveau 1, grade A

Schémas reconnus

Docétaxel/3 semaines

niveau 2, grade B

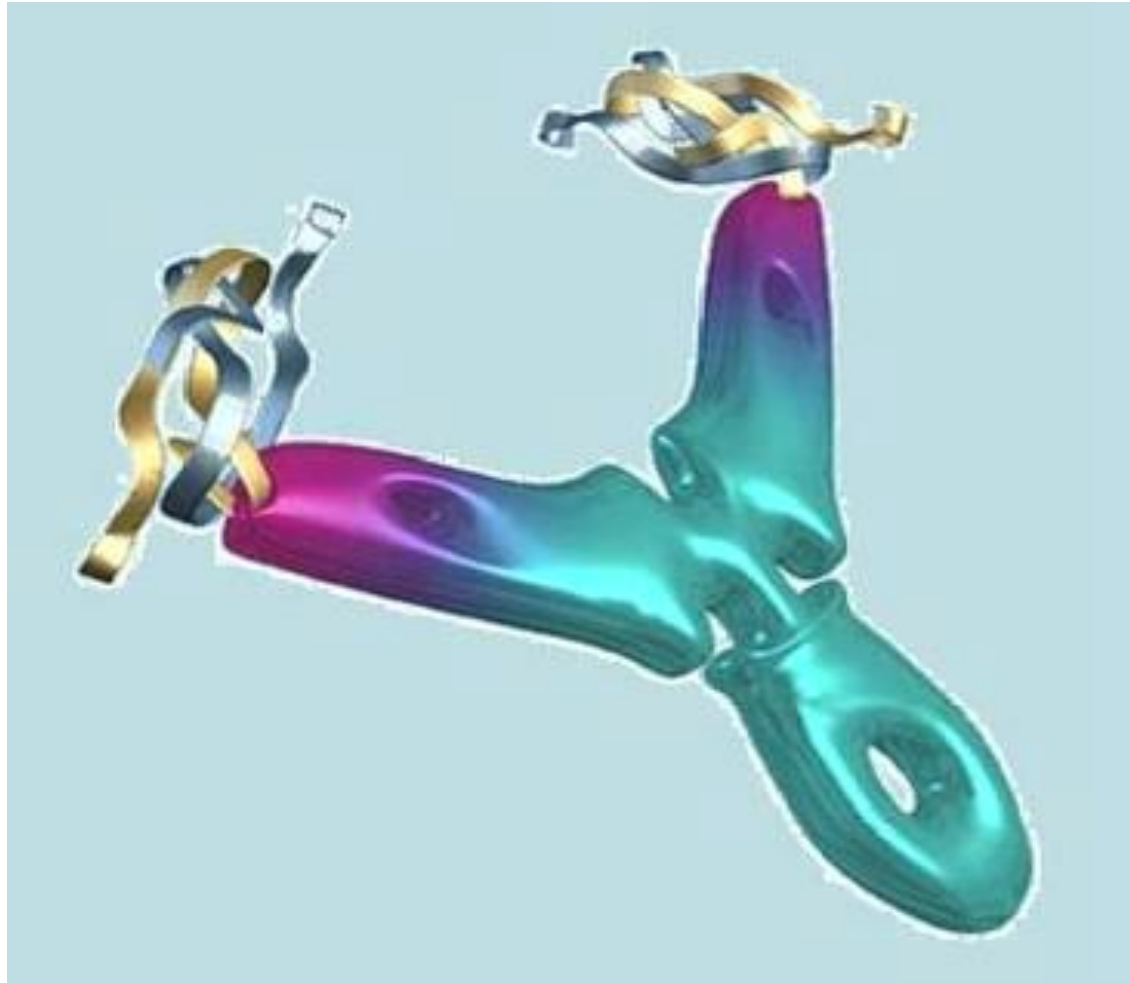
Paclitaxel-carboplatine 3 semaines

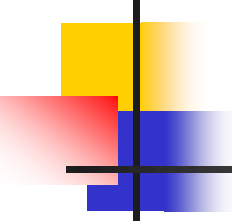
niveau 2, grade B

Paclitaxel-carboplatine hebdomadaire

niveau 2, grade C

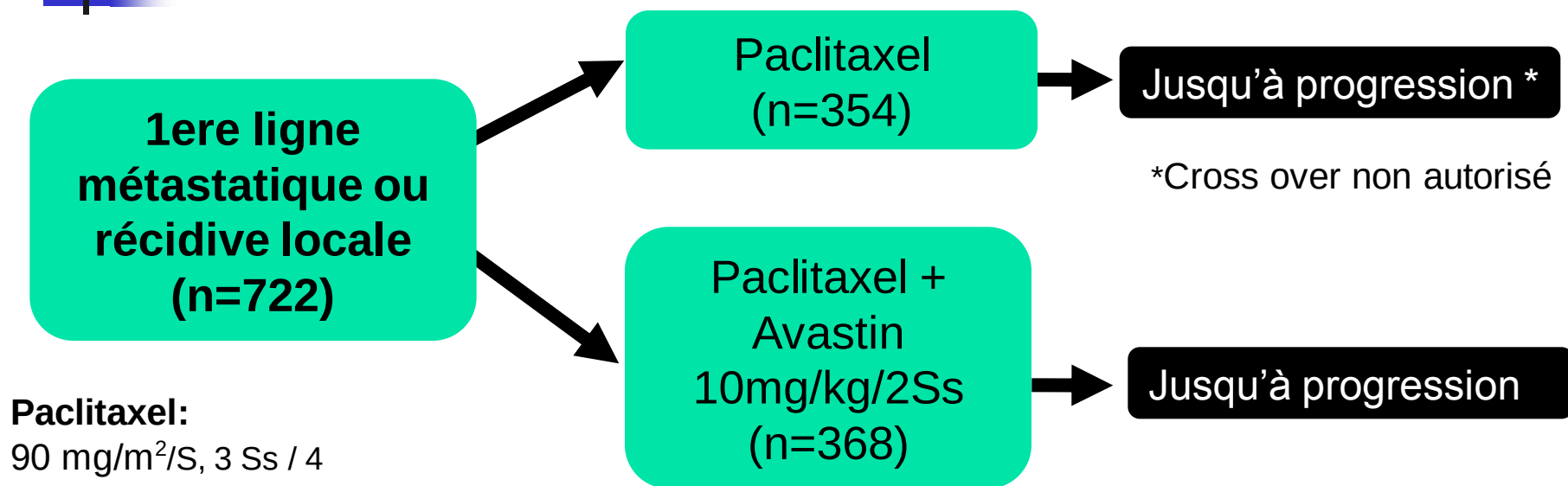
Thérapeutique anti angiogénique : Bévacizumab





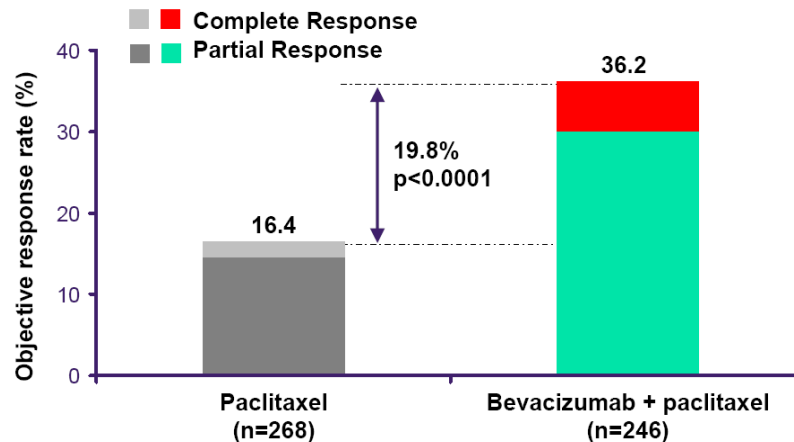
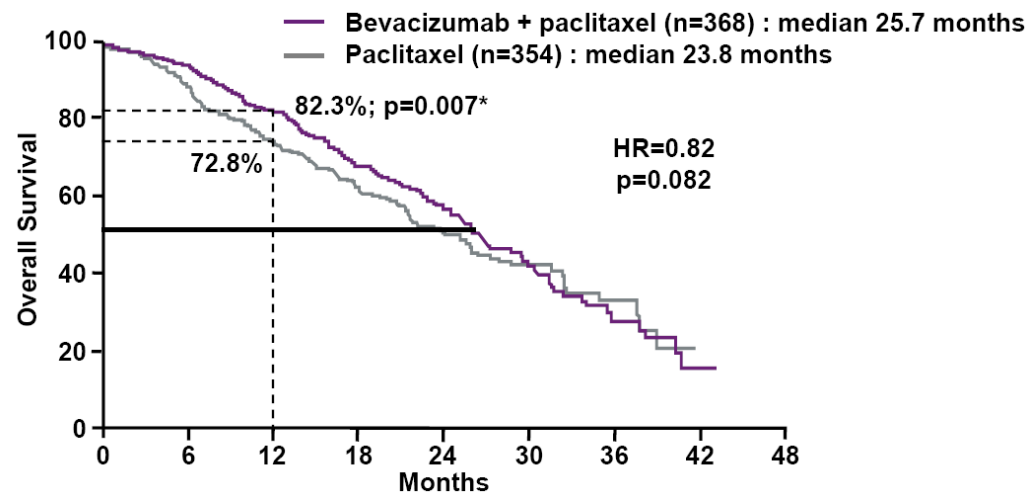
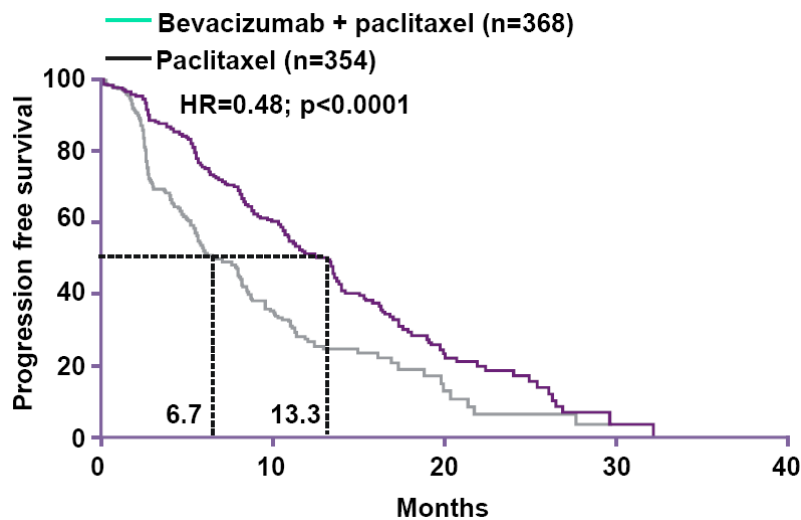
Bévacizumab

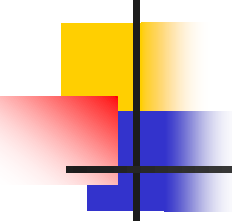
Première ligne métastatique



- **Objectif principal : Survie sans progression**
- **Objectifs secondaires :**
 - **taux de réponse**
 - **survie globale**
 - **qualité de vie**

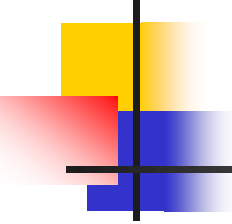
Efficacité



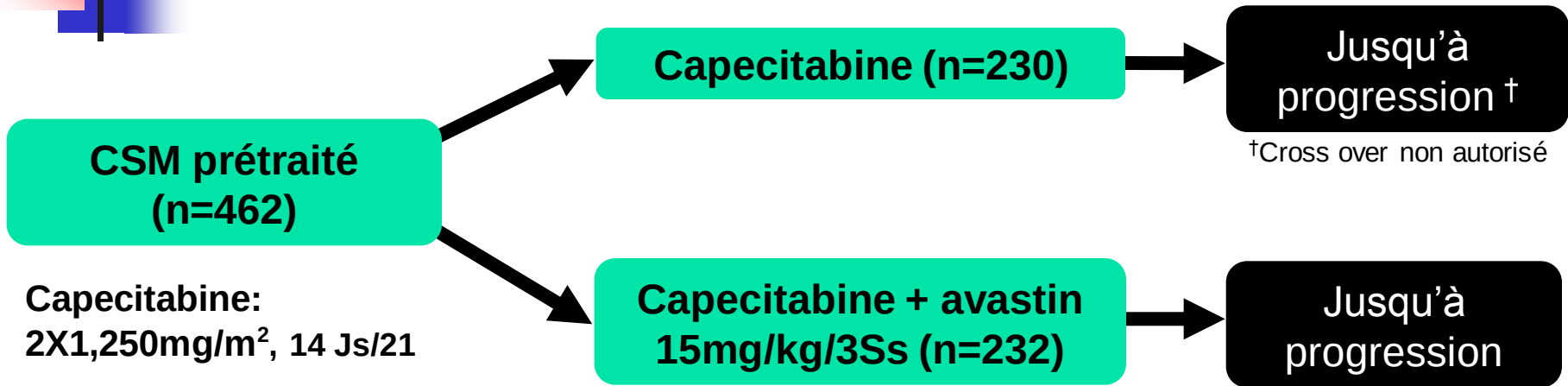


Tolérance

Effets secondaires grade 3/4	Paclitaxel (n=346)		Avastin + paclitaxel (n=362)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Neuropathie sensitive (%)	15.9	0.6	22.9	0.6
Asthénie (%)	4.6	0.3	8.8	0.3
Neutropénie (%)	1.2	0.3	2.8	0.3
Hypertension (%)	1.4	0	15.2	0.3
Événements artériels (%)	0	0	1.1	1.4
Événements veineux (%)	1.4	1.7	2.5	0.3
Hémorragies (%)	0	0	1.4	0.6
Protéinurie (%)	0	0	1.7	1.4
Dysfonction ventriculaire G ^{che} (%)	0	0	1.1	0.3

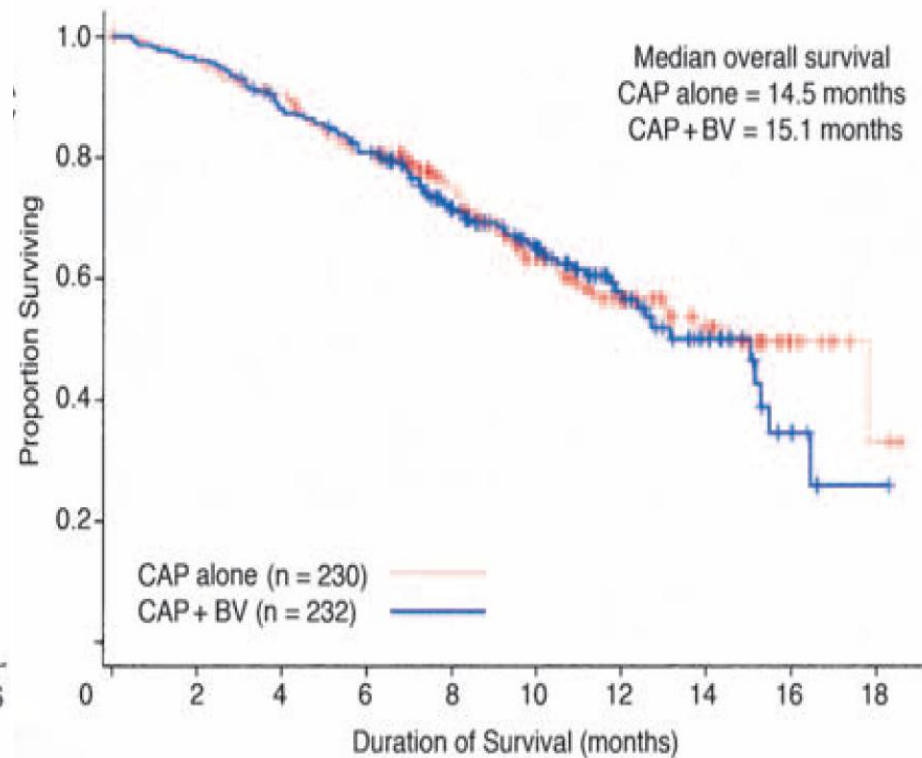
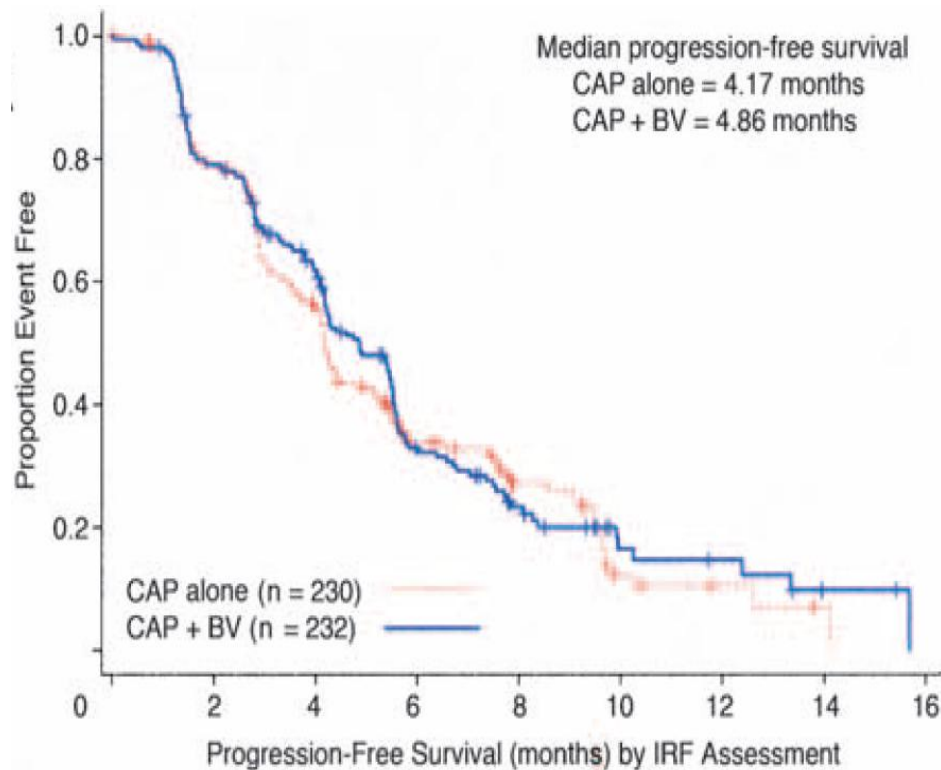


Deuxième ligne Phase III capécitabine +/- avastin

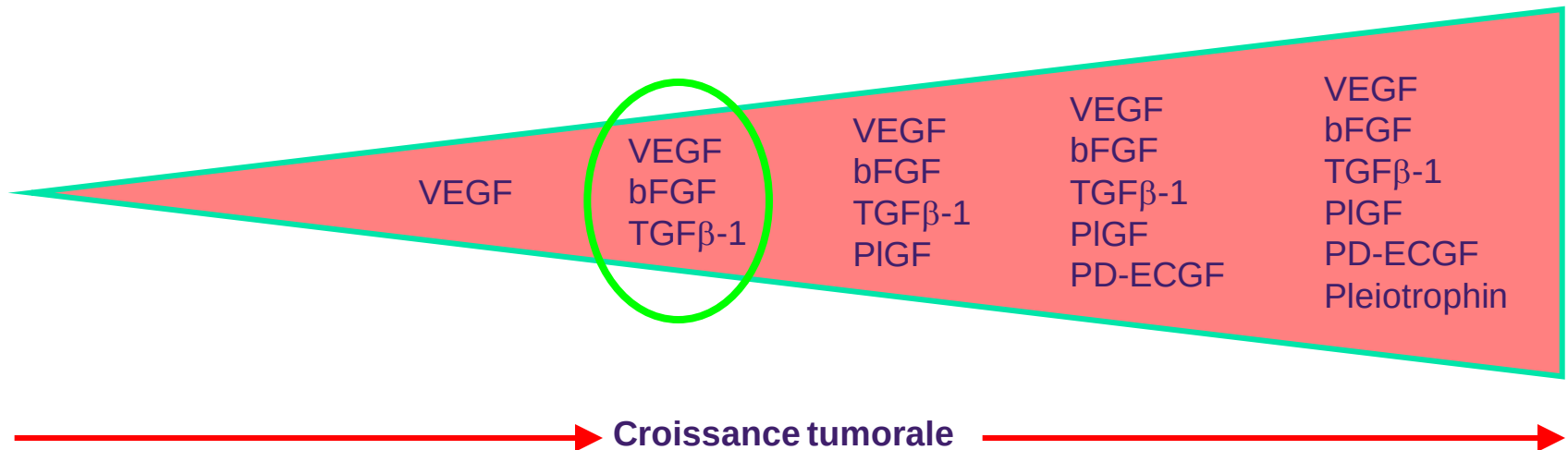


- Objectif principal : survie sans progression
- Objectifs secondaires : taux de réponse et survie globale
- Patientes métastatique prétraitées (anthracyclines et taxanes)
 - 1 ou 2 lignes de chimiothérapies pour CSM OU
 - Récidive dans les 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante comprenant une anthracycline et un taxane

Efficacité



Moindre dépendance vis à vis du VEGF ?



bFGF = basic fibroblast growth factor; TGFβ-1 = transforming growth factor beta-1
PIGF = placental growth factor; PD-ECGF = platelet-derived endothelial cell growth factor
Adapté de Folkman. Cancer: Principles and Practice of Oncology 2005

Le ciblage de l'angiogenèse : Un standard ?

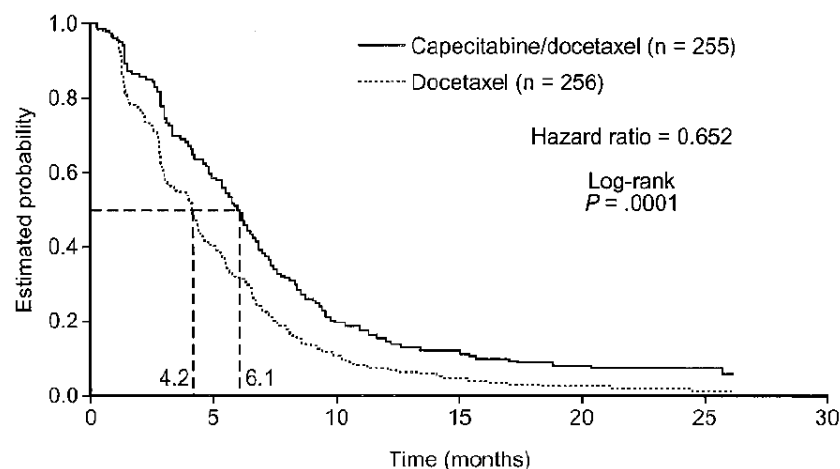


Fig 1. Time to disease progression.

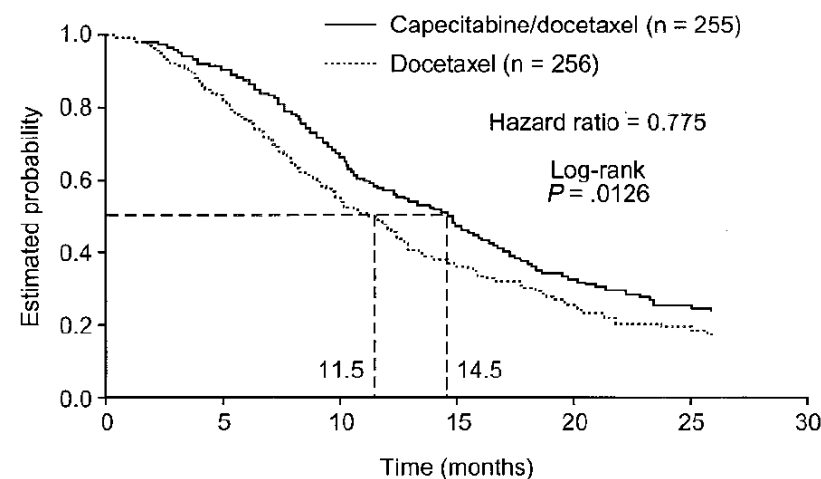
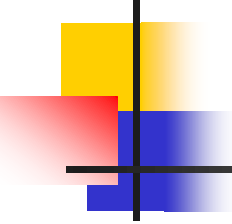


Fig 2. Overall survival.

	Capecitabine/ Docetaxel (n = 255)		Docetaxel (n = 256)		P
	%	95% CI	%	95% CI	
Confirmed overall response	42	36-48	30	24-36	.006
Complete response	5	2-8	4	2-7	
Stable disease	38	32-44	44	38-50	
Progressive disease	11	7-15	20	15-25	
Missing post baseline*	10	6-14	6	4-10	



Chimiothérapie

Patientes HER2(-) naïves de taxanes

Recommandation : taxane

Si choix de mono chimiothérapie

Docétaxel toutes les 3 semaines

Paclitaxel hebdomadaire

niveau 1, grade A

niveau 2, grade B

Si choix d'association

Docétaxel-gemcitabine

Docétaxel-capécitabine

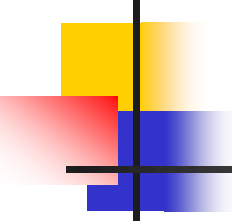
Paclitaxel-gemcitabine

niveau 2, grade B

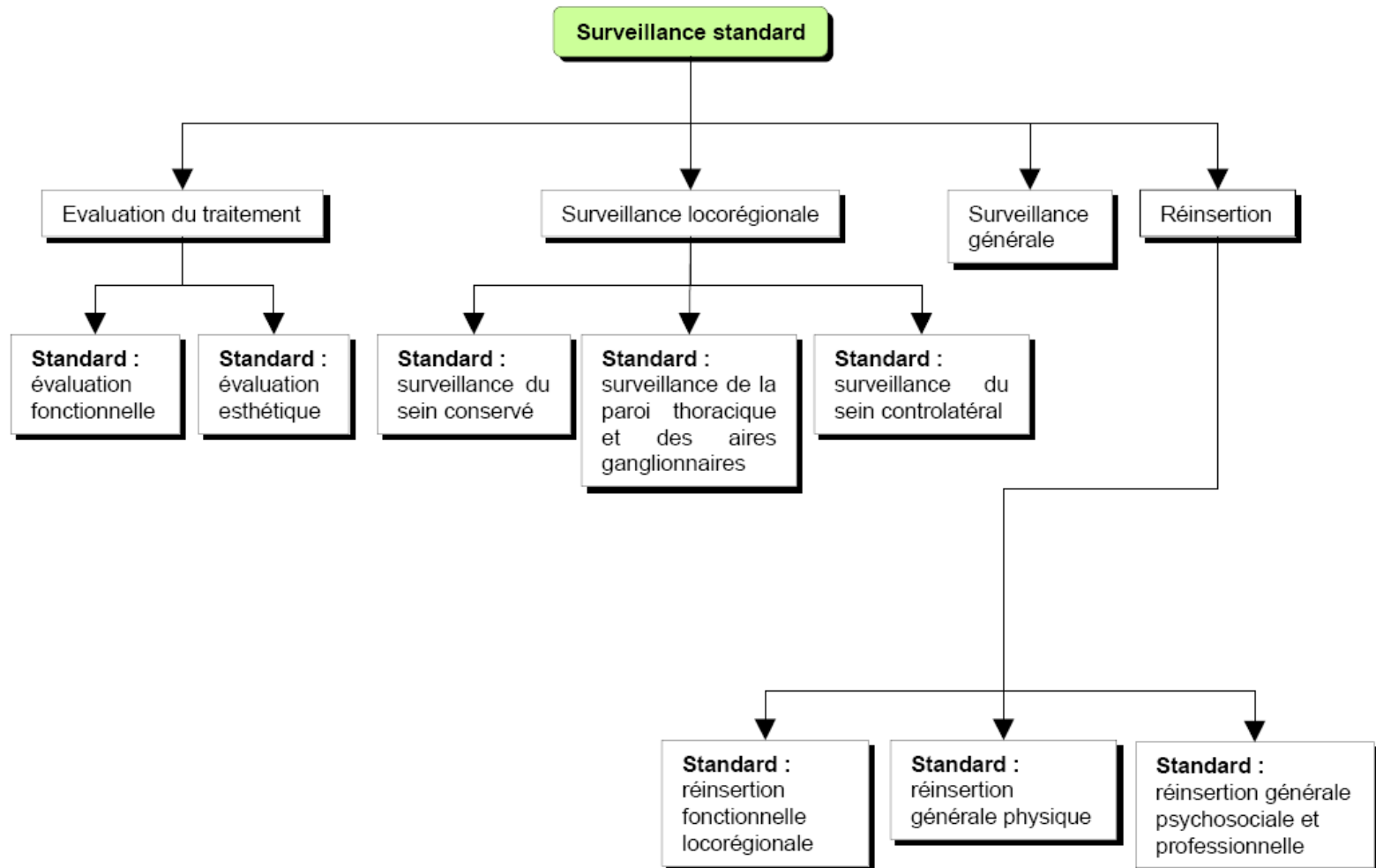
Thérapies ciblées

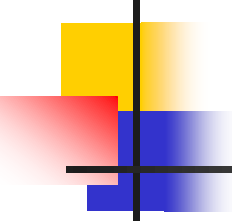
Paclitaxel bevacizumab

niveau 2, grade B



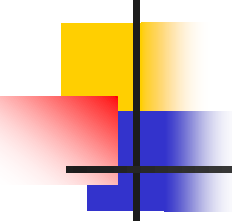
Surveillance





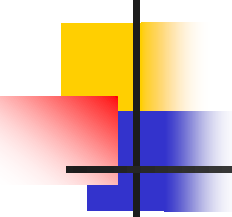
Conclusion...

- Les standards
 - De qui ?
 - De quand ?
 - Basés sur quelle méthodologie ?
- Médecine basée sur les preuves (EBM)



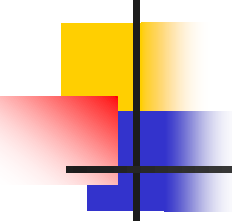
Prise en charge adjuvante

Exemple du référentiel du réseau OncoLR



Rationnel

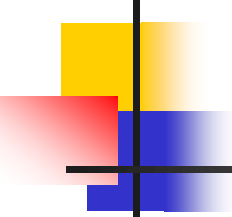
- L'indication d'un traitement adjuvant est directement liée
 - Au risque de récurrences estimé selon divers **facteurs pronostiques**
 - A l'efficacité attendue des thérapeutiques adjuvantes (**facteurs prédictifs**)
- Le thésaurus du groupe Sein du réseau OncoLR considère, au vu des données actuelles de la littérature, que l'estimation du risque de récurrence et du bénéfice thérapeutique, plutôt qu'être segmentée (faible / intermédiaire / élevé comme retenu dans bon nombre de conférences de consensus), peut être envisagée comme un **continuum** (probabilité individuelle de rechute et de décès estimée selon **l'outil Adjuvant! Online**), permettant une appréciation du risque et des choix thérapeutiques adaptés au cas de la patiente.



Facteurs Pronostiques et Prédicatifs Considérés

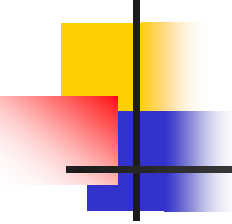
Facteurs pronostiques	Facteurs prédictifs	Commentaires
Envahissement ganglionnaire*		
Taille tumorale*		
HER2*	HER2*	
Récepteurs hormonaux*	Récepteurs hormonaux*	
Emboles vasculaires*		Risque superposable à celui d'un envahissement ganglionnaire
Grade histologique*	Grade histologique*	
Age*		CT systématique < 35 ans
Co-morbidités*		Score de Charlson
	Nombre de mitoses	Si bénéfice additionnel de la CT compris entre 3 et 6%
	Ki 67	Si bénéfice additionnel de la CT compris entre 3 et 6%
UPA PAI-1	UPA PAI-1	Selon disponibilité de la technique (CAC Montpellier), chez les patientes N0

*** : paramètres évalués systématiquement**



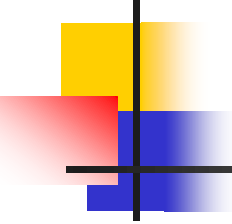
Référentiel

- Les **RPC de Saint Paul de Vence 2009** proposent de retenir une indication de chimiothérapie adjuvante à partir d'une amélioration de la **survie sans récurrence** de 5% à **10 ans** estimée via **Adjuvant ! Online**.
- L'outil de décision développé ci-dessous se propose de prendre en compte des données additionnelles non analysées dans Adjuvant! Online afin d'offrir un **espace de discussion argumentable dans une zone de bénéfice compris entre 3 et 6%**
- Évaluation individuelle du risque par Adjuvant! Online, complétée par l'utilisation de facteurs pronostiques et/ou prédictifs additionnels (HER2, emboles vasculaires, UPA PAI-1, nombre de mitoses, niveau d'expression des RH...)
- Il est proposé que la **présence d'emboles vasculaires**, au vu du risque de récurrence associé, **soit assimilée à un envahissement ganglionnaire** (1 à 3 N+)



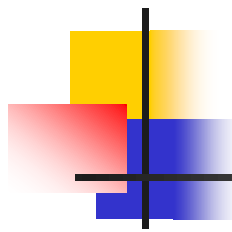
Référentiel

- Evaluation individuelle du bénéfice additionnel de la chimiothérapie par Adjuvant! Online, en soustrayant le bénéfice apporté par l'hormonothérapie (IA en situation post-ménopausique) à celui de l'hormono-chimiothérapie
- La chimiothérapie prise en compte est de 3ème génération incluant une anthracycline et un taxane (type 3 FEC 100 – 3 T) dans le cas des patientes N+, et de 2ème génération (type 6 FEC 100 ou 4 TC), dans le cas des patientes N0
- Les co-morbidités prises en compte dans les tableaux de contingence (1) sont moyennes pour l'âge (« average for age » des options Ajuvant! Online) pour ce qui est des calculs dans les tableaux de contingence. Ceux-ci ne sont donc pas adaptés pour la décision dans le cas de patientes présentant des comorbidités significatives, situation nécessitant une utilisation directe de l'outil Adjuvant ! Online.



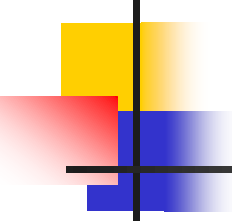
Référentiel

- **Indication de CT posée sur un bénéfice $\geq 6\%$ SSR à 10 ans**
 - additionnel après HT optimale si RH +
 - absolu si RH-
- **Discussion en RCP entre 3 et 6%**
- **CT N- : 4 ou 6 cycles, FEC 100, associations concomitantes ou séquentielles taxane* – anthracyclines, TC (docetaxel cyclophosphamide)**
- **CT N+ ou triples – : associations concomitantes ou séquentielles taxane* – anthracyclines**
- **CT HER +++ : associations séquentielles anthracyclines puis taxane* trastuzumab, TCH (docetaxel, carboplatine, trastuzumab)**



Référentiel

- **HER2 +++ :**
si $\geq$ pT1b N0 ou pT1a N+, CT + trastuzumab
- **Age $<$ 35 ans : CT**
- **Age $\geq$ 70 ans : évaluation oncogériatrique**
- **Pas de CT dans les pT1aN0 sans discussion RCP**

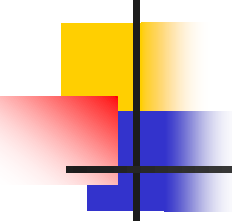


Référentiel

- **Hormonothérapie :**
 - **Pré ménopause Tamoxifene**
 - **Post ménopause IA ou traitement séquentiel* (IA* d'emblée si N+)**

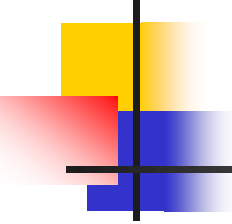
- **Agonistes de la LH-RH : discussion RCP**

- **Annexectomie à visée anti-hormonale**
 - **Recommandation : à proposer aux patientes N+ à partir de 45 ans pour permettre la mise sous IA**



Éléments additionnels à AOL! à prendre en compte en RCP

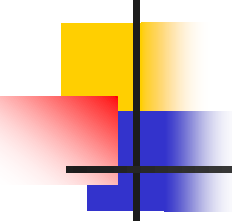
- **Amplitude de l'effet thérapeutique attendu**
- **UPA / PAI-1 (quand disponible)**
- **Index Mitotique / Mitoses / KI67**
- **Intensité d'expression du RE**
- **Dissociation des RH (RP-)**
- **Taille si proche des limites**



Définition des seuils retenus

■ Propositions

- Prise en compte lors de l'évaluation du bénéfice dans Adjuvant!
Online du bénéfice complémentaire de la Chimio-Hormonothérapie sur la seule Hormonothérapie
- Discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des situations avec un bénéfice additionnel attendu de la Chimiothérapie entre 3 et 6 %
- Age < 35 = Chimiothérapie systématique
- Age $\geq$ 70 ans = évaluation oncogériatrique (recommandation)



Prise en compte de facteurs pronostiques et prédictifs complémentaires

- Amplitude du bénéfice calculé
- Age
- Taille (si proche des limites)
- Emboles vasculaires
- Index mitotique
- Niveau d'expression des RE (RE + vs ++)
- Dissociation des récepteurs (RP -)
- UPA / PAI-1 (quand possible et disponible)
- HER-2
- Comorbidités