

ROLE DE L'INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

Dr P.H. COTTU
Institut Curie
Paris

RATIONNEL

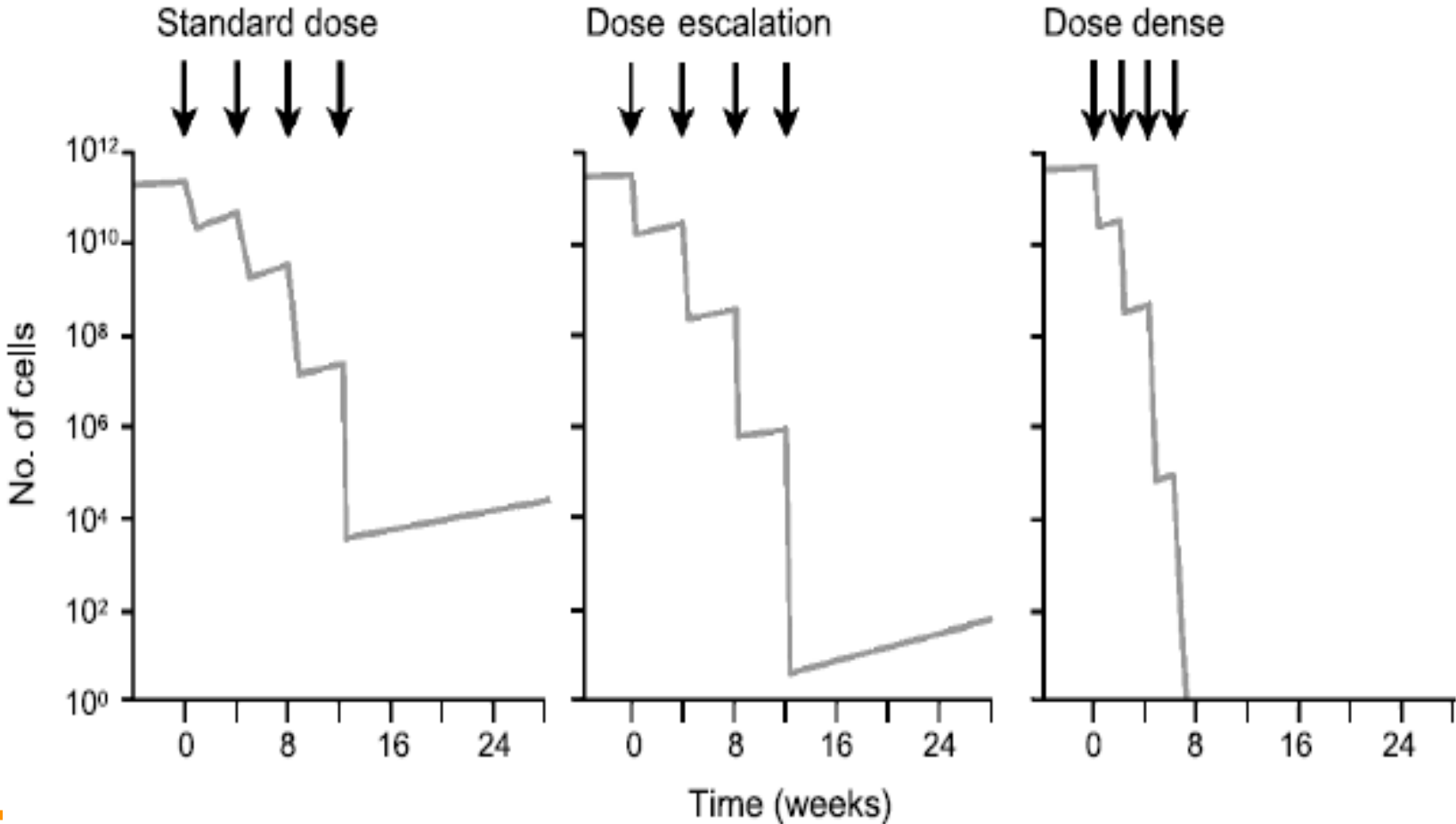
● Bases biologiques

- » courbe dose-réponse linéaire des agents alkylants
- » effet dose-réponse pour les anthracyclines
- » Coldie-Goldmann + Norton
- » modèles radiobiologiques

● Faisabilité

- » prélèvement de moëlle osseuse
 - » facteurs de croissance hématopoïétiques
 - » cellules souches périphériques
-

Courbes de Norton



■

AGENTS ACTIES

Agent	dose (mg/m²)	Réponse (%)
Doxorubicine	50	38-52
Epirubicine	50-90	32-48
Mitoxantrone	10-14	28-40
Paclitaxel	175	30-45
Docetaxel	100	50-65
Vinorelbine	30/7j	38-54
Cyclophosphamide	400-600	34
Melphalan	5-30	23

INDICATIONS POTENTIELLES

Situation adjuvante : N+

Localement avancé

Tumeurs inflammatoires

Situation métastatique

PRONOSTIC

STADE	Médiane (ans)	SURVIE	
		5 ans (%)	10 ans (%)
I			
II 1 - 5 N+			
II > 5 N+			
III non inf			
III inf			
IV			

METHODES

- **Consolidation après traitement d'induction**
- **Densification de dose**
 - » doses plus élevées
 - » intervalles plus courts
- **Intensification séquentielle**

Adjuvant

SITUATION ADJUVANTE

		Recul	PFS	OS
Peters 1995	10 N+	3 ans	71%	78%
Somlo 1995	10 N+	2 ans	73%	88%
Mulder 1995	5 N+	4 ans	78%	
Gianni 1995	10 N+	5 ans	56%	78%
Bonneterre 1996	N+	FEC50 n = 249 30 mois FEC100 n = 248	62% 70%	
Bearman 1996	4-9 N+	3 ans	88%	94%
Garcia Conde 1996	10 N+	4 ans	70%	

Sein Haut Risque

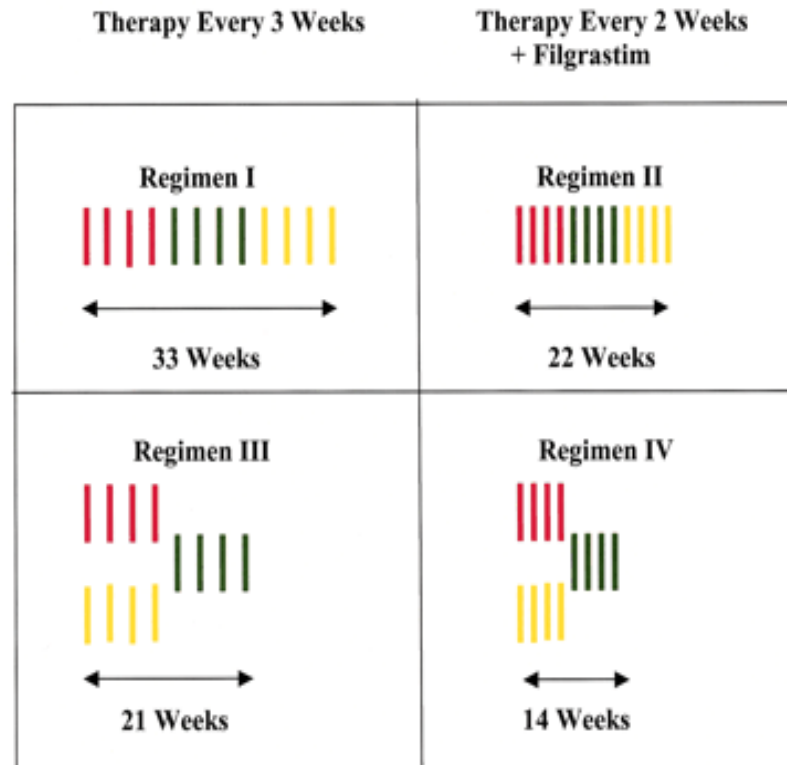
CALGB SWOG	874	CPB HD (CAF x 4) 29 dc tox	CPB inter (CAF x 4)	78% vs 80 % 0.1	68% vs 64% 0.7
PBT-1 ASCO 02	199 répondeurs	CTCb Conso	CAF-CMF	25 m vs 26 m p=0.62	9.6 vs 9.1 m p=0.29
Scandinavi e	525	FEC x 3 CTCb	FEC - G Taylorisé x 9	60% vs 60% 2 ans	55% vs 55% 2 ans
Crown ASCO 02	605	CPA-TTP conso	D-CMF	51% vs 54%	63% vs 62%
MDACC	78	FAC CVP HD	FAC	60% vs 68% 4 ans	48% vs 55% 4 ans
Rodenhuis (Lancet 98)	97	CTCb (FEC x 3)	FEC	75% 4 ans ns	54% 4 ans ns




Citron, JCO, 2003

N=2005

N+

CALGB 9741

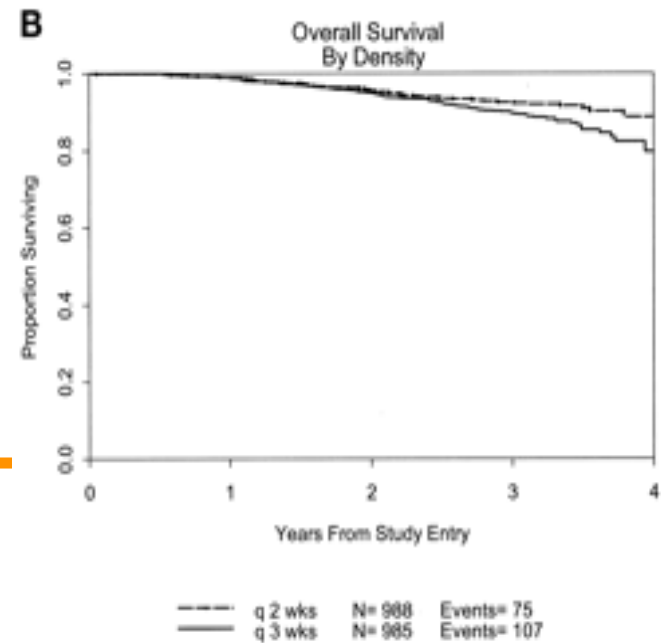
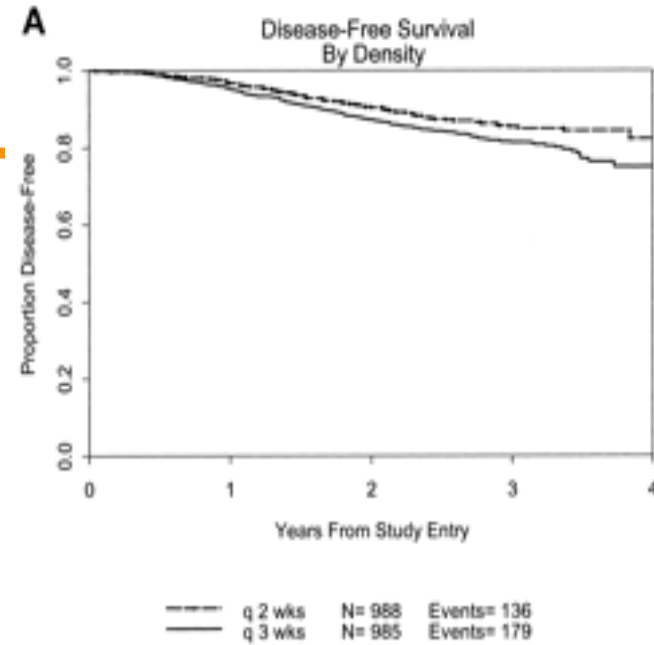


-
-  Doxorubicin 60 mg/m² i.v.
 -  Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v.
 -  Paclitaxel 175 mg/m² i.v. over 3 hours

Citron, JCO, 2003

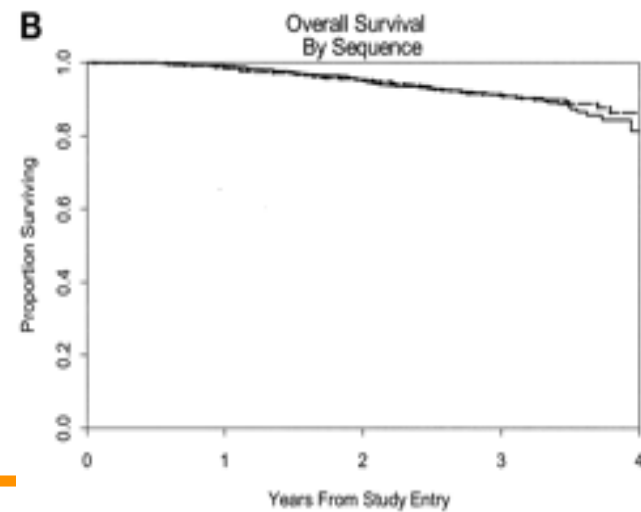
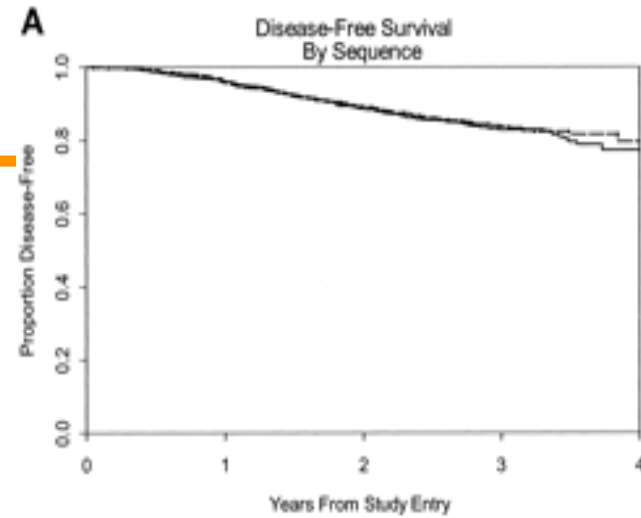
Densité de dose

Actualisation SABCS 05:
Bénéfice net chez ptes RH-



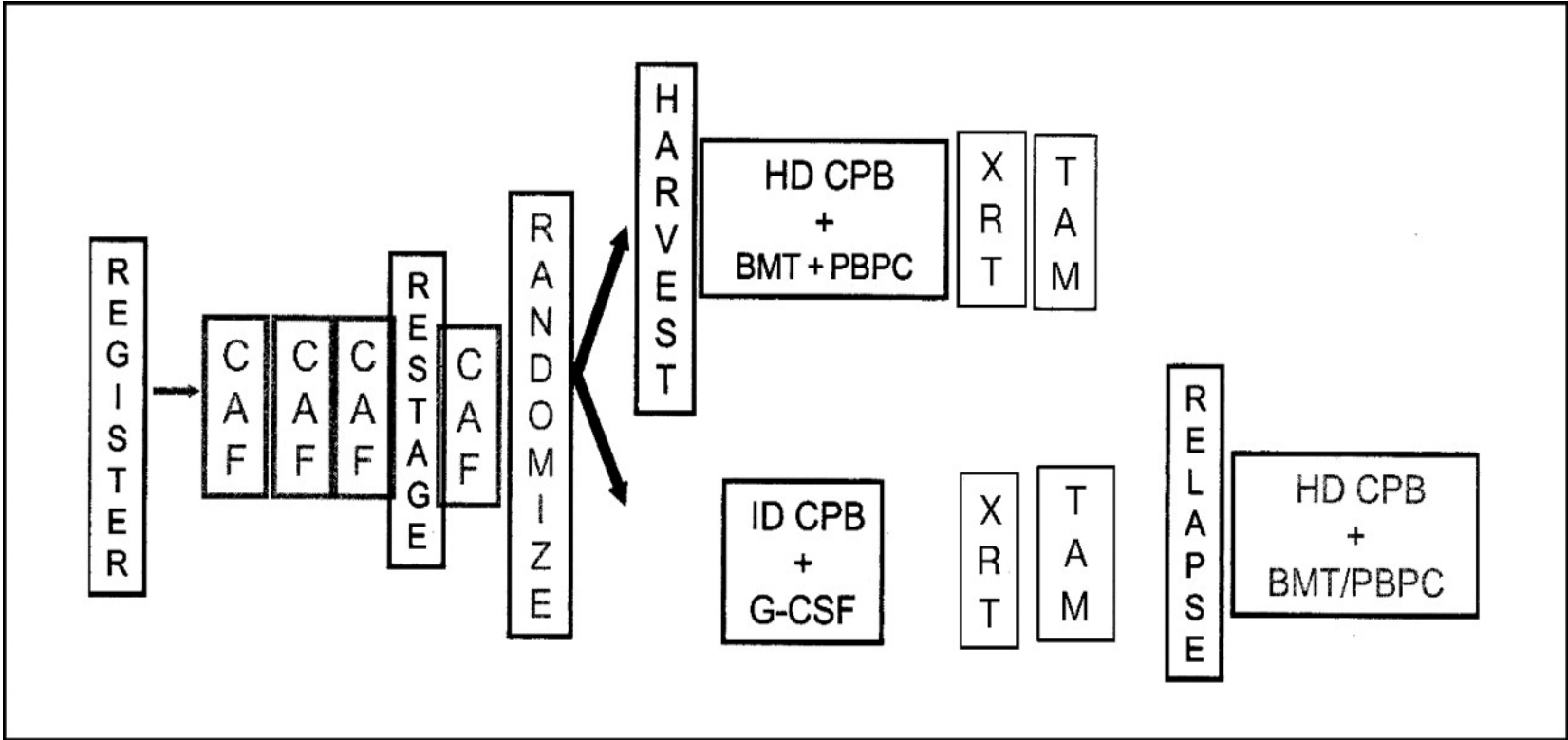
Citron, JCO, 2003

Séquence



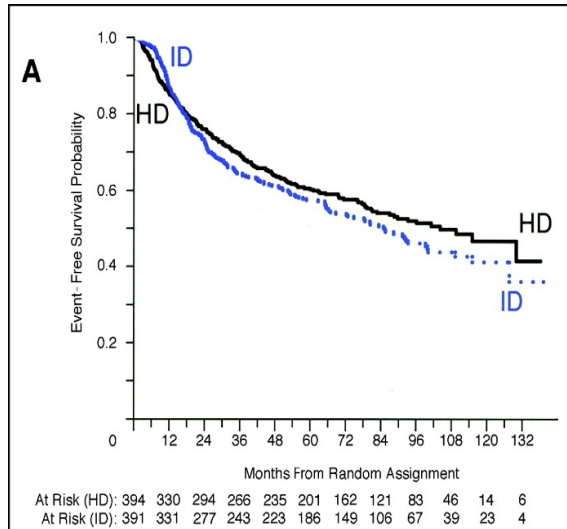
Actualisation Peters 2005

JCO

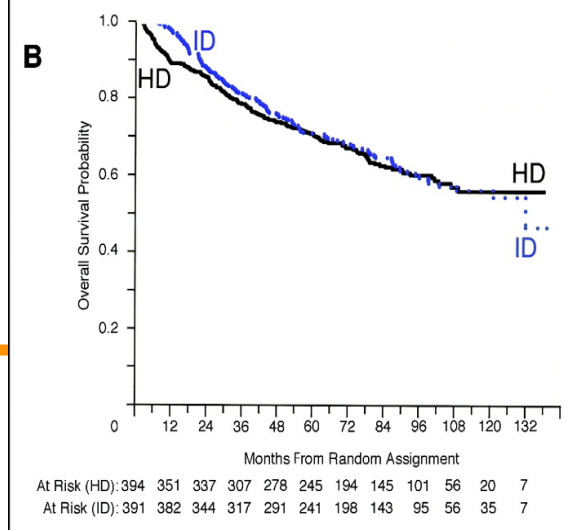


Actualisation Peters 2005

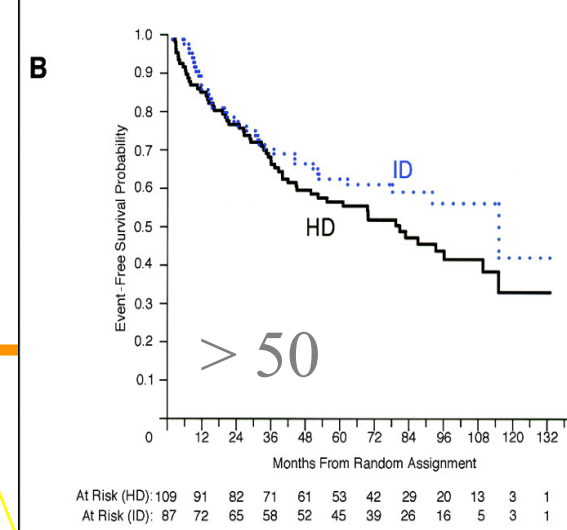
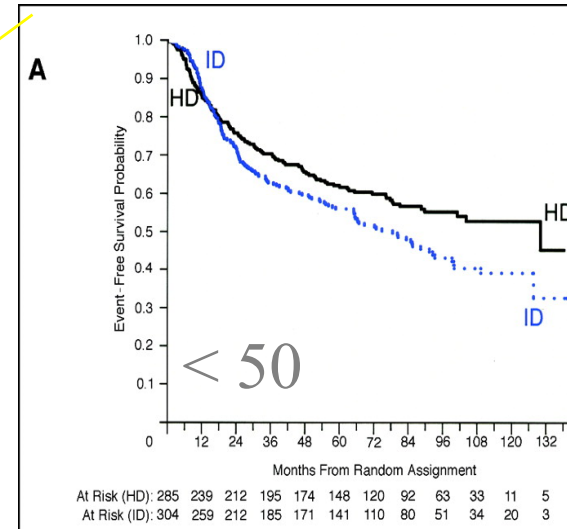
EFS



OS



EFS



Causes of HD-CPB Chemotherapy Mortality

Toxicity	No. of Patients	Days Post-HD-CPB
Infections	8	10-196
Pulmonary toxicity*	10	75-2,374
Pulmonary hemorrhage	3	25-202
Hemolytic Uremic Syndrome	7	97-252
Venoocclusive disease	2	41-91
Other	2	41-197
AML	1	710

Coombes, Ann Oncol, 2005

> 3N+

281 patientes

FEC x 6 vs FEC x 3 suivi de CTCb

Aucune différence observée

RFS

OS

Venturini, JNCI, 2005

N=1214 patientes

FEC14 x 6 vs FEC21 x 6

Toxicité aigüe supérieure ds bras FEC14

Aucune différence à 10 ans de suivi

Décès : HR=0,87 (0,67-1,13)

Rechute : HR=0,88 (0,71-1,08)

Aucune sélection de population ?

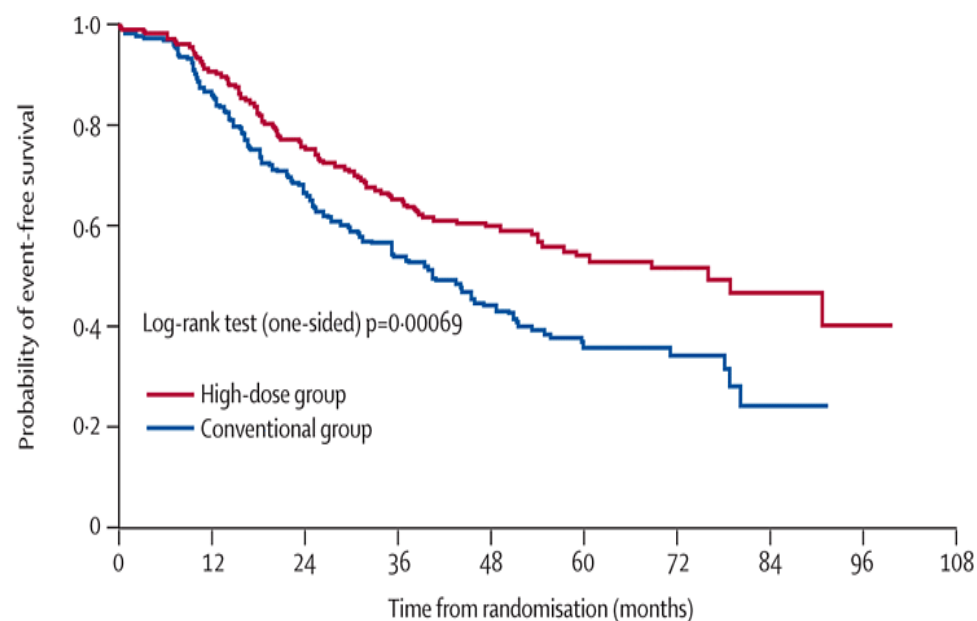
Nitz, Lancet, 2005

**N=403 patientes, au moins 9N+
EC-CMF vs EC-ECThiotepa x 2**

À 4 ans :

EFS : 44% vs 60% (p=0,00069)

OS : 70% vs 75% (p=0,02)



Number at risk	
High-dose	201 179 137 108 91 58 33 13
Conventional	202 170 120 83 61 38 23 6

Nitz, Lancet, 2005

	Median survival, months		3-year event-free survival, % (95% CI)	
	High-dose chemotherapy	Conventional	High-dose chemotherapy	Conventional
Age				
<35 years	40.7	27.1	61 (44-85)	30 (11-80)
≥35 years	90.7	43.5	66 (59-73)	55 (48-64)
Hormone-receptor status				
Positive	76.1	45.9	67 (60-77)	60 (52-70)
Negative	68.7	21.9	61 (50-75)	36 (25-53)
Tumour size				
<4 cm	79.0	54.3	66 (58-75)	59 (51-68)
≥4 cm	76.1	25.1	68 (57-82)	42 (31-58)
Grade				
1/2	79.0	53.4	77 (68-87)	70 (60-82)
3	68.7	28.8	57 (49-68)	43 (35-54)

Métastatique

SITUATION METASTATIQUE

Auteur	Indication	n	PFS	OS
Williams 1992	Consolidation	44	Mediane 7,5 mois	Médiane 13,3 mois
Ayash 1994	Consolidation x 2	20	15 mois 52%	
Ghalie 1994	Escalade de dose	39	Médiane de RC 8 mois	
Crown 1995	Escalade de dose	45	13-21 mois 53%	

Sein : consolidation (Antman, JCO, mai 97)

Revue de l'ABMTR

5886 ptes dont 3451 métastatiques

< 1% randomisées

viscères + : 49% ; viscères - : 50% ; SNC : 1%

63 % répondeuses (RC ou RP)

régimes alkylants : 73% (dont VP16 7%, mitx 3%)

Résultats (Antman, JCO, mai 97)

Survie à 3 ans

OS 30% (28-32) médiane 20 mois

PFS 18% (16-20) médiane 8 mois

Selon réponse prégreffe ($p < 0.0001$)

RC 46% / 32%

RP 29% / 13%

NR 16% / 7%

Registre ABMTR 2002

N=1.188 femmes intensifiées

Analyse comparée à 1.509 ptes traitées dans des essais du CALGB

restreinte aux candidates potentielles pour les 2 approches

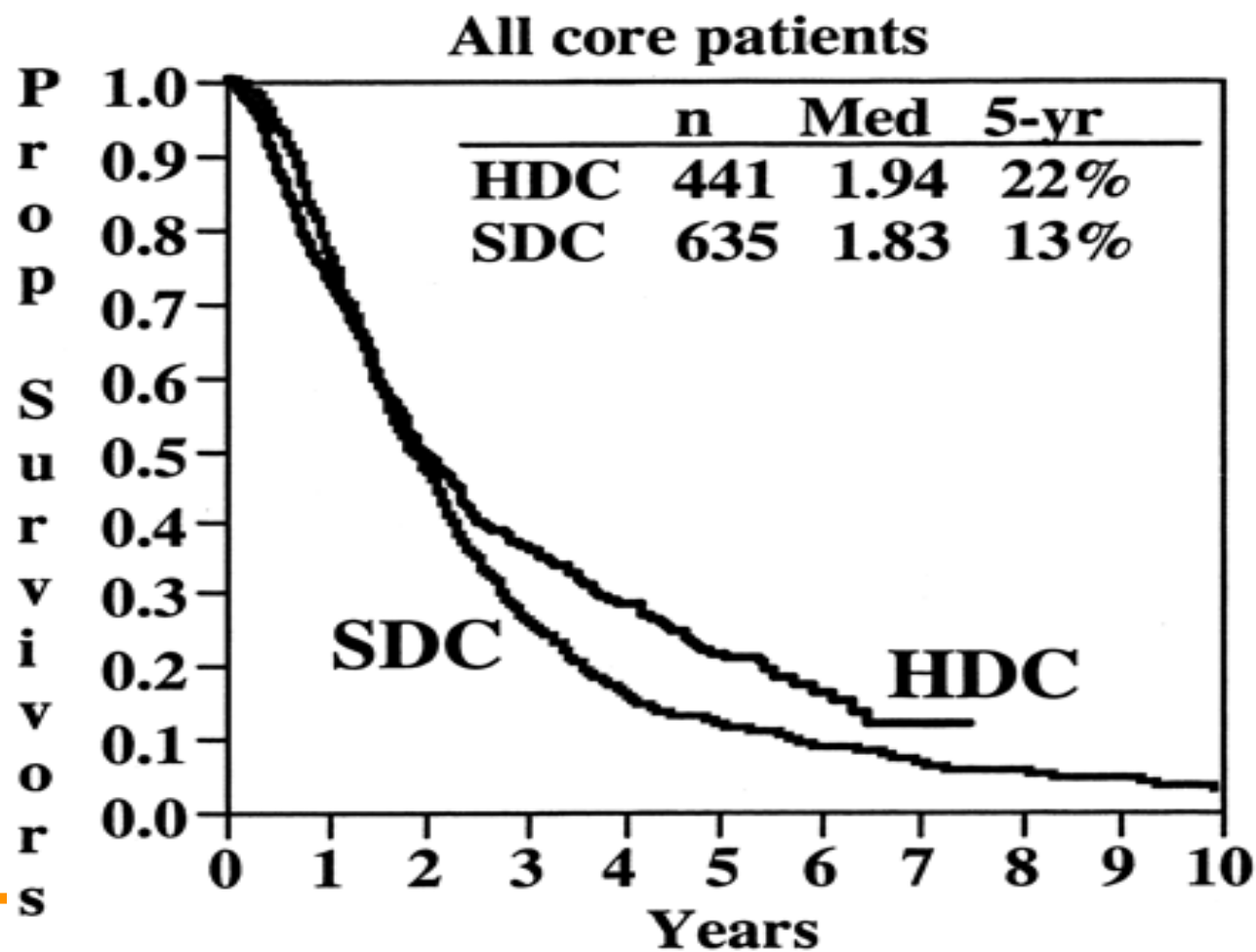
Survie

pas de différence significative de 0 à 4 ans

à 5 ans : HDC 22 % vs standard 13% : $p=.03$

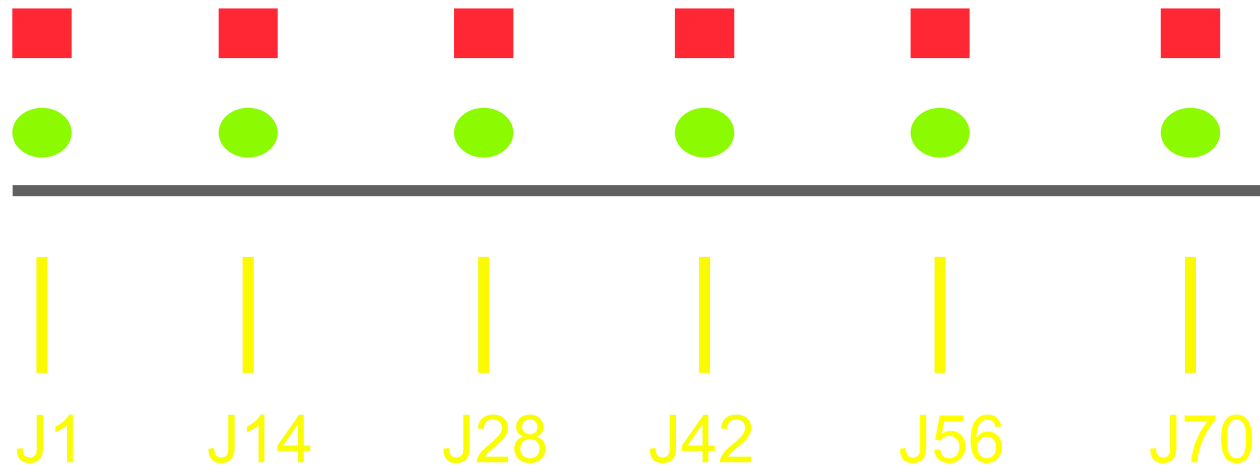
Berry, JCO, 2002

Survie ABMTR



EXPERIENCE de SAINT-LOUIS

Protocole SIM



MTX
Traitement local
ROTATION

■ CPM 1,2 g/m²
● EPI 75 mg/m²

Cottu, Ann Oncol 1999

EXPERIENCE de SAINT-LOUIS

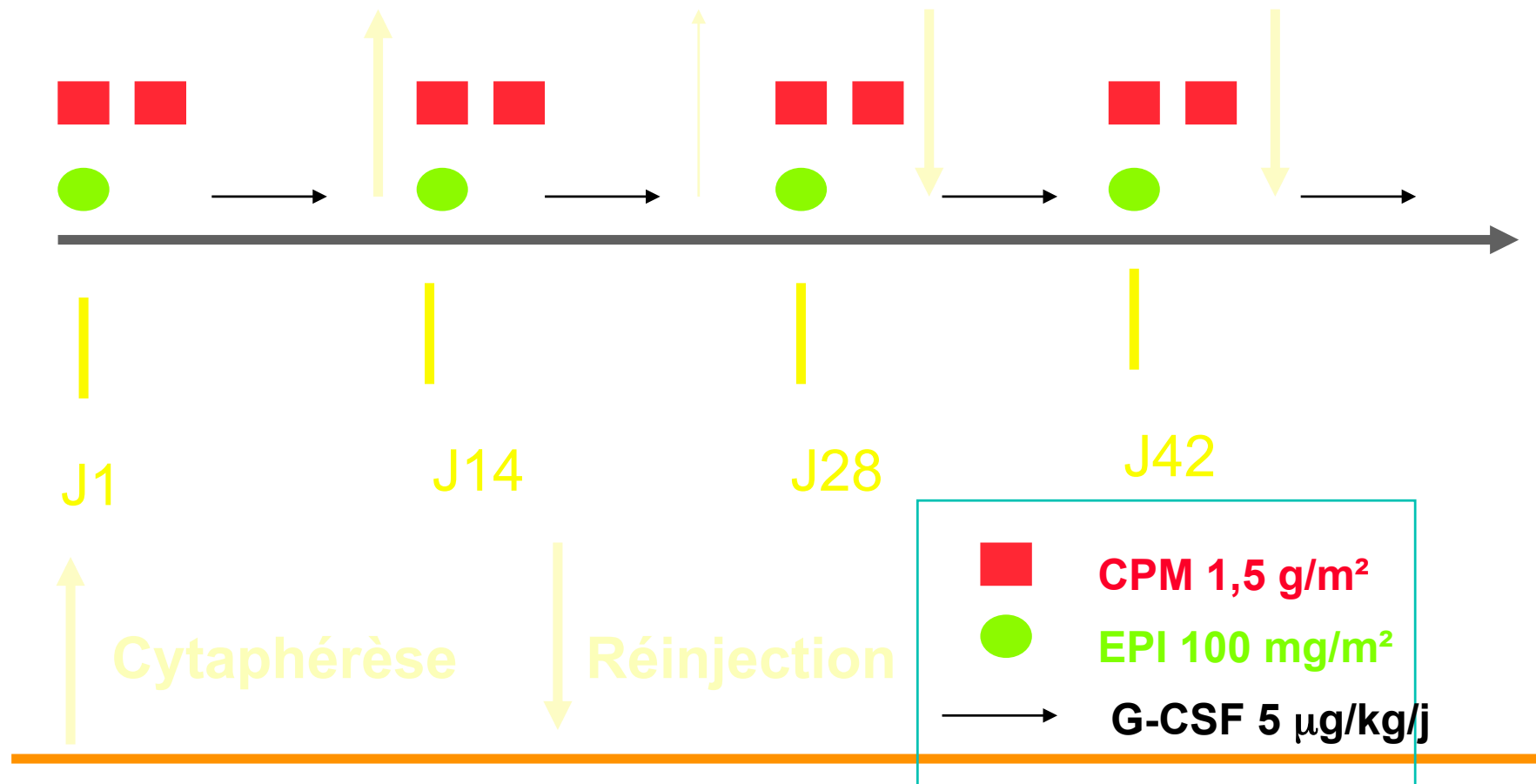
Indication	Traitement	Recul	DFS	OS
Adjuvant > 5 N+	SIM n = 80	2 ans	78%	80%
Inflammatoires	SIM n = 72	5 ans	51%	58%
Métastatique d'emblée	SIM n = 84	médiane	17 mois	36 mois
Métastatique	SIM n = 95 CMA n = 61	médiane médiane	16 mois 20 mois	32 mois 33 mois

EXPERIENCE de SAINT-LOUIS

No. pCR/No. pts (%)	SIM/LABC	SIM/IBC	EC-T/LABC	EC-T/IBC
All tumors with annotations	17/85 (20%)	9/65 (14%)	14/120 (12%)	4/22 (18%)
ERA expression				
Negative	15/29 (52%)	9/33 (27%)	9/39 (23%)	3/10 (30%)
Positive	2/56 (4%)	0/32 (0%)	5/81 (6%)	1/12 (8%)
HER2 expression				
Negative	12/67 (18%)	8/55 (15%)	9/96 (9%)	1/14 (7%)
Positive	5/18 (28%)	1/10 (10%)	5/24 (21%)	3/8 (38%)
Triple negative				
No	6/65 (9%)	1/40 (2%)	8/92 (9%)	3/17 (18%)
Yes	11/20 (55%)	8/25 (32%)	6/28 (21%)	1/5 (20%)
P53				
WT	0/52 (0%)	1/27 (4%)	6/69 (9%)	0/12 (0%)
MUT	17/33 (52%)	8/38 (21%)	8/51 (16%)	4/10 (40%)

EXPERIENCE de SAINT-LOUIS

Protocole CICS 94



Multicycles : CICS 94

N=56

métastatique n=48

localement avancé n=8

Chimio adjuvante

A+ = 8

A- = 5

Sites métastatiques

viscères n= 31 (65%)

2+ : n=32 (67%)

Cottu, BJC, 2001

Faisabilité

Nombre de cycles

4 = 86%

1+ = 14%

CD34+

médiane : $10,8 \times 10^6 / \text{kg}$ (3-80)

$> 4 \times 10^6 / \text{kg}$: n=96%

Dose-intensité

médiane = 91.3% (72-102)

$> 80\%$ = 94%

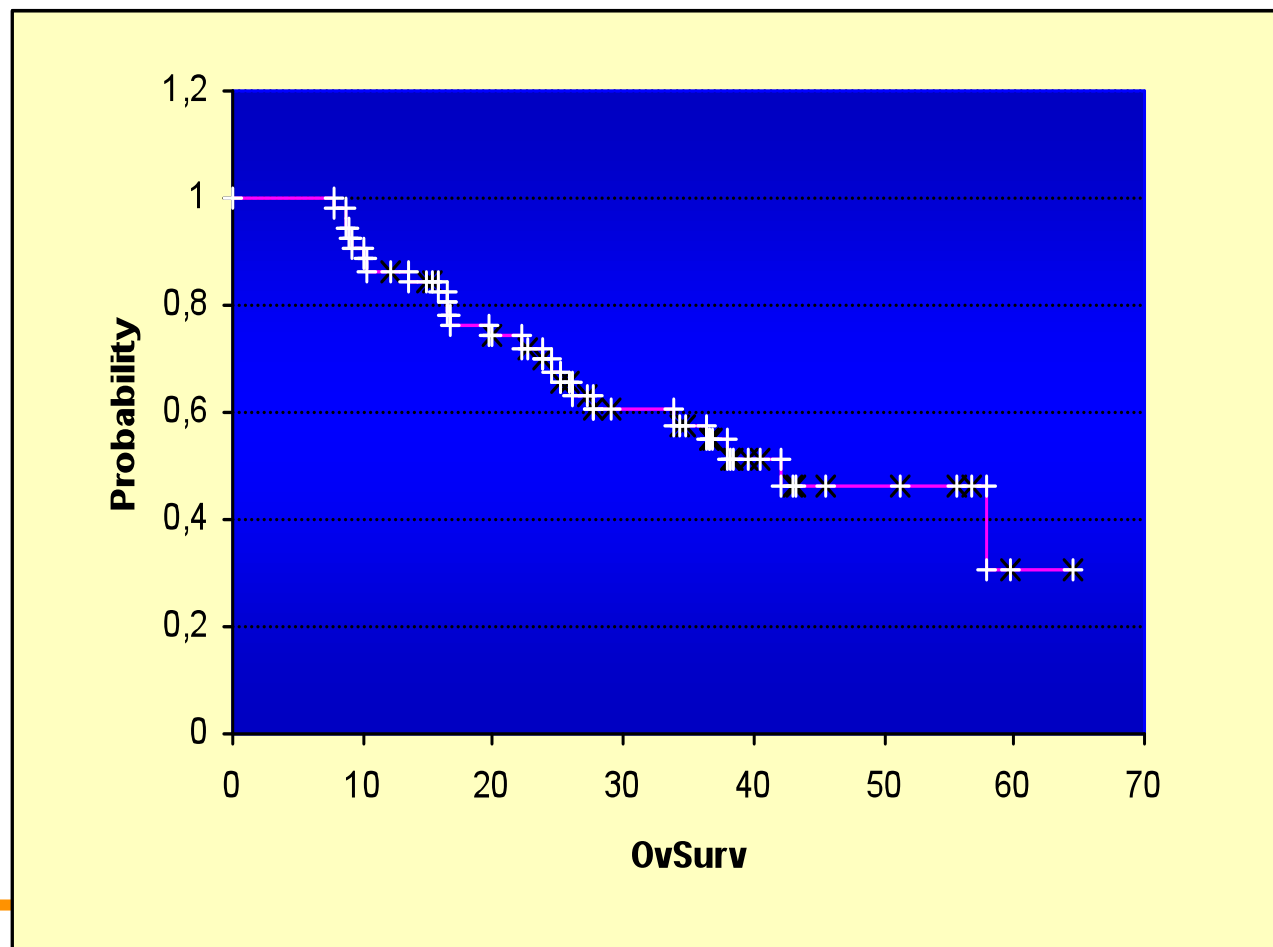
Cottu, BJC, 2001

Reponse (48 ptes stade IV)

	n	%
RC	7	14.5
RO	24	50
ORR	31	64.5
SD	12	25
PD	2	

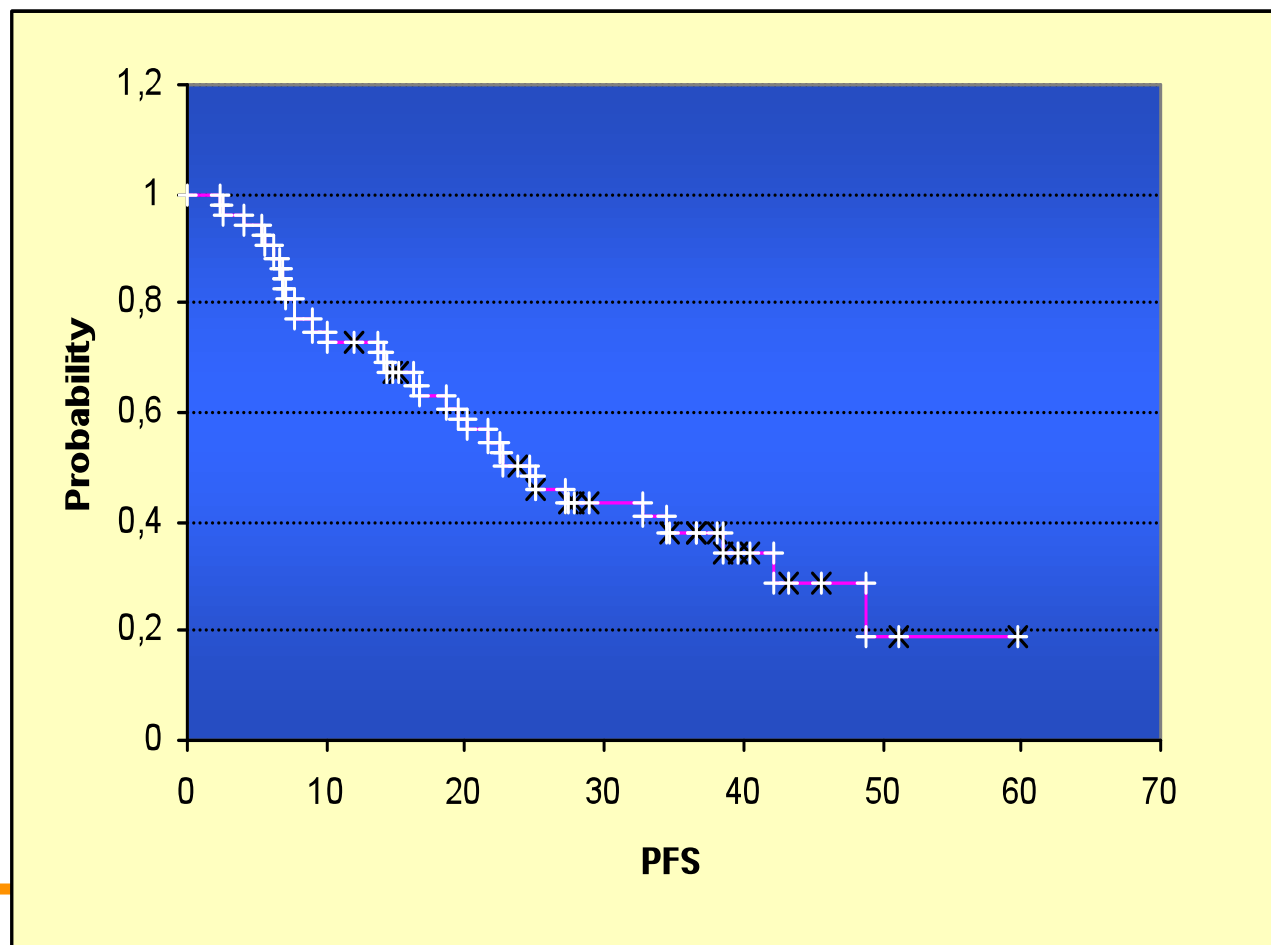
Cottu, BJC, 2001

Survie globale : CICS 94



Cottu, BJC, 2001

Survie sans progression : CICS 94



Cottu, BJC, 2001

Multicycle

N=43 ptes métastatiques

A- : n=21 : CPM 2.5 + A 80

Txl 200-350 CDDP 120

A+ : n=22 : CDDP 120 VP16 600

Txl 200-350 Ifo 8000

avec support par PBSC

Faisabilité

cycles administrés : médiane 6 (4-8)

Dose intensité médiane = 87% (selon SDI)

1 décès

Efficacité

ORR 84%

EFS 12 mois

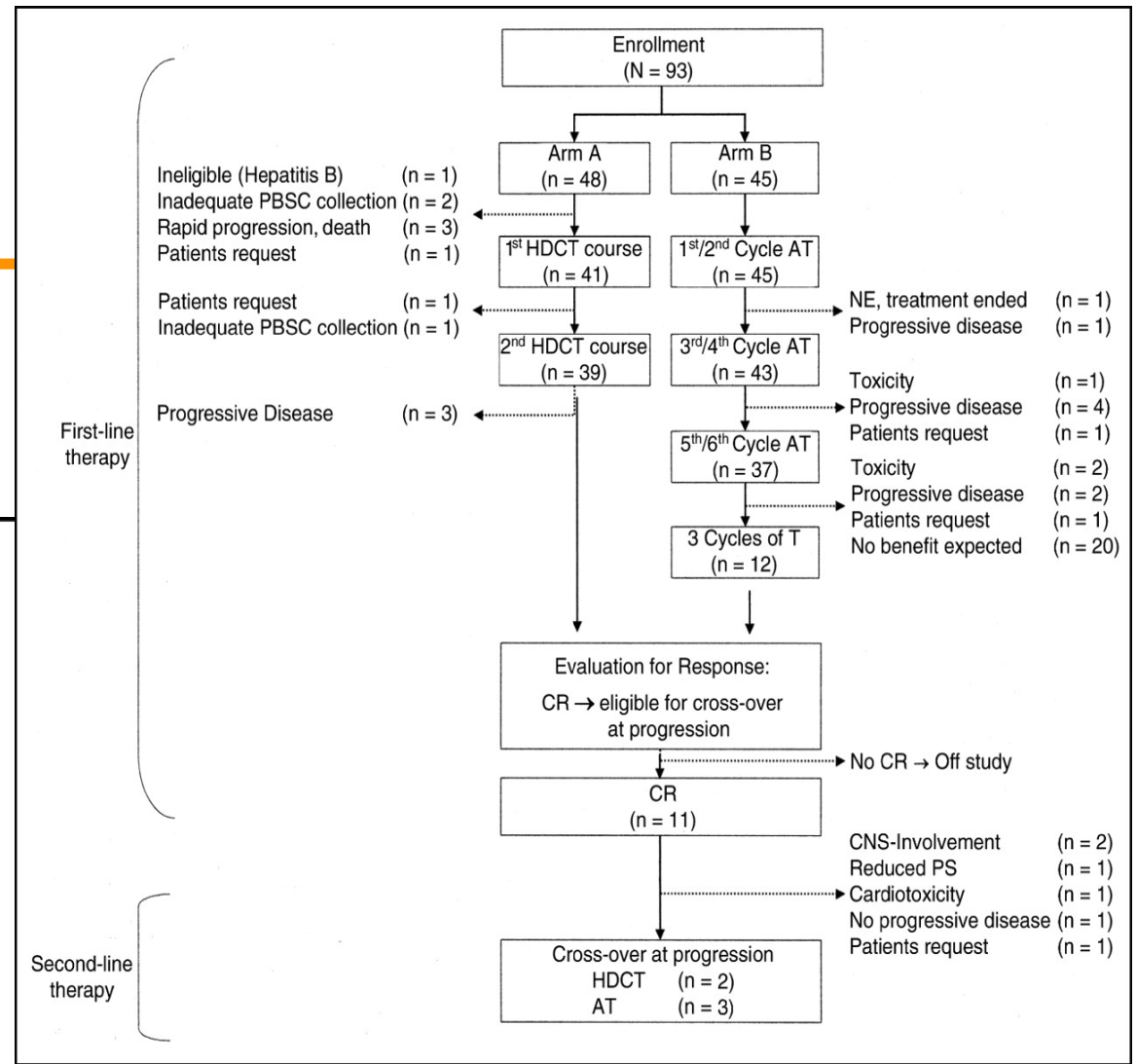
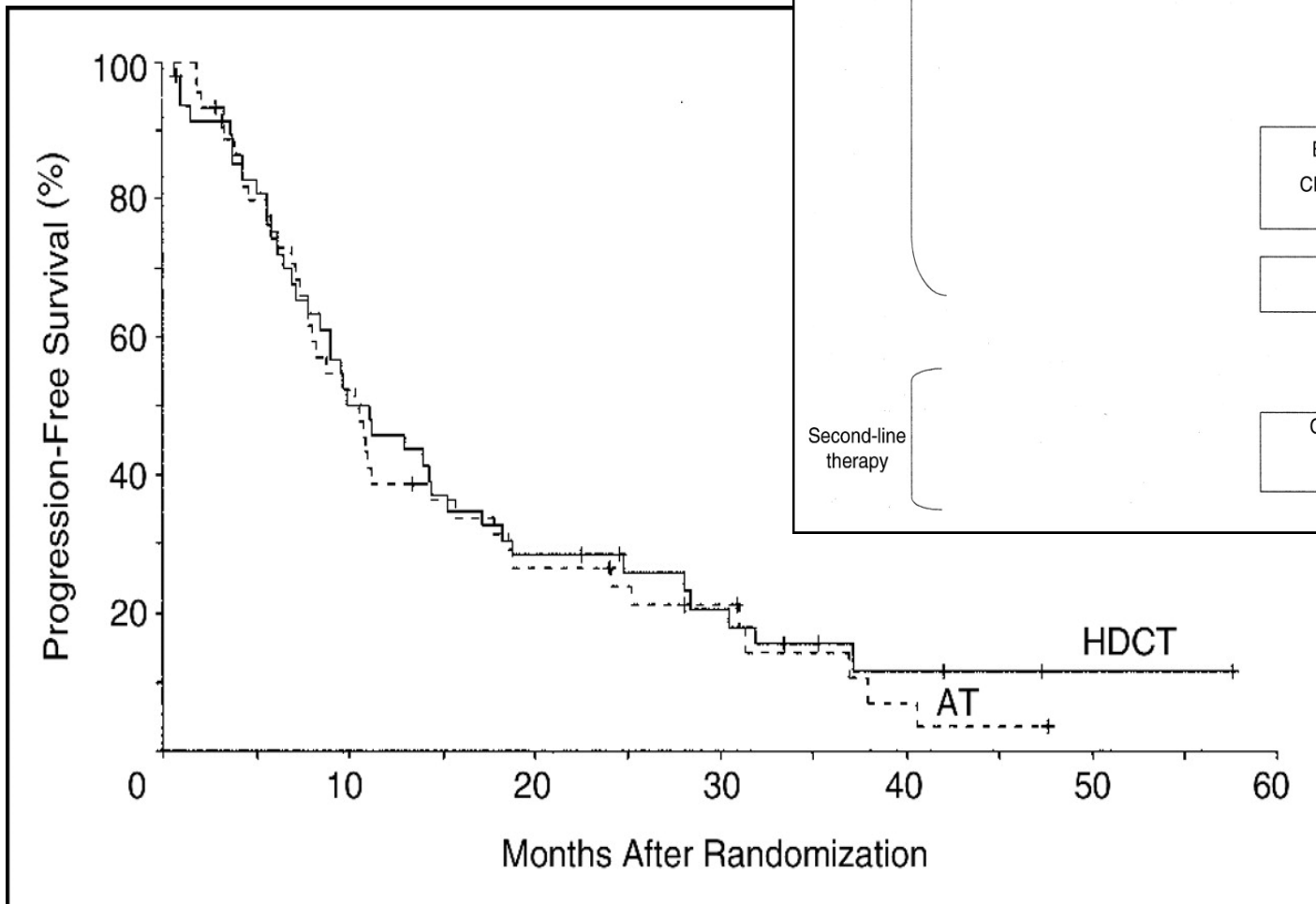
OS 31 mois

Garcia-Rayo, BMT, 2001

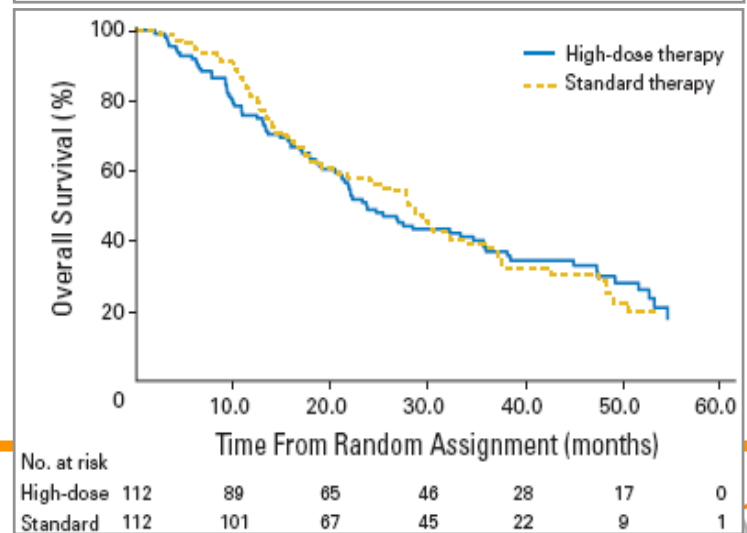
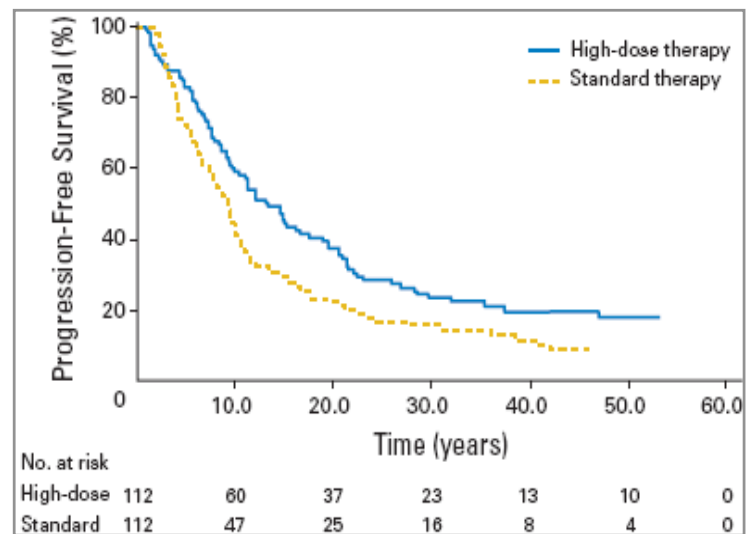
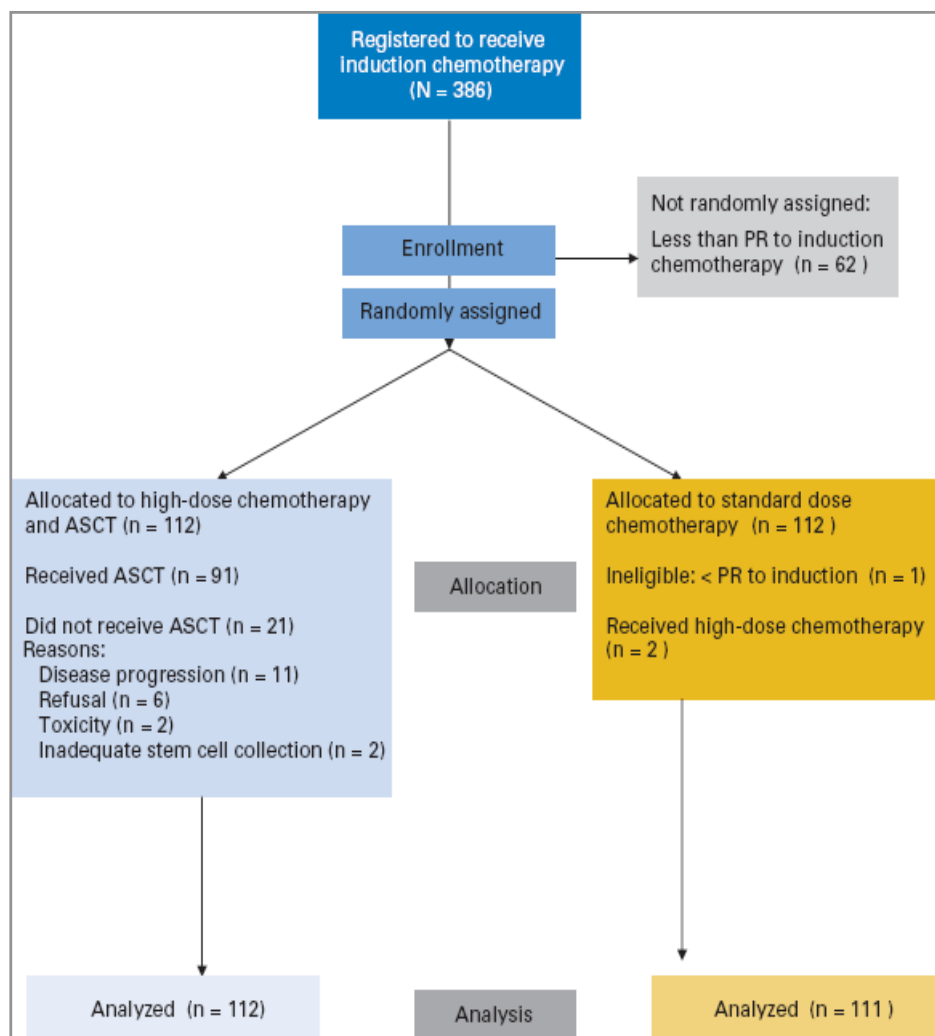
Sein métastatique : essais randomisés

	n	HDCT	Contrôle	OS	TTP
ECOG PBT	553 RC/RP	CTCb	CAF/CMF x 4-6	32% vs 31% 3ans ns	6% vs 12% 3 ans ns
PEGASE 04	61 RC/RP	CMA	conv.	13% vs 36% 5 ans P<0,03	27m vs 16 m 0.04
Pegase 03	180	CPM-TTP conso	FEC100	38% vs 30% p=0.7 à 3 ans	48% vs 19% p=.0001 à 1 an
Peters	98 RC	CPB rechute	CPB conso	3,2 a vs 1,9 a Ns	3 m vs 9 m P<0,0001

Schmid, JCO, 2005



Crump, JCO 2008



En résumé

Peu d'études similaires

Indications

Méthodes

Intensification précoce et séquentielle prometteuse dans toutes les indications

Mais avant l'ère des taxanes

Quels facteurs pronostiques/prédictifs ?

Limitations

Coût

Toxicités tardives

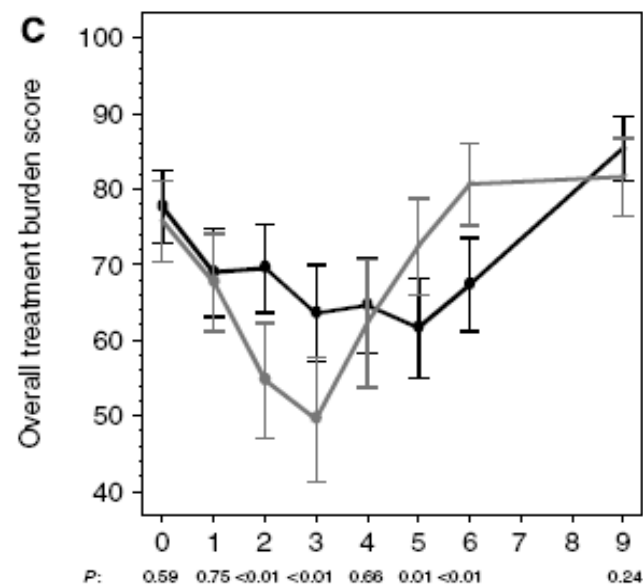
hématologique

neurologique

cardiaque

Qualité de vie

densité de traitement (Genre, Support
Care Cancer, 2002)



Bernhard, BJC, 2008