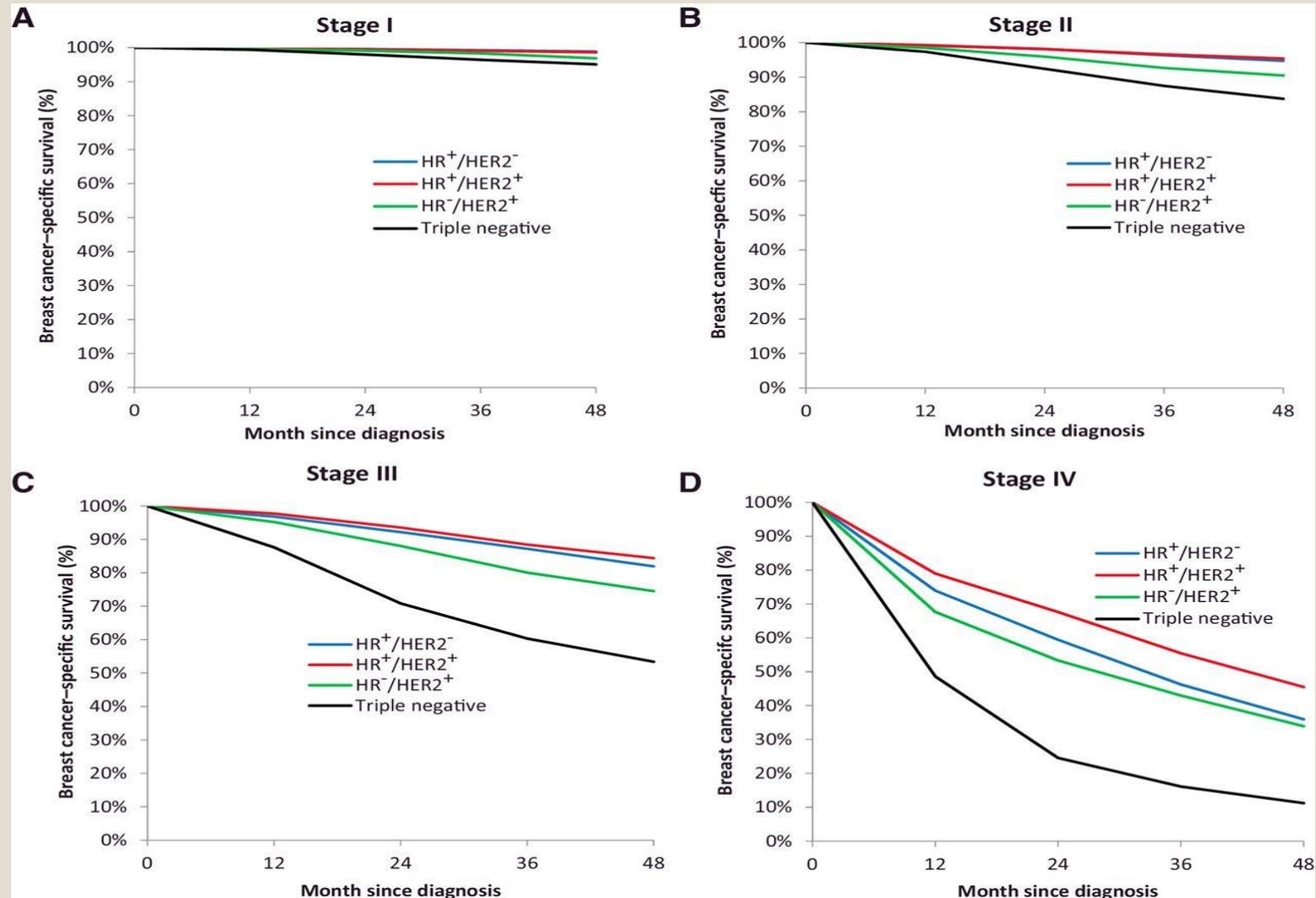




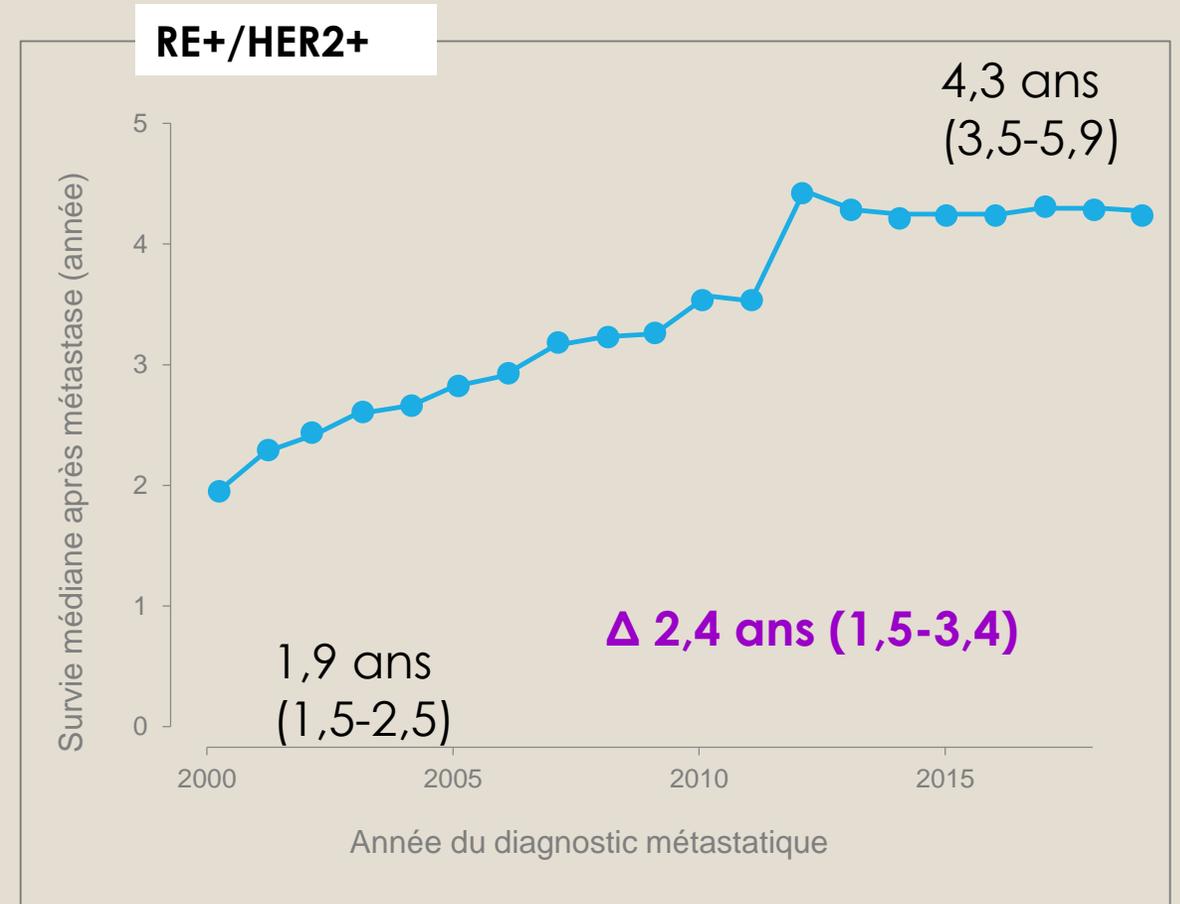
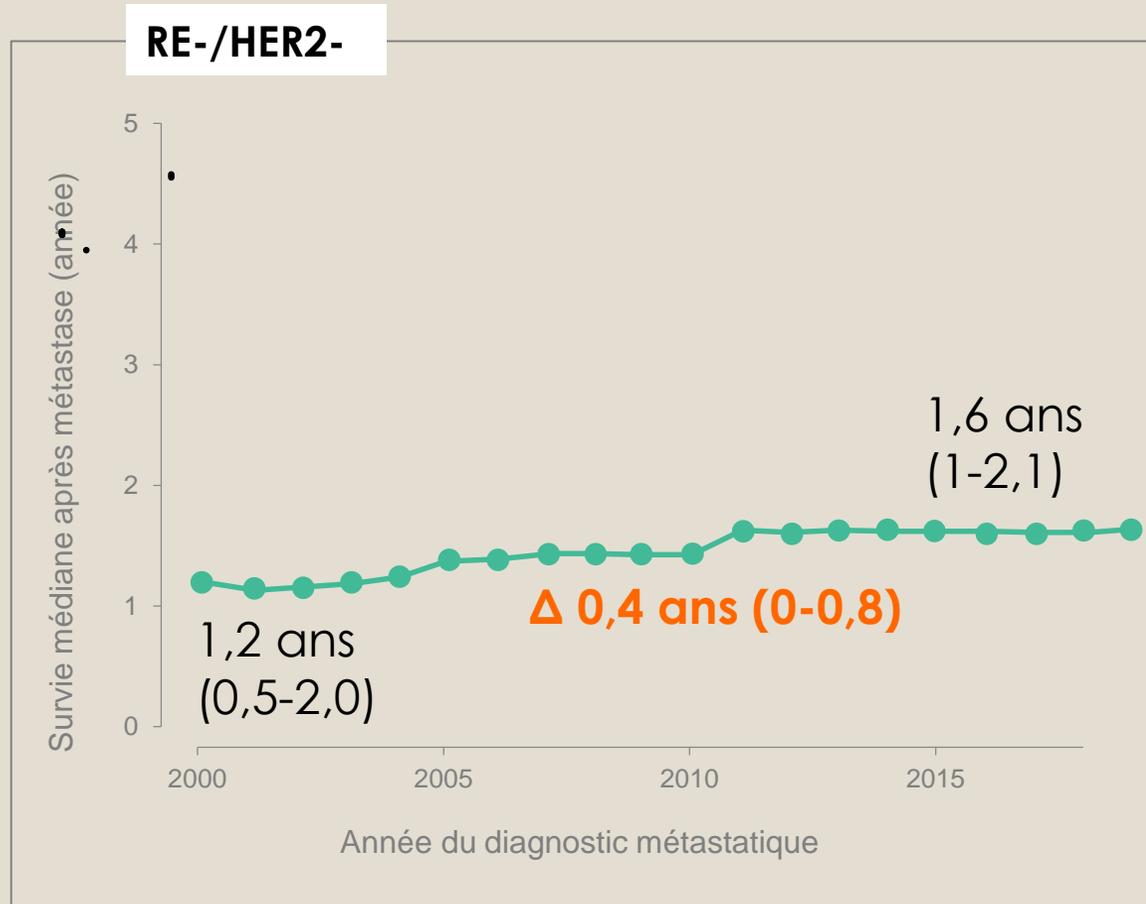
## Prise en charge des cancers mammaires localisés triple négatifs en situation néoadjuvante/adjuvante en 2022

Dr Cristina Costan oncologie médicale CHU Grenoble

# Pronostique des cancers mammaires à 4 ans selon stade et type moléculaire



# Evolution de la survie médiane après rechute métastatique pour les tumeurs triple-négatives et RE+/HER2+ entre 2000 et 2017



Indication de chimiothérapie dès T $\geq$ 5mm SBR>I  
Pas de place clairement identifié pour la chimiothérapie néo adjuvante,

## LES RÉFÉRENTIELS

Cancer du sein • Version validée : 21/11/2019  
PRA-SEI-1911SEIN

### Protocoles de chimiothérapie en situation néoadjuvante

#### 1. Protocoles en néoadjuvant pour les tumeurs triple négatif ( bon état général, tumeur agressive)

- 3 ou 4 [AC](#) si possible en dose dense, puis 3 ou 4 [Docétaxel](#) ou 12 [Paclitaxel](#)
- En option:
  - carboplatine AUC5 – paclitaxel

#### 2. Protocoles en néoadjuvant pour les autres tumeurs

- schémas identiques aux situations adjuvantes.

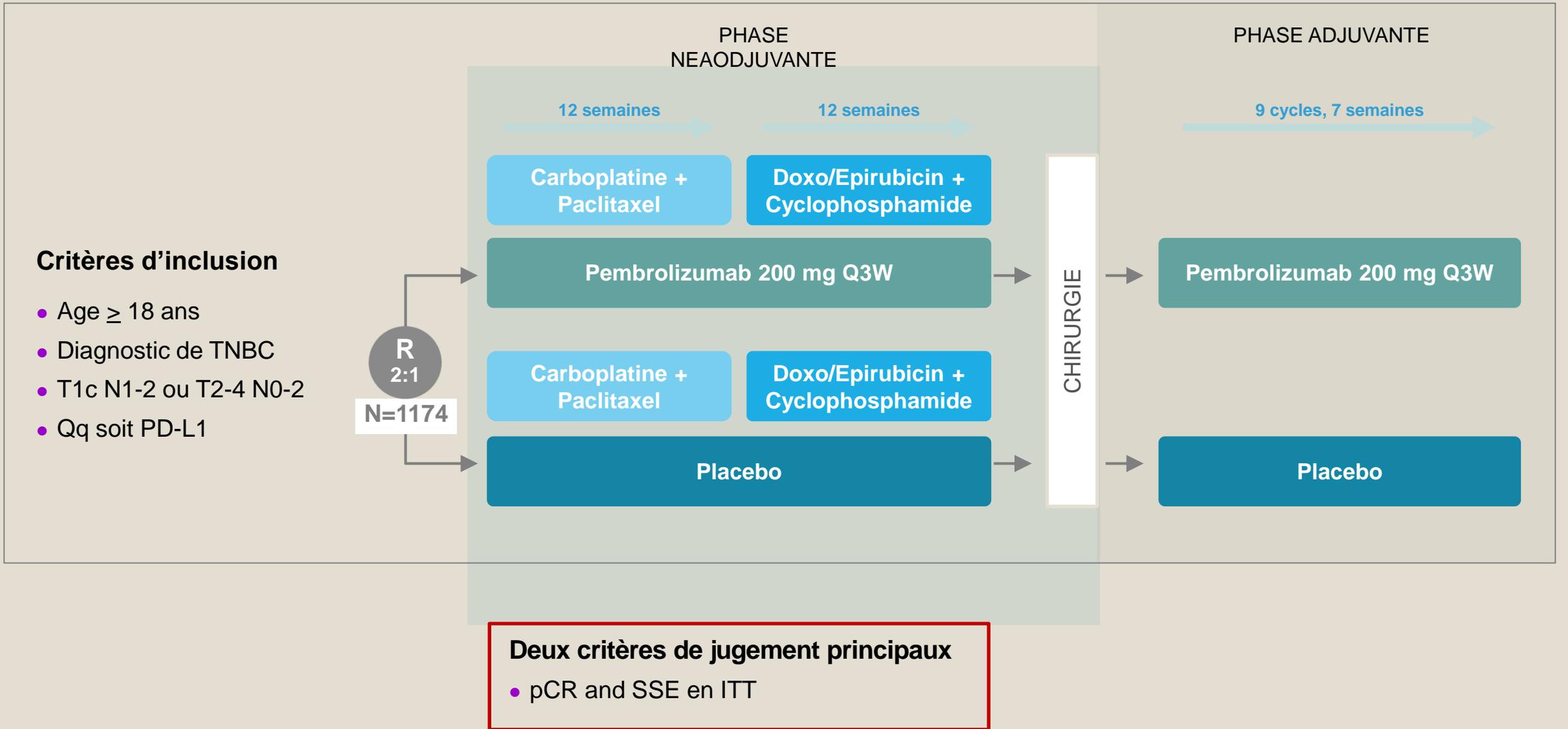
Protocoles de  
chimiothérapie en  
situation adjuvante  
[page 27](#)

## EN POST OPERATOIRE

#### 1. Pour les tumeurs triple négatif ( bon état général, tumeur agressive)

- capécitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>/prise, 2 semaines sur 3 pendant 6 mois en post opératoire si absence de réponse complète histologique. (possibilité de faire la radiothérapie de façon concomitante).

# Design de la Keynote-522

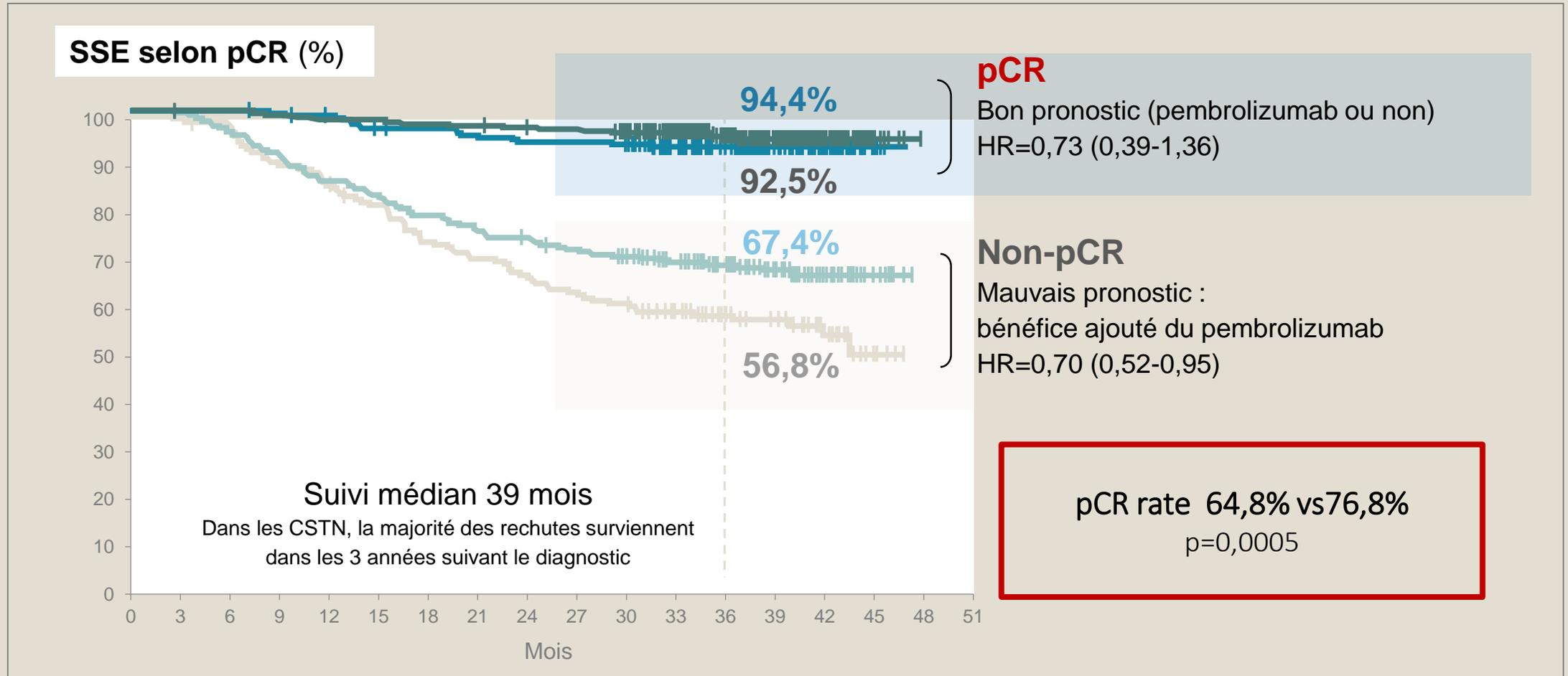


# KeyNote 522: SSE à AI4 (suivi 39 mois)



- 50% sont des évènements à distance
- SG : 90% vs 87%, ns

## SSE selon pCR (ypT0/Tis ypN0)

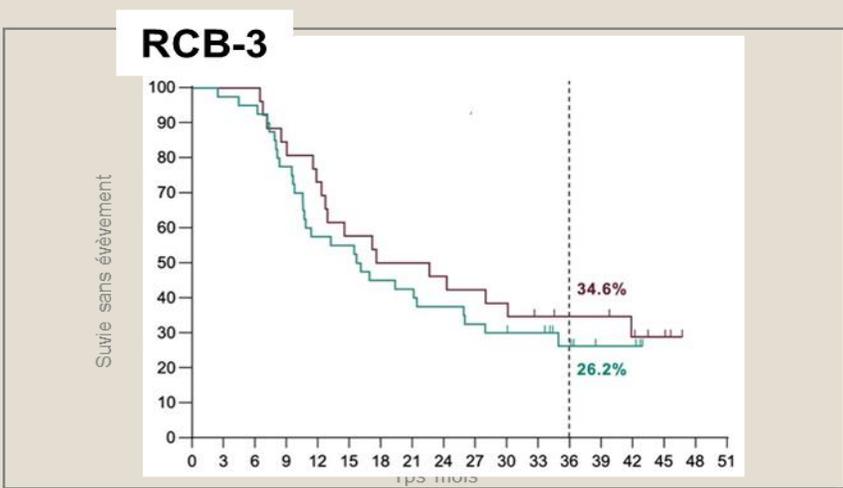
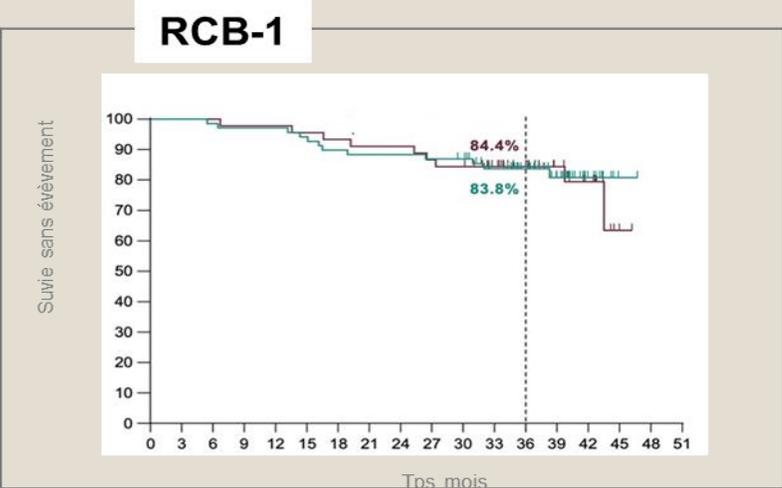
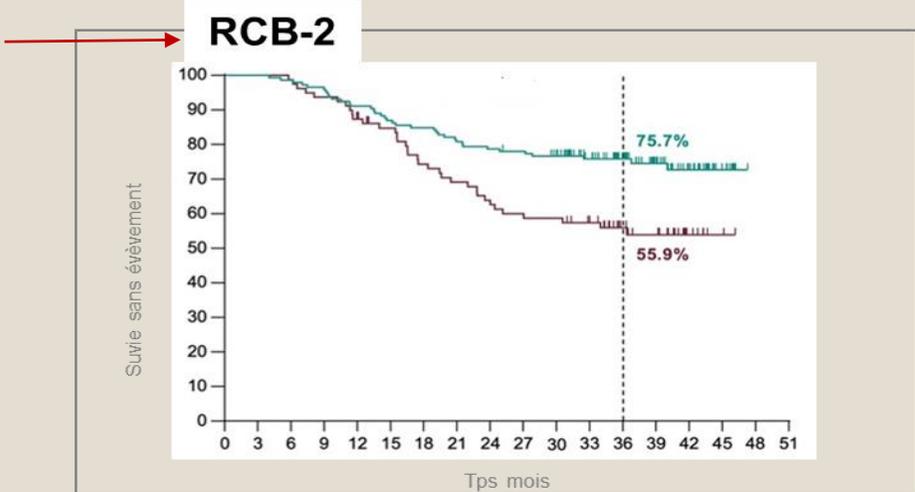
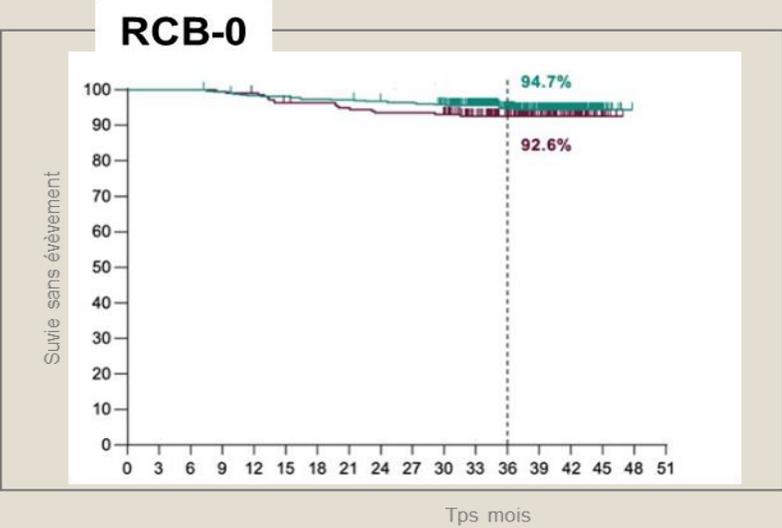


Adapted from Guiseppe Curigliano

N Engl J Med 2020; 382:810-821

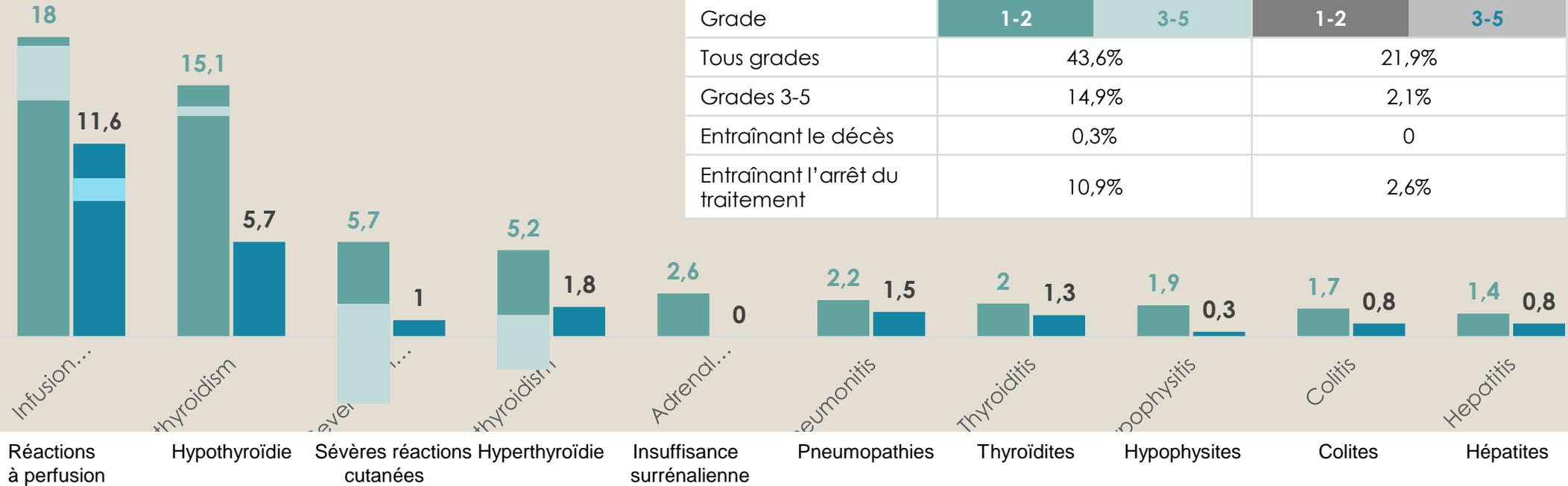
P. Schmid, et al., ESMO® 2021, VP7\_2021

# Survie sans événement selon le RCB (residual cancer burden)



## Effets indésirables immuno-médiés, réactions à la perfusion

### Incidence (%)

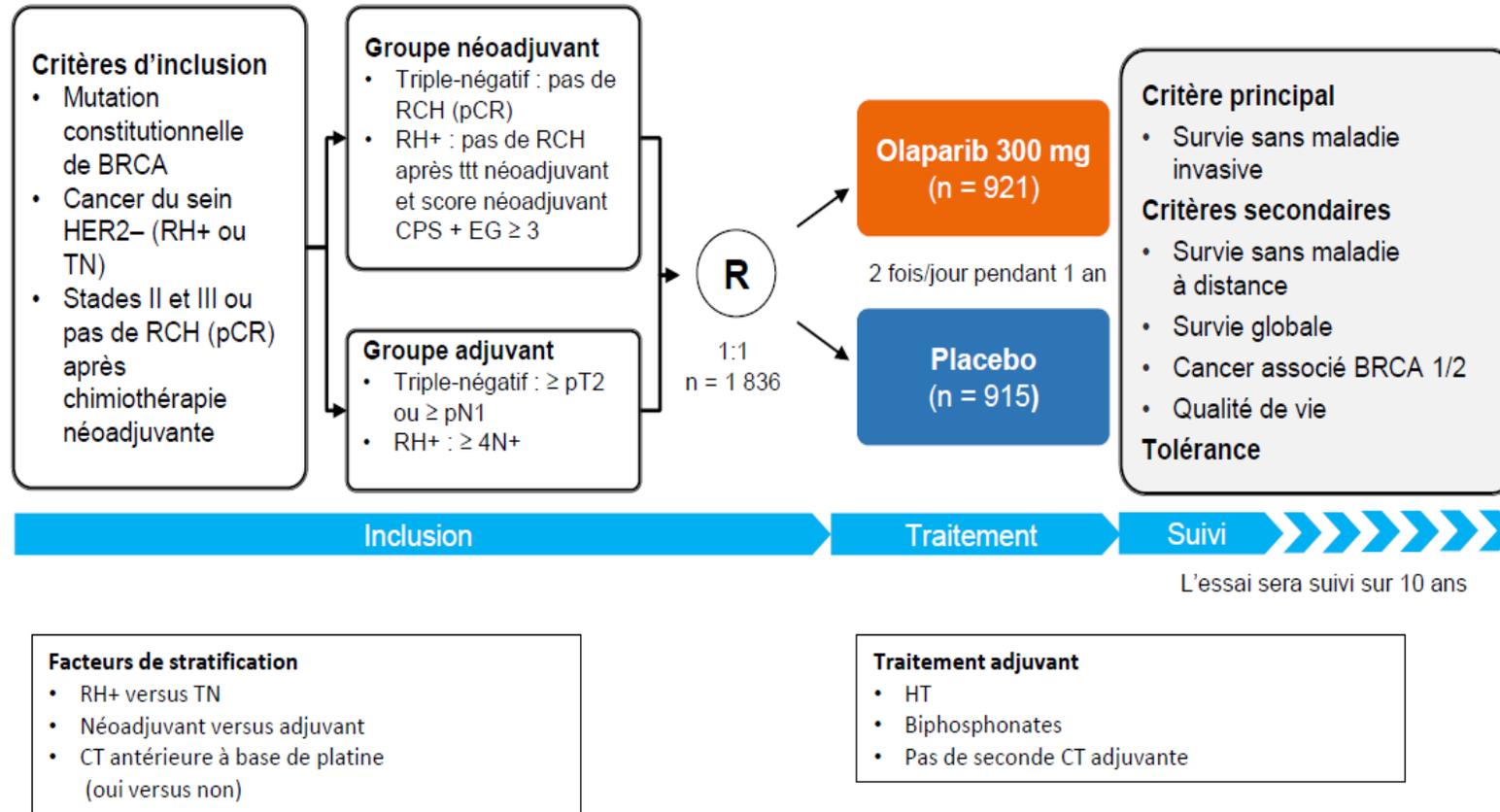


**Principalement liés à des événements survenus pendant la phase néoadjuvante**  
 2 décès - pneumonie (néoadj), encéphalite (adj)

## Accès précoce Pembrolizumab :17/03/2022

« en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce à haut risque de récurrence ».

# Olympia schéma de l'étude

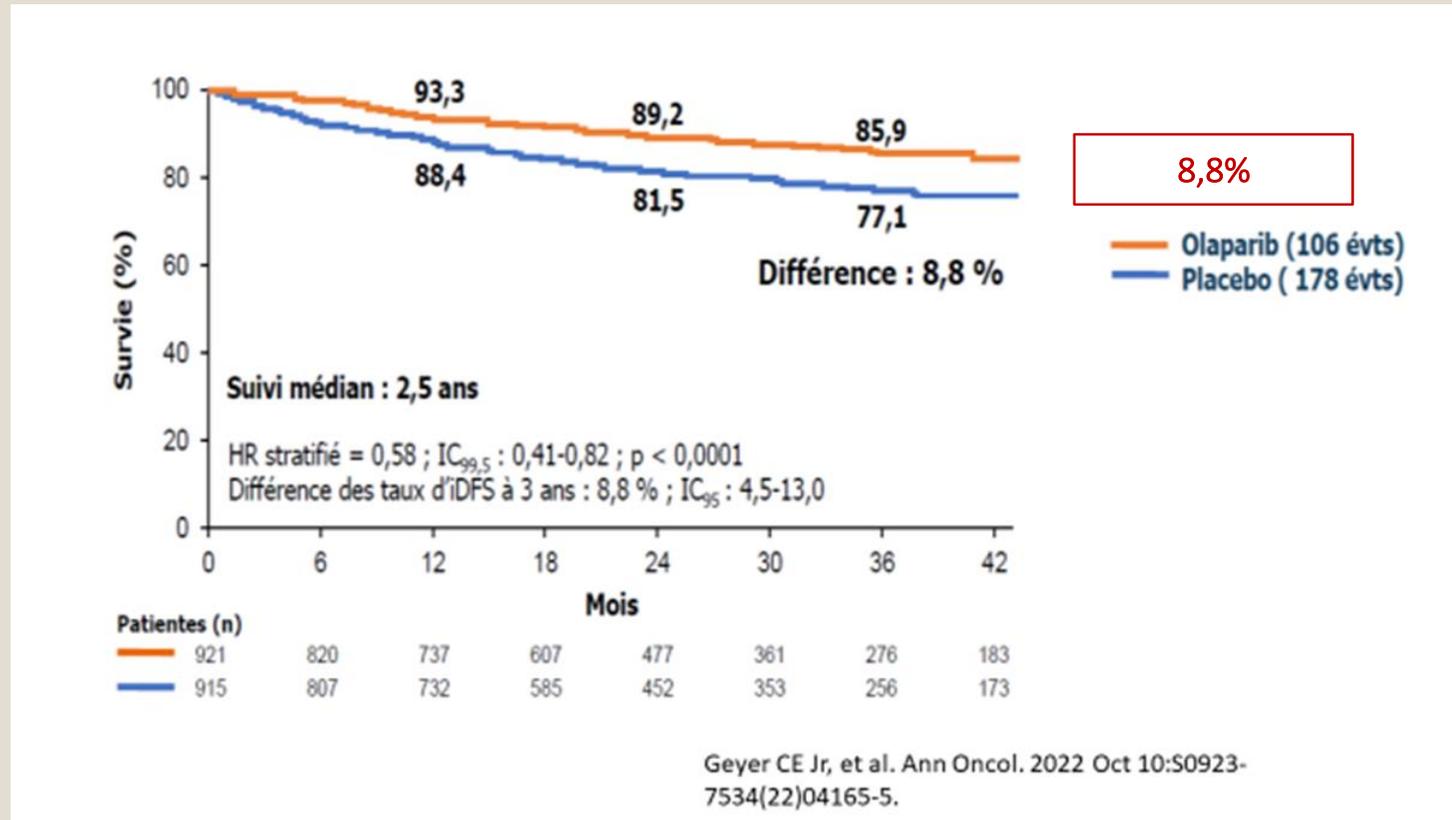


Congrès américain d'oncologie clinique 2021 – D'après Tutt A et al., abstr. LBA1, actualisé

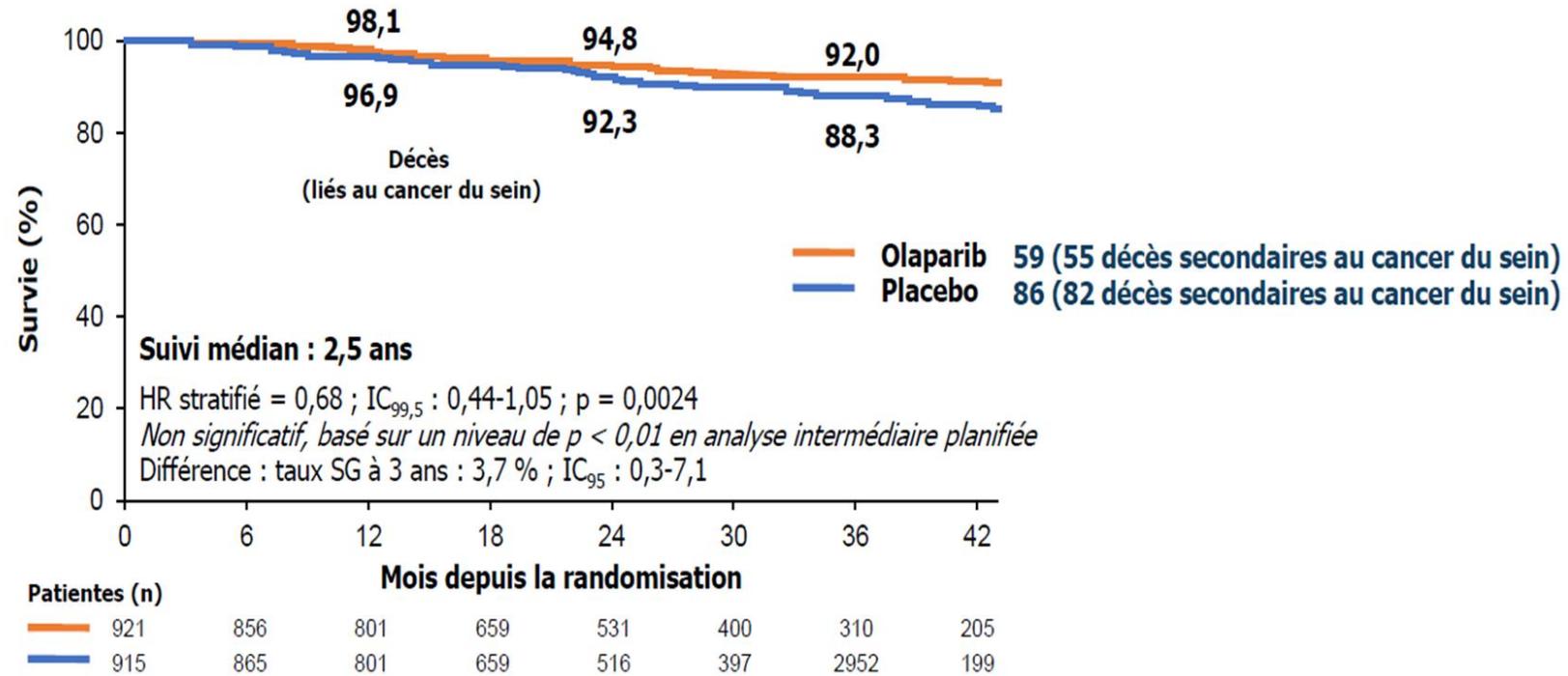
## Olympia: population de l'étude

	Olaparib (N = 921)	Placebo (N = 915)
<b>Age, years, median (interquartile range)</b>	42 (36–49)	43 (36–50)
<b>BRCA gene affected in germline</b>		
BRCA1	657 (71.3%)	670 (73.2%)
BRCA2	261 (28.3%)	239 (26.1%)
BRCA1 and BRCA2	2 (0.2%)	5 (0.5%)
<b>Primary breast cancer surgery</b>		
Mastectomy	698 (75.8%)	673 (73.6%)
Conservative surgery only	223 (24.2%)	240 (26.2%)
Missing	0 (0.0%)	2 (0.2%)
<b>Hormone receptor status*</b>		
Hormone receptor ≥ 1% / HER2- <sup>+</sup>	168 (18.2%)	157 (17.2%)
Triple Negative Breast Cancer <sup>†</sup>	751 (81.5%)	758 (82.8%)
<b>Menopausal status (female only)</b>		
Premenopausal	572/919 (62.2%)	553/911 (60.7%)
Postmenopausal	347/919 (37.8%)	358/911 (39.3%)
<b>Prior chemotherapy</b>		
Adjuvant (ACT)	461 (50.1%)	455 (49.7%)
Neoadjuvant (NACT)	460 (49.9%)	460 (50.3%)
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6%)	849 (92.8%)
Neo(adjuvant) platinum-based therapy	247 (26.8%)	239 (26.1%)
<b>Concurrent endocrine therapy (HR-positive only)</b>	146/168 (86.9%)	142/157 (90.4%)

# Olympia résultats: Critère Principal :Survie sans maladie invasive/ SSMi

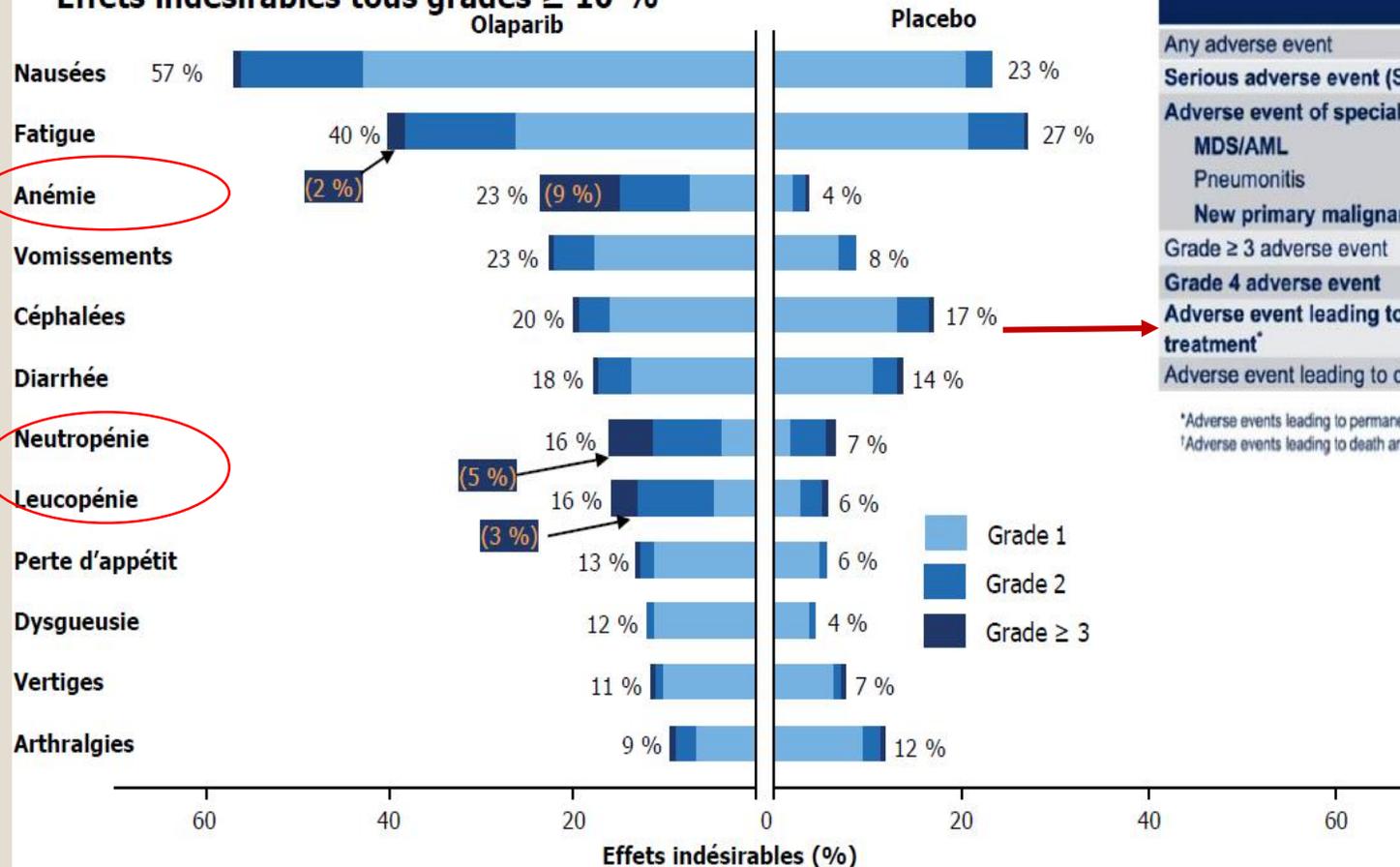


# Survie globale



# Olympia données de tolérance

## Effets indésirables tous grades ≥ 10 %



	Olaparib (N = 911)	Placebo (N = 904)
Any adverse event	835 (91.7%)	753 (83.3%)
Serious adverse event (SAE)	79 (8.7%)	76 (8.4%)
Adverse event of special interest		
MDS/AML	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Pneumonitis	9 (1.0%)	11 (1.2%)
New primary malignancy	20 (2.2%)	32 (3.5%)
Grade ≥ 3 adverse event	221 (24.3%)	102 (11.3%)
Grade 4 adverse event	17 (1.9%)	4 (0.4%)
Adverse event leading to permanent discontinuation of treatment*	90 (9.9%)	38 (4.2%)
Adverse event leading to death†	1 (0.1%)	2 (0.2%)

\*Adverse events leading to permanent discontinuation of treatment in the olaparib group that occurring in > 1% were; nausea, anemia and fatigue  
 †Adverse events leading to death are cardiac arrest (olaparib, n = 1), AML (placebo, n = 1), and ovarian cancer (placebo, n = 1)

*Suivi pendant 10 ans*

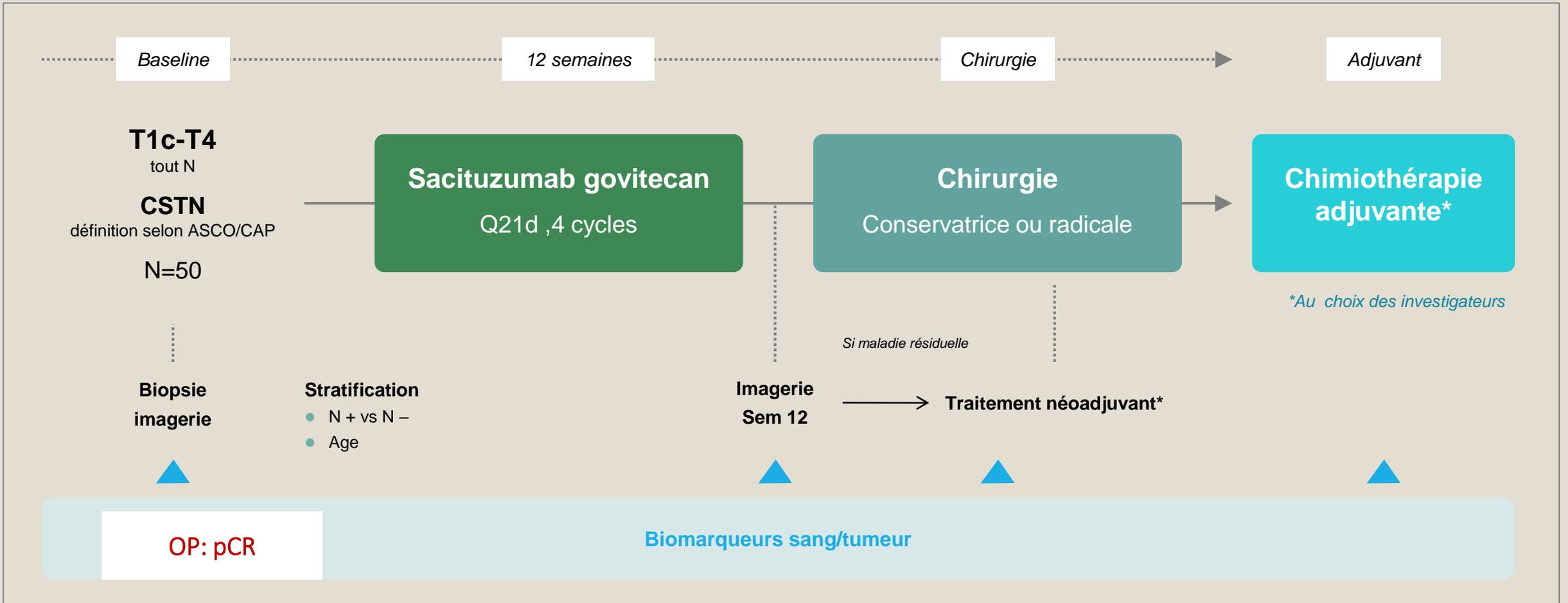
## Données actualisées de l'Olympia à 4 ans

- L'olaparib adjuvant par rapport au placebo a significativement amélioré la SG dans le récepteur 2 négatif du facteur de croissance épidermique humain associé à la gèneBRCA1/2pv (SG à 4 ans 90 % contre 86 %).
- L'olaparib adjuvant par rapport au placebo a amélioré la SDI à 4 ans (83 % contre 75 %) et le DDFS à 4 ans (87 % contre 79 %).
- L'olaparib adjuvant a démontré un bénéfice dans les principaux sous-groupes de SG, IDFS et DDFS, y compris selon le statut des récepteurs hormonaux.
- Avec 3,5 ans de suivi médian, il y avait deux cas de leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique (0,2 %) avec olaparib et trois (0,3 %) avec placebo.
- Avec 1 an de suivi supplémentaire, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié avec l'olaparib adjuvant par rapport au placebo.

## Autorisation d'accès précoce le 31 mars 2022 à la spécialité LYNPARZA/ (olaparib)

« en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».

# Schéma de l'étude Neostar 1<sup>er</sup> essai en néoadjuvant avec un ADC



# Résultats

50 pts

Chirurgie après SG

Chimio néoadjuvante  
additionnelle

29 pts

21 pts

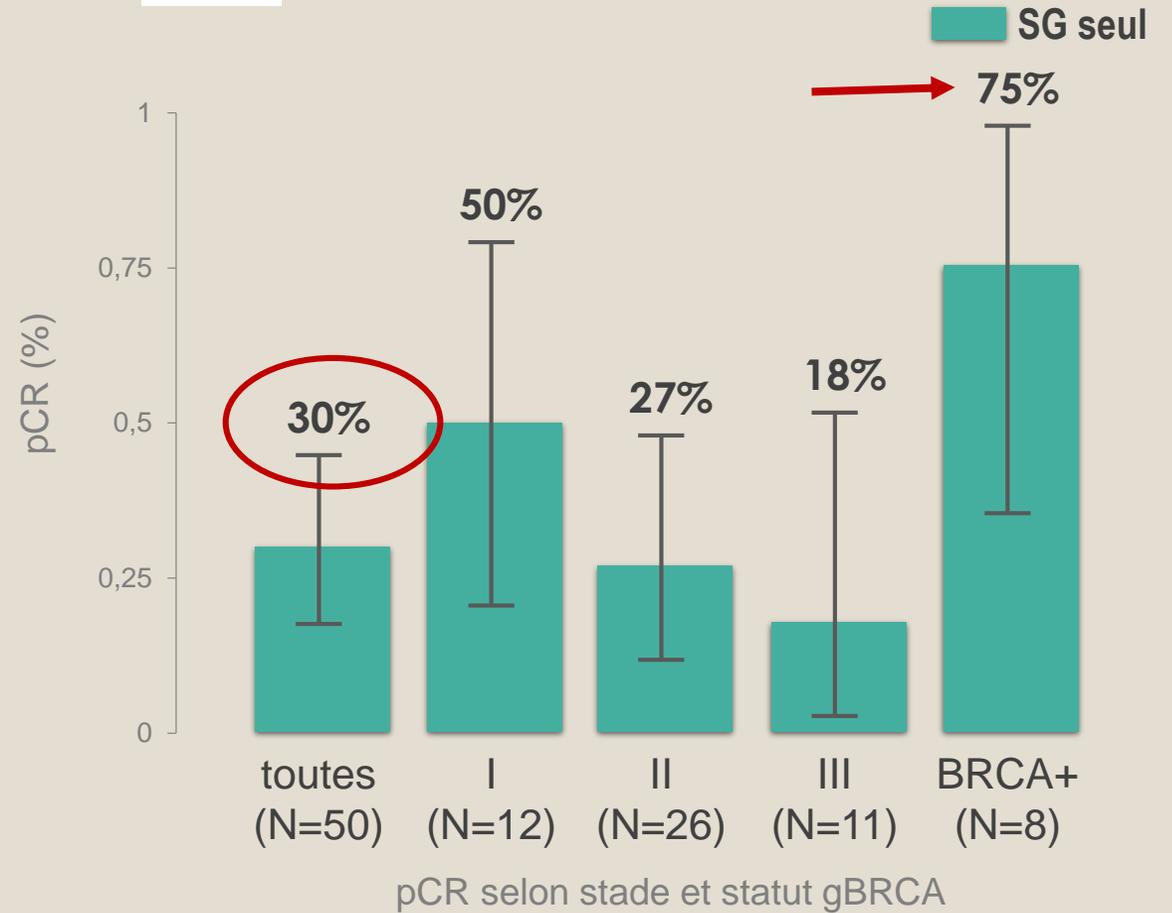
## Résultats

- pCR : 15 pts
- RCB-1 : 3 pts
- RCB-2 : 7 pts
- RCB-3 : 4 pts

## Résultats

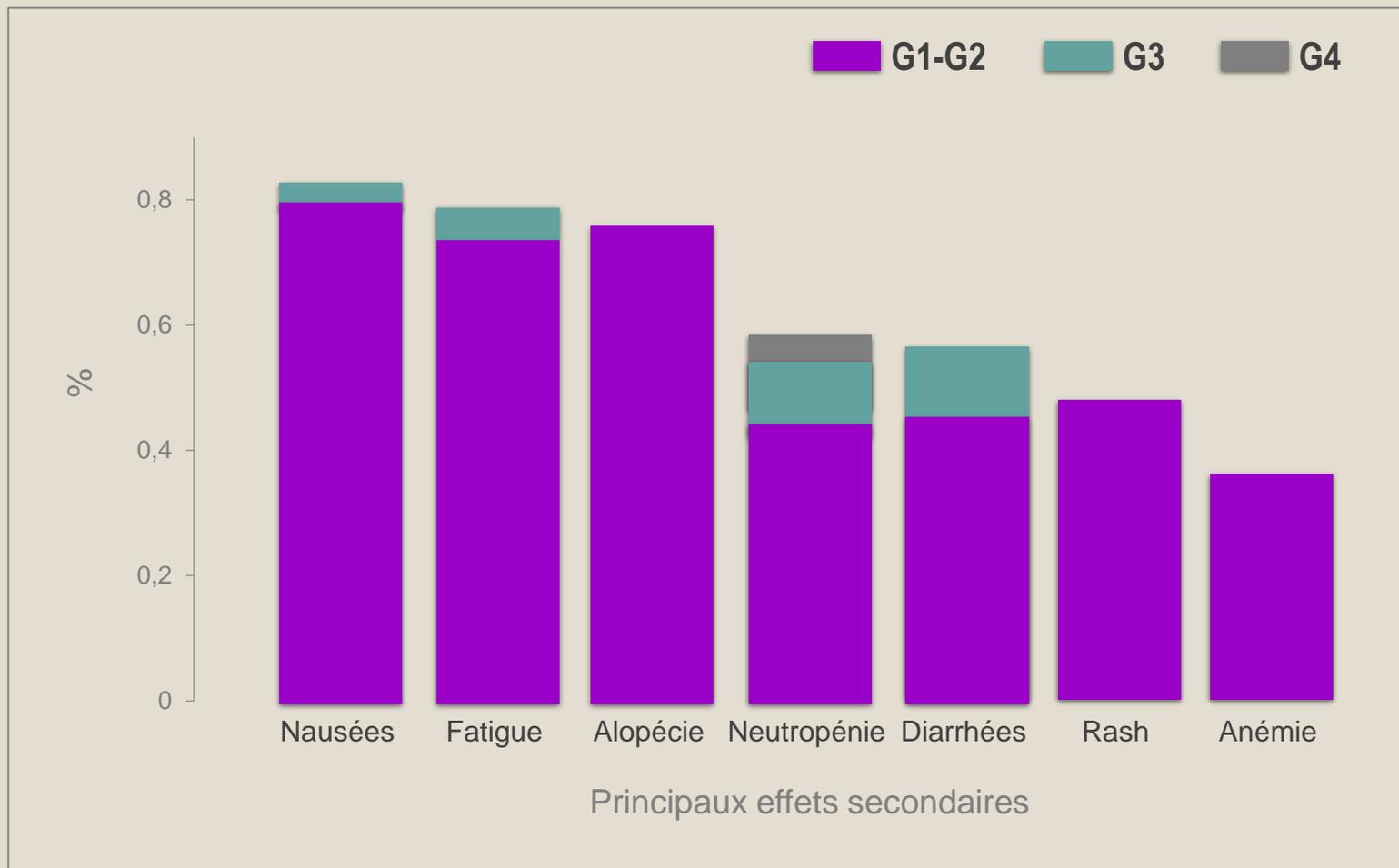
- pCR : 7pts
  - 3 anthracyclines, 3 carboplatine/ taxane, docetaxel/ cyclophosphamide
- RCB-1 : 4 pts
- RCB-2 : 9 pts
- RCB-3 : 1 pts

## pCR



## Effets indésirables

- Réduction de dose : 6%
- Aucun arrêt pour progression ou toxicité
- 1 arrêt pour réponse minimale (invest.)



# Etude de phase II Néoadjuvante Monobras Phase II NEOPACT

Cancer du sein TN  
Stade I-III  
T >1 cm ou N+  
RE/RP ≤ 10%  
N = 120

Schéma sans anthracycline

Taxotère 75mg/2  
Carboplatine AUC 6  
Pembrolizumab  
200mg Q3wk x 6  
cycles

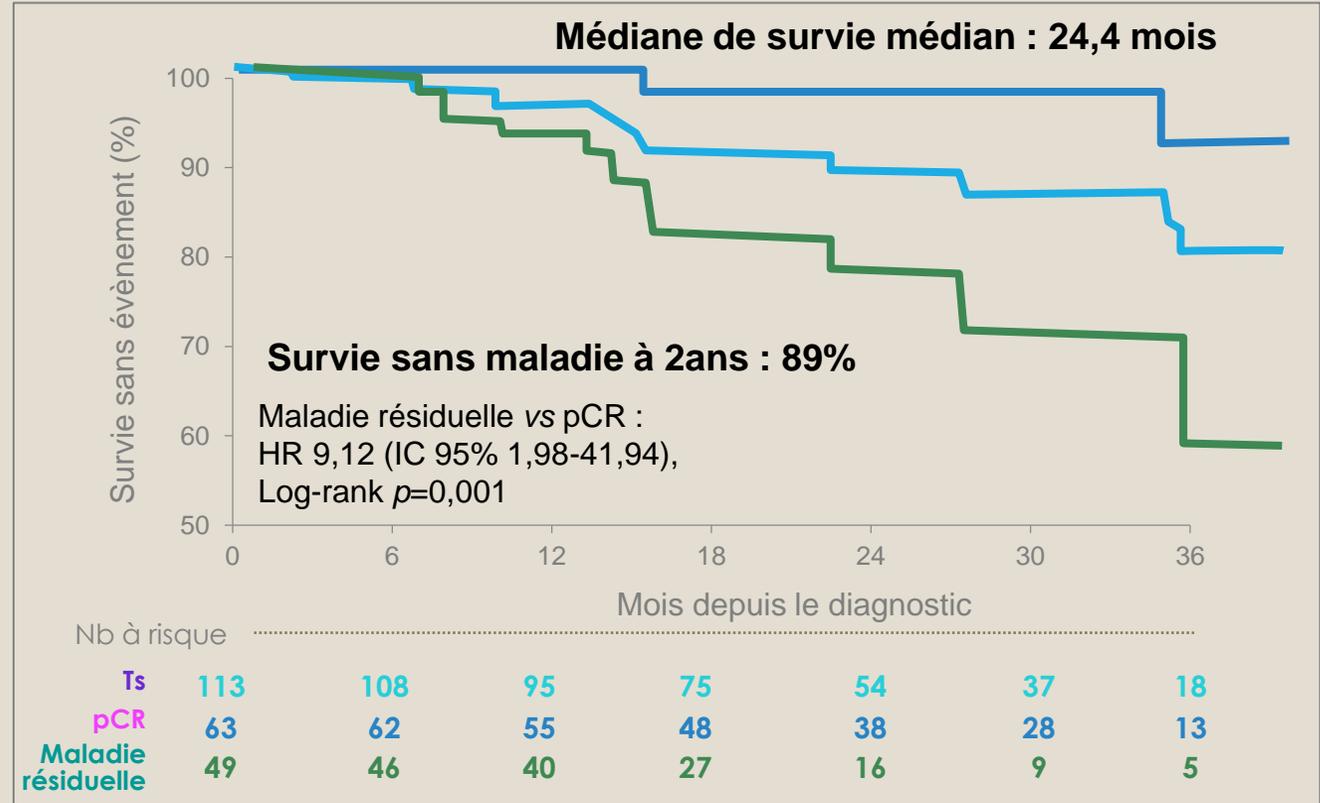
Chirurgie

**Objectif principal pCR**

Traitement Adjuvant  
au choix de l'investigateur

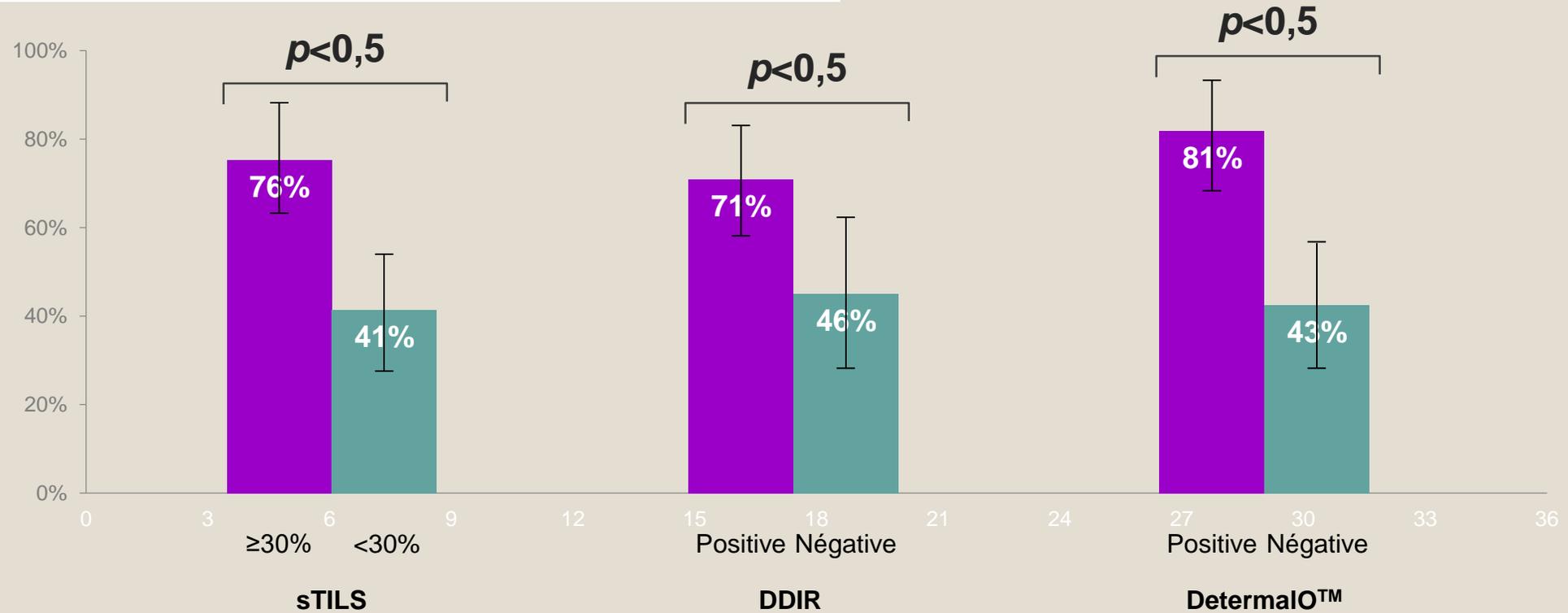
**pCR global = 58%**

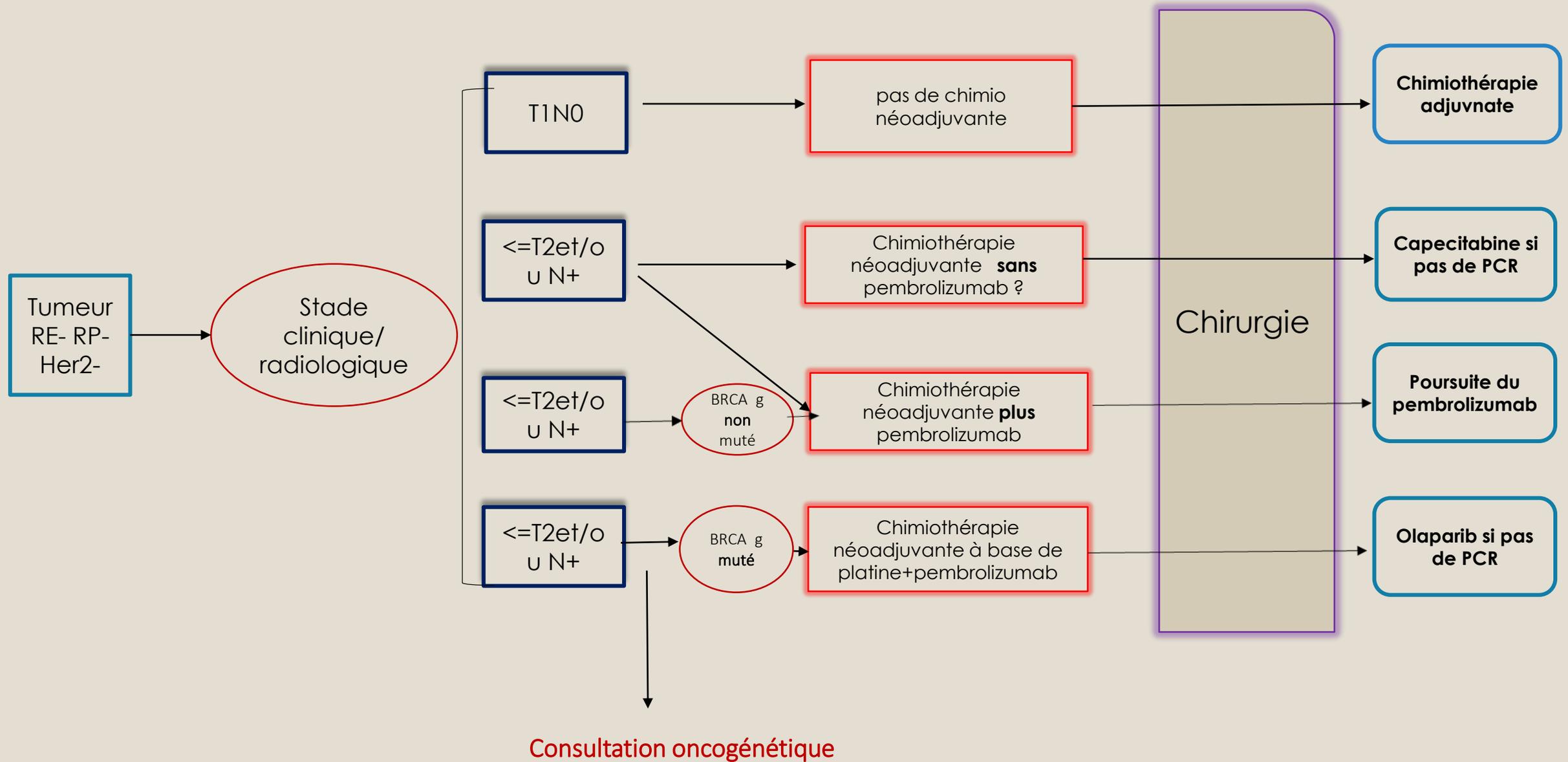
- N- vs N+ : 65% vs 46%
- PD-L1 pos vs neg : 76% vs 39%
- RE/RP < 1% vs 1-10%: 59% vs 53%



# Etude de phase II Néoadjuvante Monobras Phase II NEOPACT

## Réponse histologique selon signatures immunes





## Conclusions, discussions, messages:

- Indication chimiothérapie néo adjuvante séquentielle dès T2 et ou N+
- Place incontestable d'un traitement adjuvant en cas de non PCR
- Nécessité de connaître le statut BRCA constitutionnel
- Identification et validation biomarqueurs pour guider le traitement adjuvant: TILs, TNBCDx risque score\*, ADN circulant
- Emergence des nouvelles immunothérapies Ac conjugués
- Quid de type traitement adjuvant :
  - En absence PCR: possibilité Pembrolizumab+Capecitabine /Lynparza seul ou en association?
  - Poursuite Pembrolizumab en cas de réponse histologique complète?
  - Essais cliniques +++ :association capecitabine+ immunothérapie ,autres anti PARP (Niraparib), Immuno+anti PARP

\*TNBCDx risque score: score based sur la taille tumeur, statut ggl, signature immunitaire

# Novel Targets and Strategies to Improve Outcomes

Vidula N et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020;1-

