

# Les traitements cytotoxiques et nouvelles pistes thérapeutiques

2<sup>ème</sup> journée du centre de préservation  
de la fertilité en aquitaine

23/01/2016

Dr Chakiba Camille oncologue médicale Institut Bergonié

Dr Quivy Amandine oncologue médicale CHU St André

# Préservation de la fertilité et cancer du sein

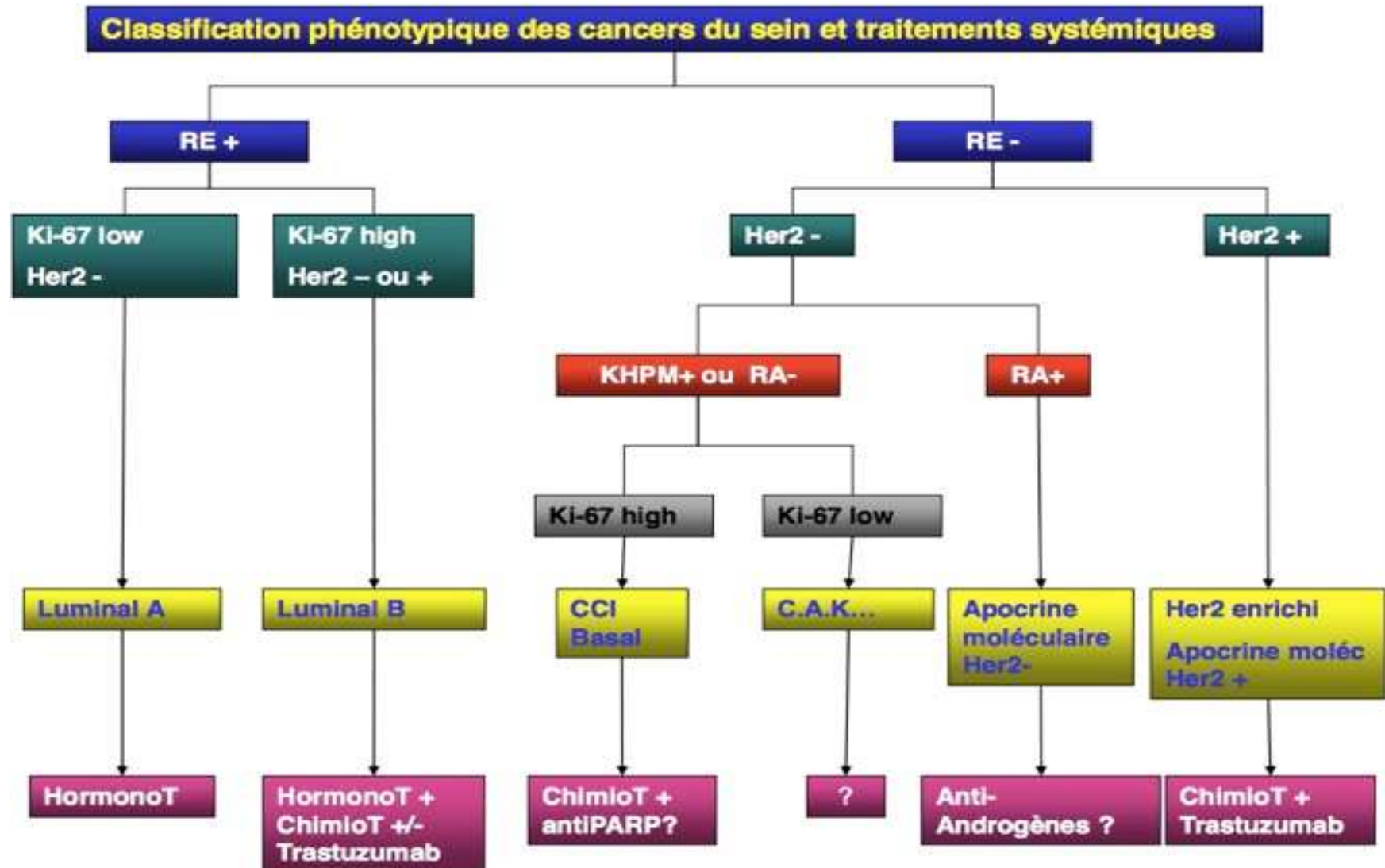
- Cancer du sein chez la femme jeune en âge de procréer
- Prise de conscience sur les effets à long terme des cytotoxiques

 flexion sur la fertilité de ces femmes:  
oncofertilité

# Plan

- I/ Classification moléculaire
- II/ Caractéristiques du cancer du sein de la femme jeune
- III/ Traitements standards adjuvants et néo-adjuvants
- IV/ Impact sur la fertilité
- V/ Actualités et perspectives

# Classification moléculaire des cancers du sein



# Caractéristiques du cancer du sein de la femme jeune

- Caractéristiques chez la femme jeune:
  - Grade + élevé
  - Envahissement ganglionnaire + fréquent
  - RH négatifs + fréquent
  - Triple négatif + fréquent
  - Ki67 élevé + fréquent
  - Taille + grande
- Pronostic moins bon: reflet des facteurs péjoratifs ou l'âge joue-t-il un rôle indépendant?
- L'âge jeune justifie-t-il à lui seul la mise en place d'une chimiothérapie?

## Diapositive 5

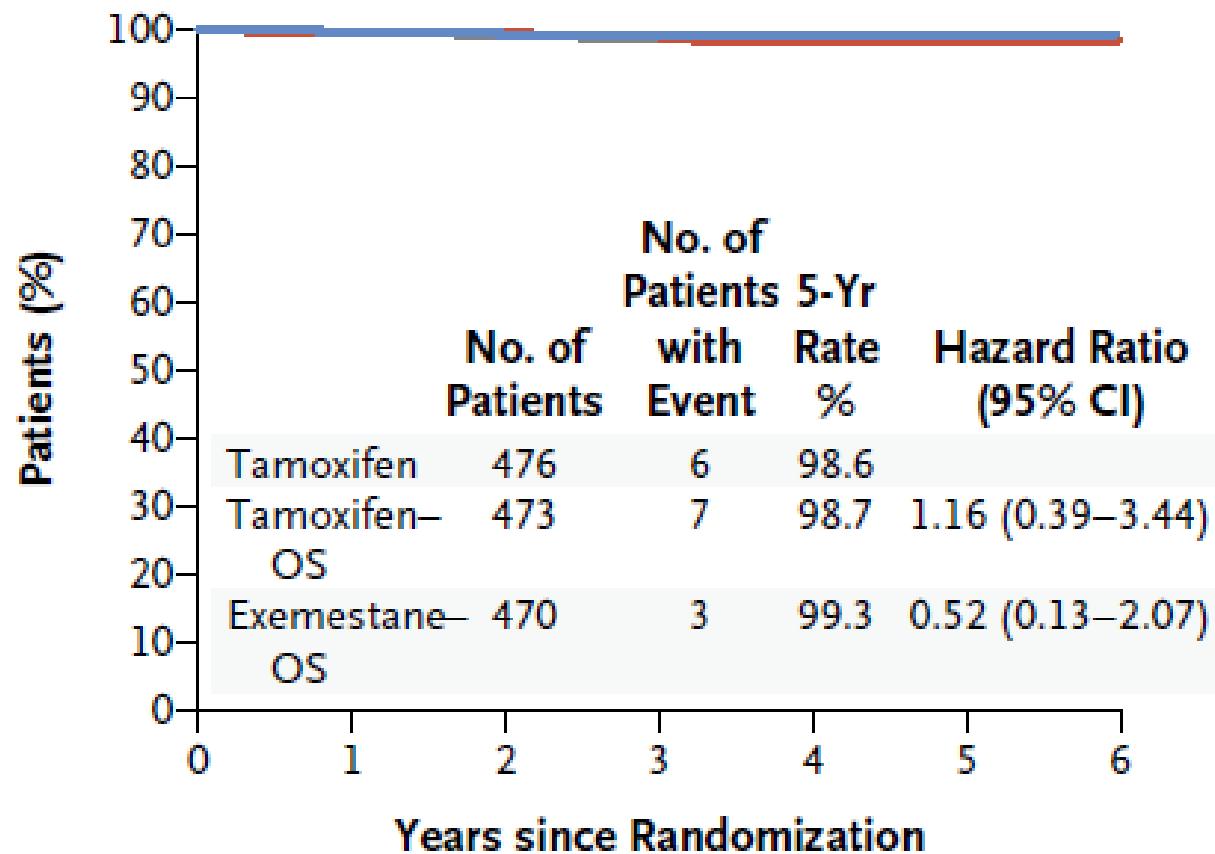
---

**jc1**

je pense qu'on peut dire que c'est entre autre parce qu'il n'y a pas de dépistage donc tumeurs plus évoluées

julien chakiba; 18/01/2016

## D No Chemotherapy, Freedom from Distant Recurrence



### No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6
Tamoxifen	476	465	449	436	386	284	176
Tamoxifen-OS	473	458	453	437	385	293	184
Exemestane-OS	470	444	429	419	381	283	180

# Chimiothérapie adjuvante

- Indication de chimiothérapie discutée en fonction de l'atteinte ganglionnaire, de la taille, du profil biologique de la tumeur
- 4 cycles de chimiothérapie si pas d'atteinte ganglionnaire à base d'anthracyclines ou taxanes
- 3 FEC 100- 3 TAXOTERE si atteinte ganglionnaire
- Ajout Trastuzumab si tumeur HER2+++ (durée totale de 1 an)
- Délai entre chirurgie et chimiothérapie: 3 à 6 semaines: temps pour consultation préservation de la fertilité +/- procédures
- Problème de la fertilité à envisager dès le temps chirurgical (voire la 1<sup>ère</sup> consultation de chirurgie), au maximum à la RCP post-chirurgie



# Chimiothérapie néoadjuvante

- Indications :
  - Tumeur de plus de 3 cm ou tumeur inflammatoire
  - Non multifocales, sans CCIS étendu
- Objectifs :
  - Augmenter la probabilité de conservation mammaire
  - Réduire le risque de rechute métastatique
  - Évaluer la chimiosensibilité de la maladie (réponse complète histologique)
- Protocoles:
  - 3 FEC100 + 3 Taxotère +/- trastuzumab
  - Autres possibilités: dose-dense: 3EC J1-J15- 3TAXOL HEBDO en continu
- Tumeurs à haut risque de rechute: relative « urgence » pour débiter le traitement → temps pour préservation de la fertilité ?

# Conséquences sur la fertilité

- Aménorrhée chimio-induite
- Altération de la réserve ovarienne
- Difficultés pour évaluer impact sur la fertilité future:
  - Fertilité de base
  - Réserve ovarienne
  - Drogues utilisées
  - Susceptibilité individuelle
- Gonadotoxicité des traitements dépend:
  - Âge
  - Schéma thérapeutique
  - Doses de médicaments cytotoxiques

**Table 6.** Risk of female gonadotoxicity of various antineoplastic agents

	High risk (>80%) <sup>#</sup>	Intermediate risk	Low risk (<20%)	Unknown risk
Single agents	Cyclophosphamide	Anthracyclines	Methotrexate	Taxanes
	Busulfan	Cisplatin	Bleomycin	Oxaliplatin
	Melphalan	Carboplatin	5-Fluorouracil	Irinotecan
	Chlorambucil	Ara-C	Actinomycin-D	Monoclonal antibodies
	Dacarbazine		Vinca alkaloids	Tyrosine kinase inhibitors
	Procarbazine		Mercaptopurine	
	Ifosfamide		Etoposide	
	Thiotepa		Fludarabine	
Combinations and radiation therapy	Nitrogen mustard	CMF, CAF, FEC × 6 in women 30–39 years	ABVD	
	High-dose cyclophosphamide/ busulfan and haemopoietic stem cell transplantation		CMF, FEC, CAF × 6 in women <30 years	
	Ovarian irradiation	AC, EC × 4 in women >40 years	CHOP, CVP	
	CMF, CAF, FEC ×6 in women >40 years		Protocols for AML, ALL  AC ×4 in women <40 years	

<sup>#</sup>Incidence of permanent amenorrhoea in exposed women.

- Influence de l'âge:

- Récupération cycle menstruel post chimio :

*Bines et al. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J. Clin. Oncol 1996;14:1718-29.*

- <11% femmes >40 ans
    - 22 à 56% femmes > 40 ans

- Doses de cyclophosphamide entraînant une aménorrhée diminuent avec l'âge :

*Koyama et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 1977;39:1403-09.*

- 20 ans : 20400mg
    - 30 ans 9300mg
    - 40 ans 5200mg

- Taux d'aménorrhée chimio-induite post CT par anthracyclines:

*Hortobagyi et al. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M.D. Anderson Hospital and tumor institute. NCI Monogr 1986;1:105-9.*

- 0% < 30 ans
    - 33% 30-39 ans
    - 96% 40-49 ans

- **Taux d'aménorrhée chimio-induite post FEC:** *Tham et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. Am J Clin Oncol 2007;30:126-32.*
  - 8 à 13% < 40 ans
  - 57 à 71 % > 40 ans
  
- **Données contradictoires sur l'ajout des taxanes**
  - 51,4% d'aménorrhée post TAC vs 32,8% post FAC *Nabholtz et al. Phase III trial comparing TAC with FAC in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:36a.*
  
  - Aménorrhée chimio induite identique en fin de chimio par 6 FEC100 ou 3 FEC100 + 3 taxotère (93% vs 92,8%) mais plus de patientes récupèrent un cycle menstruel dans l'année qui suit dans le groupe 3 FEC 100 + 3 taxotère ( 35,5% vs 23,7%) *Berlière et al. Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. BMC Cancer 2008,8:56 doi:10.1186/1471-2407-8-56.*
  
- **Pas d'impact de l'herceptine sur la fertilité**

*Abusief et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. Cancer February 15, 2010.*

*Ruddy et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial) Breast cancer Res (2015) 151:589-596*

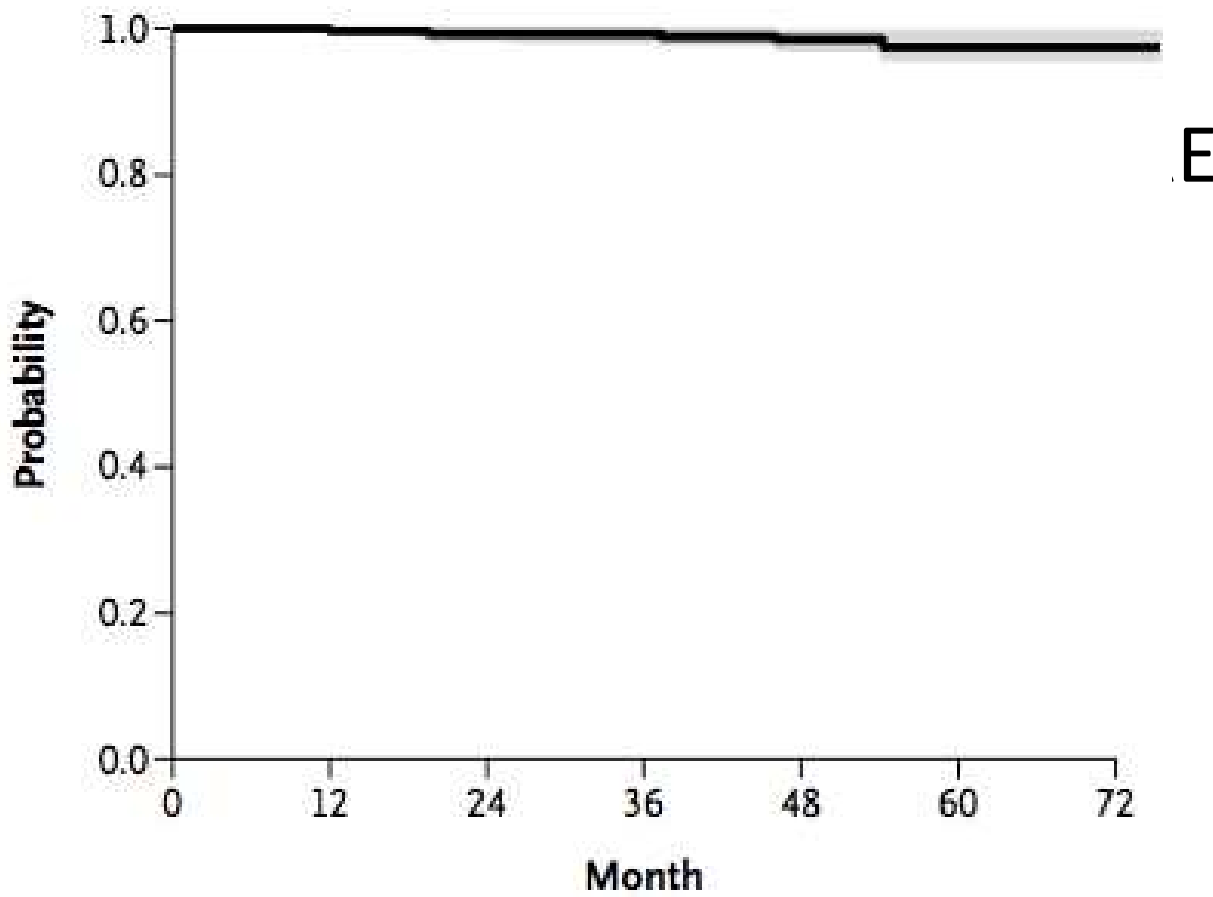
# Actualités et perspectives

- Adapter le traitement au profil de la tumeur et au risque de rechute:
  - Désescalade dans les tumeurs à bas risque de rechute (et/ou peu chimiosensibles)
  - « Intensification » dans les tumeurs à haut risque

# Dépassado?

B Recurrence-free Interval

- HE  
TR/  
— E



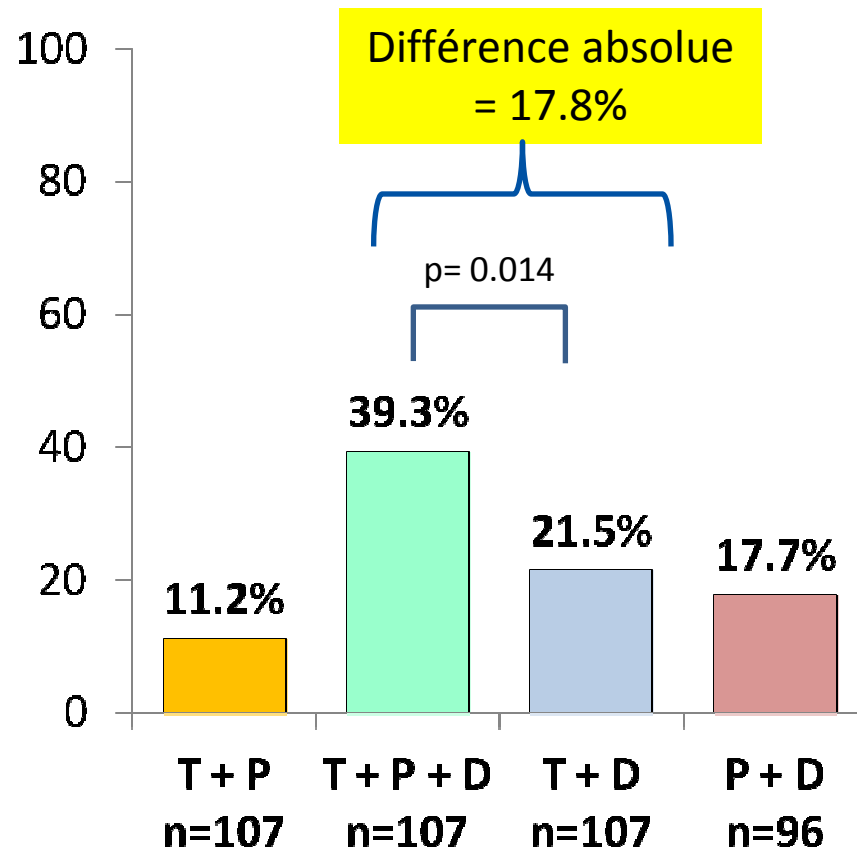
No. at Risk 406 390 385 366 193 67 5

# Intensification du traitement adjuvant ou néoadjuvant

- Tumeurs HER2-positives: place du pertuzumab en association au trastuzumab
- Essai Neosphere, Gianni, Lancet Oncol 2012
  - 417 patientes, chimiothérapie + trastuzumab +/- pertuzumab
  - Critère de jugement principal: réponse complète histologique



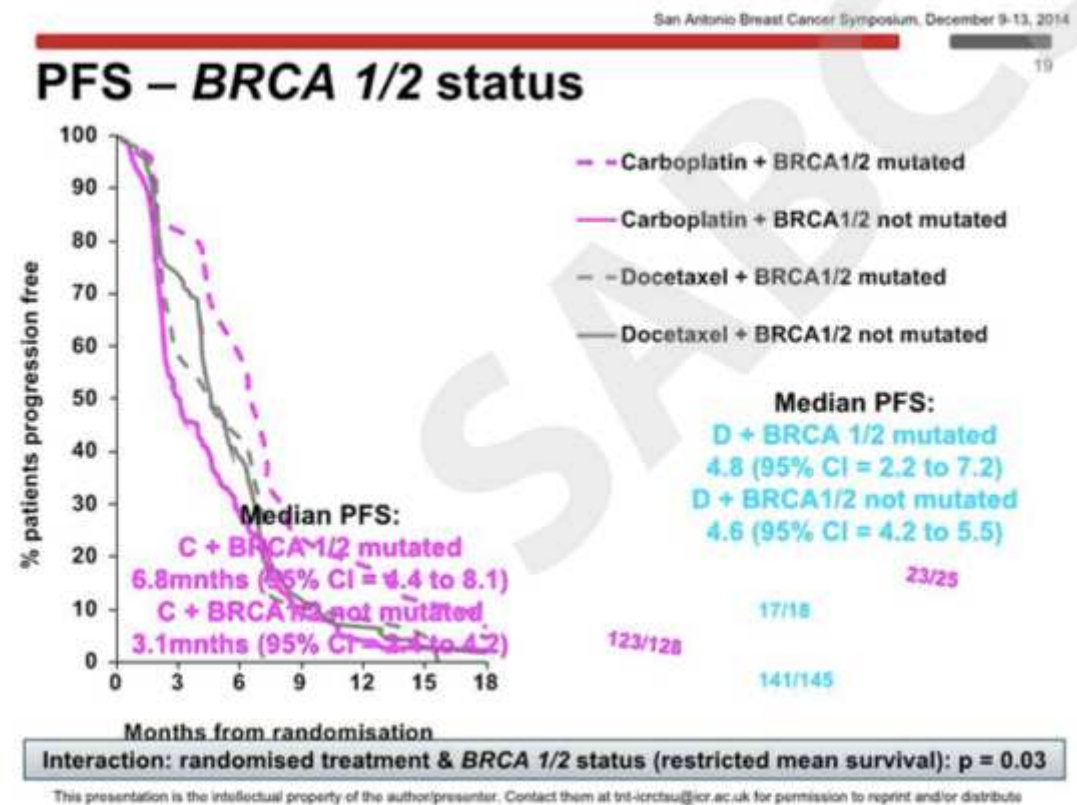
# NeoSphere : RCH



**AMM**  
**pertuzumab**  
**en**  
**néoadjuvant**

# Adaptation traitement adjuvant ou néoadjuvant au type de tumeurs

- Sels de platine  
muta



avec

# Essais cliniques : traitements médicaux cancer du sein ADJUVANT/ NEOADJUVANT

LUMINAUX

TRIPLES  
NEGATIFS

HER2  
POSITIFS

**RXPONDER** 

N+ ONCOTYPE DX  
randomisation CT si bas risque

**PENELOPE B** 

Post-néoadjuvant  
Palbociclib

**OLYMPIA** 

Adjuvant/post-néoadjuvant  
BRCA mutées- Olaparib

**UNIRAD** 

N+  
Everolimus en association à HT

**TREAT-CTC** 

Tous cancers HER2-négatifs  
Recherche de cellules tumorales circulants- trastuzumab

# Perspectives: essais cliniques

- Adapter le traitement au profil de la tumeur et au risque de rechute:
  - Désescalade dans les tumeurs à bas risque de rechute (et/ou peu chimiosensible)
  - « Intensification » dans les tumeurs à haut risque

# RxPONDER

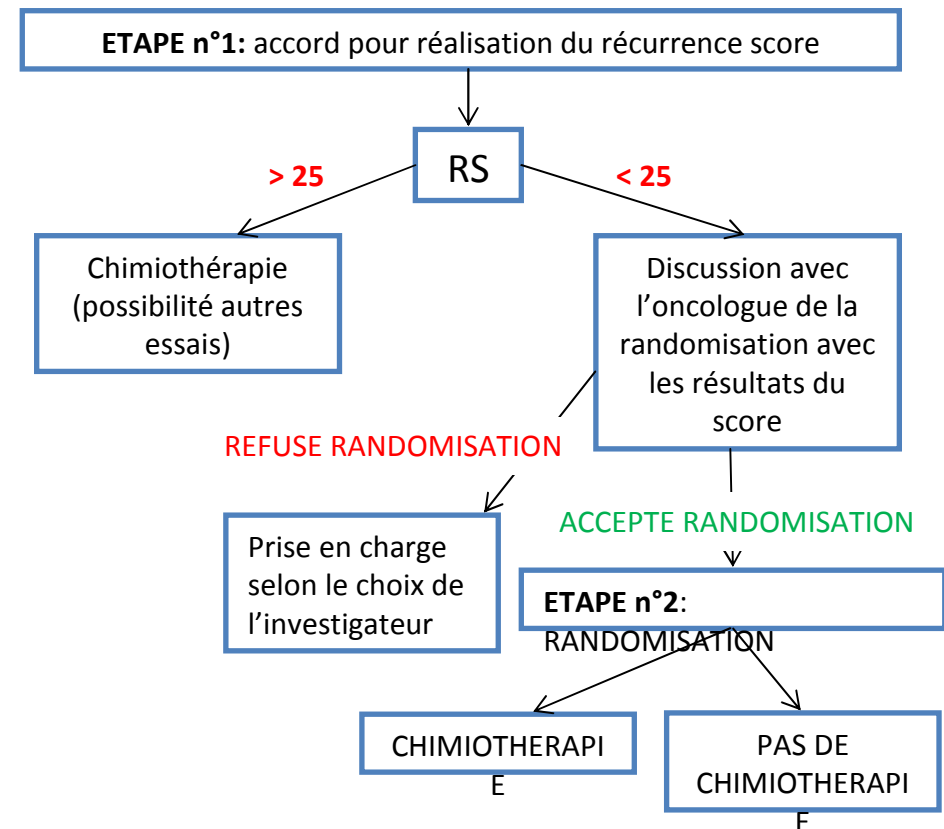
Essai de phase III évaluant l'association d'une chimiothérapie à une hormonothérapie en situation adjuvante chez les patientes avec un cancer du sein RH+ HER2- avec 1 à 3 ganglions envahis et un Recurrence-Score bas.

Critère de jugement principal : survie sans maladie

## Critères d'éligibilité

- Cancer du sein localisé opéré RH+ HER2-
- 1 à 3 N+
- Formes inflammatoires exclues

## Schéma de l'étude



# Perspectives: essais cliniques

- Adapter le traitement au profil de la tumeur et au risque de rechute:
  - Désescalade dans les tumeurs à bas risque de rechute et/ou peu chimiosensible
  - « Intensification » dans les tumeurs à haut risque

# UNIRAD

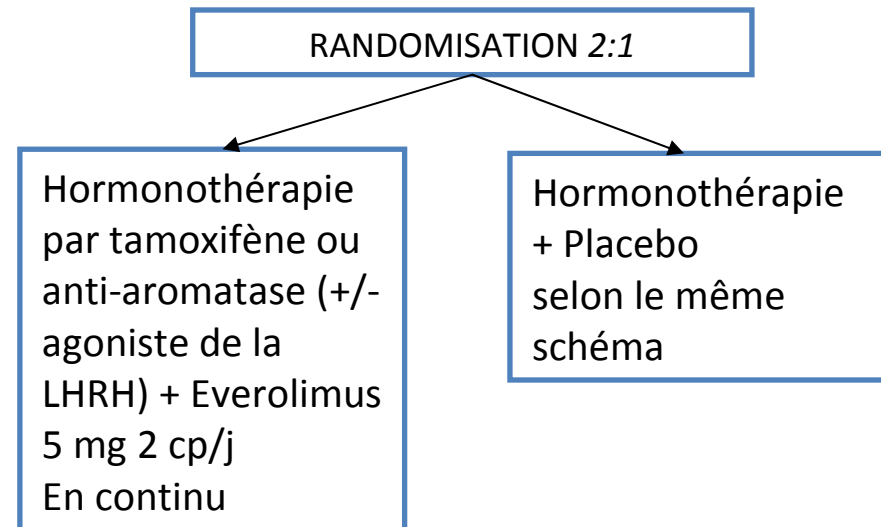
Essai de phase III évaluant la tolérance et l'efficacité de l'évérolimus combiné à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes présentant un cancer du sein RE+/Her2- de mauvais pronostic

Critère de jugement principal : survie sans maladie

## Critères éligibilité

- Cancer du sein localisé opéré RE+ HER2-
- 4 N+ ou 1N+ après CT ou HT néoadjuvante
- 1 à 3 ganglions envahis et un score EPclin  $\geq 3.3$

## Schéma de l'étude



# PENELOPE B

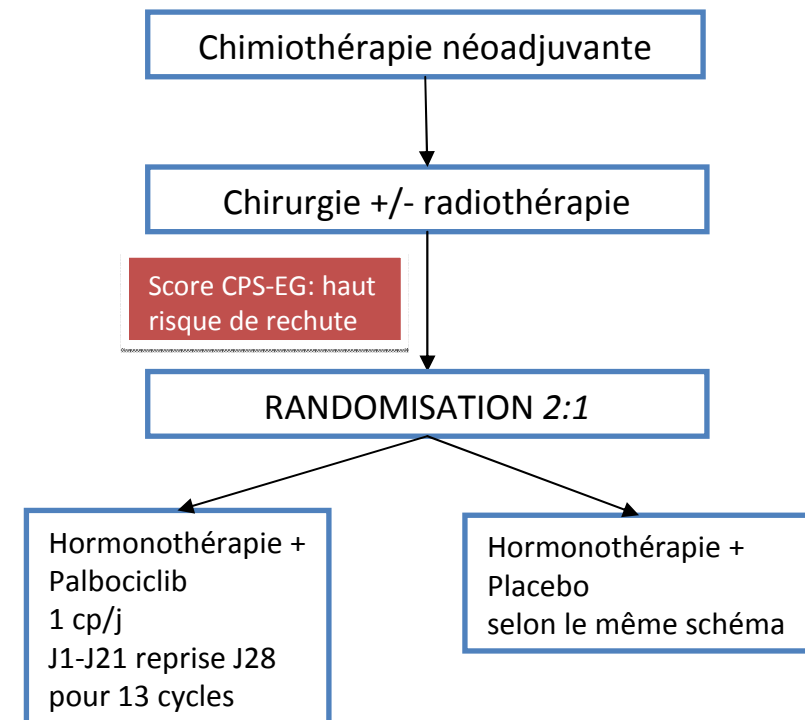
Essai de phase III randomisé comparant palbociclib à placebo en adjuvant en association à une hormonothérapie dans les cancers du sein luminaux à haut risque de rechute.

## Critères d'éligibilité

- Cancer du sein localisé RH+ HER2-
- Traité par 6 cycles de chimiothérapie +/- radiothérapie
- Non en RCH
- Haut risque de rechute déterminé par score CPS-EG élevé

Critère de jugement principal : survie sans maladie invasive

## Schéma de l'étude



Pas de possibilité de traitement par anti-aromatase + suppression de la fonction ovarienne patientes non ménopausées



# OLYMPIA

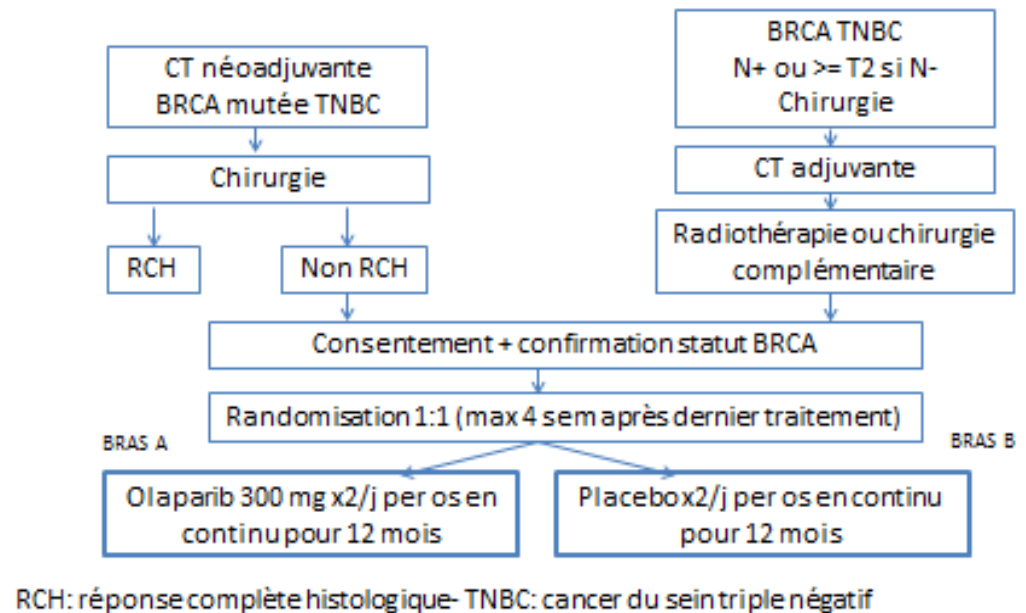
Essai de phase III randomisé comparant olaparib à placebo en adjuvant dans les cancers du sein triple négatifs à haut risque de rechute chez des patientes BRCA mutées.

## Critères d'éligibilité

- Cancer du sein localisé triple négatif (RE/RP <1%)
- Patiente BRCA-mutée
- Traité par chirurgie +/- radiothérapie + 6 cycles de chimiothérapie contenant anthracyclines et/ou taxanes

Critère de jugement principal : survie sans maladie invasive

## Schéma de l'étude



Envoi prélèvement pour détermination centralisée statut BRCA pendant chimio

# TREAT CTC

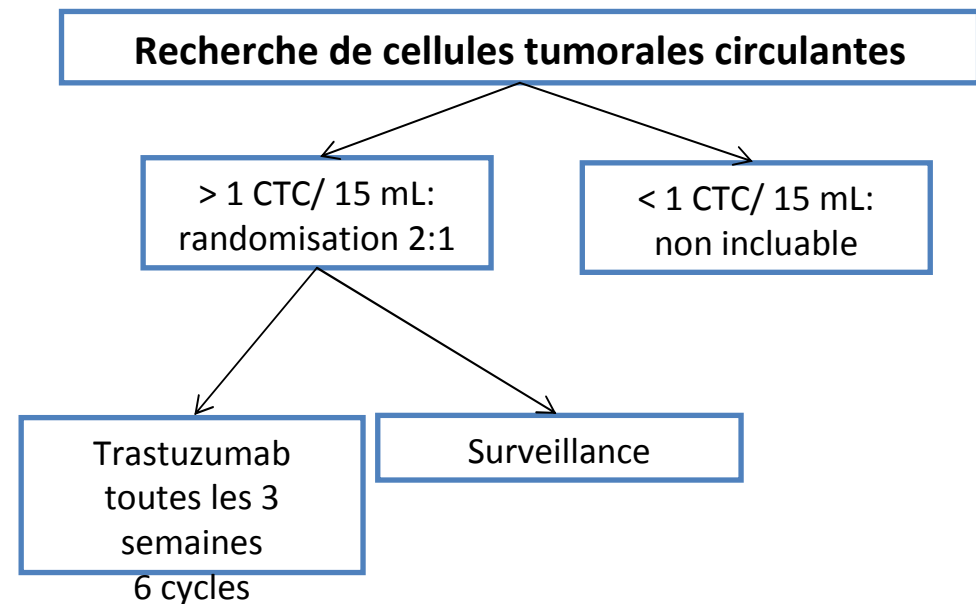
Essai de phase II évaluant l'efficacité du trastuzumab comme traitement adjuvant des Cellules Tumorales Circulantes (CTC) dans les cancers du sein précoces HER2 négatif.

## Critères d'éligibilité

- Cancer du sein localisé HER2-négatif (relecture centralisée)
- Traité par chirurgie +/- radiothérapie + chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante

Critère de jugement principal : diminution taux CTC

## Schéma de l'étude



# Conclusion

- Cytotoxiques + femmes jeunes = information sur fertilité +/- prise en charge
- Toutes les femmes jeunes n'ont pas besoin de chimiothérapie
- Chimiothérapie basée sur anthracyclines +/- taxanes +/- trastuzumab +/- sels de platine
- Perspectives: « traitement personnalisé » en fonction du profil de la tumeur
- Décision partagée balance bénéfices/ risques