

Mise en œuvre des interventions thérapeutiques du cancer du sein précoce RH-positif/HER2-négatif à haut risque : Comprendre les implications pronostiques

Soutenue par un financement éducatif indépendant de Lilly.



Audience cible

Cette activité est destinée aux spécialistes en oncologie, aux gynécologues/obstétriciens, aux chirurgiens et aux autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (CSP) positif aux récepteurs hormonaux (RH)/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) à haut risque.

Objectifs

L'objectif de cette activité est de permettre aux participants d'être mieux à même de mettre en œuvre le traitement le plus approprié après avoir déterminé le risque de récurrence pour une patiente atteinte d'un CSP RH-positif/HER2-négatif.

Objectifs éducationnels

Après avoir complété cette formation, les participants pourront:

- Comparer la différence pronostique des patients avec CSP RH-positif/HER2-négatif à haut risque qui reçoivent des thérapies anticancéreuses orales
- Sélectionner les interventions thérapeutiques appropriées pour réduire le risque de récurrence chez les patients avec CSP RH-positif/HER2-négatif à haut risque
- Déterminer les challenges associés à l'utilisation des traitements adjuvants pour les patients avec CSP RH-positif/HER2-négatif



Dr Joyce O'Shaughnessy, MD

Celebrating Women Chair in
Breast Cancer Research
Centre médical universitaire de Baylor
Directrice
Programme de recherche sur le cancer du sein
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, États-Unis



Dr Javier Cortés, MD, PhD

Chef, International Breast Cancer Center
(IBCC)
Medica Scientia Innovation Research
(MedSIR)
Barcelone, Espagne



Dr Aditya Bardia, MD, MPH

Directeur
Programme de recherche sur le cancer du sein
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, États-Unis

Chapitre 1 : DISCUTER DES NUANCES DU RISQUE ÉLEVÉ DE RÉCIDIVE DANS LE CANCER DU SEIN PRÉCOCE POSITIF POUR LES RH/HER2 NÉGATIF

Le cancer du sein précoce (CSP) positif aux récepteurs hormonaux (RH)/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est une maladie hétérogène qui peut avoir une grande variabilité du risque de récurrence.^[1] Environ 20 % des patientes atteintes d'un CSP positif pour les RH/négatif pour HER2 présenteront une récurrence de la maladie au cours des 10 premières années malgré un traitement locorégional et systémique optimal.^[2] Cela illustre la nécessité de réduire les taux de récurrence chez les patientes atteintes d'un CSP RH-positif/HER2-négatif, en particulier chez celles atteintes d'une maladie à haut risque.

Évaluation du risque de récurrence chez les patientes atteintes d'un CSP

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de la détermination du risque de récurrence d'un patient.

Antécédents et évaluation du patient

Les antécédents personnels et familiaux de cancer doivent être obtenus, suivis d'un examen clinique. Les cliniciens doivent évaluer la taille de la tumeur, identifier les ganglions lymphatiques (GL) palpables et rechercher une atteinte cutanée, telle qu'une rougeur ou un gonflement. Il est important de noter tout signe clinique de maladie agressive (p. ex., gonflement significatif, ulcération de la peau) ou d'atteinte des GL (p. ex., douleur inexplicable au bras). L'imagerie mammaire, y compris l'échographie, est utilisée pour évaluer la masse et les ganglions lymphatiques régionaux, mammaires internes et sus-claviculaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut également être envisagée dans certains cas.^[3,4]

Pathologie tumorale

Des biopsies au trocart doivent être obtenues pour identifier avec précision l'histologie de la tumeur (par ex., histologie lobulaire, canalaire, mixte) et le grade. Une évaluation quantitative des récepteurs des œstrogènes (ER), des récepteurs de la progestérone (PgR) et du HER2 par immunohistochimie (IHC) et/ou hybridation in situ en fluorescence (FISH) doit être réalisée. Les biomarqueurs du cancer du sein permettent de prédire le comportement du cancer, la maladie agressive étant généralement associée à une amplification plus faible ou absente de l'ER/PgR et de l'HER2, et une Ki-67 plus élevée.^[3,4] La Ki-67 est un biomarqueur de la prolifération tumorale ; cependant, la variabilité interlaboratoire et le débat concernant les seuils appropriés sont importants lorsque l'on envisage l'utilisation de la Ki-67 pour le risque de récurrence.^[5] Bien que le score Ki-67 soit recommandé dans les recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) ne recommande plus de tester le Ki-67 pour l'évaluation des risques.^[3,4]

Les cancers du sein agressifs à croissance plus rapide ont une plus grande susceptibilité de développer une maladie micrométastatique, bien que ce ne soit pas toujours le cas. Une analyse rétrospective de femmes atteintes d'un CSP avec envahissement ganglionnaire a montré que la virulence (croissance rapide ou lente) et la métasténicité (propension à développer une maladie micrométastatique) étaient 2 caractéristiques pronostiques distinctes.^[6] Par exemple, un cancer lobulaire invasif pourrait être à croissance lente, mais il comporte toujours 10 ganglions et métastases distantes à sa présentation.

Si les patients subissent une intervention chirurgicale, l'évaluation pathologique de l'échantillon chirurgical définitif déterminera la taille de la tumeur, le grade et le statut des biomarqueurs dans l'ensemble du cancer et la présence d'une invasion lymphovasculaire.

Profilage de l'expression génique

Pour certains patients, l'analyse des caractéristiques cliniques et de la pathologie indique clairement si une chimiothérapie adjuvante est nécessaire. Cependant, si l'incertitude persiste, le profilage de l'expression génique peut fournir des informations supplémentaires sur le risque de récurrence d'une personne. Des tests de profilage de l'expression multigénique sont actuellement disponibles, y compris le score de récurrence de 21 gènes (Oncotype DX) et les tests de signature de 70 gènes (MammaPrint).^[3,7] Au-delà des décisions concernant la chimiothérapie, ces tests peuvent également être utilisés pour identifier les patients présentant un très faible risque de récurrence et pouvant être envisagés pour des durées plus courtes de traitement endocrinien (TE) ou hormonothérapie lorsque la tolérance est un problème.

Le test BluePrint à 80 gènes examine le sous-type intrinsèque d'un cancer du sein individuel et peut être utile pour déterminer la meilleure façon de traiter les cancers qui ne correspondent pas au profil clinique typique.^[8] Par exemple, si un cancer du sein est faiblement ER positif, PgR négatif et présente une Ki-67 élevée, les tests moléculaires peuvent aider à déterminer si la tumeur est un sous-type luminal B ou basal pour éclairer les décisions thérapeutiques ultérieures.

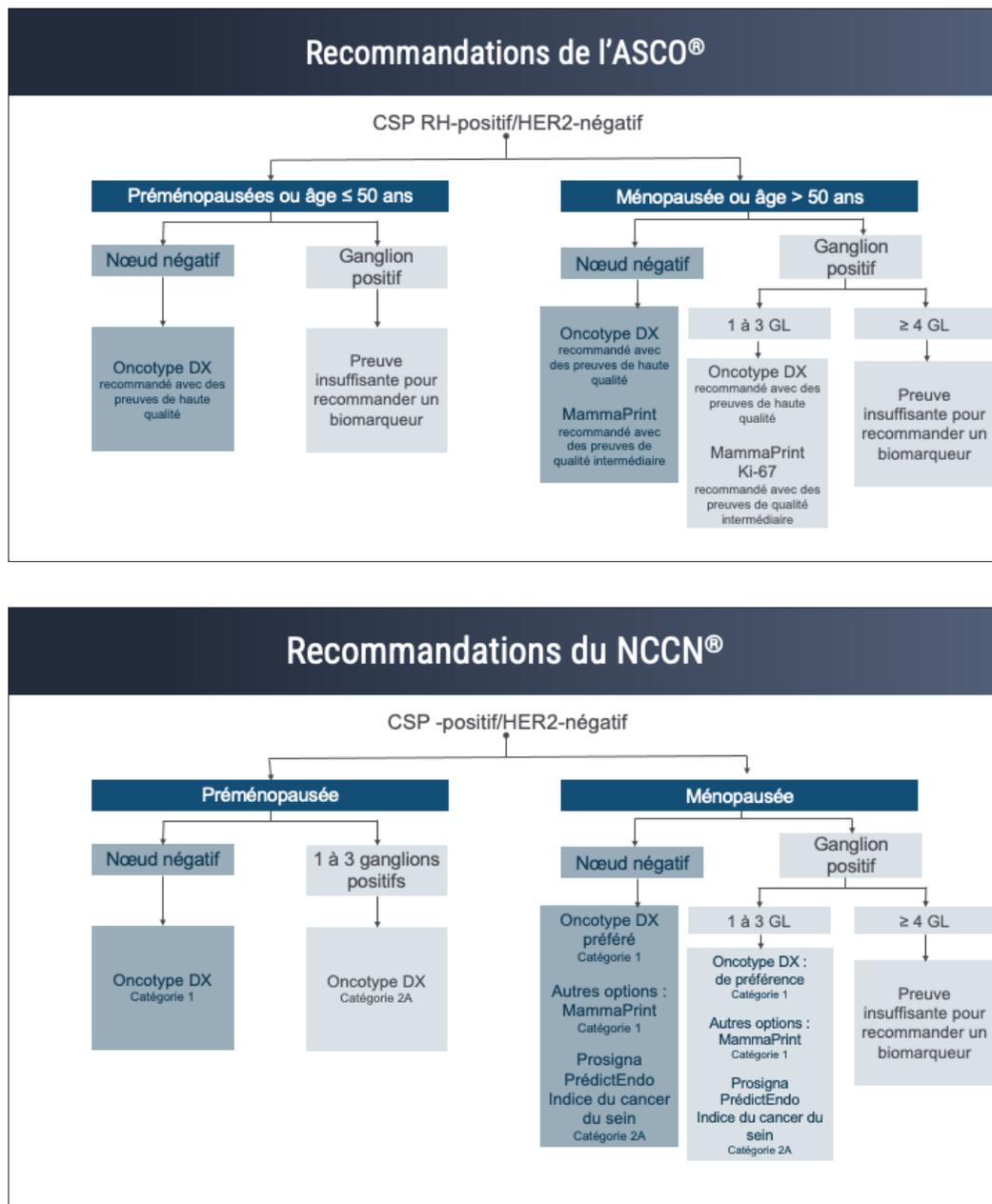
Évaluations supplémentaires à prendre en compte

Une tomographie par émission de positons (TEP) et des scintigraphies osseuses doivent être envisagées pour déterminer le stade afin de rechercher des métastases distantes ou d'autres ganglions lymphatiques régionaux impliqués. La tomographie par émission de positons (TEP) peut également être bénéfique dans certains cas. Une stadification précise est essentielle pour s'assurer que la chirurgie, la radiothérapie et le traitement systémique ultérieurs sont conçus de manière appropriée. Des tests germinaux pour les mutations *BRCA1/2* ou *PALB2* peuvent également être effectués, en particulier si un traitement par un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) est envisagé.^[3]

Définition d'une maladie à haut risque : Que disent les recommandations ?

Les critères pour le cancer du sein à haut risque, RH-positif/HER2-négatif diffèrent en fonction des recommandations utilisées et des décisions cliniques envisagées. Pour les décisions concernant la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante, les recommandations relatives au cancer du sein indiquent l'utilisation de tests de profilage de l'expression génique. Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO®) et du NCCN® sont résumées dans la Figure 1. Les deux recommandent d'effectuer des tests chez les patientes sans atteinte ganglionnaire (quelle que soit la ménopause) et chez les patientes ménopausées présentant 1 à 3 ganglions positifs.^[3,7] Les recommandations du NCCN® indiquent également d'effectuer des tests Oncotype DX chez les patientes préménopausées présentant 1 à 3 ganglions positifs.^[3] Les recommandations de l'ESMO indiquent que le profilage de l'expression génique peut être envisagé chez les patientes atteintes d'un CSP positif pour les RH/négatif pour HER2 pour ajouter des informations pronostiques et/ou prédictives et guider les décisions thérapeutiques.^[4] Les recommandations de l'European School of Oncology (ESO)/ESMO ne recommandent pas l'utilisation de ces tests chez les patients âgés de < 40 ans en raison d'un manque de données d'essais cliniques dans ce groupe d'âge.^[9]

Figure 1. Recommandations sur les biomarqueurs pour le CSP RH-positif/HER2-négatif^[3,7]



Pour les décisions concernant l'utilisation d'un inhibiteur de la kinase dépendante des cyclines (CDK) 4/6 en contexte adjuvant, la maladie à haut risque est déterminée en fonction du nombre de GL positifs, du grade histologique, de la taille de la tumeur et/ou du score Ki-67. Les recommandations de l'ASCO® et du NCCN® définissent le risque élevé dans ce contexte comme ≥ 4 ganglions positifs ou 1 à 3 ganglions positifs avec ≥ 1 des éléments suivants : maladie de grade 3 ou taille de la tumeur ≥ 5 cm. Les recommandations de l'ASCO® incluent également le Ki-67 $\geq 20\%$ comme facteur de risque pour les patients présentant 1 à 3 ganglions positifs, tandis que les récentes mises à jour des recommandations du NCCN® ont supprimé l'expression du Ki-67 comme marqueur de maladie à haut risque.^[3,10]

Données étayant l'ajout d'une thérapie ciblée pour le CSP à risque élevé RH-positif/HER2-négatif

Le risque continu de récurrence de la maladie chez les patientes atteintes d'un CSP à risque élevé, positif pour les RH/négatif pour HER2 continue de mener l'étude des approches combinées pour augmenter l'efficacité par rapport au TE seul.

Abémaciclib

L'abémaciclib, un inhibiteur de CDK 4/6, a été évalué en traitement adjuvant dans l'étude de phase 3 monarchE, qui a défini le CSP à haut risque comme ≥ 4 ganglions positifs ou 1 à 3 ganglions positifs avec une tumeur de grade 3, une taille de tumeur ≥ 5 cm ou un Ki-67 ≥ 20 %. Les patients ont reçu un TE standard avec ou sans abémaciclib pendant 2 ans.^[11] Après un suivi médian de 42 mois, l'ajout de l'abémaciclib en traitement adjuvant a démontré un bénéfice durable en termes de survie sans maladie invasive (SSMi) (risk ratio 0,664 ; $P < 0,0001$) et de survie sans rechute à distance (SSRD) (risk ratio 0,659 ; $P < 0,0001$), avec une amélioration absolue de la SSMi à 4 ans de 6,4 % et de la SSRD à 4 ans de 5,9 % (Tableau 1).^[11] Les données de survie globale (SG) sont encore immatures, bien qu'il y ait eu beaucoup moins de patients qui avaient développé une maladie métastatique dans le bras abémaciclib (125 versus 249 pour l'ET seul). Un suivi supplémentaire est nécessaire pour déterminer si cela se traduira par moins de décès liés au cancer.^[12]

Le bénéfice de SSMi était cohérent dans tous les sous-groupes de patients examinés. L'indice Ki-67 était pronostique dans cette population de patients, bien que le bénéfice de l'abémaciclib en traitement adjuvant ait été constant, indépendamment du score Ki-67.^[12] L'analyse en fonction de l'âge a également montré un bénéfice et une sécurité d'emploi constants chez les patients âgés de < 65 ans et ≥ 65 ans recevant de l'abémaciclib. Bien que les taux d'événements indésirables (EI) aient été similaires dans les 2 groupes d'âge, les patients plus âgés présentaient des taux plus élevés d'ajustement de la dose. Les patients ayant fait l'objet d'interruptions ou de réductions de dose ont présenté un bénéfice similaire avec l'abémaciclib, par rapport à ceux n'ayant pas nécessité de modification de dose, suggérant la nécessité de mieux conseiller les patients plus âgés sur la prise en charge et la surveillance des EI afin d'éviter des arrêts de traitement inutiles.^[13]

Les EI les plus fréquents associés à l'abémaciclib étaient des événements gastro-intestinaux (par ex. diarrhée, nausées), une infection, de la fatigue et une cytopénie. Les événements de grade 3/4 dans le bras abémaciclib comprenaient neutropénie (19,6 %), diarrhée (7,8 %), infections (5,6 %) et fatigue (2,9 %). Des événements thromboemboliques veineux et une pneumopathie interstitielle, tous grades confondus, sont survenus chez 2,5 % et 3,2 % des patients, respectivement.^[14]

Sur la base de ces données, l'abémaciclib a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) en association avec le TE pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un CSP positif pour les RH/HER2 négatif, positif pour les ganglions, à haut risque de récurrence.^[15,16] L'approbation réglementaire initiale de la FDA exigeait également que les tumeurs aient un score Ki-67 ≥ 20 %, mais cette exigence a été supprimée en mars 2023.^[15] Les recommandations mises à jour de IASCO®, du NCCN® et de l'ESMO approuvent la définition de la maladie à haut risque en intention de traiter de l'étude monarchE.^[3,9,10]

Tableau 1. Efficacité des agents ciblés dans le CSP HR-positif/HER2-négatif

Essai	monarchE ^[12]		NATALEE ^[17]		OlympiA ^[18,19]	
	Abémaciclib + ET	ET seulement	Ribociclib + AA	ET seulement	Olaparib + AA	ET seulement
n	2808	2829	2549	2552	168	157
SSMi à 4 ans, %	85,8	79,4	NR	NR	80,1	76,6
	Risque relatif 0,664 <i>P</i> < 0,0001		-		-	
SSMi à 3 ans, %	89,2	84,4	90,4	87,1	83,5	77,2
	NR		Risk ratio 0,748 <i>P</i> = 0,0014		Risk ratio 0,70	
SSRD à 4 ans, %	88,4	82,5	NA	NA	82,1	77,7
	Risque relatif 0,659 <i>P</i> < 0,0001		-		NR	
SSMD ou SSMD à 3 ans, %	DRFS 90,8	DRFS 86,6	DDFS 90,8	DDFS : 88,6	NR	NR
	NR		Risk ratio 0,739 <i>P</i> = 0,0017		-	

NR : non rapporté.

Ribociclib

L'essai de phase 3 NATALEE, en cours, compare un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (avec la goséréline pour les patientes préménopausées) avec ou sans ribociclib pendant 3 ans à une dose de 400 mg par jour pendant 21 jours d'un cycle de 28 jours. Cette dose a été choisie pour améliorer la tolérance par rapport à la dose de 600 mg utilisée dans le contexte métastatique. Les critères d'éligibilité diffèrent de ceux de l'essai monarchE et comprennent les patientes atteintes d'un CSP HR-positif/HER2-négatif de stade III ; de stade II avec ganglions positifs (N1) ; ou de stade II avec maladie sans ganglions de grade 3, un score de récurrence élevé sur 21 gènes, une signature sur 70 gènes à haut risque et/ou un Ki-67 ≥ 20 %.^[17]

Avec un suivi médian de 27,7 mois, le critère d'évaluation principal de SSMi était significativement plus élevé avec l'ajout de ribociclib (risk ratio instantané de 0,748 ; *P* = 0,001), avec un bénéfice absolu de SSMi de 3,3 % à 3 ans (Tableau 1). Le bénéfice était cohérent dans tous les sous-groupes de patients, y compris chez les patients atteints d'une maladie de stade II et présentant des GL négatifs. La survie sans maladie à distance (SSMD) a également été améliorée avec le ribociclib (Risk ratio 0,739 ; *P* = 0,001), avec un bénéfice absolu de 2,2 % à 3 ans.^[17]

L'ajout de ribociclib a augmenté les taux de neutropénie de grade 3/4 (43,8 % versus 0,8 %), d'EI hépatiques (8,3 % versus 1,5 %) et d'allongement de l'intervalle QT (1,0 % versus 0,5 %). Les EI de tous grades les plus fréquents dans le bras association étaient la neutropénie (62,1 %), l'arthralgie (36,5 %), les EI hépatiques (25,4 %), les nausées (23,0 %), les céphalées (22,0 %) et la fatigue (21,9 %).^[17] Sur la base de ces données, le ribociclib est actuellement en cours d'examen réglementaire.

Olaparib

L'essai de phase 3 OlympiA a comparé 1 an de traitement par inhibiteur de PARP olaparib à un placebo chez des patientes atteintes d'un CSP HER2-négatif à mutation *BRCA1/2* à haut risque. Les patientes atteintes d'une maladie RH-positif ont également reçu un TE concomitant. Les patientes atteintes d'une maladie RH-positif devaient présenter ≥ 4 ganglions positifs si elles avaient subi une intervention chirurgicale à l'avance, et celles ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante devaient présenter une maladie résiduelle au moment de l'intervention chirurgicale et présenter un score CPS+EG (stade clinique et pathologique et statut ER et grade histologique) ≥ 3 .

Après un suivi médian de 2,5 ans, la SSMi et la SSMD se sont significativement améliorées avec l'olaparib dans la population globale. Plus précisément, dans la cohorte HR-positif/HER2-négatif, la SSMi à 3 ans était de 83,5 % versus 77,2 % (risque relatif de 0,70).^[18] Après un suivi médian de 3,5 ans, la SG à 4 ans était de 88,1 % avec l'olaparib versus 86,3 % pour le groupe témoin (risk ratio 0,897). La SSMi et la SSMD à quatre ans étaient cohérentes avec le rapport précédent, indiquant un bénéfice durable au fil du temps.^[19]

Les EI de grade 3/4 les plus fréquents dans le bras olaparib étaient l'anémie (8,7 %), la neutropénie (4,8 %) et la leucopénie (3,0 %). Les EI de tous grades les plus fréquents étaient les nausées (56,9 %), la fatigue (40,1 %), l'anémie (23,5 %), les vomissements (22,6 %) et les céphalées (19,8 %).^[18] Sur la base de ces données, l'olaparib est approuvé par la FDA et l'EMA dans le cadre d'un traitement adjuvant pour les patientes atteintes d'un CSP à mutation germinale *BRCA1/2* [*gBRCA1/2*], HER2-négatif, à haut risque, après un traitement antérieur par chimiothérapie.^[20,21]

Risque de récurrence avec la TE seule

Les bras témoins issus des études randomisées sur les inhibiteurs de CDK 4/6 en contexte adjuvant peuvent aider à éclairer le risque de récurrence pour les patientes qui reçoivent uniquement un TE adjuvant pour un CSP à haut risque RH-positif/HER2-négatif. Dans les essais monarchE et NATALEE, les taux estimés de SSMi à 4 ans et à 3 ans dans les bras TE seul étaient de 79,4 % et 87,1 %, respectivement.^[11,17] L'essai de phase 3 PENELOPE-B sur le palbociclib en traitement adjuvant dans le CSP à haut risque HR-positif/HER2-négatif a rapporté une SSMi à 3 ans et à 4 ans de 77,7 % et 72,4 %, respectivement, dans le bras TE seul.^[22] Ensemble, ces données illustrent un risque immédiat et durable de récurrence chez les patients recevant une hormonothérapie sans ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 ou de PARP.

Une analyse rétrospective récente a examiné les données en vie réelle d'une cohorte de plus de 3 000 patientes atteintes d'un CSP de stade II/III, positif pour les RH/négatif pour HER2, ayant subi une intervention chirurgicale plus TE adjuvant. Les taux de SSMi à 5 et 10 ans étaient de 77,3 % et 59,5 % pour la maladie de stade II et de 59,6 % et 37,1 % pour la maladie de stade III, respectivement. Cela suggère qu'en vie réelle, le risque de récurrence est encore plus élevé que celui rapporté dans les essais cliniques randomisés.^[23]

Le risque de récurrence tardive est également important à prendre en compte. Une méta-analyse du Groupe collaboratif des chercheurs sur le cancer du sein précoce (EBCTCG) a examiné les patientes ayant reçu un TE pendant 5 ans pour un CSP sans atteinte ganglionnaire. Pour les patientes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein après l'année 2000, le risque de récurrence pour les années 5 à 10 était de 3 % pour la maladie T1N0 et de 5 % pour la maladie T2N0. Les taux de récurrence prévus à 20 ans étaient de 8 % et 14 %, respectivement.^[24]

Implications cliniques et points clés à retenir

- Les patientes atteintes d'un CSP à risque élevé, RH positif/HER2 négatif ont besoin de soins pluridisciplinaires optimaux qui commencent par des experts compétents en imagerie, pathologie, radio-oncologie, oncologie chirurgicale et oncologie médicale. Cela garantira une évaluation précise des risques et la prise en charge de la tumeur primaire et des ganglions axillaires concernés.
- Ensuite, les patients qui bénéficieront d'une chimiothérapie adjuvante doivent être identifiés, car une maladie à haut risque n'indique pas nécessairement une sensibilité à la chimiothérapie. Le bénéfice potentiel de la chimiothérapie peut être évalué sur la base des caractéristiques clinicopathologiques et des tests de profilage génomique. Les recommandations actuelles doivent être suivies pour sélectionner le traitement en fonction des scores des tests.
- Un TE optimal est également nécessaire, y compris l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées, la suppression ovarienne chez les patientes préménopausées et l'examen d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase plutôt que par tamoxifène chez les patientes préménopausées à haut risque afin de réduire le risque de récurrence à distance, sur la base des données des essais TEXT et SOFT.^[25]
- Pour les patients qui répondent aux critères de l'essai monarchE, l'abémaciclib offre un bénéfice cliniquement significatif dans la SSMi par rapport au TE seul. Si le ribociclib est également approuvé dans le cadre d'un traitement adjuvant, cela constituera une option supplémentaire et pourrait être envisagé chez les patients sans atteinte ganglionnaire après une discussion approfondie des bénéfices et des risques.
- Pour les patientes porteuses de mutations *BRCA1/2*, l'olaparib doit être envisagé pour améliorer la SSMi, en particulier pour celles présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire ou d'autres caractéristiques à haut risque.

Chapitre 2 : RECONNAÎTRE ET SURMONTER LES DIFFICULTÉS LIÉES À L'INSTAURATION ET À LA POURSUITE D'UN TRAITEMENT ADJUVANT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CSP HR-POSITIF/HER2-NÉGATIF



Reconnaître et surmonter les défis de l'instauration et de la poursuite du traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH positif/HER2 négatif

MODÉRATEUR
Dr Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research
Centre médical universitaire de Baylor
Directrice
Programme de recherche sur le cancer du sein
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, États-Unis

EXPERT
Dr Javier Cortés, MD, PhD
Chef de service
Chef, International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelone, Espagne

Dr Joyce O'Shaughnessy, MD : Bonjour, je m'appelle Joyce O'Shaughnessy. Je suis la présidente de Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research au Baylor University Medical Center, Texas Oncology et US Oncology à Dallas, Texas. Je suis le Dr Javier Cortez, responsable de l'International Breast Cancer Center, Medica Scientia Innovation Research à Barcelone, en Espagne.

Bonjour Javi, merci de votre participation aujourd'hui.

Dr Javier Cortés, MD, PhD : Bonjour Joyce, je suis heureux d'être avec vous comme d'habitude. Merci.

Introduction



Dans ce programme, nous allons aborder les points suivants:

- Répondre aux défis de l'instauration d'un traitement adjuvant pour les patientes atteintes d'un CSP à haut risque, positif pour les RH/négatif pour HER2
- Indiquer les décisions thérapeutiques pour les patients à haut risque de récurrence
- En déduire l'application pratique d'un traitement adjuvant par anti-CDK 4/6 pour les patientes atteintes d'un CSP à haut risque, HR-positif/HER2-négatif

CDK 4/6, kinase dépendante des cyclines 4/6 ; CSP, cancer du sein précoce ; HER2, récepteur de croissance épidermique humain 2 ; RH, récepteur hormonal.

Dr O'Shaughnessy : Il s'agit du deuxième segment de cette activité et l'activité est appelée "Reconnaître et surmonter les défis de l'initiation et de la poursuite d'un traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (CSP) positif aux récepteurs hormonaux/négatif pour HER2".

Et dans ce segment, nous discuterons des défis liés à l'instauration d'un traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce à haut risque, positif aux récepteurs hormonaux/négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, et de la manière dont nous abordons ces défis. Nous allons nous concentrer sur la manière dont nous décidons d'instaurer un traitement chez les femmes à haut risque. Nous allons donc simplement discuter de certains des points pratiques auxquels nous sommes confrontés dans notre pratique.

Medscape
Oncology Global

Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, avec ganglion positif à haut risque de récurrence

Donc, je suppose que le premier problème est : comment identifier les patientes à haut risque de récurrence du cancer du sein HR-positif/HER2-négatif lorsque nous craignons que notre chirurgie standard, notre radiothérapie, parfois la chimiothérapie, l'optimisation de l'endocrinothérapie, l'acide zolédronique, etc. ne suffisent pas pour ces patientes.

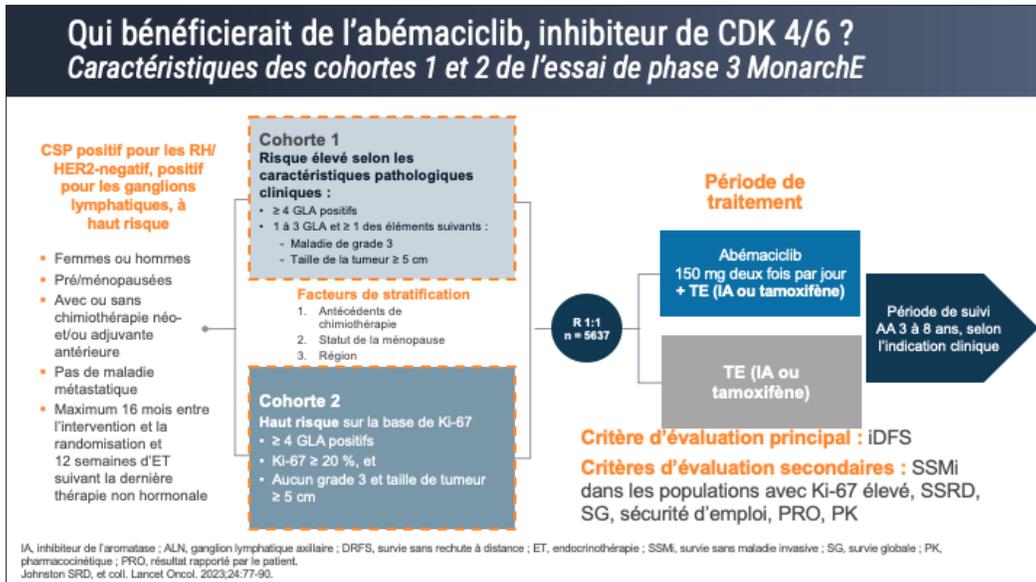
Qui sont les patients qui vous inquiètent, Javi, et qui restent vraiment à haut risque de récurrence ?

Dr Cortés : Tout d'abord, merci beaucoup, Joyce, de m'avoir invité à me joindre à vous aujourd'hui et à avoir cette excellente discussion.

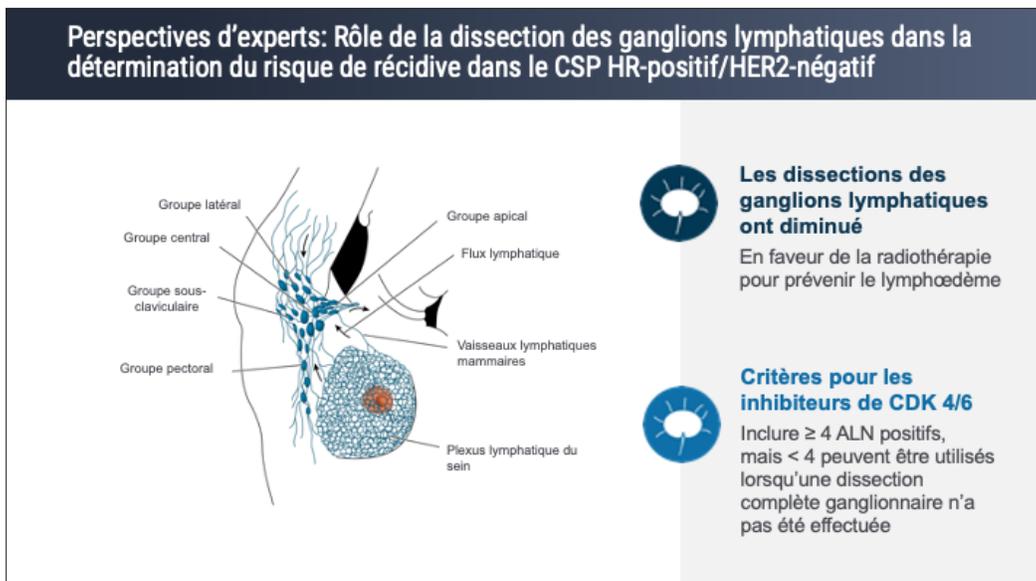


Je pense qu'en général, on considère toujours la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire. Je pense que c'est la première chose que nous regardons aussi, bien sûr. Avec les sous-types moléculaires, il n'est pas pareil d'avoir un faible récepteur d'œstrogènes ou récepteur de progestérone par rapport à une forte expression des ER ; le Ki-67 et le grade peuvent également aider, et il est très important de considérer que parfois, nous avons beaucoup de plateformes génomiques différentes qui pourraient également nous aider à décider qui sont les patientes qui vont, qui auront besoin d'une chimiothérapie, ou peut-être les patientes que nous pouvons retirer ou retarder. Je pense donc que tous ces éléments nous aideront à décider comment traiter ces patients. La taille de la tumeur est donc importante. Le statut du nœud est important. Le taux du récepteur des œstrogènes et des récepteurs de la progestérone est important. Outre HER2, bien sûr, le grade et le Ki-67. Et parfois, nous avons l'aide des plateformes génomiques pour prendre nos décisions finales. Je ne sais pas si vous êtes d'accord ou non, Joyce, ou si vous faites quelque chose de différent aux États-Unis.

Dr O'Shaughnessy : Précisément. Comme vous l'avez dit, les caractéristiques pathologiques cliniques, le sous-type moléculaire, essentiellement les ER quantitatifs, PgR, HER2, Ki-67, puis l'une des signatures génomiques souvent, bien que parfois je n'ai pas besoin de cela si, comme vous l'avez dit, s'il s'agit d'un cancer de haut grade, de gros calibre, avec ganglions positifs, je n'ai pas besoin de signature génomique. Je sais que la patiente a besoin d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. Je pense que le problème de l'identification des patients présentant un risque particulièrement élevé de récurrence après que nous leur ayons administré un traitement standard optimal est de réfléchir aux patients qui pourraient bénéficier en plus d'un inhibiteur oral de CDK 4/6.



En ce moment, celui dont nous disposons bien sûr est l'abémaciclib en traitement adjuvant. Nous recherchons bien sûr des patients avec 4 ganglions lymphatiques positifs ou plus ou 1 à 3 ganglions lymphatiques positifs avec un cancer de grade 3 et/ou un cancer T3/T4. Donc, j'ai ces critères en tête lorsque je regarde les patients et que je réfléchis, d'accord, que pouvons-nous faire maintenant ? Qu'est-ce qui a fait ses preuves pour augmenter davantage ses chances de rester sans récurrence ?



C'est donc là les éléments clés auxquels je pense, et l'un des problèmes qui se posent, Javi, est que nous ne faisons pas autant de dissection des ganglions lymphatiques axillaires qu'avant, puisque nous faisons beaucoup de radiothérapie et de patients avec atteinte ganglionnaire en général, nous pouvons effectuer une radiothérapie axillaire. Nous savons que c'est aussi bien que de pratiquer une dissection complète. Pourtant, certaines de nos thérapies adjuvantes par voie orale, telles que l'abémaciclib et l'olaparib pour les patientes RH-positives/HER2-négatives, l'un des critères afin de recommander ces traitements pour les patientes est de 4 ganglions lymphatiques ou plus qui sont positifs. Mais on n'a pas toujours 4 ganglions qui sont positifs. Nous pouvons avoir 2 ou 3 ganglions qui sont positifs, et une dissection complète n'a pas été réalisée parce que le patient va recevoir une radiothérapie. Cela épargnera le lymphœdème du patient.

Perspectives d'experts
Décisions thérapeutiques difficiles



CSP HR-positif/HER2-négatif

- **≥ 4 GLA positifs**
- Grade 2
- T2 (2 à 5 cm)

- **Consulter l'équipe pluridisciplinaire**
- **Évaluer toutes les caractéristiques cliniques de la tumeur**
- **Examiner les données des essais cliniques**

Alors, comment gérez-vous cela, Javi, en tant que chirurgien, si vous avez une patiente avec 3 ganglions lymphatiques positifs sur 3, mais qu'il s'agit d'un cancer du sein de grade 2. C'est un cancer du sein T2. Que pensez-vous ? En effet, nos chirurgiens ont été réticents à faire plus de chirurgie axillaire, autour de l'idée de définir 4 ganglions plus positifs.

Dr Cortés : Je pense que c'est une excellente question. Et, à mon avis, il n'y a pas de réponse facile parfois lorsque vous faites face à des patients dans la pratique clinique, il est vrai que nous essayons de désescalader certains traitements d'une seule manière, mais après, vous avez besoin de ces informations pour savoir si nous devons faire remonter les traitements.

Je pense donc que le bon sens est également important. Il n'est pas pareil d'avoir 1 ganglion lymphatique par rapport à 3 ganglions lymphatiques sur 3. Donc, je pense qu'on doit parler au patient, qu'on doit parler au chirurgien, qu'on doit parler à tout le monde, parfois, et qu'on doit prendre une décision.

Si j'ai 3 ganglions positifs sur 3 et que j'ai quelque chose de plus, bien sûr de grade 3, c'est très clair, mais peut-être que le grade 2 ou peut-être que la tumeur est proche de 2, 2,5 cm n'est pas seulement un petit T2 ou quelque chose de plus pour moi. Peut-être que je peux également tirer certains avantages des plateformes génomiques pour Oncotype ou quelque soit la plateforme, et peut-être que cela pourrait m'aider à dire, écouter, je pousserais et continuerais à utiliser l'inhibiteur de CDK 4/6, maintenant l'abémaciclib. À mon avis, ce n'est pas seulement noir ou blanc.

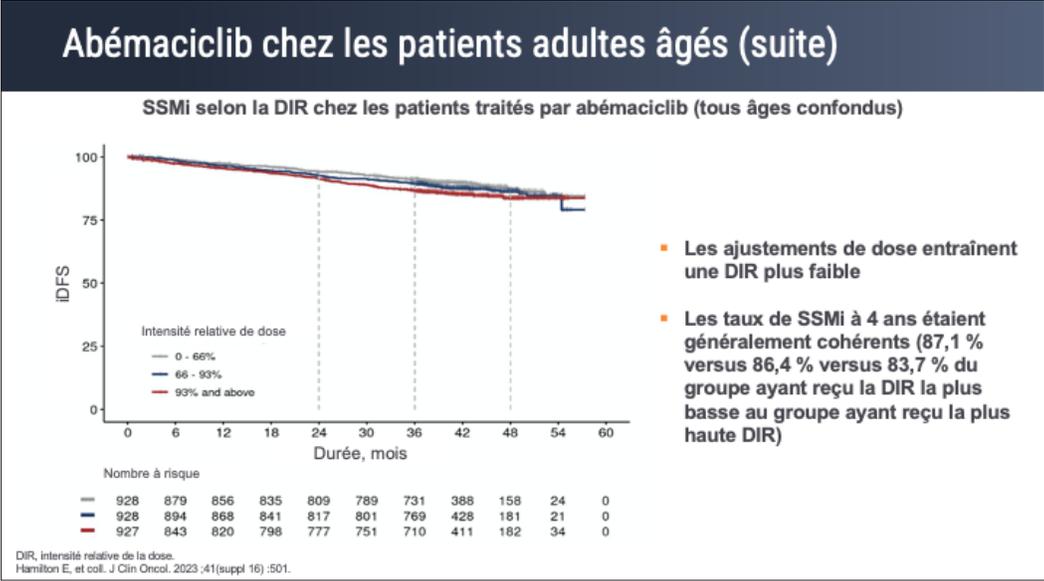
Je pense que les essais cliniques sont excellents pour guider les décisions. Mais après, dans la pratique clinique, il faut parfois avoir des variations.

Abémaciclib chez les patients adultes âgés

Ajustement des doses d'ademaciclib lié à des EIs, %	Abemaciclib + ET		
	Total n = 2791	< 65 ans n = 2361	≥ 65 ans n = 430
Interruptions	62	60	68
Réductions	44	42	55
Suspension	18	15	38
Suspension sans réduction préalable de dose	10	8	19

* Les patients ≥ 75 ans présentaient des taux plus élevés d'ajustements de la dose d'abémaciclib et d'arrêts du traitement en raison d'EI.
EI, événement indésirable.
Hamilton E, et coll. J Clin Oncol. 2023 ;41(suppl 16) :501.

Par exemple, pouvons-nous utiliser les CDK 4/6, par exemple, les patients de plus de 70, 75 ans traités par abémaciclib ? Nous apprenons d'Erica Hamilton à IASCO® que ces patients en ont tiré les mêmes bénéfices.



Et c'est vrai qu'il y a peut-être plus de patients qui peuvent diminuer la dose du traitement, mais on sait que l'on maintient l'efficacité. Je pense donc que nous en apprenons de plus en plus, et la pratique clinique est parfois beaucoup plus complexe que ce que nous voyons dans l'essai. Donc je pense que chez ce patient spécifique, si pour une raison quelconque je ne peux pas aller vers la dissection de l'aisselle, j'envisagerais avec les autres caractéristiques de décider si je vais ou non vers l'inhibiteur de CDK 4/6. Ce n'est pas ce que je fais. Je ne sais pas aux États-Unis, encore une fois, parce que c'est une question délicate. Il est difficile de répondre.

Perspectives d'experts

Remettre en question les décisions thérapeutiques



CSP HR-positif/HER2-négatif

- 3 à 3 GLA positifs
- Grade 2
- T2 (2 à 5 cm)

- Consulter l'équipe pluridisciplinaire
- Évaluer toutes les caractéristiques cliniques de la tumeur
- Examiner les données des essais cliniques
- Prendre en compte les coûts pour le patient et l'accès au patient

Dr O'Shaughnessy : Oui, c'est le cas. Et parfois en ce qui concerne le remboursement dans différents pays aussi, ça joue aussi sur les problèmes d'accès. Je suis tout à fait d'accord avec vous.

Les algorithmes en ligne peuvent prédire le risque de nouveaux GLS positifs chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Histology:	Choose the histologic type of the tumor. The "Other" category includes mucinous, tubular, papillary and medullary tumors. <input type="text" value="Select"/>
Tumor Size:	Size of the primary tumor, in centimeters, on surgical pathology. <input type="text" value=""/> (cm)
# of lymph nodes removed:	Total number of lymph nodes removed, either SLN or non-SLN, during SLN dissection. Enter a number from 1-13. <input type="text" value="Select"/>
# of Positive SLNs	Total number of SLNs found to contain cancer. Enter a number from 1-6. <input type="text" value="Select"/>
SLN max. size of metastasis	Indicate the size of the largest focus of metastasis found in the SLN by pathologic examination, in millimeters. If the exact size is not known, enter the size of the metastasis by category (macrometastasis, micrometastasis, ITC) by clicking on the link above. <input type="text" value=""/> (mm)
Extracapsular extension	Indicate whether any extracapsular extension was identified in the positive lymph node(s). <input type="text" value="Select"/>
Lymphovascular invasion (LVI)	Indicate whether tumor cells were present in blood vessels or lymphatic structures. <input type="text" value="Select"/>

CTI, cellule tumorale isolée ; GLS, ganglion lymphatique sentinelle.
Centre anticancéreux MD Anderson de l'Université du Texas. Consulté le 7 septembre 2023. http://www3.mdanderson.org/app/medical/bc_nomogram2/index.cfm?pagename=rsln

Et je pense qu'il existe des algorithmes en ligne qui permettraient de prédire le risque qu'un patient présentant un ganglion lymphatique positif supplémentaire soit, ou qu'un ou plusieurs ganglions lymphatiques positifs, vous indiquez la taille de la tumeur, combien de ganglions lymphatiques ont été retirés, combien de ces ganglions lymphatiques positifs ont été retirés,

Perspectives d'experts
Remettre en question les décisions thérapeutiques



- Consulter l'équipe pluridisciplinaire
- Évaluer toutes les caractéristiques cliniques de la tumeur
- Examiner les données des essais cliniques
- Prendre en compte les coûts pour le patient et l'accès au patient
- Examen d'imagerie pour évaluer les ganglions supplémentaires

et je pense que dans ce cas, nous parlons d'environ 3 ganglions lymphatiques positifs sur 3, comme un T2, de grade 2. Les chances d'avoir, un ganglion supplémentaire, 1 ou plusieurs positifs. Oui. C'est tout simplement énorme, et donc je pense que ce serait un autre facteur, mais je suis tout à fait d'accord. Une approche pluridisciplinaire parfois à l'imagerie si vous avez passé une IRM de l'aisselle ou une échographie de l'aisselle, parfois ils auront plusieurs ganglions positifs ou des ganglions d'apparence suspecte ou des ganglions lymphatiques hypertrophiés. Parfois, tu peux avoir une sensation, bien que tu ne puisses pas passer par cela entièrement. Le cancer du sein et les ganglions lymphatiques peuvent certainement apparaître ; ils ne sont pas visibles à l'imagerie. Il y a donc un certain nombre de facteurs, comme vous le voyez, mais j'ai tendance en fin de journée à me pencher vers le traitement des patients s'ils sont vraiment à risque élevé. En général, 3 ganglions sur 3 sont à haut risque, dans la référence de n'importe qui, donc je suis tout à fait d'accord avec vous. Nous devons vraiment faire preuve de bon sens et, parfois, simplement traiter le patient sur la base des données dont nous disposons.

Perspectives d'experts Remettre en question les décisions thérapeutiques

CSP HR-positif/HER2-négatif

- **≥ 4 GLA positifs**
- Grade 2
- T2 (2 à 5 cm)

Un autre scénario pourrait être une patiente, Javi, qui a, disons 2 ou 3 ganglions positifs mais elle a eu 6 ou 7 ganglions prélevés, donc les autres sont négatifs. Nous nous sentons donc plus confiants. C'est vraiment 2 à 3 ganglions positifs, mais c'est T2 et c'est un grade 2. Elle présente donc un risque élevé, mais elle présente un risque limite élevé en termes d'éligibilité à l'essai MonarchE avec l'abémaciclib en traitement adjuvant, par exemple.

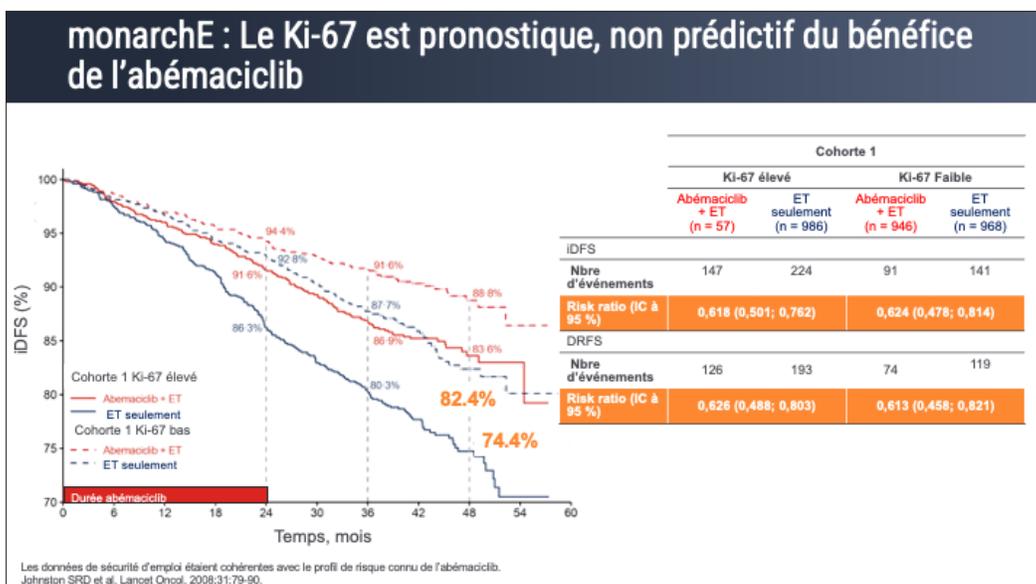
Comment les recommandations s'appliquent-elles chez cette patiente ?

	FDA ^[a]	ASCO [®] [2]	NCCN [®] [3]	EMA ^[4]	ESMO ^[5]
Traitement/ durée	Abémaciclib + TE approuvés pendant 2 ans	L'association abémaciclib + hormonothérapie peut être proposée pendant 2 ans + hormonothérapie pendant ≥ 5 ans	L'abémaciclib + TE peut être envisagé pendant 2 ans + TE pendant ≥ 5 ans	L'association abémaciclib + hormonothérapie est indiquée	L'association abémaciclib + TE pourrait être envisagée pour une utilisation dans les groupes à haut risque, lorsqu'elle est approuvée
Population de patients	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Cancer du sein précoce HR-positif/HER2-négatif	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Cancer du sein précoce HR-positif/HER2-négatif
Critères de risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 GLA positifs ▪ 1 à 3 ALN positifs et ≥ 1 sur : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 ou • Tumeur ≥ 5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 GLA positifs ▪ 1 à 3 GLA et ≥ 1 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 • Tumeur ≥ 5 cm • Ki-67 ≥ 20 % 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 GLA positifs ▪ 1 à 3 GLA et ≥ 1 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 • Tumeur ≥ 5 cm • Ki-67 ≥ 20 % 	

ASCO[®] American Society of Clinical Oncology ; EMA, European Medicines Agency ; ESMO, European Society for Medical Oncology ; FDA, US Food and Drug Administration ; NCCN[®] National Comprehensive Cancer Network.
 1. Abémaciclib (P) Approuvé en 2017. Révisé le 2 mars 2023. Gardner SH, et al. J Clin Oncol. 2022;40:367-370. 3. NCCN. Cancer du sein (v4.2023). 23 mars 2023. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_glp/pdf/breast.pdf. 4. EMA. 24 février 2022. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/velozin-4-c-054303-0-0113-epar-assessment-report-velozin_en.pdf. 5. Falch-Sørensen S, et coll. Ann Oncol. 2022;33:15-270.

Vous arrive-t-il de regarder le Ki-67 ? Comment cela se passe-t-il en Espagne et en Europe en ce moment ? Car les patients de la cohorte 2 avec un Ki-67 élevé, un ganglion de grade 2, T2, 2 à 3 positifs, étaient éligibles à l'étude MonarchE s'ils avaient un Ki-67 20 % ou plus. Vous arrive-t-il d'examiner une caractéristique pathologique supplémentaire, comme un Ki-67 dans un cas limite où vous essayez de prendre une décision pour le patient ?

Dr Cortés : Le Ki-67 en Europe est donc généralement utilisé en routine. Donc on le fait dès le début, et indépendamment du grade ou d'autres caractéristiques tumorales, on le fait habituellement.



Nous savons qu'il s'agit d'une grande variabilité entre les médecins et les pathologistes, mais il est vrai qu'il s'agit d'une autre façon de nous aider à décider quoi faire. Même si vous avez un grade 1, un grade 1 et que le Ki-67 est supérieur à 20, c'est une situations dans laquelle nous considérons, bien sûr, d'utiliser l'abémaciclib.

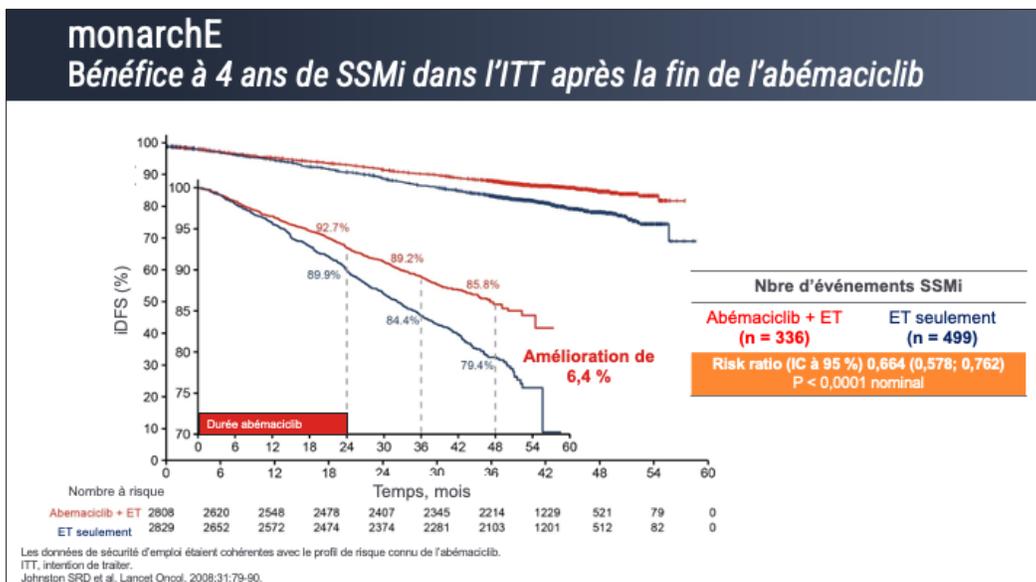
Dr O'Shaughnessy : Je suis exactement de la même longueur d'onde.

Comment les recommandations s'appliquent-elles chez cette patiente ?

	FDA ^[a]	ASCO [®] [2]	NCCN [®] [3]	EMA ^[4]	ESMO ^[5]
Traitement/durée	Abémaciclib + TE approuvés pendant 2 ans	L'association abémaciclib + hormonothérapie peut être proposée pendant 2 ans + hormonothérapie pendant ≥ 5 ans	L'abémaciclib + TE peut être envisagé pendant 2 ans + TE pendant ≥ 5 ans	L'association abémaciclib + hormonothérapie est indiquée	L'association abémaciclib + TE pourrait être envisagée pour une utilisation dans les groupes à haut risque, lorsqu'elle est approuvée
Population de patients	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Cancer du sein précoce HR-positif/HER2-négatif	Patientes présentant un CSP HR-positif/HER2-négatif, ganglion positif à haut risque de récurrence	Cancer du sein précoce HR-positif/HER2-négatif
Critères de risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 GLA positifs • 1 à 3 ALN positifs et ≥ 1 sur : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 ou • Tumeur ≥ 5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 GLA positifs • 1 à 3 GLA et ≥ 1 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 • Tumeur ≥ 5 cm • Ki-67 ≥ 20 % 		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4 GLA positifs • 1 à 3 GLA et ≥ 1 des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 • Tumeur ≥ 5 cm • Ki-67 ≥ 20 % 	

ASCO[®] American Society of Clinical Oncology ; EMA, European Medicines Agency ; ESMO, European Society for Medical Oncology ; FDA, US Food and Drug Administration ; NCCN[®] National Comprehensive Cancer Network.
 1. Abémaciclib [P]. Approuvé en 2017. Révisé le 17 mars 2010. Gordon SH, et al. J Clin Oncol. 2022 ; 40 :3073-3088 ; 3. NCCN. Cancer du sein (v4.2023), 23 mars 2023. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_glp/pdf/breast.pdf ; 4. EMA. 24 février 2022. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/variation-report-variation-0-884302-4-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf ; 5. Pakun-Stein S, et coll. Ann Oncol. 2022 ; 33 :215-217.

L'utilisation du Ki-67 n'est maintenant pas dans l'approbation de la FDA ni dans les recommandation.



Mais il faisait partie de l'analyse en intention de traiter pour monarchE, qui, bien sûr, est un essai globalement positif, et de plus, si vous regardez les données de la cohorte 2, ce ne sont que 500 patients. C'est les premiers jours. Il y a très peu d'événements. Cependant, les choses tendent vers la bonne direction en termes de survie sans maladie invasive. Donc, si j'avais un patient, T2, 2 à 3 ganglions lymphatiques positifs, un cancer à haut risque, et que le Ki-67 était de 30 %, je pencherais probablement vers la recommandation de l'abémaciclib et je verrais si je pourrais obtenir une prise en charge d'assurance pour cela. Je suis plutôt d'accord.

Dr Cortés : Je suis entièrement d'accord. Je pense que vous avez tout à fait raison. Je pense que le risque relatif est identique pour les patients présentant un Ki-67 supérieur ou inférieur. Le risque est différent. Mais le bénéfice est le même. Je suis tout à fait d'accord.

Medscape
Oncology Global

Défis pratiques du traitement adjuvant pour les patients atteints d'un CSP à haut risque

Dr O'Shaughnessy : Totalemment d'accord. Parlons maintenant un peu du type d'application pratique de la recommandation de certains de ces traitements oraux tels que l'abémaciclib dans notre pratique pour les femmes à haut risque. Quels sont certains des défis que vous rencontrez ou pouvez rencontrer en général, Javi, dans votre pratique, alors que vous envisagez d'amener cette patiente à recevoir l'abémaciclib en traitement adjuvant ?

Points de vue d'experts
Explications aux patients du traitement adjuvant par l'abémaciclib

Profil d'efficacité
Réduit le risque de métastases et est potentiellement curatif

Durée du traitement de 2 ans
Avec une surveillance supplémentaire requise pendant la phase d'initiation du traitement

Profil de sécurité
La diarrhée est l'EI le plus fréquent et survient le plus souvent au cours du premier mois de traitement^[1]

1. Abémaciclib [IP]. Approuvé en 2017. Révisé en mars 2022.

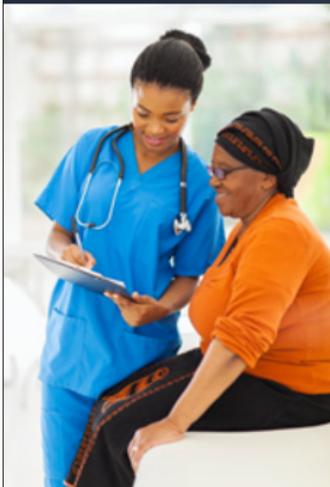
Dr Cortés : Je pense, Joyce, que la grande majorité de ces patients ont déjà reçu une chimiothérapie. Donc je pense que juste recommander qu'il y a un bon médicament qui pourrait augmenter les chances que ces patients soient guéris. Au moins, ils ont clairement diminué la possibilité qu'ils aient des métastases. Je pense qu'à mon avis, il n'est pas si difficile de leur parler.

C'est vrai que la durée est assez longue ; cela fait quelques années, mais si vous discutez avec eux seulement au cours des 2 à 3 premiers mois, nous devons faire un peu plus attention à la diarrhée et ils doivent venir à l'hôpital pour effectuer cette analyse de sang toutes les deux semaines pendant 2 mois uniquement et vous discutez avec eux des données dont nous disposons. Je pense qu'en général, la grande majorité des patients sont heureux de savoir qu'ils augmenteront les chances d'être guéris. Je ne prévois pas, pour être très honnête, tout défi spécifique en plus de faire peut-être ces 2 ou 3 analyses de sang supplémentaires. Mais là encore, nous parlons d'un patient à haut risque. Et quand vous avez cette opportunité, je pense que les patients en général sont vraiment très heureux. Et si la diarrhée c'est quelque chose qu'on peut contrôler, je pense que le profil de toxicité, sinon, c'est assez benin. Donc je ne vois pas de problèmes majeurs. Nous devons diminuer la dose. Nous pouvons le faire. Donc je ne prévois pas de problème avec ça.



Dr O'Shaughnessy : Oui, je suis tout à fait d'accord. Et j'essaie de la présenter au début lorsque je rencontre une femme pour la première fois en tant que nouvelle patiente, j'essaie de mettre l'abémaciclib directement sur l'algorithme de traitement dès le début. Elle s'attend donc à cela, mais je suis tout à fait d'accord lorsque les patients ont reçu une chimiothérapie, qu'ils savent qu'ils sont à haut risque, et qu'ils veulent faire tout ce qu'ils peuvent et d'autant plus que les effets secondaires sont gérables avec l'abémaciclib pendant ces 2 années. Je suis entièrement d'accord. Je pense que les patients adoptent l'idée d'une autre stratégie pour augmenter leurs chances de rester sans récurrence.

Défis logistiques du traitement adjuvant



PN, infirmière praticienne ; AP, médecin assistant.

- Consultations au cabinet toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis tous les 2 ou 3 mois par la suite
- Les consultations initiales peuvent être gérées par l'assistant médical ou l'infirmière de pratique avancée, si disponible
- Les consultations de suivi sont généralement brèves
- Le fardeau le plus difficile est le patient à haut risque qui développe une maladie métastatique

Mais l'une des choses est, vous savez, Javi, c'est que les patients doivent revenir, comme vous l'avez dit, en consultation toutes les 2 semaines pendant 2 mois, et généralement beaucoup d'entre nous les verront tous les mois pendant un certain temps, et finalement nous les reverrons tous les 2 mois, parfois même tous les 3 mois, selon leur état de santé. Mais ce n'est qu'un peu plus de visites pour voir le professionnel de santé, les analyses de laboratoire, etc. Est-ce un défi pour votre pratique, pour votre hôpital, juste au niveau de la logistique, du personnel ?

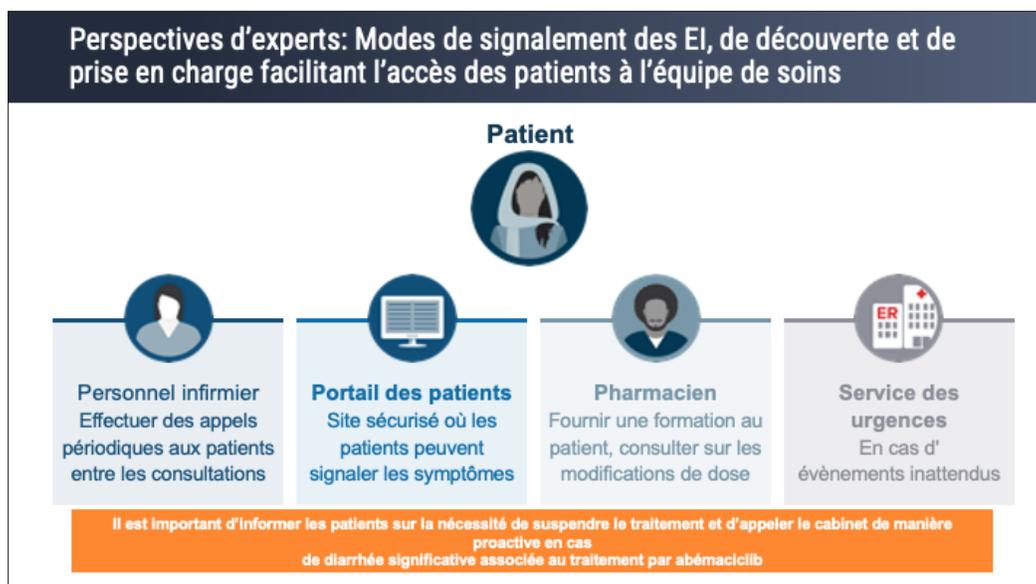
Dr Cortés : Bien sûr, c'est toujours le cas. Plus les patients ont de visites, plus c'est grave parce que nous avons aussi beaucoup de patients à l'hôpital. Mais malgré tout, le problème majeur que nous avons à l'hôpital c'est quand nous avons une patiente avec des métastases après. C'est la pire situation. Nous comprenons donc que ce que nous faisons consiste essentiellement à prévenir les métastases.

Nous réalisons que nous devons le faire. En général, ces visites de suivi sont rapides. Vous regardez juste l'IRM ou l'analyse de sang, vous regardez les symptômes, un examen physique rapide tous les 3 mois, quelque chose comme ça, pas plus que ça. Donc je pense qu'une visite rapide, pas vraiment quelque chose de très lourd à mettre en place. Je pense que nous n'avons pas de problèmes avec les visites supplémentaires que nous pouvons avoir. Nous avons des problèmes lorsque le patient développe des métastases, clairement.

Dr O'Shaughnessy : Bon point. Et nous avons des professionnels de santé tels que les infirmiers de pratique avancée, les assistants médicaux qui aident et, donc ils aident au départ. J'essaie de voir le patient moi-même une fois sur deux et de demander à l'infirmière de pratique avancée ou à l'assistant médical de le voir l'autre fois. Et ça, ça marche généralement bien. Ça va.

Dr Cortés : Désolé de vous avoir interrompu. C'est quelque chose que vous avez aux États-Unis et c'est également agréable dans certains pays d'Europe. Malheureusement, dans d'autres endroits, nous n'avons pas cela. C'est quelque chose qui pourrait être très utile pour l'avenir des soins aux patients.

Dr O'Shaughnessy : Oui, comme on est sur le front, comme vous l'avez dit, tout dans le contexte curatif, donc diminuer le nombre de patients dans le contexte métastatique, c'est, c'est plus intense. Plus particulièrement au début, lorsque nous nous assurons que les gens tolèrent vraiment le médicament, qu'ils peuvent le rester.



Et en parlant du dernier défi dont nous parlerons ici, Javi, est-ce que le problème général est, comment le signalement des événements indésirables, la découverte et la gestion en général d'un point de vue logistique, comment est-il géré ? Comment la patiente signale-t-elle qu'elle présente un effet secondaire avant sa visite ? Quelles sont les stratégies que vous avez tous en place pour reconnaître, prendre connaissance et prendre en charge les événements indésirables, en termes de qui appelle le patient, qui parle au patient, qui éduque le patient et qui aide le patient, en dehors de sa visite habituelle ?

Dr Cortés : Cela dépend du type de pratique clinique que nous avons, le privé par rapport au public. En privé, parfois on a des infirmières. Elles peuvent appeler les patients peut-être une fois toutes les deux semaines ou une fois par mois, quoi qu'il en soit, pour voir comment va le patient. C'est donc très facile. Et si l'infirmière détecte quelque chose, le patient doit venir à l'hôpital.

Mais il est vrai qu'en général, nous n'avons pas ce service et les patients doivent venir régulièrement. Lors de la visite de suivi, nous l'interrogeons donc soigneusement sur les événements indésirables les plus importants. Vous savez, les problèmes de diarrhée, la thrombose ou tout signe ou symptôme lié à ces 2 événements. La majorité de nos patients signalent des symptômes lorsqu'ils viennent en consultation.

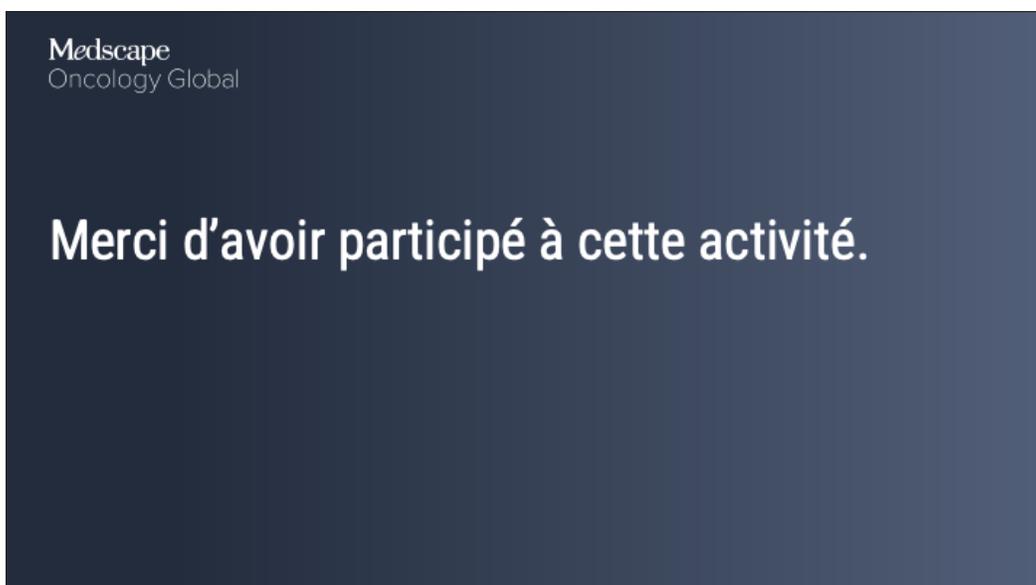
Nous avons également de bonnes unités d'urgence qui, si vous avez un problème de dosage inattendu ou quoi que ce soit, peuvent aller dans ces unités.

Dr O'Shaughnessy : Oui. C'est super. Et nous avons une pratique très similaire. Dans mon cabinet en particulier, nous n'avons pas assez de personnel infirmier pour pouvoir appeler les patients, ce qui serait idéal, toutes les 2 semaines après leur arrivée, ou une semaine après leur arrivée, ou appeler périodiquement en plus de leurs visites régulières toutes les 2 semaines. Ce sont les 2 à 3 premiers mois, comme vous l'avez dit, Javi, qui sont vraiment la clé de la communication.

Bien. Certaines personnes ont besoin d'un ajustement et d'une réduction de la dose. Dans certains centres aux États-Unis, les pharmaciens adoptent une approche très proactive en termes d'éducation sur un médicament oral contre le cancer et appellent le patient ou font en sorte que le pharmacien soit le point de contact pour la famille ou le patient. S'il y a une question, nous devons certainement simplement nous informer sur la nécessité d'appeler pour être proactif, et je dis toujours aussi, en cas de doute, de suspendre le médicament puis d'appeler, si la diarrhée est vraiment en train de remonter ou comme c'est le cas chez environ 5 % des patients, qui auront une diarrhée importante, et donc, en cas de doute, discuter des traitements à maintenir. Nous nous assurons donc vraiment qu'ils ont accès. Nous avons des infirmières de triage qui sont là pour répondre au téléphone. De plus, nous avons un portail patient sur notre site Web, les patients se rendent sur le portail sécurisé HIPAA, puis ils peuvent signaler un problème en cours. Et cela est toujours surveillé par nos infirmières de triage.

Je pense donc qu'il y a suffisamment d'opportunités de communication. Nous n'avons pas assez de personnel dont nous avons besoin pour être aussi proactifs que nous le souhaiterions, mais nous rendons vraiment l'accès très facile. Fondamentalement.

Dr Cortés : Nous devons travailler sur cela et essayer d'optimiser cela également en Europe.



Dr O'Shaughnessy : Javi, merci beaucoup pour la discussion. Comme toujours, un grand plaisir de vous parler, et merci à l'audience d'avoir participé, et pour terminer cette activité, veuillez passer au segment suivant.

Chapitre 3 : CONCEPTUALISATION DE LA MISE EN ŒUVRE D'UN TRAITEMENT ADJUVANT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CSP À HAUT RISQUE, POSITIF POUR LES RH / NÉGATIFS POUR L'HER2-

Medscape
Oncology Global

Examen de cas

Conceptualisation de la mise en œuvre d'un traitement adjuvant chez les patients atteints d'un CSP RH-positif/HER2-négatif

MODÉRATEUR

Dr Joyce O'Shaughnessy, MD
Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research
Centre médical universitaire de Baylor
Directrice
Programme de recherche sur le cancer du sein
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, États-Unis

EXPERT

Dr Aditya Bardia, MD, MPH
Directrice
Programme de recherche sur le cancer du sein
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, États-Unis

Dr O'Shaughnessy, MD : Bonjour à tous, je m'appelle Joyce O'Shaughnessy. Je dirige la recherche sur le cancer du sein au Baylor University Medical Center, Texas Oncology, US Oncology, et je codirige le programme sur le cancer du sein avec le Sarah Cannon Research Institute. C'est un grand plaisir d'être ici aujourd'hui et de me rejoindre Dr Aditya Bhardia, qui est le directeur de la recherche sur le cancer du sein à la Faculté de médecine d'Harvard du Massachusetts General Hospital à Boston, Massachusetts. Bonjour, Aditya.

Dr Aditya Bardia, MD, MPH : Merci de m'avoir invité.

Programme



Nous allons ici aborder les points suivants:

- Comment les décisions thérapeutiques peuvent affecter le pronostic et les résultats chez les patientes atteintes d'un CSP RH-positif/HER2-négatif à haut risque de récurrence
- Examen de cas

Dr O'Shaughnessy : Très bien. Je suis ravie d'être ici. Ce que nous faisons est le troisième segment de cette activité, un examen de cas conceptualisant la mise en œuvre d'un traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Dans ce segment, nous discuterons de la manière dont les décisions thérapeutiques peuvent affecter le pronostic et les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce RH positif/HER2 négatif, celles qui présentent un risque élevé de récurrence. Nous avons donc 2 cas à aborder ici aujourd'hui. Je pense qu'Aditya a le cas d'une patiente à haut risque, RH-positif, que vous souhaitez présenter.

Étude de cas 1



Femme ménopausée de 60 ans

Diagnostic	Cancer du sein précoce RH-positif/HER2-négatif
Antécédents chirurgicaux	Masectomie bilatérale épargnant la peau (préférence du patient)
Pathologie chirurgicale	<ul style="list-style-type: none">T3N1, 6 cm, grade 2
Pathologie moléculaire	<ul style="list-style-type: none">HER2 IHC 1+Pas d'amplification FISHKi-67 18%Score Oncotype DX : 22

FISH, hybridation in situ en fluorescence ; IHC, immunohistochimie.

Dr Bardia : Absolument. Il s'agit d'une patiente que j'ai vu il y a quelques mois, une femme ménopausée de 60 ans. La patiente a remarqué une grosseur dans son sein droit, a consulté son médecin, a subi une mammographie et une échographie et une biopsie, qui ont confirmé qu'il s'agissait d'un cancer du sein RH-positif/HER2-négatif. Elle a ensuite subi une mastectomie bilatérale ; c'était sa préférence. La pathologie chirurgicale au moment de la mastectomie révélait qu'il s'agissait d'une tumeur T3 de 6 cm. L'un des ganglions lymphatiques centraux était positif sur 3, et la tumeur était de grade 2, RH-positive/HER2-négative, avec une immunohistochimie HER2 1+ et sans amplification par hybridation in situ en fluorescence. L'anatomopathologiste a également examiné le Ki-67, qui était de 18 %, et le patient a reçu un Oncotype DX. Le score était de 22. Donc, la question est : quelle serait la prise en charge appropriée de cette patiente ? Et quel serait le pronostic de cette patiente qui a été traitée par hormonothérapie seule versus une hormonothérapie associée à un traitement supplémentaire ? Wolfgang, que recommanderiez-vous à cette patiente ?

Wolfgang, que recommanderiez-vous à cette patiente ?

Statut de risque du patient

Cancer à haut risque, mais pas très prolifératif, avec un faible score de récurrence

Chimiothérapie adjuvante

Les résultats de l'essai RxPONDER ne montrent aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les femmes ménopausées présentant 1 à 3 ganglions positifs et un faible score de récurrence^[1]

ET

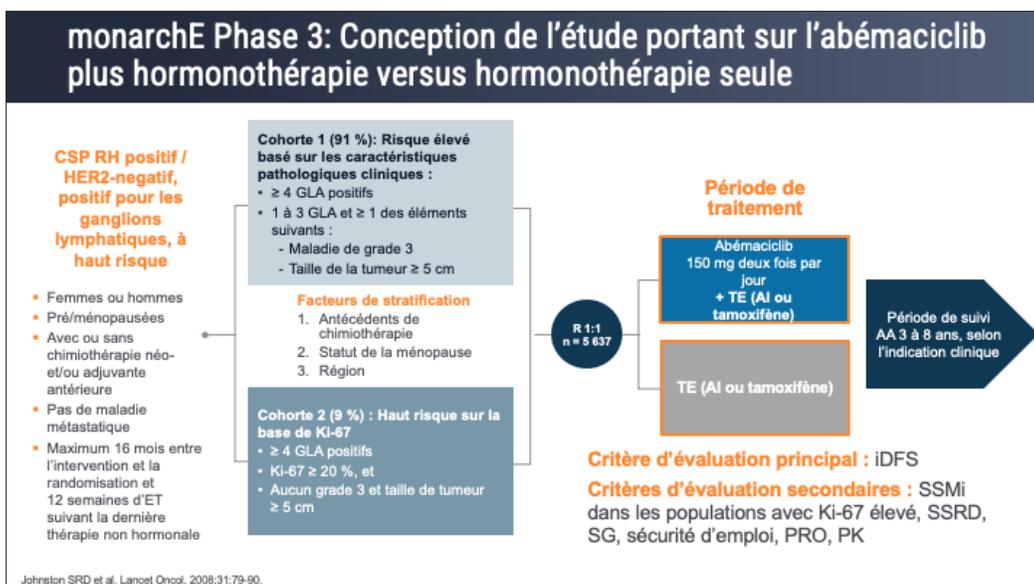
IA indiqué en raison du statut à risque plus élevé

Adjuvant abémaciclib

Le patient répond aux critères d'inclusion de l'essai monarchE^[2]

1. Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021 ; 385 :2336-2347 ; 2. Johnston SRD et al. Lancet Oncol. 2008;31:79-90.

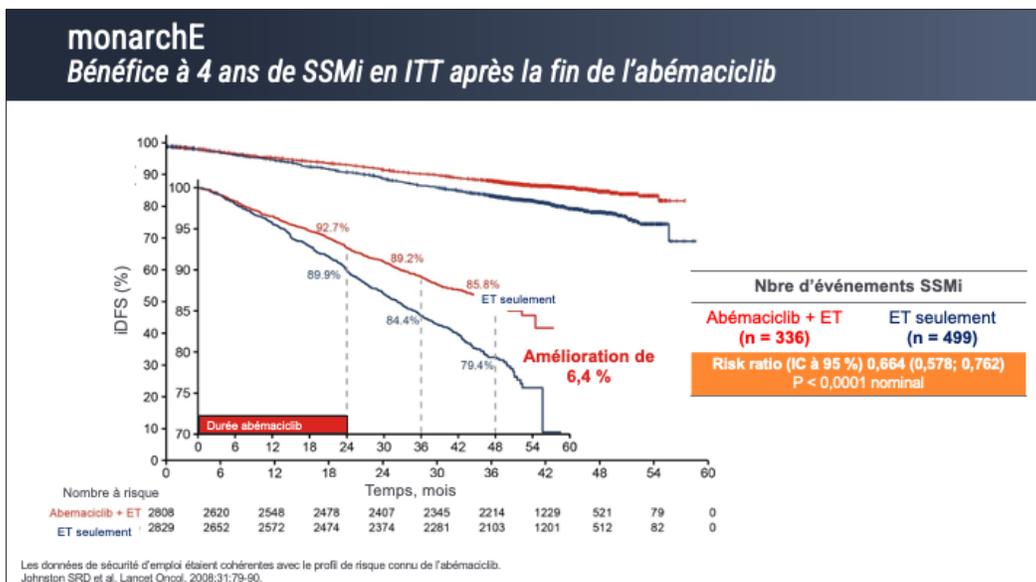
Dr O'Shaughnessy : C'est un cas très intéressant, car elle a un cancer à haut risque. C'est T3N1, mais biologiquement c'est un cancer qui n'est pas très prolifératif, ce n'est pas un grade 3, puis l'oncotype DX est revenu dans la catégorie à faible risque. Nous savons donc de RxPONDER qu'elle ne bénéficierait pas vraiment de la chimiothérapie. Donc, elle a un mauvais pronostic, mais elle ne bénéficiera pas de la chimiothérapie. Nous devons vraiment optimiser tout ce que nous pouvons pour elle en ce qui concerne les thérapies éprouvées qui réduiront son risque de récurrence. Donc, bien sûr, l'hormonothérapie serait mon choix pour elle. Je voudrais certainement qu'elle ait un inhibiteur de l'aromatase étant donné son statut de risque plus élevé. Je lui parlerais de l'acide zolédronique, mais elle répond vraiment aux critères de bénéfice de l'abémaciclib adjuvant dans l'essai adjuvant monarchE. Je pense donc que c'est absolument la norme de soins. Je lui parlerais directement de commencer l'abémaciclib.



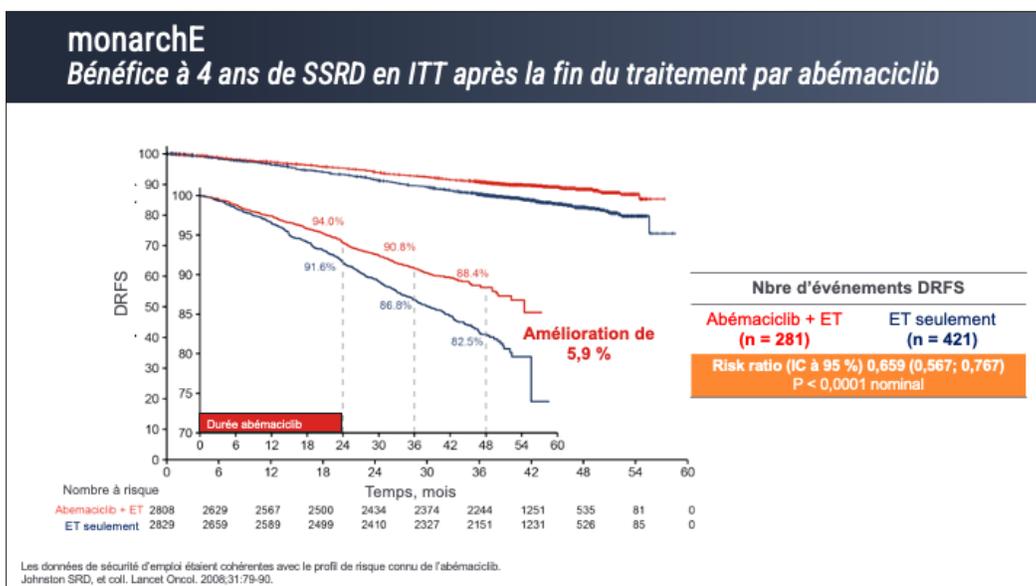
Examinons brièvement les dernières données de l'essai monarchE présenté par le Dr Steven Johnston à San Antonio au Breast Cancer Symposium 2022. Maintenant, nous sommes en mesure d'examiner des données matures sur 4 ans de survie sans maladie invasive et les patients ont vraiment terminé leur traitement, et de nombreux patients sont en rémission depuis 2 ans au maximum.

Dans l'essai monarchE, les patients devaient être positifs pour les ganglions lymphatiques, positifs pour 4 ganglions lymphatiques ou plus, ou positifs pour 1 à 3 ganglions lymphatiques avec une maladie de grade 3 ou une maladie T3/T4. Il s'agissait d'une cohorte plus petite de patients avec 1 à 3 ganglions positifs qui n'étaient pas de grade 3, ils étaient de grade 1 ou 2, qui n'étaient pas en T3/T4, ils étaient en T1 ou en T2, mais ils avaient un Ki-67 élevé, centralisé, de 20 % ou plus.

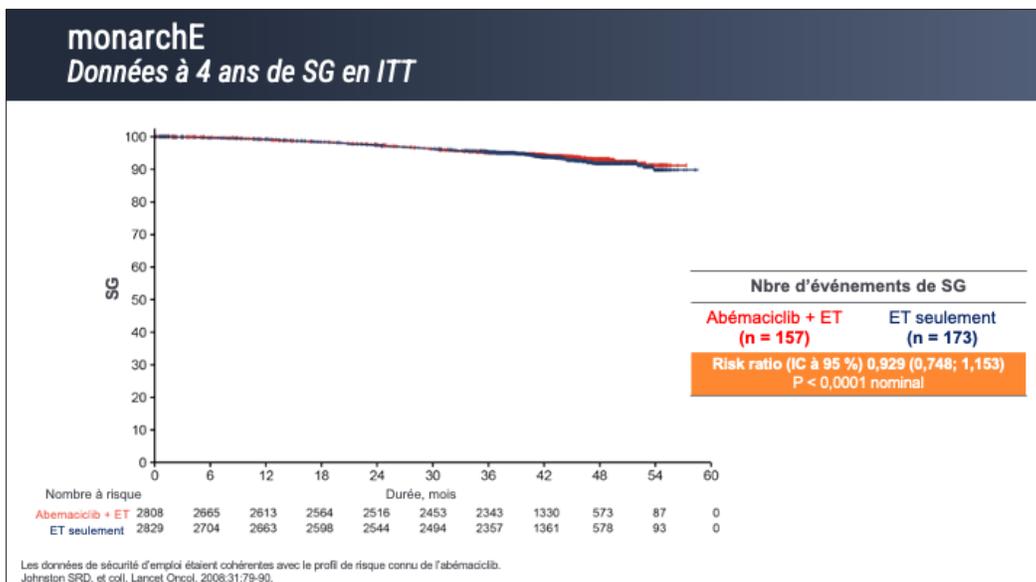
Nous attendons toujours un suivi supplémentaire de la cohorte 2, c'est donc vraiment à partir de la cohorte 1 que la FDA a entièrement approuvé l'abémaciclib en traitement adjuvant. Cette patiente est atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques et d'une maladie de stade T3 ; elle répond donc aux critères d'inclusion de monarchE, et les patientes ont reçu un TE et ont été randomisées pour recevoir de l'abémaciclib à dose complète, 150 mg deux fois par jour pendant 2 ans sans interruption, versus un TE seul.



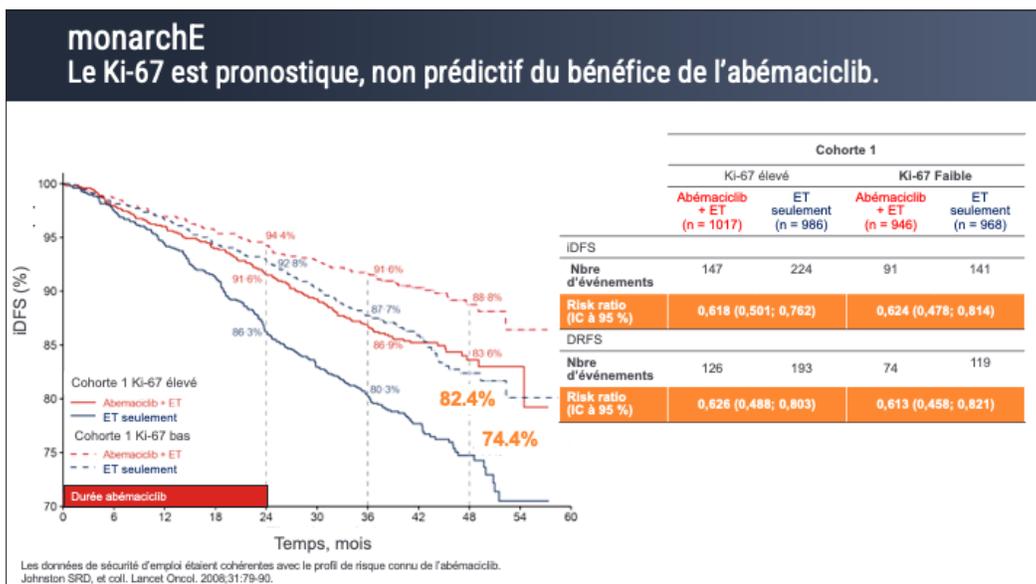
Concernant le critère d'évaluation principal de la SSMi, nous examinons maintenant des données matures à 4 ans et nous constatons une amélioration absolue de 6,4 %, et ces courbes continuent de se séparer. Les patients n'étaient sous traitement que pendant 2 ans, mais le delta entre le TE seul et l'ajout de l'abémaciclib s'est simplement accru chaque année. Données très convaincantes avec un risque relatif de 0,66, ce qui est très significatif.



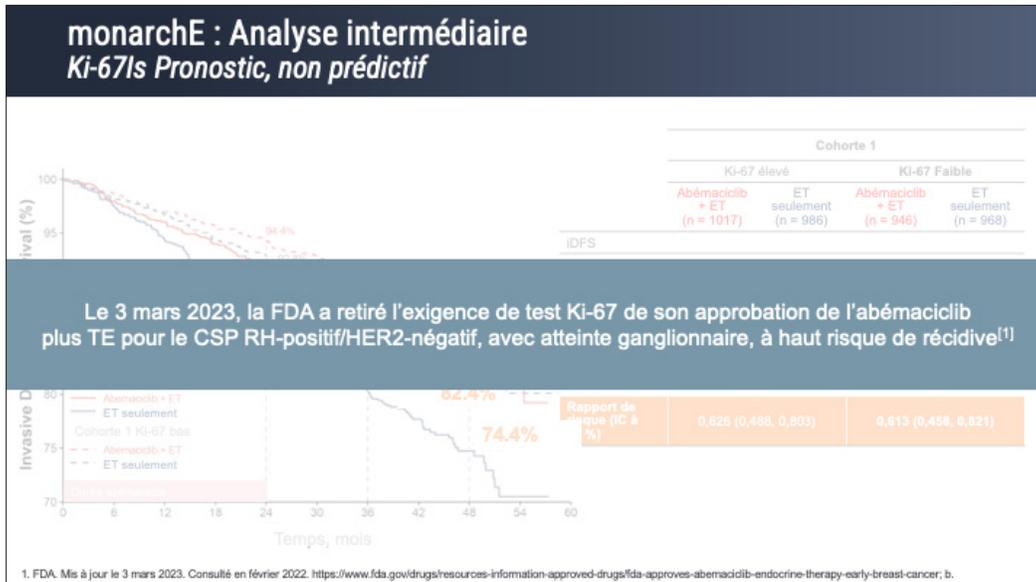
Et puis la survie sans rechute à distance était très importante : on a une amélioration absolue de 5.9 %. Encore une fois, elle devient de plus en plus importante avec chaque année de suivi, encore une fois très significative.



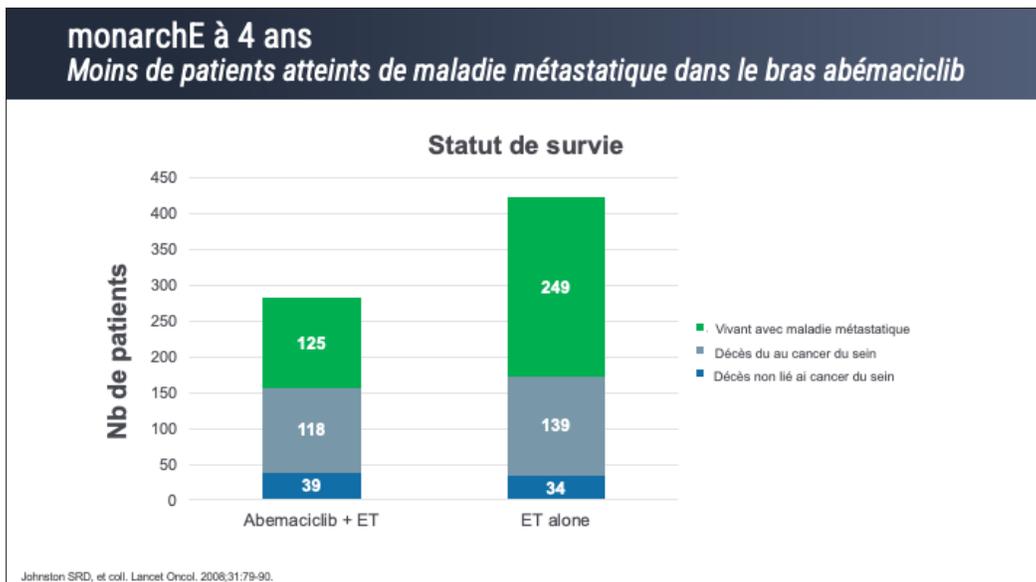
Globalement, les données sur la survie sont préliminaires. Il s'agit de données très précoces et il n'y a donc qu'un petit nombre de patients décédés à ce stade. Mais heureusement, les choses vont numériquement dans la bonne direction en faveur de l'abémaciclib adjuvant.



Si vous remplissiez les critères d'inclusion de MonarchE, cela n'a pas fait de différence si le cancer du sein présentait un Ki-67 élevé ou un Ki-67 bas -- tout le monde en a tiré profit. La ligne en pointillés en haut est la Ki-67 basse, vous observez la même amélioration proportionnelle de la SSMi avec la Ki-67 basse, mais elle a simplement un meilleur pronostic, mais elle ne prédit pas le bénéfice de l'abémaciclib.



Et donc la FDA a retiré du label le besoin d'avoir un Ki-67 élevé. Aujourd'hui, indépendamment de la Ki-67, les patients sont éligibles à un traitement adjuvant par abémaciclib, la FDA approuvant entièrement la population de la cohorte 1.



Un autre élément important était qu'il y avait 50 % de femmes en moins dans monarchE vivant avec une maladie métastatique. Et nous pensons que cela se traduira finalement par moins de décès dus à l'adjuvant de l'abémaciclib. Ce sont des données très importantes.

Étude de cas 2



Femme de 38 ans préménopausée

Référence	CSTN avec mutation T2N1 <i>BRCA1</i>
Antécédents	<ul style="list-style-type: none">Schéma thérapeutique néoadjuvant KEYNOTE-522^aMastectomie bilatérale
ou après la thérapie néoadjuvante	<ul style="list-style-type: none">Maladie résiduelle T1aN0RCB1CSTN de grade 3Pas de RCp

^a Carboplatine + paclitaxel, doxorubicine + cyclophosphamide, pembrolizumab.
N0, ganglion négatif ; RCp, réponse pathologique complète ; RCB, fardeau tumoral résiduel ; CSTN, cancer du sein triple négatif.

Je veux demander, Aditya, votre avis quant à cet autre cas. C'est un patient sur lequel j'aimerais avoir votre avis. Elle a 38 ans, elle est préménopausée et présente une mutation germinale du gène *BRCA* connue. Elle est atteinte d'un cancer du sein triple négatif (CSTN). Il s'agit d'une mutation *gBRCA1* qui présente cliniquement un cancer du sein T2N1. Elle a reçu le schéma thérapeutique KEYNOTE-522 avec paclitaxel, carboplatine, pembrolizumab préopératoires, suivi de doxorubicine-cyclophosphamide (AC) avec pembrolizumab. Elle subit une mastectomie bilatérale. Elle présente une charge cancéreuse résiduelle 1. C'est toujours un triple négatif de grade 3. Il s'agit d'une maladie pathologique sans atteinte ganglionnaire, mais il s'agit d'une maladie résiduelle de type T1A. Elle ne présente donc pas de réponse pathologique complète (RCp). Aditya, quel est son pronostic global ? Et que lui recommanderiez-vous maintenant ?

Dr Bardia : Je pense qu'il y a plusieurs choses intéressantes dans ce cas. La première est que la patiente est porteuse d'une mutation *gBRCA*, et elle a donc subi une mastectomie, ce qui est souvent ce que nous ferions. Et aussi l'utilisation du schéma KEYNOTE-522 ; c'est presque le traitement recommandé pour toute personne atteinte d'un CSP avec envahissement ganglionnaire ou même de tumeurs de stade T2 plus importante. Elle a donc reçu le bon schéma posologique.

Pronostic et recommandations de traitement adjuvant

Réponse au traitement néoadjuvant

RCB minime, ganglions négatifs après le traitement, mais pas de RCp

Pronostic

Meilleur pronostic que le patient présentant une tumeur plus grosse ou une RCB, mais légèrement moins bon que le patient présentant une RCp

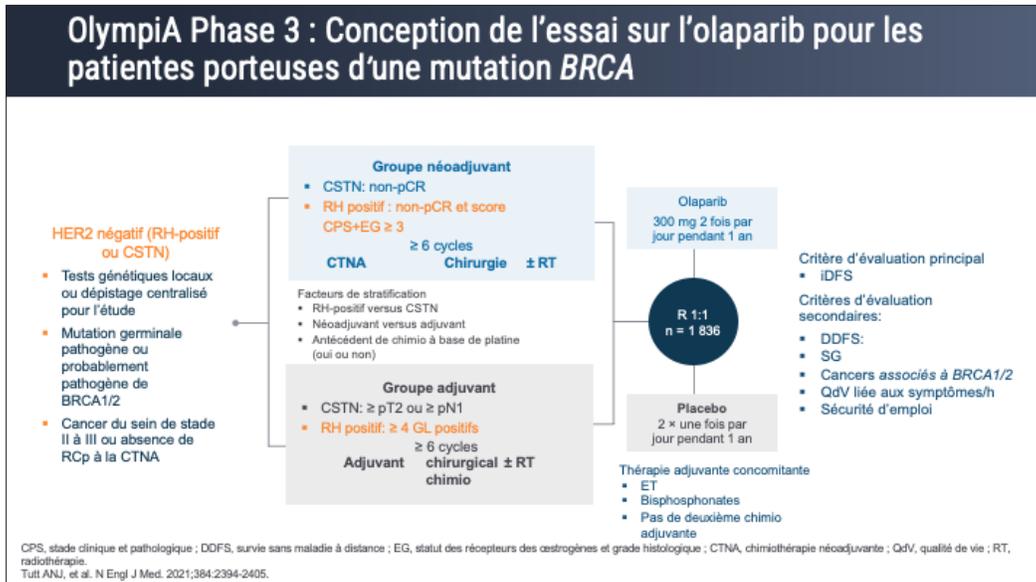
Inhibiteur de PARP

L'olaparib est recommandé en raison de la mutation *BRCA* et sur la base des données de l'essai OlympiA

PARP, poly(ADP-ribose) polymérase.

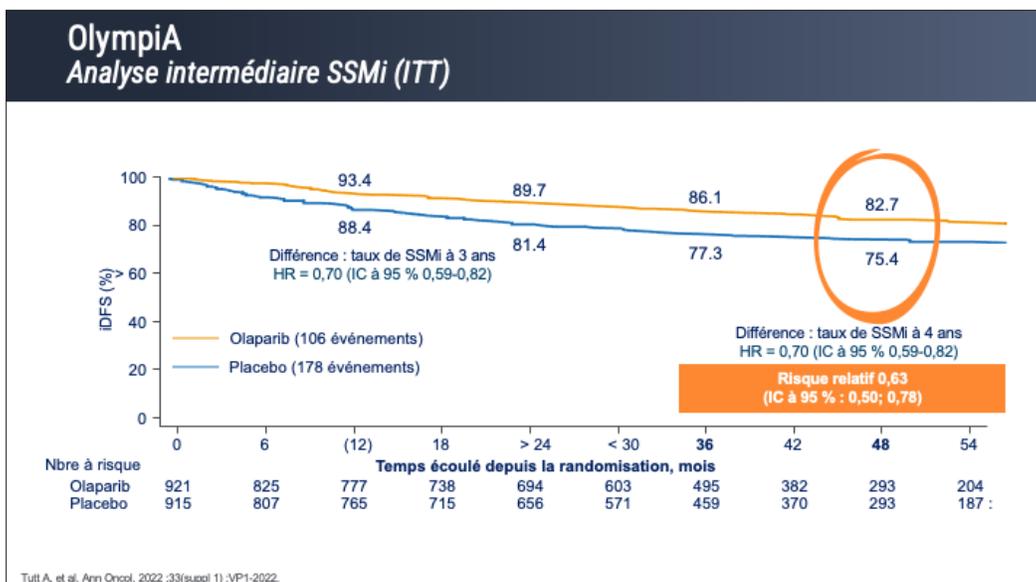
On dirait que cela a fonctionné : sa maladie à l'inclusion, il s'agissait du T2N1, et au moment de l'intervention chirurgicale, les ganglions lymphatiques étaient négatifs et il ne restait qu'une petite quantité de maladie résiduelle qui était la charge résiduelle du cancer 1 (CR1). Il semblerait donc que le patient ait obtenu une réponse au traitement néoadjuvant par KEYNOTE-522. En termes de pronostic, il est meilleur que celui d'une patiente qui aurait des tumeurs plus grosses ou des tumeurs de la BCR. Peut-être est-il légèrement pire qu'un patient qui présente une RCp avec ce schéma thérapeutique.

Mais heureusement, nous avons maintenant des médicaments qui peuvent cibler *BRCA*. Un exemple étant les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase. C'est ce que je recommanderais pour cette patiente, envisageant un traitement adjuvant par olaparib, étant donné que cette patiente présentait une maladie résiduelle malgré une chimiothérapie néoadjuvante avec immunothérapie.

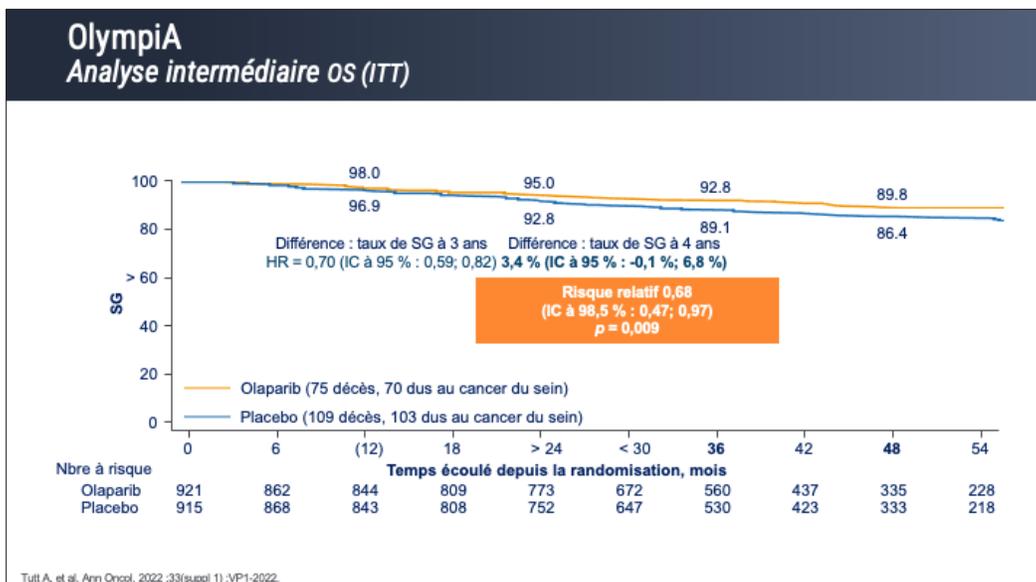


Dr O'Shaughnessy : Qu'en est-il des données de l'étude OlympiA ? Qu'en est-il de ces données qui sont vraiment convaincantes pour vous, Aditya ?

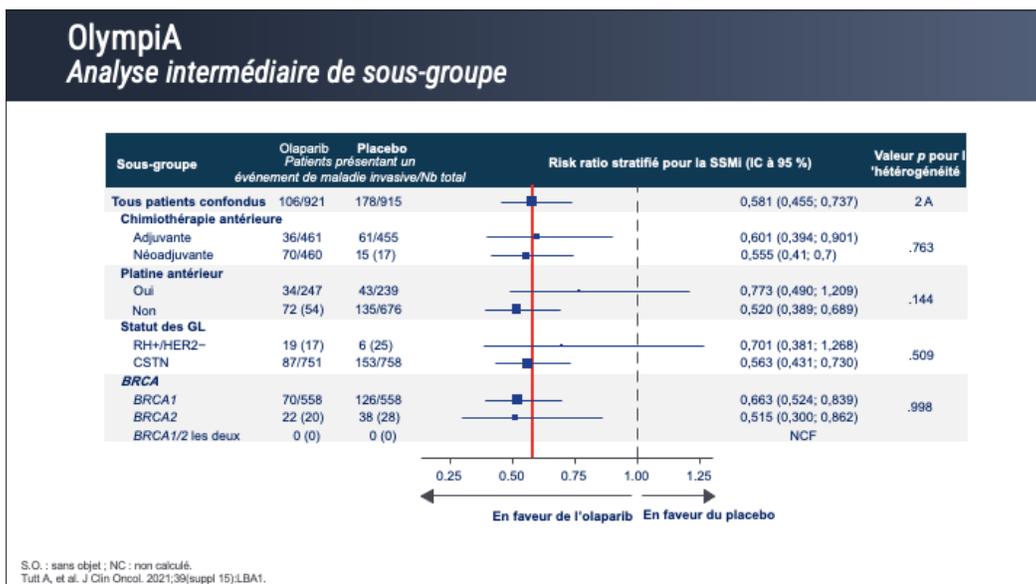
Dr Bardia : Pour rappel, OlympiA était un essai randomisé de phase 3 portant sur l'olaparib versus placebo. Elle incluait à la fois des patients atteints d'une maladie RH-positive et des patients triplement négatifs. Pour les patientes atteintes d'une maladie RH-positive, il s'agissait de celles qui avaient reçu un traitement néoadjuvant, qui ne présentaient pas de RCp, et qui ont également examiné ce stade clinique et pathologique plus le statut des récepteurs des œstrogènes et le score de grade histologique. C'était 3 ou plus. Et puis l'autre groupe était le CSP, qui est ce qui a essentiellement conduit aux résultats. L'inclusion était celle de patientes n'ayant pas présenté de RCp (comme cette patiente) après un traitement néoadjuvant. Ces patients ont reçu de l'olaparib 300 mg deux fois par jour pendant 1 an.



Le critère principal de jugement était la SSMi, et l'étude a clairement atteint son objectif primaire à 4 ans de 82 % avec l'olaparib versus 75 % avec le placebo. Ainsi, environ 7 % d'amélioration de la SSMi à 4 ans.

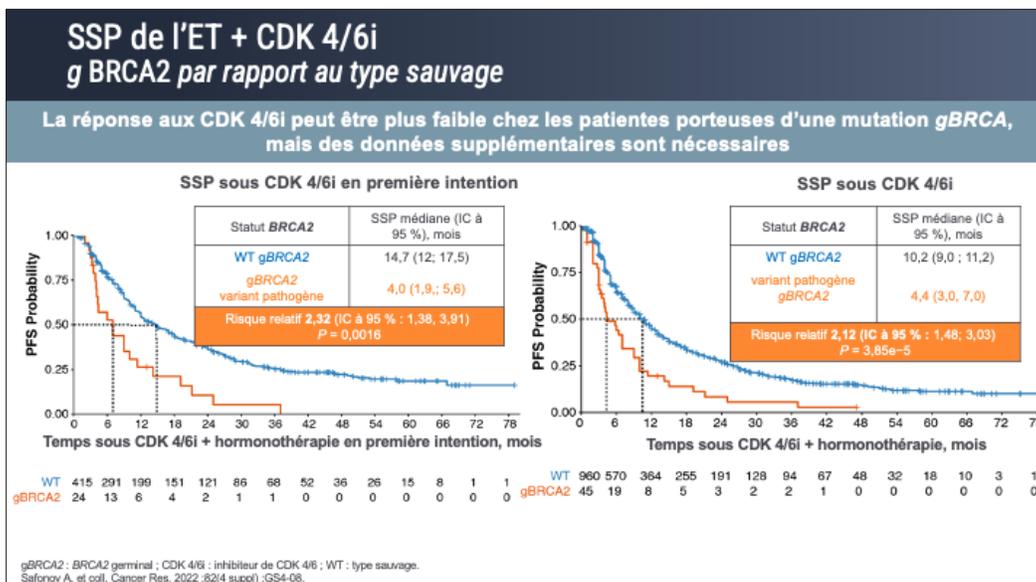


L'équipe a également examiné la SG, et une amélioration de 8 % a été observée. Nous avons besoin de plus de suivi, mais vous pouvez voir un hazard ratio de 0,68 qui était statistiquement significatif en faveur de l'olaparib. Vous avez donc une amélioration à la fois de la SSMi et de la SG.



En termes d'analyse de sous-groupes, l'équipe a examiné différents sous-groupes, et essentiellement tous les bénéfices dérivés des sous-groupes. Une suggestion a été faite chez les patientes ayant reçu du platine auparavant, les intervalles de confiance ont dépassé 1, mais il s'agit de petits nombres. En clinique, nous utiliserions le médicament chez les patients qui présentent une maladie résiduelle malgré un traitement néoadjuvant standard.

Je recommanderais donc l'olaparib à ce patient en fonction de ce qui avait été observé.



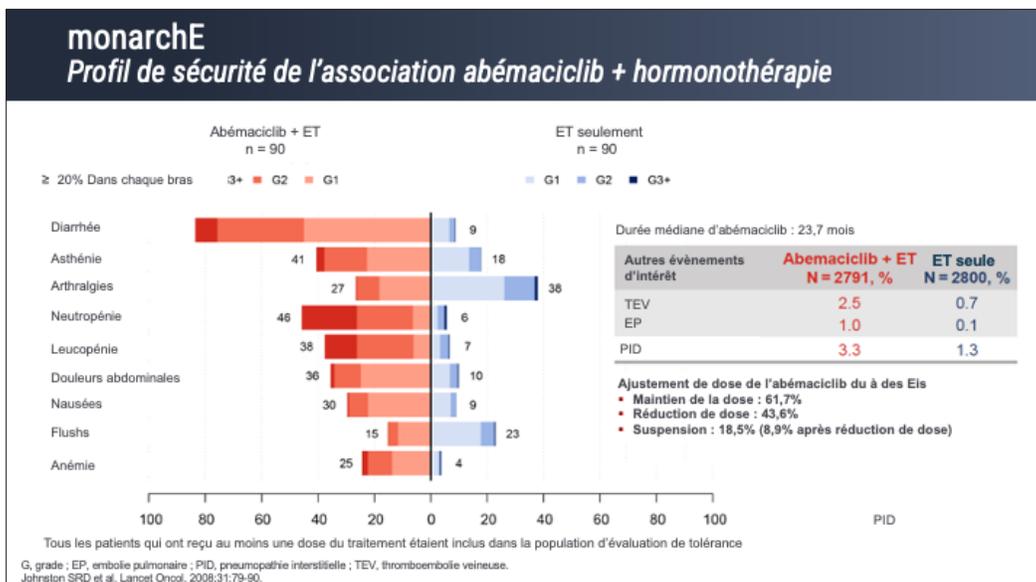
Maintenant, que se passe-t-il si le patient a une maladie RH-positif ? Que savons-nous de la kinase dépendante des cyclines 4/6 par rapport à un inhibiteur de la PARP ? Nous n'avons donc pas de comparaisons directes, mais une étude a examiné les patientes qui présentaient une mutation gBRCA et une survie sans progression (SSP) versus à une hormonothérapie plus inhibiteur de CDK 4/6 en première intention et a vu que chez les patientes porteuses d'une mutation gBRCA, la SSP était inférieure, environ 7 mois, avec l'inhibiteur de CDK 4/6 vs environ 14 mois si vous ne présentiez pas de mutation gBRCA.

Il est suggéré que la réponse à un inhibiteur de CDK 4/6 est plus faible chez les patientes porteuses d'une mutation gBRCA, mais nous avons besoin de plus de données avant de pouvoir l'intégrer dans la pratique clinique.

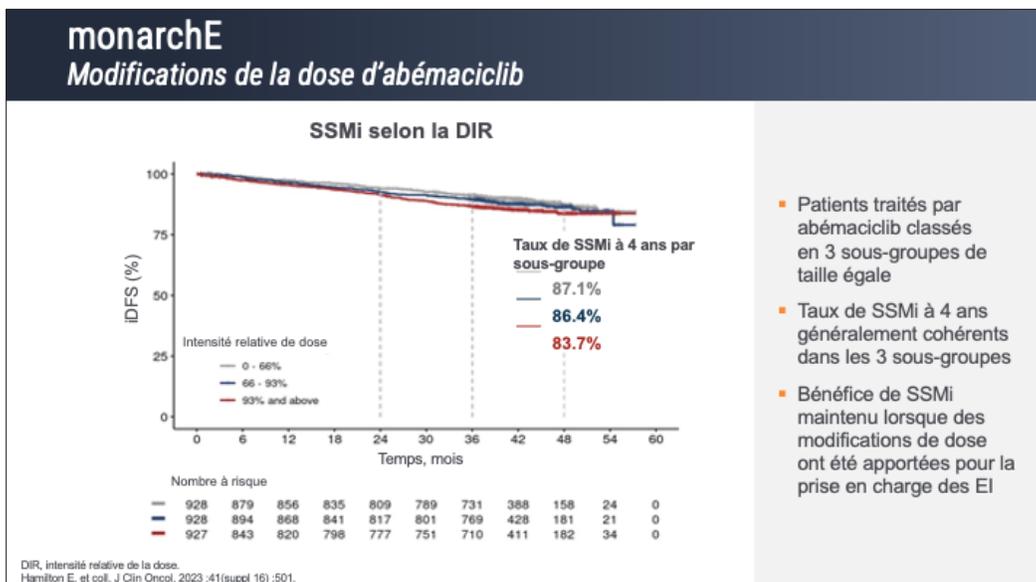


Ma pratique personnelle concerne donc le cancer du sein précoce, j'ai tendance à privilégier les inhibiteurs de PARP. Dans le contexte métastatique, même chez les patientes porteuses d'une mutation *gBRCA*, j'utilise généralement un inhibiteur des CDK 4/6 en première intention, compte tenu de l'amélioration de la SG. Joyce, quelle est votre préférence et quels sont certains des défis que vous avez remarqués avec l'utilisation de ces agents oraux, l'abémaciclib et l'olaparib ?

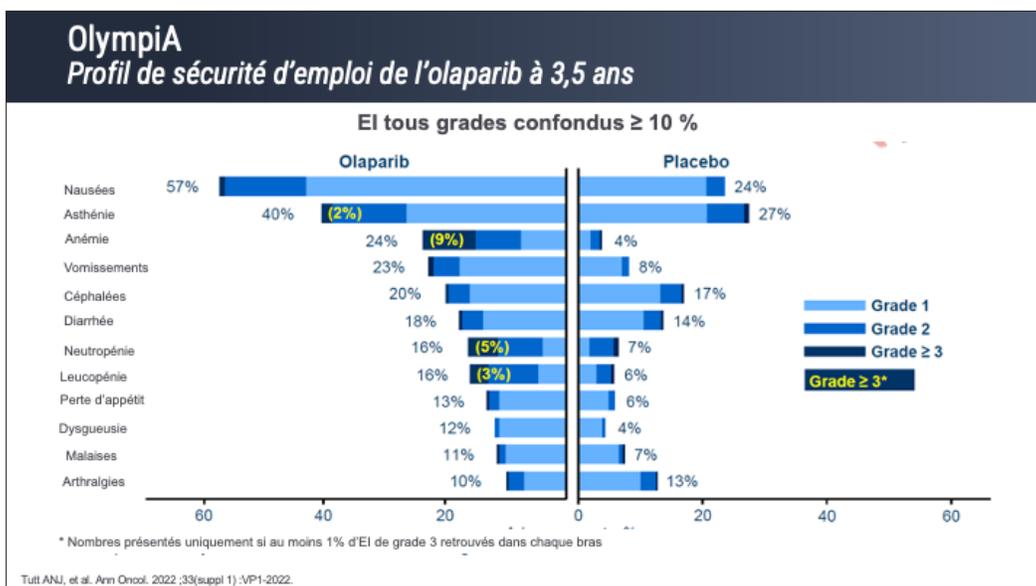
Dr O'Shaughnessy : Je suis tout à fait d'accord avec vous chez une patiente *gBRCA* 2, par exemple à haut risque et elle est RH-positif/HER2-négative, et elle a besoin d'un traitement adjuvant parce que vous n'avez pas présenté de RCp avec le traitement préopératoire. J'accorde également la priorité à l'olaparib. Il s'agit d'un agent ciblé, synthétique, avec une amélioration de la survie dans le contexte adjuvant. J'accorde donc la priorité à cela plutôt qu'à un inhibiteur de CDK 4/6 dans un contexte curatif. Je suis tout à fait d'accord avec vous. Je donne à tout le monde le bénéfice du doute -- première ligne, métastatique, inhibiteur de CDK 4/6, quel que soit le statut germlinal. Et je pense que votre point de vue est bien suivi.



C'est la question de savoir comment gérer les toxicités de l'abémaciclib en traitement adjuvant et de l'olaparib en traitement adjuvant pour s'assurer que les patientes peuvent en bénéficier ? Je dis à tous mes patients que 5 % des patients ayant un traitement adjuvant par abémaciclib auront une diarrhée sévère, seront incapables de sortir des toilettes. Je leur dis ça tout de suite. Ils doivent suspendre le médicament et m'appeler, car ils auront clairement besoin d'une réduction de la dose à 100 mg deux fois par jour. Mais pour la plupart des patients, ils peuvent passer par les 6 à 8 premières semaines avec un régime léger. Ensuite, ils auront juste quelques selles molles par semaine. Et je dis aux gens qu'ils ont besoin d'un demi lopéramide par jour pendant les 2 années où ils sont sous traitement adjuvant par abémaciclib. Alors, c'est ça. C'est parfait. Et manger un régime pauvre en fibres au cours des 2 premiers mois parce que les fibres élevées provoquent la diarrhée.



Mais nous avons eu d'excellentes nouvelles à IASCO® cette année grâce au Dr Erica Hamilton. Elle et ses collègues sont revenus en arrière et ont examiné les données de monarchE et nous ont montré que les patients qui avaient besoin d'une réduction de dose, qui représente environ 40 % des patients sous monarchE, avaient le même résultat en fin de journée avec leur SSMi que les patients qui n'avaient pas eu de réduction de dose. C'est formidable. Je commence toujours la 150 mg deux fois par jour sauf chez les personnes très âgées et fragiles, où je commence avec 100 mg deux fois par jour. Mais si les patients ont besoin d'une réduction de dose, cela n'affectera pas négativement leur résultat.



Nous n'avons pas encore vu ces données à ma connaissance issues de l'essai OlympiA, mais l'olaparib adjuvant est bien toléré. Les patients ont parfois un léger malaise pendant quelques mois, puis il disparaît magiquement. Mais c'est vraiment utile avec des antiémétiques très légers. Une anémie, une fatigue, mais pas trop. Mais une nouvelle réduction de dose, si nécessaire, est très utile. Donc c'est vraiment, on peut faire passer ces patients à travers ce traitement.

Et vous, Aditya ? Qu'avez-vous trouvé d'un point de vue pratique, en maintenant les patients sous ces traitements ?



Dr Bardia : Bien sûr. Je pense qu'un traitement adjuvant par abémaciclib chez les patientes ER-positives à haut risque est recommandé. À l'avenir, nous pourrions avoir un autre médicament, le ribociclib, et il y aura un autre choix en termes d'options avec la diarrhée due à l'abémaciclib qui est le principal événement indésirable. Parfois chez un patient si je suis vraiment inquiet, je commence par une dose plus faible de 100 mg deux fois par jour, puis je passe à 150 mg deux fois par jour. Sinon, vous commencez par 150 mg deux fois par jour, et si vous avez des difficultés, vous pouvez réduire la dose. Le pilier de la prise en charge de la diarrhée, qui, comme vous l'avez dit à juste titre, est dans les premiers mois. La clé est de garder le patient sous traitement pendant les premiers mois. Après ça, c'est beaucoup plus facile.

Dr O'Shaughnessy : Totalement d'accord. Et je pense que l'éducation est importante : je vois le patient toutes les 2 semaines pendant les deux premiers mois, je vérifie les examens de laboratoire et je vois vraiment comment il va. Et je lui dis tout de suite, si nous avons besoin d'une réduction de dose, ne vous inquiétez pas. Idem avec l'olaparib où je vois fréquemment les patients dans les deux premiers mois pour juste s'assurer qu'ils prennent bien leur traitement. Ensuite, tout malaise de bas grade qu'ils ont devient beaucoup, beaucoup plus facile à gérer. Vraiment assez gérable.

Medscape
Oncology Global

Merci d'avoir participé à cette activité.

Aditya , merci beaucoup pour cette excellente discussion, et à l'audience, merci beaucoup pour votre participation. Pensez ensuite à répondre aux questions qui suivent et à remplir l'évaluation. Merci de nous avoir rejoints.

Cette transcription n'a pas été révisée.

Références

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2557-2570.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-1352.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer (Version 4.2023). March 23, 2023. Accessed June 18, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1194-1220.
5. Nielsen TO, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:808-819.
6. Quiet CA, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol.* 1996;14:3105-3111.
7. Andre F, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40:1816-1837.
8. Mittempergher L, et al. Performance characteristics of the Blueprint breast cancer diagnostic test. *Transl Oncol.* 2020;13:100756.
9. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines For Breast Cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33:1097-1118.
10. Giordano SH, et al; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol.* 2022;40:307-309.
11. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24:77-90.
12. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. *Cancer Res.* 2023;83(suppl):GS1-09.
13. Hamilton E, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 16):501.
14. Rugo HS, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2022;33:616-627.
15. Abémaciclib [informations posologiques]. Approuvé en 2017. Révisé en mars 2022.
16. Abémaciclib Agence Européenne des Médicaments EMA - Informations sur le produit. Mis à jour le 24 février 2023. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 17):LBA500.
18. Tutt ANJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-2405.
19. Geyer CE Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33:1250-1268.
20. Olaparib [informations posologiques]. Approuvé en 2014. Révisé en décembre 2021.
21. Olaparib Agence Européenne des Médicaments EMA - informations sur le produit. Mis à jour en septembre 2022. Consulté le 9 septembre 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lymparza-epar-medicine-overview_en.pdf
22. Loibl S, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:1518-1530.
23. O'Shaughnessy J, et al. Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. *Cancer Res.* 2023;83(suppl):P3-03-12.
24. Pan H, et al. Improvements in long-term outcome for women with estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: analyses of 82,598 women in the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) database. *Cancer Res.* 2019;80(suppl):GS2-04.
25. Regan MM, et al. Randomized comparisons of adjuvant exemestane + ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen + OFS vs tamoxifen in premenopausal women with HR+ early breast cancer: update of the TEXT and SOFT trials. *Cancer Res.* 2019;80(suppl):GS2-05.

Experts et déclarations

Medscape, LLC exige de toute personne en mesure de contrôler le contenu éducatif de divulguer toutes les relations financières avec des entreprises non éligibles qui ont eu lieu au cours des 24 derniers mois. Les entreprises non éligibles sont des organisations dont l'activité principale consiste à produire, commercialiser, vendre, revendre ou distribuer des produits de soins de santé utilisés par ou sur des patients.

Toutes les relations financières pertinentes pour toute personne ayant la capacité de contrôler le contenu de cette activité éducative sont énumérées ci-dessous et ont été limitées conformément aux politiques de Medscape. Les autres personnes impliquées dans la planification de cette activité n'ont pas de relations financières pertinentes.

Dr Joyce O'Shaughnessy, MD

Celebrating Women Chair in Breast Cancer Research

Centre médical universitaire de Baylor

Directrice

Programme de recherche sur le cancer du sein

Texas Oncology

US Oncology

Dallas, Texas, États-Unis

Dr Joyce O'Shaughnessy, MD, a les relations financières pertinentes suivantes :

Consultante ou conseillère pour : AbbVie Inc. ; Agendia ; Amgen, Inc. ; Aptitude Health ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Bayer ; Bristol Myers Squibb Company ; Carrick Therapeutics ; Celgene Corporation ; Daiichi Sankyo, Inc. ; Eisai Inc. ; Fishawack Health ; G1 Therapeutics ; GlaxoSmithKline ; Genentech ; Genzyme Corporation ; Gilead Sciences, Inc. ; Immunomedics, Inc. ; Incyte Corporation ; Lilly ; Merck ; Novartis ; Ontada ; Pfizer, Inc. ; Pharmacocyclics, Inc. ; Pierre Fabre ; Puma Biotechnology ; Roche ; Samsung Bioepis ; Sanofi ; Seagen Inc. ; Stemline Therapeutics ; Theralink ; Synthon BV

Dr Aditya Bardia, MD, MPH

Directrice

Programme de recherche sur le cancer du sein

Massachusetts General Hospital

Harvard Medical School

Boston, Massachusetts, États-Unis

Le Dr Aditya Bardia, MD, MPH a les relations financières pertinentes suivantes :

Consultante ou conseillère pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Daiichi Sankyo, Inc. ; Genentech ; Gilead Sciences, Inc. ; Immunomedics, Inc. ; Lilly ; Merck ; Mersana ; Novartis ; Pfizer, Inc. ; Philips ; Radius Health, Inc. ; Sanofi
Subventions de recherche par : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Daiichi Sankyo, Inc. ; Genentech ; Gilead Sciences, Inc. ; Immunomedics, Inc. ; Lilly ; Merck ; Novartis ; Pfizer, Inc. ; Radius Health, Inc.

Dr Javier Cortés, MD, PhD

Chef, International Breast Cancer Center (IBCC)

Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)

Barcelone, Espagne Le Dr Javier Cortés, MD, PhD a les relations financières pertinentes suivantes :

Consultante ou conseillère pour : Novartis ; Pfizer, Inc. ; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd. ; Takeda
Subventions de recherche par : Novartis ; Pfizer, Inc. ; Sun Pharmaceutical Industries, Ltd. ; Takeda

Déclaration d'intérêts et informations concernant le MED/SCM/éditeur/rédacteur

Victoria Phoenix, BS

Directrice de l'éducation médicale, WebMD Global, LLC
Victoria Phoenix, BS n'a pas de relations financières pertinentes.

Tristin Abair, PhD

Rédacteur médical, WebMD Global, LLC
Tristin Abair, PhD, n'a aucune relation financière pertinente.

Yoji Yamaguchi, MA, ELS

Responsable du contenu scientifique, WebMD Global, LLC
Yoji Yamaguchi, MA, ELS, n'a aucune relation financière pertinente.

Déclaration d'intérêts et informations concernant d'autres organisateurs/concepteurs

Conformité de l'examineur

Amanda Jett, PharmD, BCACP

Directrice associée, Accréditation et conformité, Medscape, LLC
Amanda Jett, PharmD, BCACP, n'a aucune relation financière pertinente.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre pédagogique. La lecture du contenu de ce document ne permet pas d'obtenir de crédit de formation médicale continue (FMC). Pour participer à cette activité, consultez www.medscape.org/viewarticle/996904

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, envoyez un e-mail à l'adresse CME@medscape.net.

L'activité éducative ci-dessus peut impliquer des scénarios simulant des cas. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC