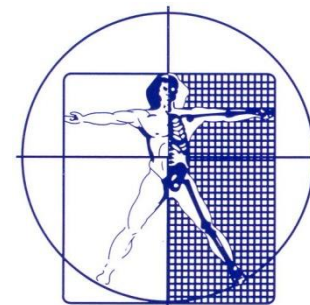




www.clinique-psv.fr

ACTUALITÉS EN ONCOLOGIE SÉNOLOGIQUE

Dr Nathalie LEMOINE

Oncologue

Centre Galilée/Hôpital Privé La Louvière

Hôpital Privé de Villeneuve d'Ascq

LES THÉRAPIES CIBLANT HER2

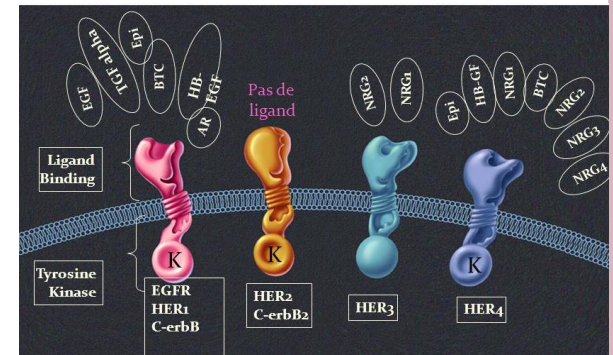


○ HER2 :

- Surexpression dans 20% des cancers du sein
- Principal membre des récepteurs de la famille EGFR

○ Trastuzumab Herceptin® inhibe homodimérisation HER2

- Liaison sous domaine IV
- Inhibe le clivage d'HER2
- Stimule la cytotoxicité anticorps-dépendante
- Inhibe la signalisation mitogénique d'HER2 ligand-indépendante



Dr Francois Ghiringhelli Centre Georges Francois Leclerc Dijon



LES NOUVELLES THÉRAPIES



Pertuzumab Perjeta®



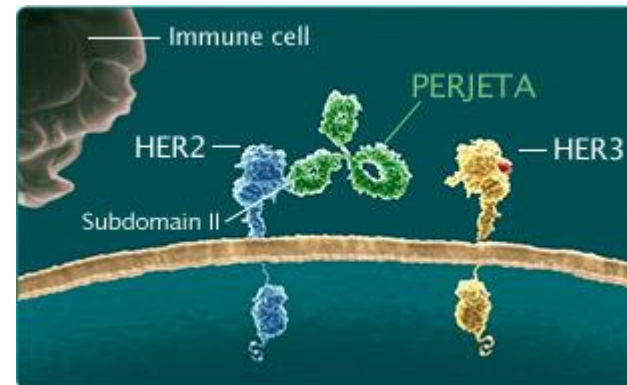
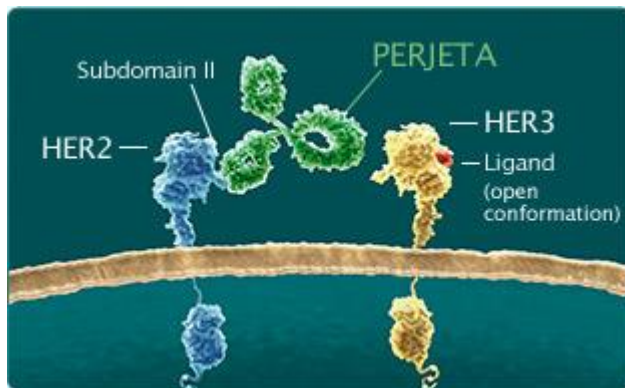
LES NOUVELLES THÉRAPIES

PERTUZUMAB PERJETA®



Mécanisme d'action

- Anticorps monoclonal humanisé se liant au sous domaine II
- Induit la cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC) et par les cellules
- Inhibe hétérodimérisation ligand-dépendante d'HER2 avec HER 1, 3, 4



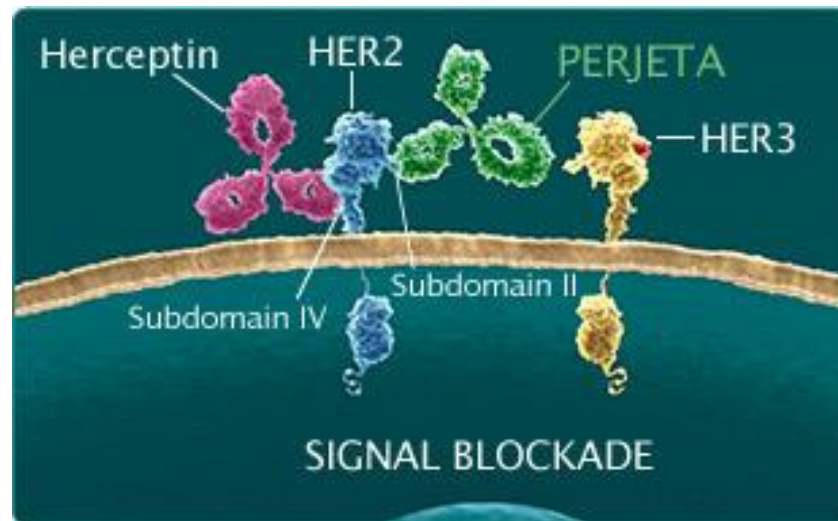
LES NOUVELLES THÉRAPIES

PERTUZUMAB PERJETA®



○ Indications:

- 1^{ère} ligne des cancers du sein HER2 + métastatiques ou localement récidivant non résécables
 - En association aux Taxotère et Herceptin



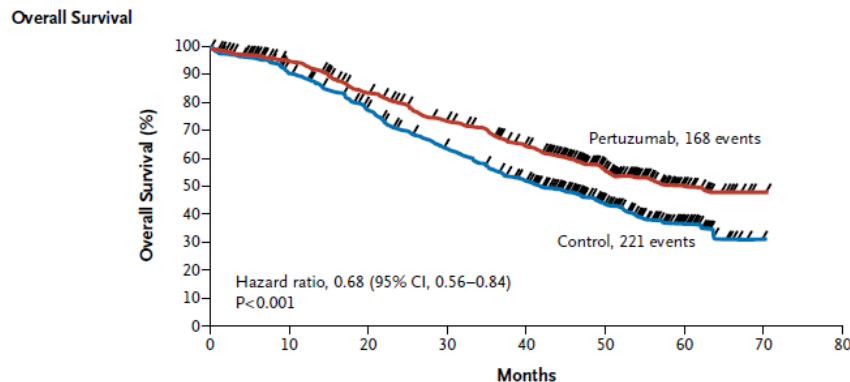
LES NOUVELLES THÉRAPIES

PERTUZUMAB PERJETA®

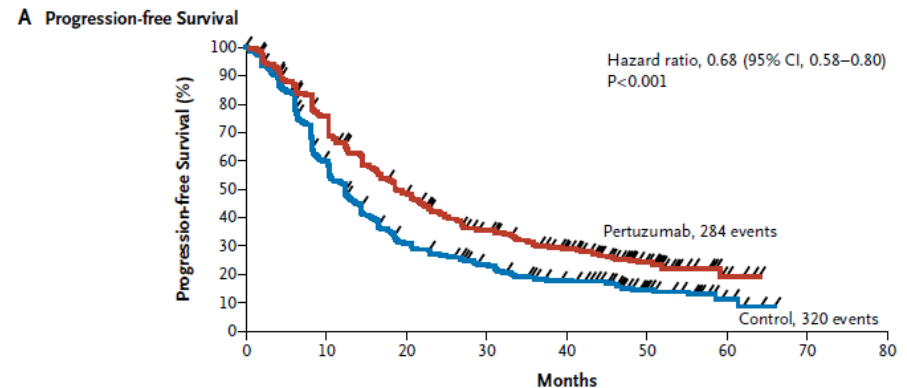


○ Indications:

- 1^{ère} ligne des cancers du sein HER2 + métastatiques ou localement récidivant non résécables
 - En association aux Taxotère et Herceptin



Médiane SG: 56.5 vs 40.8 mois
HR= 0.68; 95% CI, 0.56 to 0.84;
P<0.001



Médiane SSP: 18.7 vs 12.4 mois
HR= 0.68; 95% CI, 0.58 to 0.80;
P<0.001

LES NOUVELLES THÉRAPIES

PERTUZUMAB PERJETA®



○ Indications:

- *A venir*: traitement néoadjuvant des cancers du sein HER2 +

○ Toxicités:

- Surveillance cardiaque: FEVG/3mois
 - Insuffisance cardiaque



LES NOUVELLES THÉRAPIES



Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) Kadcyla®



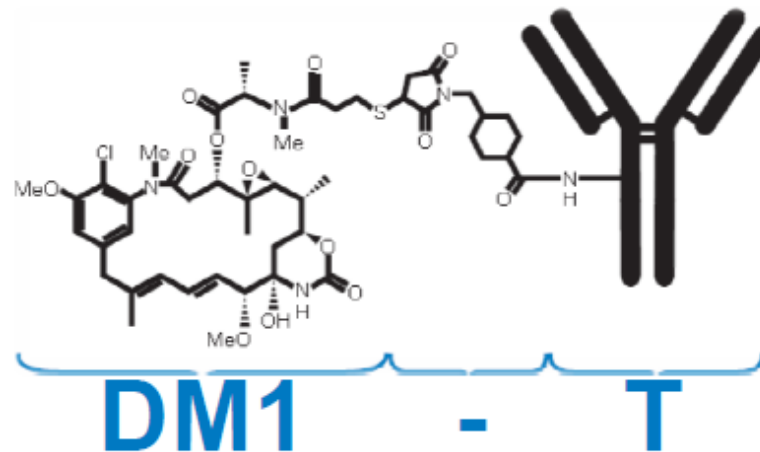
LES NOUVELLES THÉRAPIES

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)

KADCYLA®



- Molécule d'Herceptin couplée à un cytotoxique:
Emtansine (DM1)



LES NOUVELLES THÉRAPIES

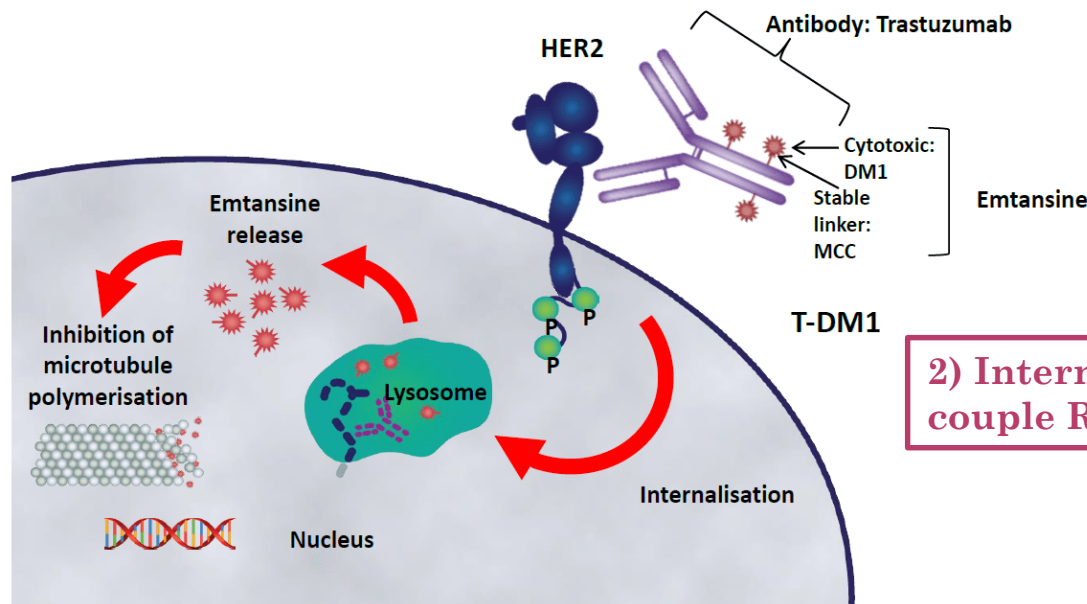
TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)

KADCYLA®



○ Mécanisme d'action

1) T-DM1 se lie au récepteur HER2



2) Internalisation du couple Récepteur- T-DM1

3) Relargage intra cellulaire du cytotoxique



LES NOUVELLES THÉRAPIES

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)

KADCYLA®



○ Indication:

- Monothérapie indiquée dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.



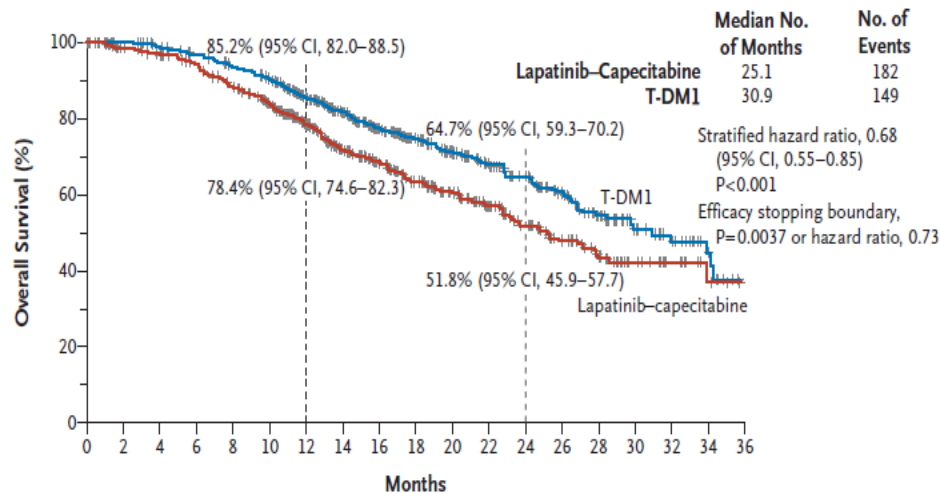
LES NOUVELLES THÉRAPIES

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)

KADCYLA®

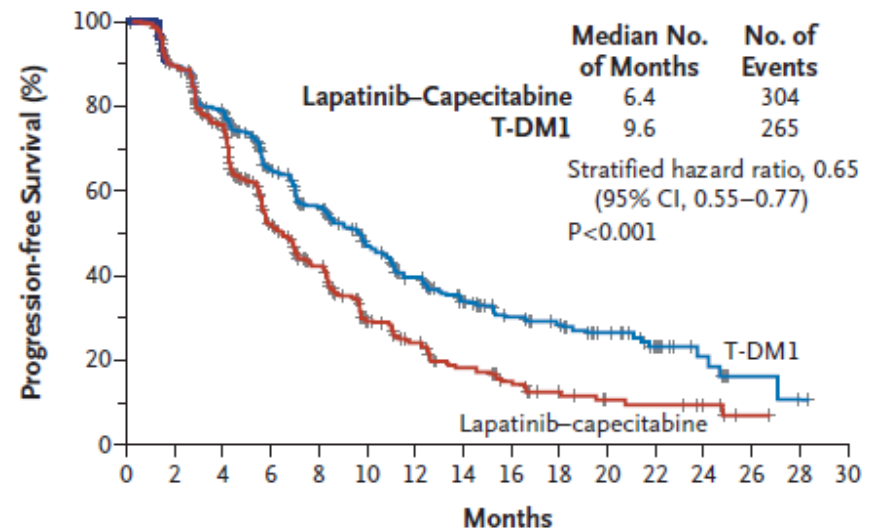


Données d'efficacité:



Médiane SG: 30.9 vs 25.1 mois
HR= 0.68; 95% CI, 0.55 to 0.85;
P<0.001

Médiane SSP: 9.6 vs 6.4 mois
HR= 0.65; 95%CI, 0.55 to 0.77;
P<0.001



LES NOUVELLES THÉRAPIES

TRASTUZUMAB-EMTANSINE (T-DM1)

KADCYLA®



○ Toxicités:

Adverse Event	Lapatinib plus Capecitabine (N = 488)		T-DM1 (N = 490)	
	Events of Any Grade	Events of Grade 3 or Above	Events of Any Grade	Events of Grade 3 or Above
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	477 (97.7)	278 (57.0)	470 (95.9)	200 (40.8)
Specific events†				
Diarrhea	389 (79.7)	101 (20.7)	114 (23.3)	8 (1.6)
Palmar–plantar erythrodysesthesia	283 (58.0)	80 (16.4)	6 (1.2)	0
Vomiting	143 (29.3)	22 (4.5)	93 (19.0)	4 (0.8)
Neutropenia	42 (8.6)	21 (4.3)	29 (5.9)	10 (2.0)
Hypokalemia	42 (8.6)	20 (4.1)	42 (8.6)	11 (2.2)
Fatigue	136 (27.9)	17 (3.5)	172 (35.1)	12 (2.4)
Nausea	218 (44.7)	12 (2.5)	192 (39.2)	4 (0.8)
Mucosal inflammation	93 (19.1)	11 (2.3)	33 (6.7)	1 (0.2)
Anemia	39 (8.0)	8 (1.6)	51 (10.4)	13 (2.7)
Elevated ALT	43 (8.8)	7 (1.4)	83 (16.9)	14 (2.9)
Elevated AST	46 (9.4)	4 (0.8)	110 (22.4)	21 (4.3)
Thrombocytopenia	12 (2.5)	1 (0.2)	137 (28.0)	63 (12.9)

LES NOUVELLES THÉRAPIES



Palbociclib



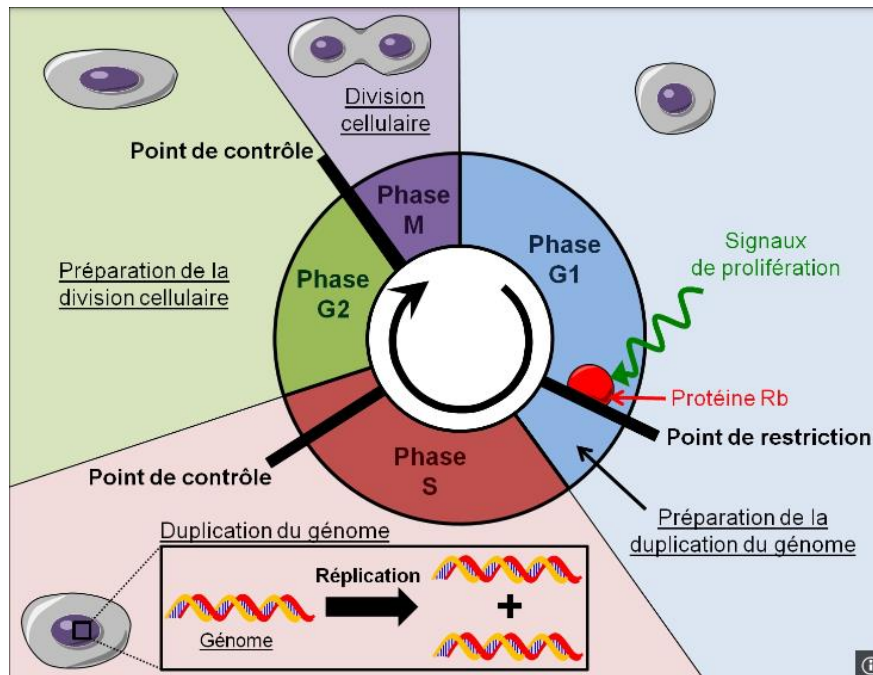
LES NOUVELLES THÉRAPIES PALBOCICLIB



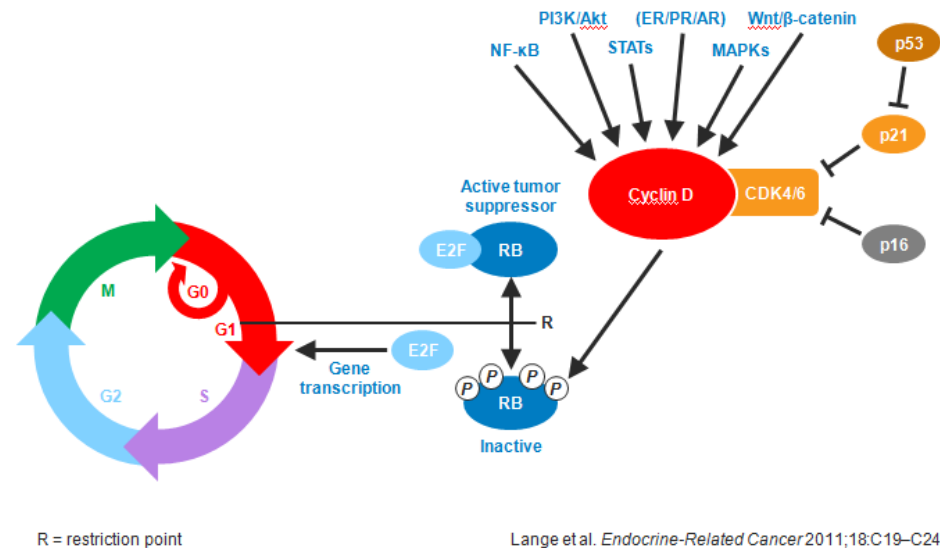
○ Mécanisme d'action:

○ Inhibiteur CDK(4/6)-Cycline D

=> Nouvelle classe thérapeutique



Futura Santé © Grégory Ségala



Lange et al. *Endocrine-Related Cancer* 2011;18:C19-C24

LES NOUVELLES THÉRAPIES

PALBOCICLIB



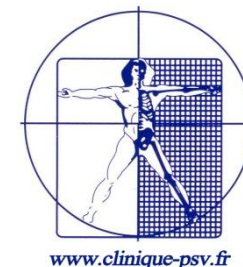
○ Indication:

- En 1^{ère} ligne dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé RH+ et HER2-, en association au Letrozole
- Utilisation actuelle en ATU nominative
- Attente du prix de remboursement

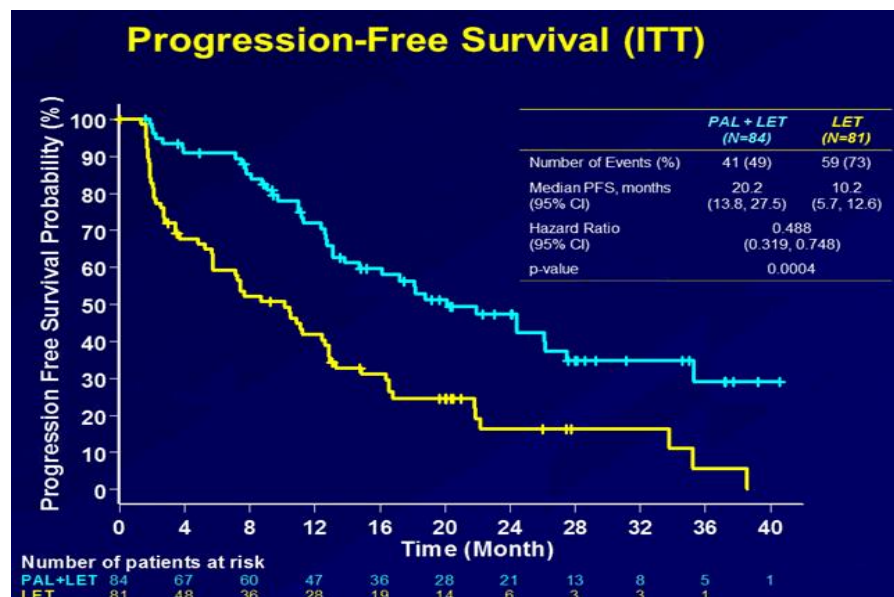


LES NOUVELLES THÉRAPIES

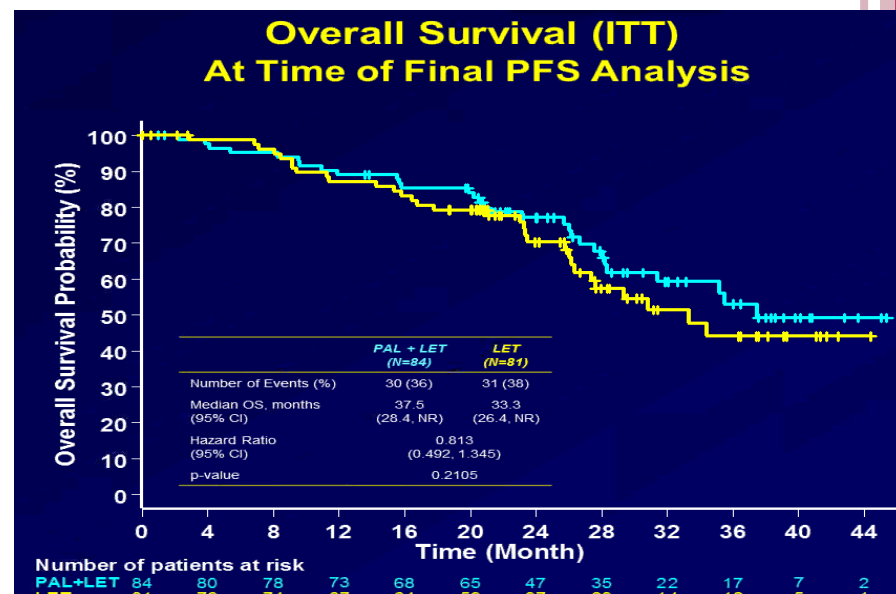
PALBOCICLIB



Données d'efficacité:



Médiane SSP: 20.2 vs 10.2 mois
 HR= 0.49; 95%CI, 0.32 to 0.75;
 P=0.0004



Médiane SG: 37.5 vs 33.3 mois
 HR= 0.81; 95% CI, 0.49 to 1.35;
 P=0.2105

LES NOUVELLES THÉRAPIES

PALBOCICLIB



○ Toxicités:

Most Common Treatment-Related AEs ≥10% (AT)

	PAL + LET (N=83)			LET (N=77)		
	G1/2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G1/2 (%)	G3 (%)	G4 (%)
Neutropenia	19	48	6	1	1	0
Leukopenia	23	18	0	0	0	0
Anemia	23	4	1	0	0	0
Fatigue	22	2	0	14	0	0
Alopecia	22	0	0	3	0	0
Hot flush	18	0	0	10	0	0
Arthralgia	17	0	0	9	1	0
Thrombocytopenia	14	2	0	0	0	0
Nausea	14	1	0	1	0	0
Decreased appetite	8	1	0	0	0	0
Stomatitis	10	0	0	0	0	0

- Neutropenia was self-limited and not associated with infectious complications

PRISE EN CHARGE INITIALE D'UNE NEUTROPÉNIE FÉBRILE



- Évaluation du risque d'évolution défavorable: score MSKCC:

<i>Paramètre</i>	<i>Points</i>
Charge tumorale faible ou inexistantte	5
Charge tumorale faible	3
Pas d'hypotension	5
Pas de BPCO	4
Tumeur solide	4
Pas d'infection fongique antérieure	4
Pas de déshydratation	3
Infection communautaire	3
Age < 60 ans	2

=> Score >20 : prise en charge ambulatoire

- Bi antibiothérapie par voie orale:
 - Ciprofloxacine 500mg x2/jour +
 - Amoxicilline + acide clavulanique 1g x3/jour (ou Clindamycine en cas d'allergie aux pénicillines)



LES NOUVELLES THÉRAPIES

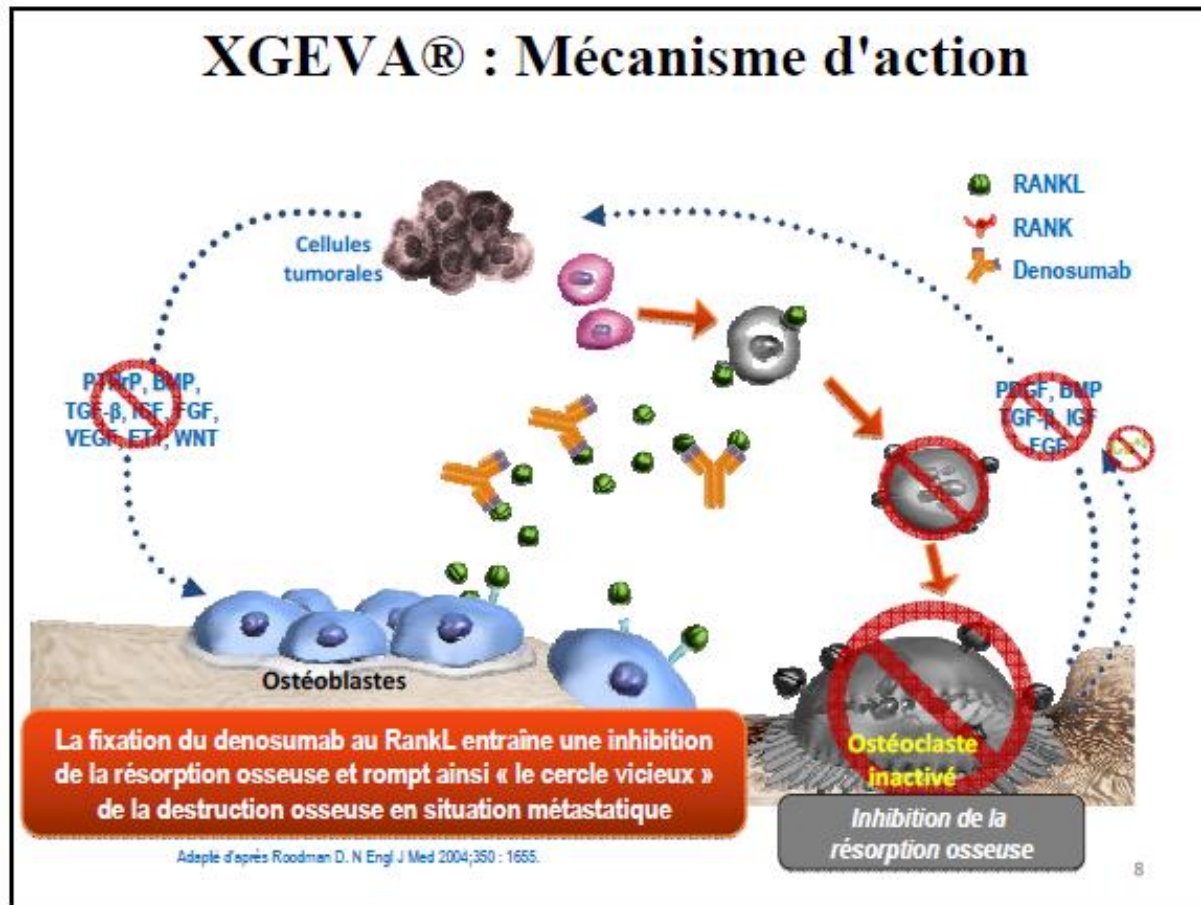


Dénosumab XGEVA®



LES NOUVELLES THÉRAPIES

DÉNOSUMAB XGEVA®



LES NOUVELLES THÉRAPIES

DÉNOSUMAB XGEVA®



- Réduction du risque de 1^{er} évènement osseux de 18%*
- **En pratique:**
 - Bilan dentaire préalable (ONM 1.8%)
 - 1 injection SC de 120mg /4semaines (sous réserve d'une calcémie normale)
 - Supplémentation vitamino-calcique systématique (risque d'hypocalcémie)
 - ≥ 500 mg calcium/jour
 - ≥ 400 UI vitamine D/jour
 - Suspension en cas de soins dentaires, jusqu'à cicatrisation

LES NOUVEAUX OUTILS



Les signatures moléculaires



LES SIGNATURES GÉNOMIQUES

ONCOTYPE DX™



- Étude de 21 gènes (prolifération, ...)
- Valeur pronostique: Survie Sans Récidive à 10 ans
- Analyse centralisée (Californie)
- Aide à la décision de chimiothérapie adjuvante dans les cas équivoques
- Population cible: RH+ N-
- Non remboursée



LES SIGNATURES GÉNOMIQUES

ONCOTYPE DX™



- **Étude prospective multicentrique TAILORx*:**
 - 10253 patientes
 - RH+, HER2-, N-
 - 1.1 à 5 cm bas grade (ou 0.6 à 1 cm pour grades 2 et 3)
 - HT seule si Recurrence Score entre 0 et 10
 - A 5 ans RS<11 traités par 5 ans d'HT :
 - SSR invasive: 93.8%
 - SSR à distance: 99.3%
 - SSR loco-régionale ou à distance : 98.7%
 - SG: 98.0%
- Limite actuelle: quid du groupe intermédiaire?
- **Autres signatures:**
 - Mammaprint®, Endopredict®, PAM50 (ROR-S™) ...



RÉFÉRENTIELS ONCOLOGIE NORD-PAS-DE-CALAIS



<http://www.onco-npdc.fr/1-referentiels/referentiels-nord-pas-calais.html>



MERCI DE VOTRE ATTENTION

A votre disposition pour toutes questions...

