

10^{ème} CONGRÈS ANNUEL UCOG Bretagne



Cancer du sein localisé

Traitements médicaux

06/02/2025 Dr Laura DEIANA



Mes Lien d'intérêt

- Déplacements congrès : Novartis, **Pfizer, Lilly**, Roche, Daiichi Sancyo, MSD
- Boards : consultant Novartis, **Pfizer**, Daiichi Sancyo, Astrazeneca, GSK, GILEAD, LILLY
- Symposiums : intervenant Ipsen, **Pierre Fabre**
- Réunions et conférence intervenant: **Lilly**, Astrazeneca, Novartis, **CLOVIS, EXACT SCIENCES,**
GILEAD, MSD

Traitement médicaux

Cancer du sein localisé

- Population âgée définitions et outils de prise en charge
- Cancer du sein RH+ HER 2 négatif
- Cancer du sein RH+/RH- HER 2 positif (3+ 2+ amplifié)
- Cancer du sein triple négatif

Traitement médicaux

Cancer du sein localisé

- Population âgée définitions et outils de prise en charge
- Cancer du sein RH+ HER 2 négatif
- Cancer du sein RH+/RH- HER 2 positif (3+ 2+ amplifié)
- Cancer du sein triple négatif

Population peu étudié

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes, plus de 30 % de toutes les patientes sont âgées de >70 ans au moment du diagnostic.

La proportion des patientes qui participe aux essais cliniques >75 ans est de 0-2% dont 25% cancer du sein
Les patientes sont sélectionnées et FIT et ne représentent pas toute la population âgée

Pour le choix du traitement on se base sur analyse rétrospective des sous-groupes en essayant de extrapoler les résultats des essais de patients plus jeunes

Cohorte de vie réel

Il est nécessaire une prise en charge multidisciplinaire après évaluation oncogériatrique



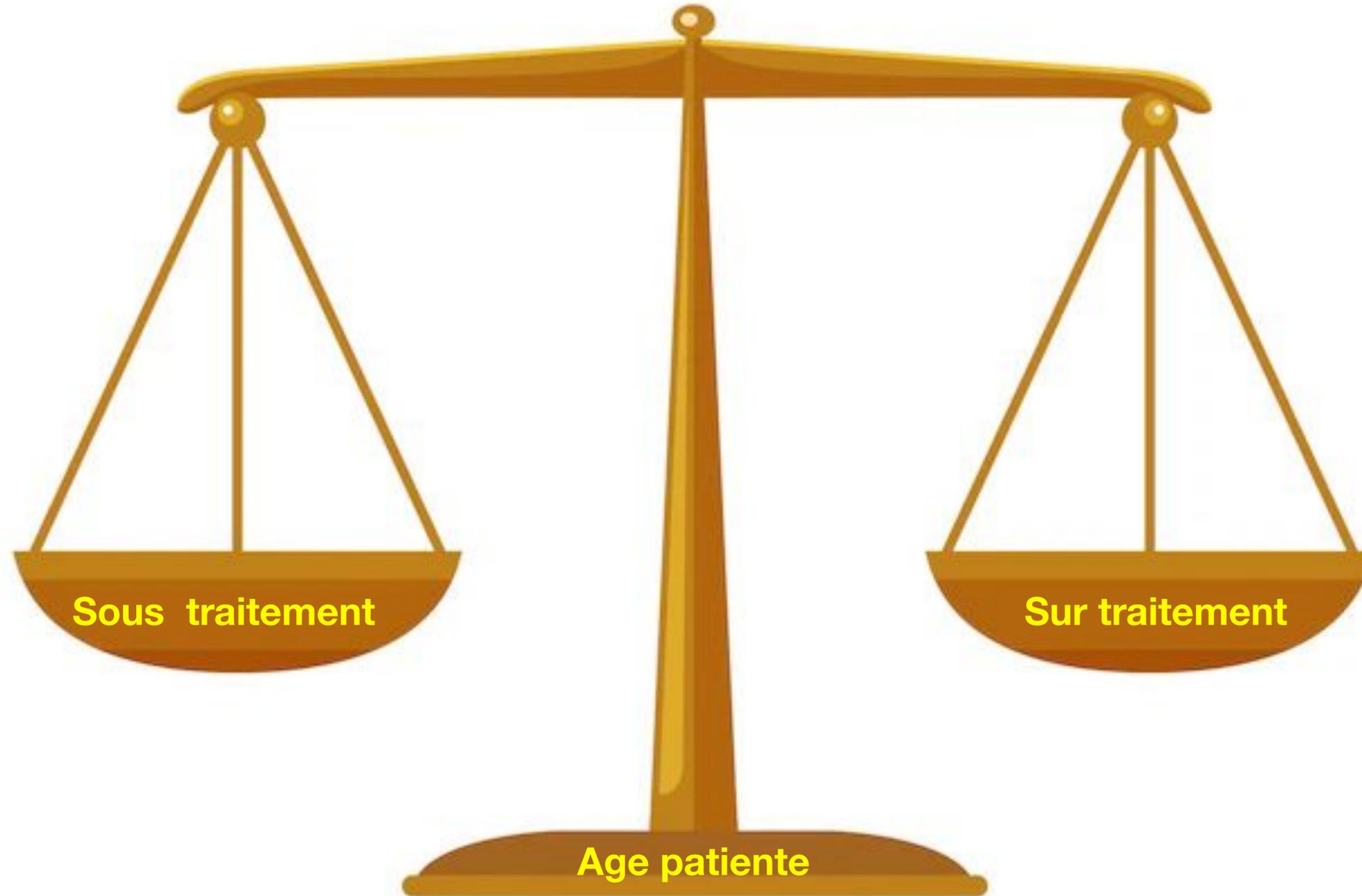
Population new étudié

Quel outi

Le cancer est
fréquemment
30 % de tou

La proportion de
Les patientes so

Pour le choix du tra
En essayant de



Cohorte de vie réel

Prise en charge multidisciplinaire après évaluation
oncogeriatrice

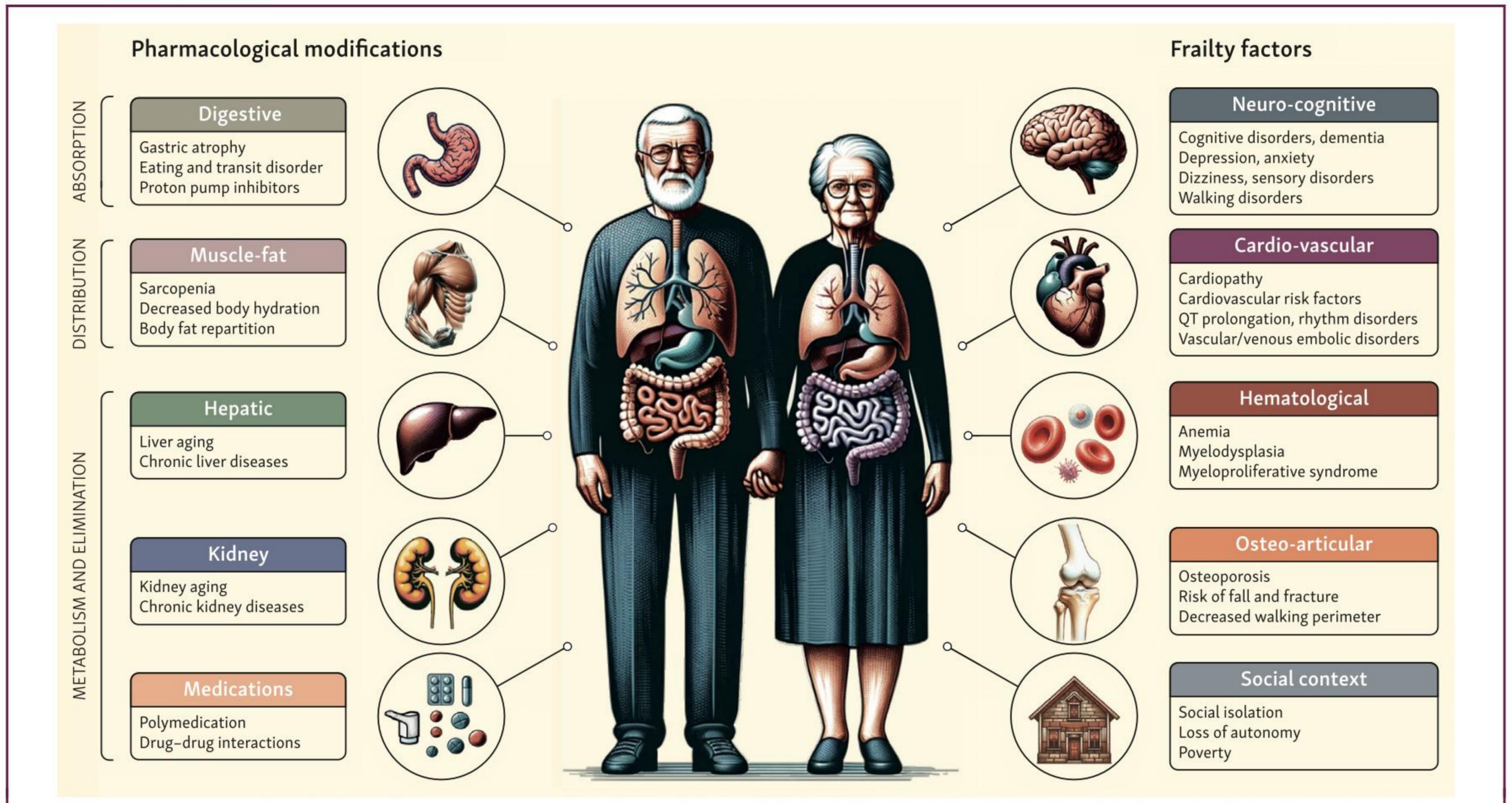


Figure 1. Factors associated with geriatric frailty and risk of toxicity from anticancer drugs.

Prise en charge multidisciplinaire pour décider d'un traitement adapté

Screening : G8

>14 patiente FIT

- Thérapie standard (avec une certaine adaptation) souvent réalisable
- Néanmoins, restez attentif au développement des problèmes gériatriques pendant le suivi

≤ 14 évaluation gériatrique nécessaire

Patiente fragile ou vulnérable

	Items	Possible answers (score)
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing or swallowing difficulties?	0 : severe decrease in food intake
		1 : moderate decrease in food intake
		2 : no decrease in food intake
B	Weight loss during the last 3 months	0 : weight loss > 3 kg
		1 : does not know
		2 : weight loss between 1 and 3 kgs
		3 : no weight loss
C	Mobility	0 : bed or chair bound
		1 : able to get out of bed/chair but does not go out
		2 : goes out
E	Neuropsychological problems	0 : severe dementia or depression
		1 : mild dementia or depression
		2 : no psychological problems
F	Body Mass Index (BMI (weight in kg) / (height in m ²))	0 : BMI < 19
		1 : BMI = 19 to BMI < 21
		2 : BMI = 21 to BMI < 23
		3 : BMI = 23 and > 23
H	Takes more than 3 medications per day	0 : yes
		1 : no
P	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0 : not as good
		0.5 : does not know
		1 : as good
		2 : better
	Age	0 : >85
		1 : 80-85
		2 : <80
	TOTAL SCORE	0 - 17

Prise en charge multidisciplinaire pour décider d'un traitement adapté

Évaluation gériatrique G8 ≤ 14

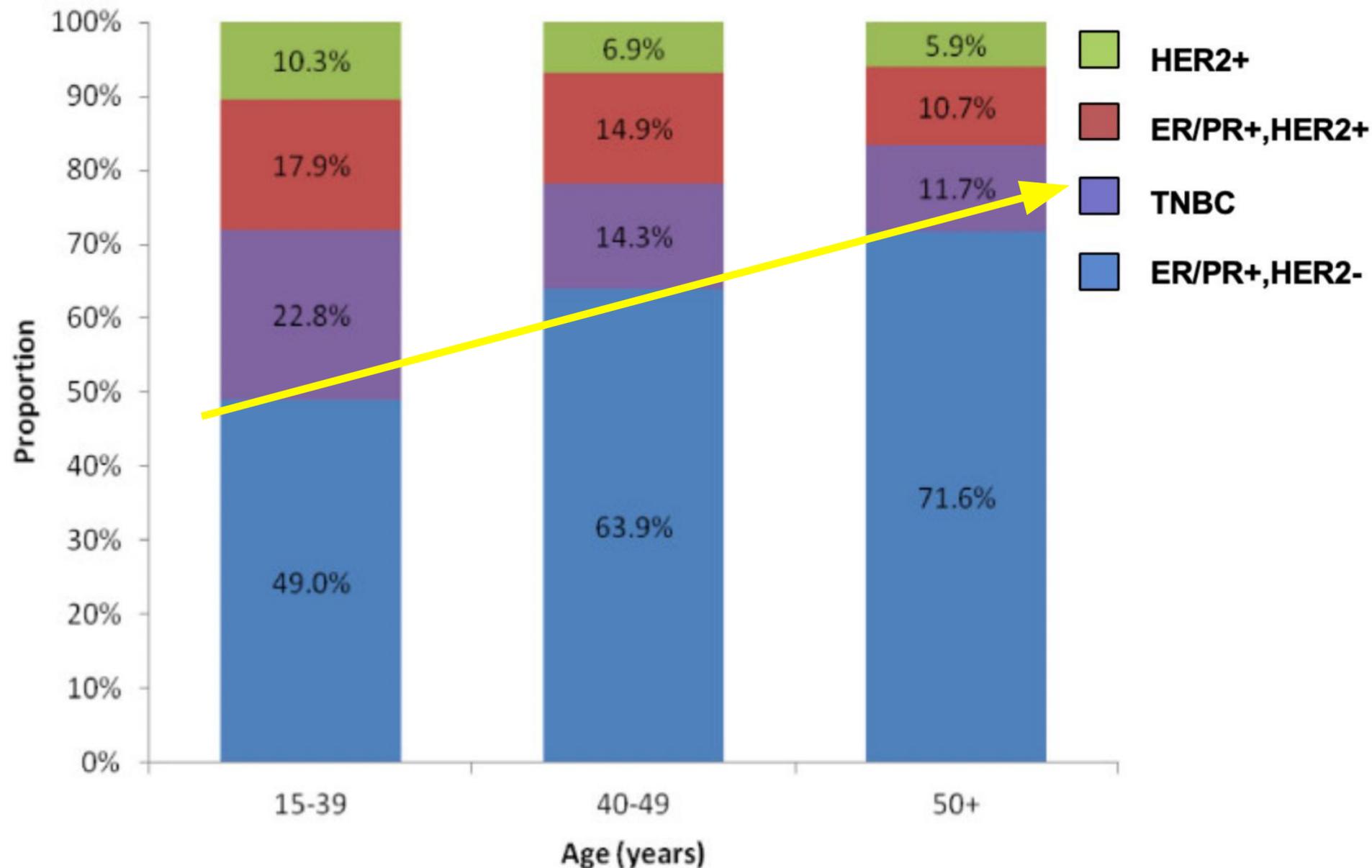
- Evaluer l'espérance de vie, le bénéfice de la chimiothérapie en terme de temps à la progression et /ou récurrence doit être supérieur à son espérance de vie (exemple outil <https://eprognosis.ucsf.edu/>)
- Prendre en compte la qualité de vie et le maintien de l'autonomie
- Comorbidités
- Choisir le traitement adapté
- Toujours prendre une décision partagés entre les différents intervenants

Table 1. Geriatric assessment domains and tools

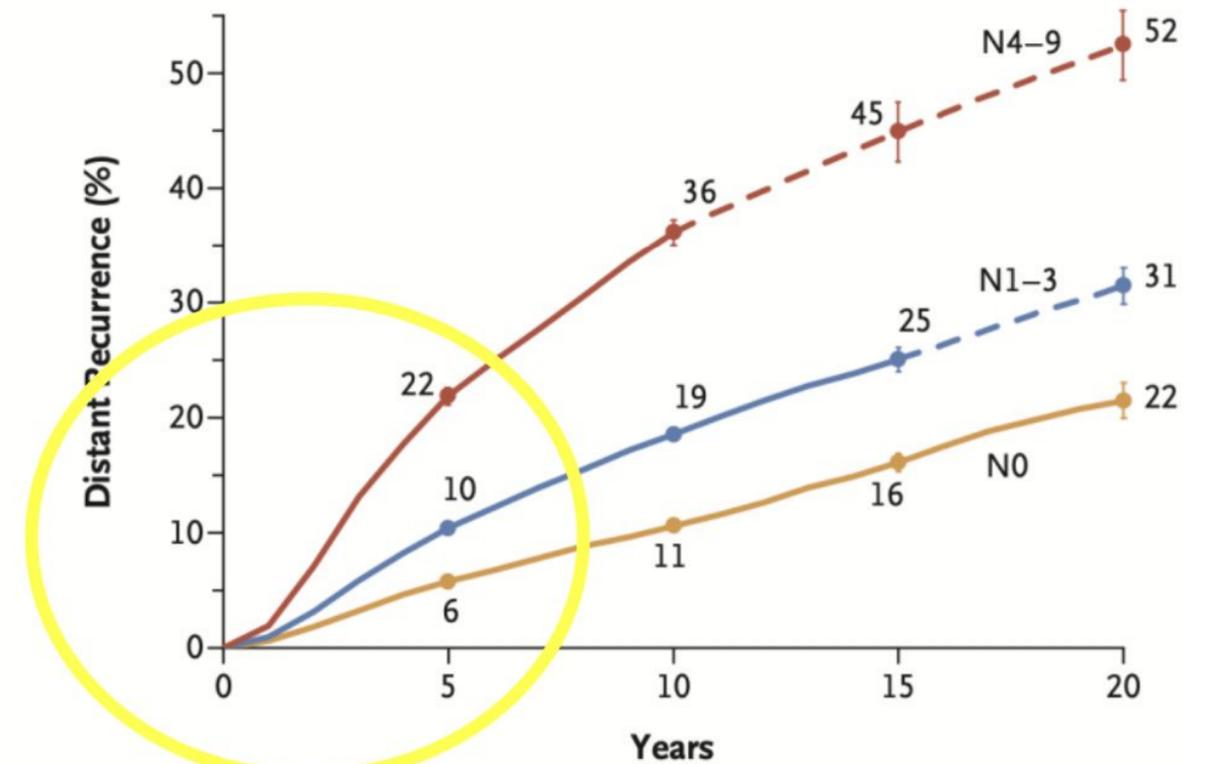
Geriatric assessment domain	Tools ^a	Interventions for positive finding
Functional status	<ul style="list-style-type: none"> ● Self-reported: <ul style="list-style-type: none"> ○ Activities of daily living ○ Instrumental activities of daily living ○ Falls ● Objective tests: <ul style="list-style-type: none"> ○ Timed up and go test ○ Gait speed ○ Short physical performance battery 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mobility and health aids 2. Home safety equipment 3. Promote physical activity 4. Physical therapy and rehabilitation
Comorbidity	<ul style="list-style-type: none"> ● Charlson Comorbidity Index ● Cumulative Index Rating Scale-Geriatric ● Adult Comorbidity Evaluation-27 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comorbidity management 2. Referral to a geriatrician or other specialists 3. Clarify goals of care
Social functioning and support	<ul style="list-style-type: none"> ● Medical Outcomes Study survey ● RAND-36 Healthcare Survey 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Consult social work 2. Consult financial services
Cognition	<ul style="list-style-type: none"> ● Blessed Orientation Memory Concentration test ● Mini Cog ● Mini Mental State Examination ● Montreal Cognitive Assessment 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Counseling 2. Assess inappropriate medications 3. Evaluate decisional capacity 4. Referral to geriatric neuropsychologist
Psychological status	<ul style="list-style-type: none"> ● Distress Thermometer ● Geriatric Depression Scale (several versions available) ● Mental Health Inventory ● Patient Health Questionnaire (several versions available) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cognitive behavioral therapy 2. Non-pharmacological approaches (meditation) 3. Anti-depressants 4. Referral to a geriatric psychiatrist 5. Communicate with primary care team
Nutrition	<ul style="list-style-type: none"> ● Weight loss ● Body mass index ● Mini Nutritional Assessment ● Malnutrition Universal Screening Tool 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Address factors contributing to malnutrition 2. Address chemotherapy-induced adverse effects like nausea/vomiting 3. Oral care 4. Supplemental nutrition 5. Refer to dietitian
Polypharmacy	<ul style="list-style-type: none"> ● Beers Criteria ● Medication Appropriateness Index ● STOPP/START criteria 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medication reconciliation 2. Evaluate adherence 3. Evaluate drug interactions 4. Deprescribing 5. Home health for medication management

Cancer du sein distribution en sous group

Risque récidive cancer du sein RH+ HER2 -



Risk of Distant Recurrence



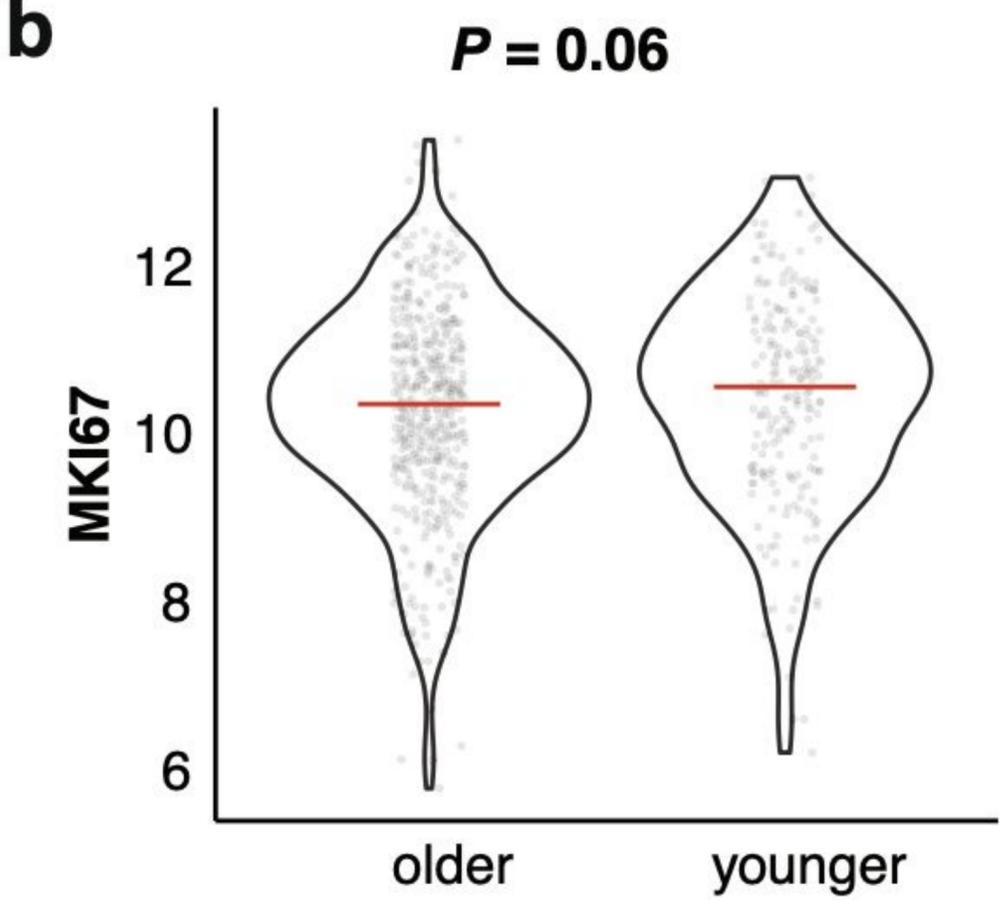
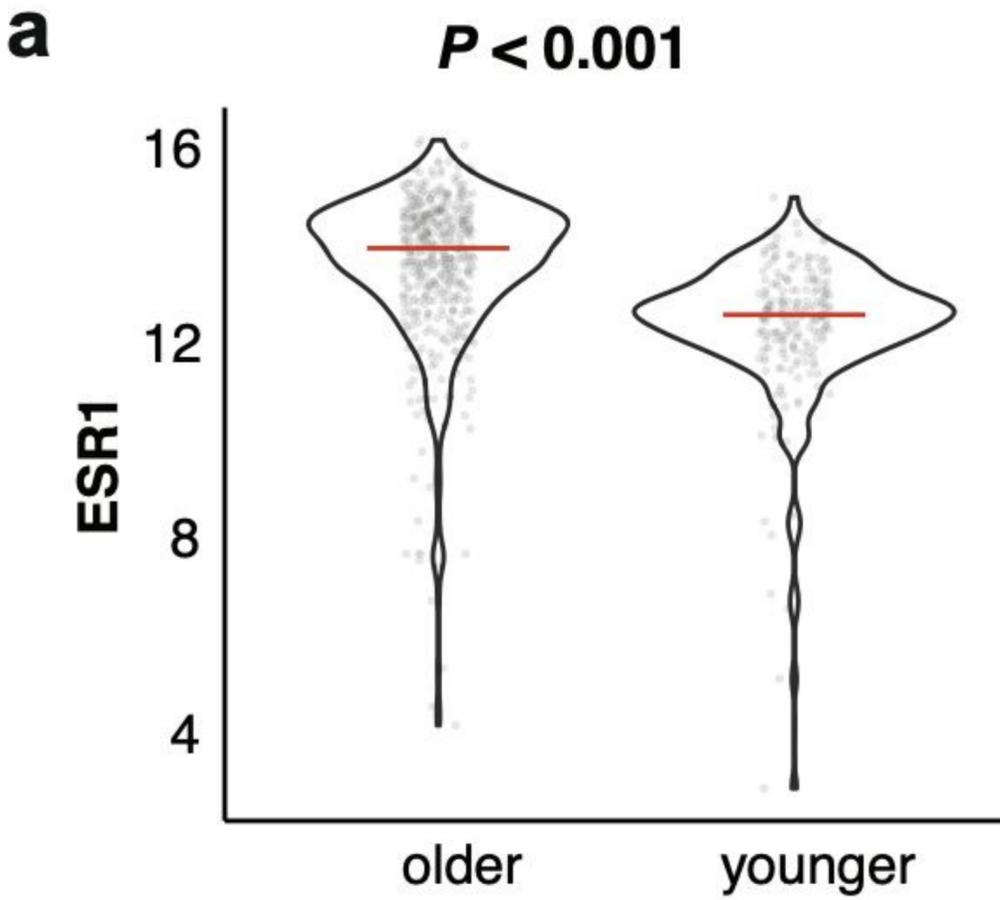
No. at Risk

N4-9	12,333	8,116	2,165	259	52
N1-3	31,936	23,576	7,250	949	183
N0	29,925	24,081	8,571	1,982	414

No. of Events —
annual rate (%)

N4-9	2,568 (4.8)	969 (4.0)	121 (3.1)	13 (2.2)
N1-3	3,126 (2.2)	1,421 (1.9)	241 (1.7)	39 (1.8)
N0	1,646 (1.2)	835 (1.1)	272 (1.3)	68 (1.4)

Analyse transcriptomique et génomique dans la cohorte de patientes RS <26



Changement du micro environnement dans les patientes âgée, avec une augmentation du ESR1 et conséquente hormono-sensibilité
Et réduction de l'expression des genes immune-lié par rapport une augmentation du Tumor Mutation Burden

Table 2. Estrogen receptor and immune and proliferation-related signatures in younger and older breast cancer patients.

	Signature	log2 fold change	Mean in younger	Mean in older	P value	FDR	
TCGA	Estrogen receptor	ERS Neg Symmans	0.52	0.26	-0.26	<0.001	<0.001
		ERS Pos Symmans	-0.21	0.09	0.30	<0.001	<0.001
		ERS luminal	-0.17	0.14	0.31	<0.001	<0.001
		ERS	-0.14	0.20	0.34	0.004	0.005
Immune	B cell	0.34	0.25	-0.09	<0.001	<0.001	
	T cell	0.35	0.19	-0.16	<0.001	<0.001	
	Mast cell	0.25	0.29	0.04	0.003	0.004	
	TIS	0.26	0.09	-0.18	0.002	0.003	
	Dendritic cell	0.15	-0.04	-0.19	0.13	0.22	
Proliferation	MKS	0.07	-0.31	-0.37	0.46	0.46	

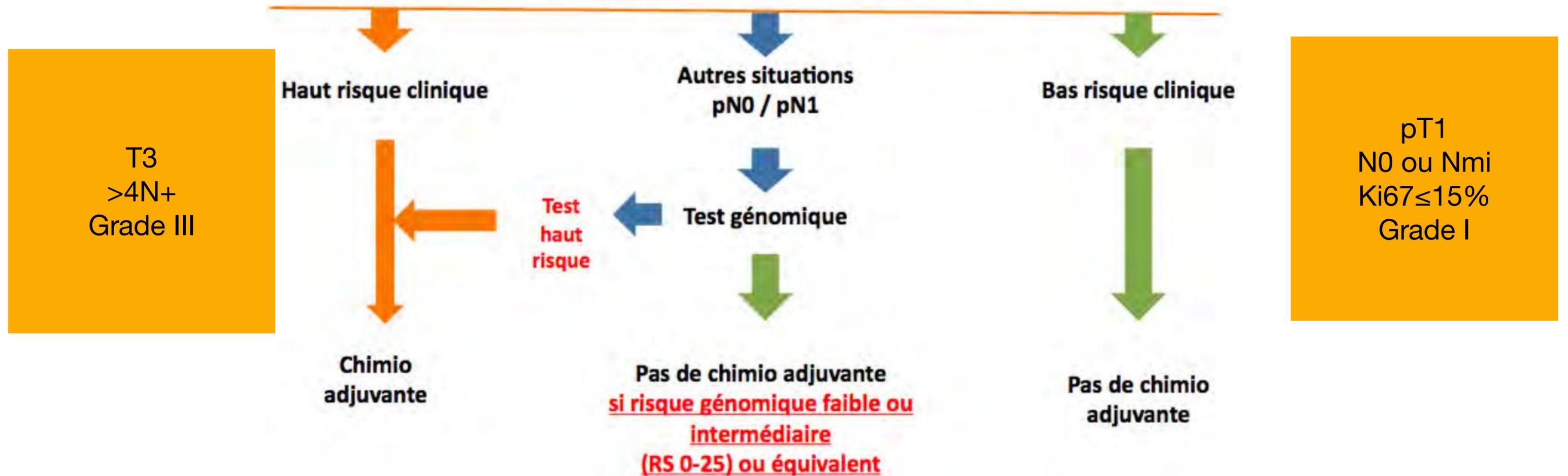
Traitement médicaux

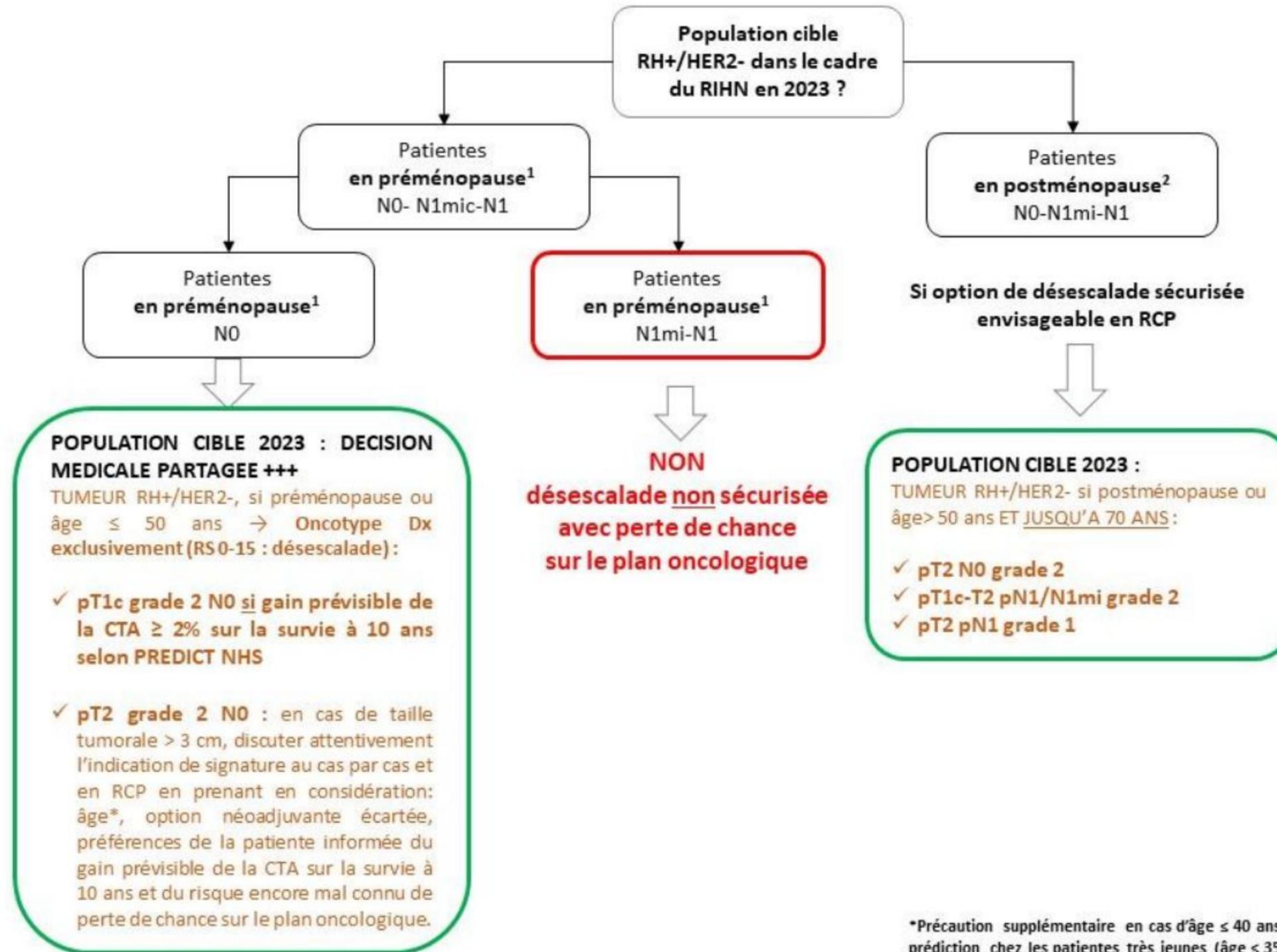
Cancer du sein localisé

- Population âgée définitions et outils de prise en charge
- Cancer du sein RH+ HER 2 négatif
- Cancer du sein RH+/RH- HER 2 positif (3+ 2+ amplifié)
- Cancer du sein triple négatif

Arbre décisionnel patiente ménopausée RH+

Arbres adjuvant RE+/HER2- Patiente Ménopausée





	Critère d'inclusion	Population >70 ans
Tailor X	≤75	4% (RS11-25)
Rx pONDER	Pas de limites	12 %

*Précaution supplémentaire en cas d'âge ≤ 40 ans. PREDICT NHS présente encore des limites de prédiction chez les patientes très jeunes (âge ≤ 35 ans)

1 ou âge ≤ 50 ans
2 ou âge de plus de 50 ans

Choix du traitement systémique

hormonothérapie

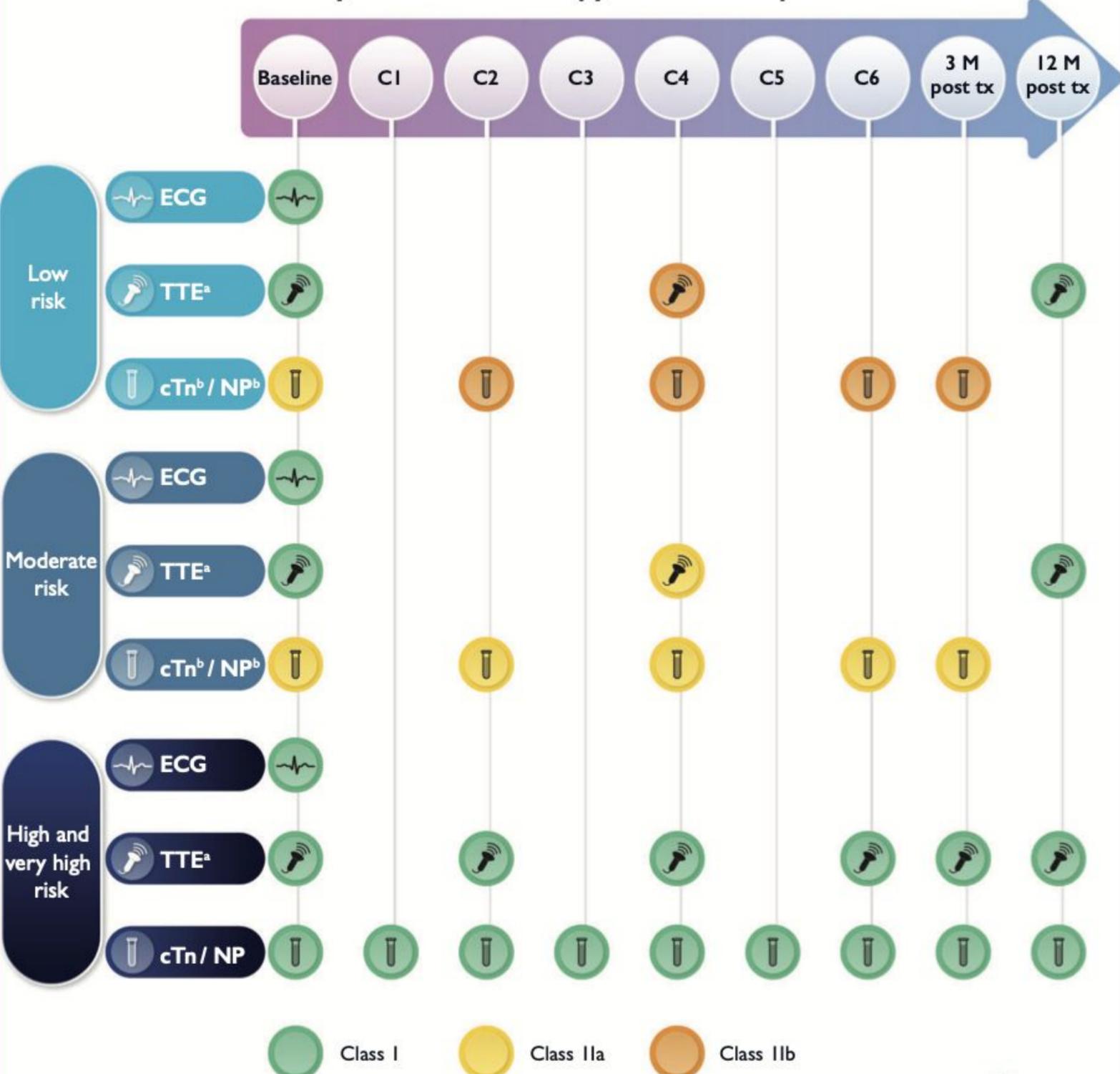
- Peut être omis en cas de maladie à très faible risque (pT1a soit < 5mm) et/ou d'espérance de vie courte
 - Durée : au moins 5 ans
 - Type : inhibiteur de l'aromatase (IA) meilleure option en évaluant risque cardiovasculaire et d'ostéoporose
 - Extension du traitement au-delà de 5 ans à proposer en cas de risque élevé de récurrence (Si N+ ou N- à haut risque T2/T3, et haut grade ou haut risque génomique et hormono-sensibilité élevée) avec tamoxifène mais risque thromboembolique et cancer de l'endomètre ; IA : risque de fractures et d'événements cardiovasculaires;
- Espérance de vie assez longue pour en bénéficier (>10 ans)

Choix du traitement systémique

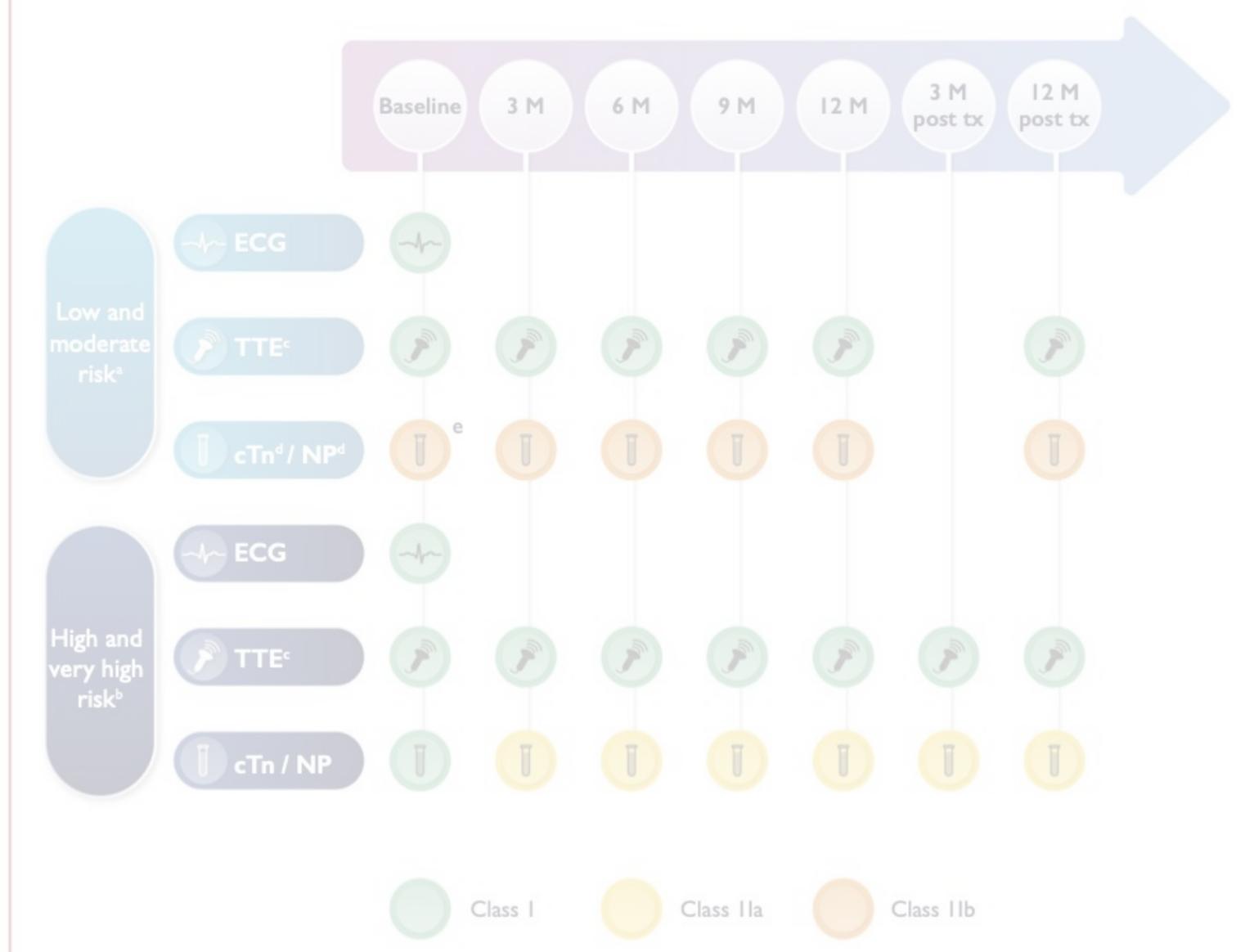
Chimiothérapie adjuvant patientes haut risque RH+ et triple négatives

- Cancer and Aging Research Group-Breast Cancer (CARG-BC) score
- Considérer chez les patients en forme avec de grosses tumeurs, ganglion-positives et triple-négatives
- Pas de place pour la dose dense: Données d'efficacité insuffisantes chez les personnes âgées pour justifier un risque accru de toxicité
- Privilégier de régimes de durée plus courts:
 - 4 cycles de docétaxel-cyclophosphamide ou de doxorubicine-cyclophosphamide
 - Paclitaxel hebdomadaire pour les patients à haut risque inaptes à la polychimiothérapie
- Prophylaxie primaire avec G-CSF recommandée pour toutes les polychimiothérapies
- Évaluation cardio vasculaire systématique avant régime à base de anthracycline avec surveillance adaptée et bilan adaptée selon risque et comorbidité

Anthracycline chemotherapy surveillance protocol



HER2-targeted therapy surveillance protocol



Choix du traitement systémique

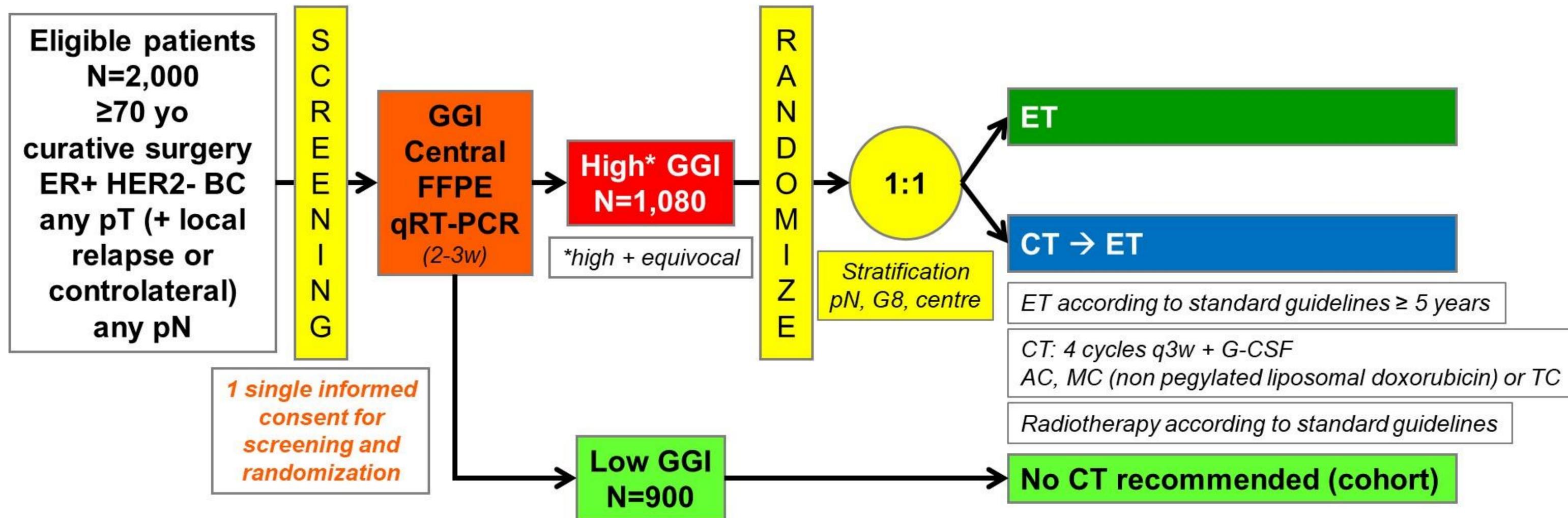
Chimiothérapie adjuvant patientes haut risque RH+ et triple négatives

- Cancer and Aging Research Group-Breast Cancer (CARG-BC) score
- Considérer chez les patientes RH-positives et triple-négatives
Addendum Dans les analyses de sous-groupes, généralement plus de bénéfices de chimio dans TNBC par rapport au cancer du sein luminal
- Pas de place pour la chimiothérapie adjuvante chez les personnes âgées pour justifier le bénéfice de la chimio peut être moindre pas de traitement adjuvant ou neoadjuvant dans ce cas spécifique
NB Considérez le sous-type TNBC (plus de sous-type à base d'androgènes, ou sécrétoires ou d'autres sous-types TNBC rares) où
- Privilégier de régimes
- 4 cycles de docétaxel-cyclophosphamide ou de doxorubicine-cyclophosphamide
- Paclitaxel hebdomadaire pour les patients à haut risque inaptes à la polychimiothérapie
- Prophylaxie primaire avec G-CSF recommandée pour toutes les polychimiothérapies

ASTER 70s Study Design

Adjuvant systemic treatment for ER+ HER2- BC in women over 70 according to GGI

Hypothesis: 4-year OS with CT → ET > 4-year OS with ET only if high GGI



All patients

Lee score, G8, CCI, polypharmacy (baseline, 4 years)

Randomized patients

IADL, MMSE, QLQ C30 & ELD15, socioeconomic, willingness, blood & serum (baseline, 3 months, yearly x 4 years)

Selected Patients Characteristics

	Randomized N=1,089				Not randomized N=880		p
	ET (N=548)		CT → ET (N=541)		N	%	
	N	%	N	%			
Median age (min-max)	75.8 (70.01-92.4)		76.0 (70-89.9)		75.4 (69.8-92.4)		NS
PS 0	374	68.6	340	63.0	559	70.7	<0.05
G8≤14*	210	38.8	222	41.3	318	38.9	NS
Lee>8**	83	15.4	85	15.9	103	12.7	NS
Adjusted CCI# >6	94	17.4	98	18.4	129	16.0	NS
Prior cancer	131	24.0	99	18.3	144	17.1	0.02

* G8, screening tool for frailty: if ≤14, it requires the need of a complete geriatric assessment as identifies patients at risk of frailty.

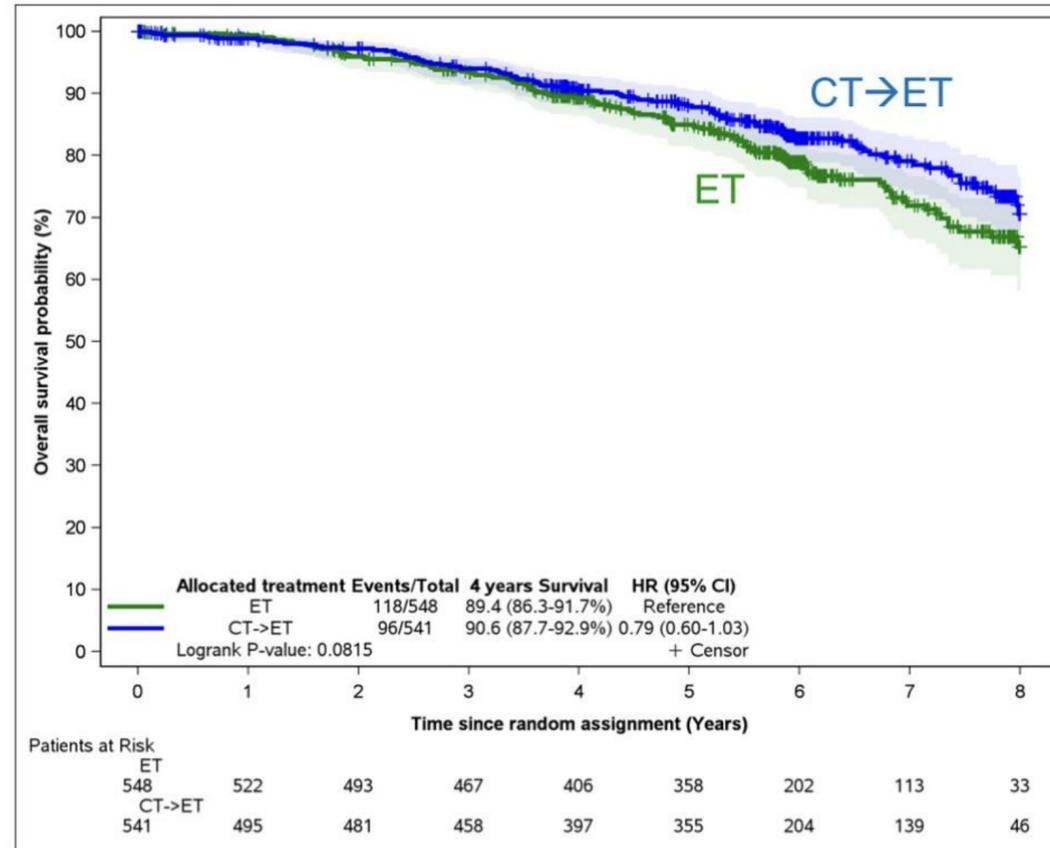
** Lee, 4-year mortality score: if ≥8 in a person ≥70 yo, 4-year mortality is estimated ~ 50%

CCI, Charlson Comorbidity Index

Randomized patients: median IADL 8 (8-8), median MMSE 28 (26-30)

OS: ET — vs CT→ET — (intent to treat) (primary endpoint)

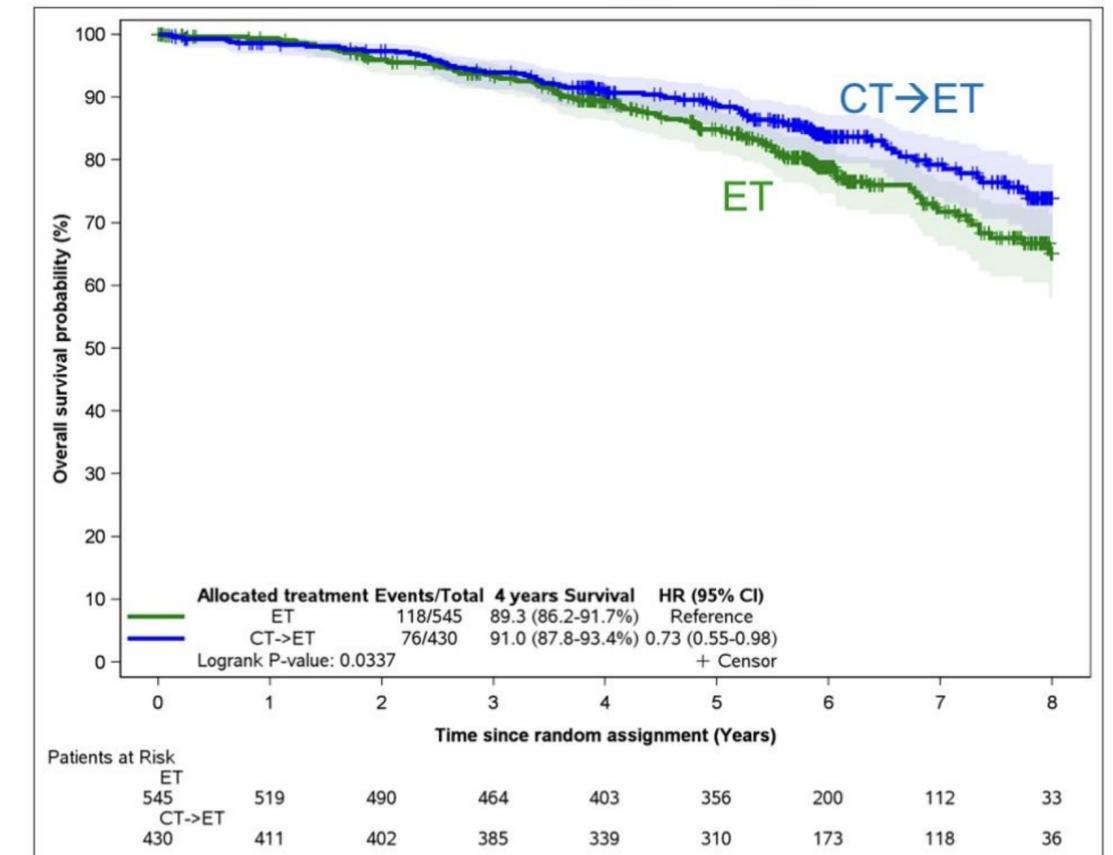
median follow-up
5.94 years



4-year OS	89.4 (86.3-91.7)
4-year OS	90.6 (87.7-92.9)
HR	0.79 (0.60-1.03)
<i>p</i>	0.08

OS: ET — vs CT→ET — (per protocol)

median follow-up
5.94 years



4-year OS	89.3 (86.2-91.7)
4-year OS	91.0 (87.8-93.4)
HR	0.73 (0.55-0.98)
<i>p</i>	0.03

Non adhérence au traitement assigné
20%
6% de patientes ont arrêté la chimiothérapie avant le cycle 4 pour toxicité
22% de patientes ont arrêté l'HT avant le 5 ans

Secondary Endpoints

@4 years	ET (N=548)		CT → ET (N=541)		HR (95%CI)	p
	N event	% (95%CI)	N	% (95%CI)		
OS intent to treat	118/548	89.4 (86.3-91.7)	96/548	90.6 (87.7-92.9)	0.79 (0.60-1.03)	0.08
OS per protocol	118/545	89.3 (86.2-91.7)	76/430	91.0 (87.8-93.4)	0.73 (0.55-0.98)	0.03
BCSS* intent to treat	49/548	95.3 (93.0-98.8)	37/541	97.0 (94.9-98.2)	0.74 (0.48-1.13)	0.16
iDFS intent to treat	142/548	82.5 (78.9-85.6)	115/541	86.2 (82.8-88.9)	0.79 (0.62-1.01)	0.06
iDFS per protocol	142/545	82.4 (78.8-85.5)	92/430	86.8 (83.2-89.8)	0.74 (0.57-0.96)	0.03

* Fine & Gray model, sHR

Other exploratory analysis

- OS GGI high vs GGI equivocal $p = 0.005$
- BCSS GGI high vs GGI equivocal vs GGI low $p < 0.001$
- OS anthracyclines vs taxanes $p = 0.81$

Secondary Endpoints

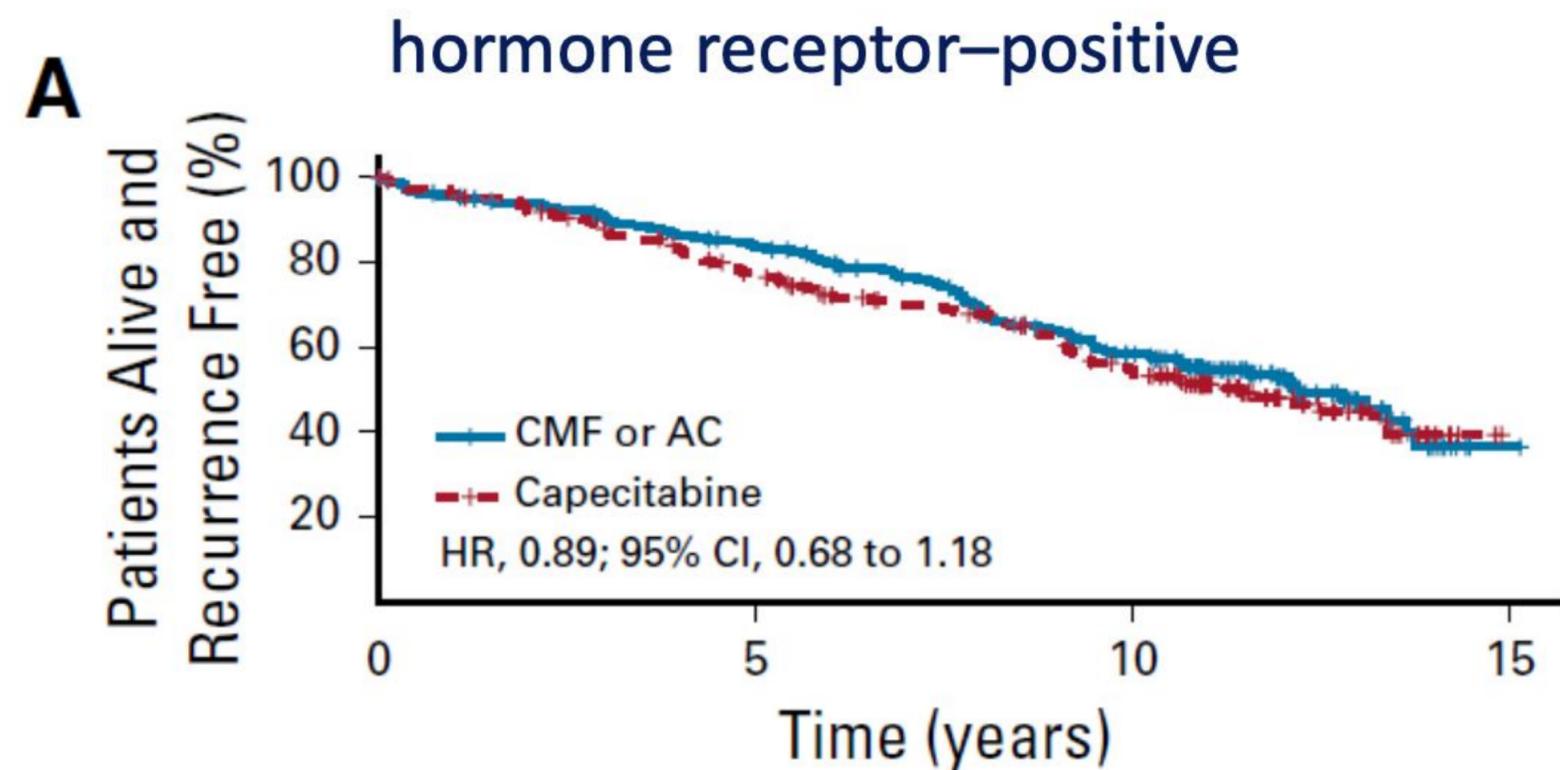
@4 years	ET (N=548)		CT → ET (N=541)		HR (95%CI)	p
	N event	% (95%CI)	N	% (95%CI)		
OS intent to treat	118/548	89.4 (86.3-91.7)	96/548	90.6 (87.7-92.9)	0.79 (0.60-1.03)	0.08
OS per protocol	118/545	89.3 (86.2-91.7)	76/430	91.0 (87.8-93.4)	0.73 (0.55-0.98)	0.03
BCSS* intent to treat	49/548	95.3 (93.0-98.8)	37/541	97.0 (94.9-98.2)	0.74 (0.48-1.13)	0.16
iDFS intent to treat						0.06
iDFS per protocol						0.03

Il n'y a pas de différence significative en survie globale dans les deux bras (HR 0,85 ; 0,64-1,13 ; p=0,2538) ; néanmoins à retenir bénéfique en survie sans maladie invasive à 4 ans (82,4% vs 86,8%, HR=0,74 (0,57-0,96), p=0,03) qui continue à suggérer le potentiel bénéfique de la chimiothérapie.

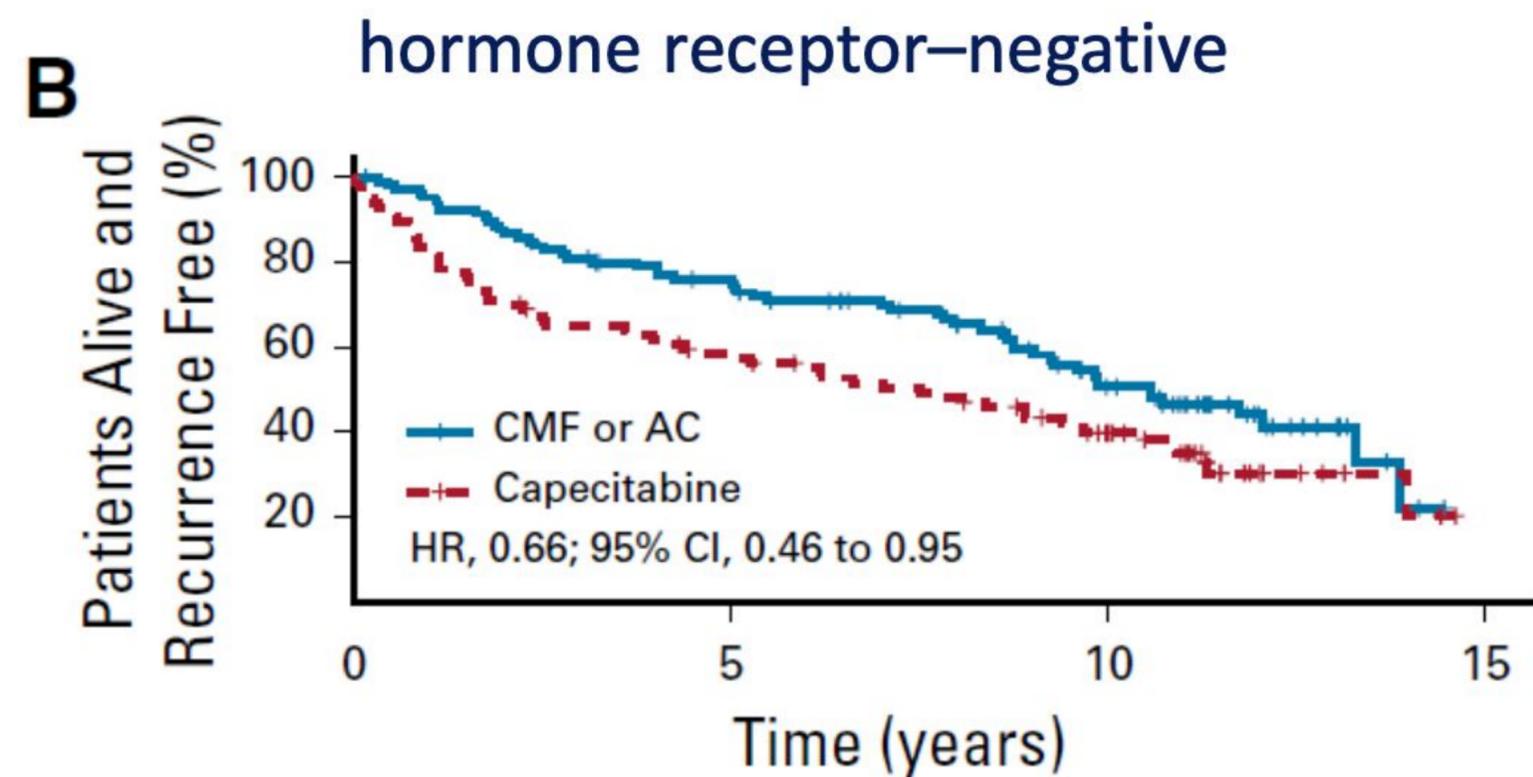
Other

- OS GGI high vs GGI equivocal $p = 0.005$
- BCSS GGI high vs GGI equivocal vs GGI low $p < 0.001$
- OS anthracyclines vs taxanes $p = 0.81$

Update à 10 ans du CALGB 49907



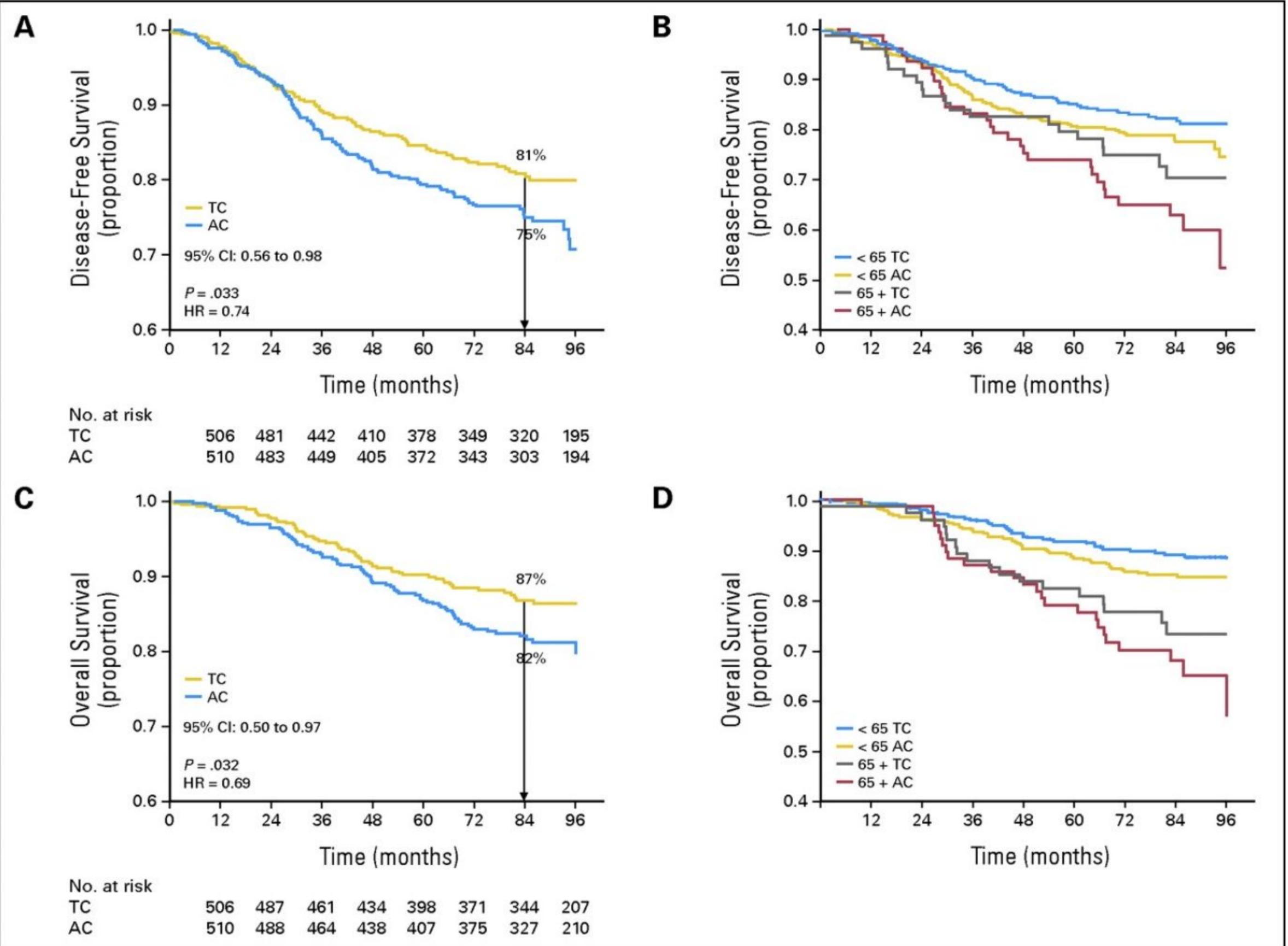
No. at risk		0	5	10	15
CMF or AC	219	173	104	1	
Capecitabine	210	152	91	0	



No. at risk		0	5	10	15
CMF or AC	106	75	38	0	
Capecitabine	97	53	29	0	

7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735

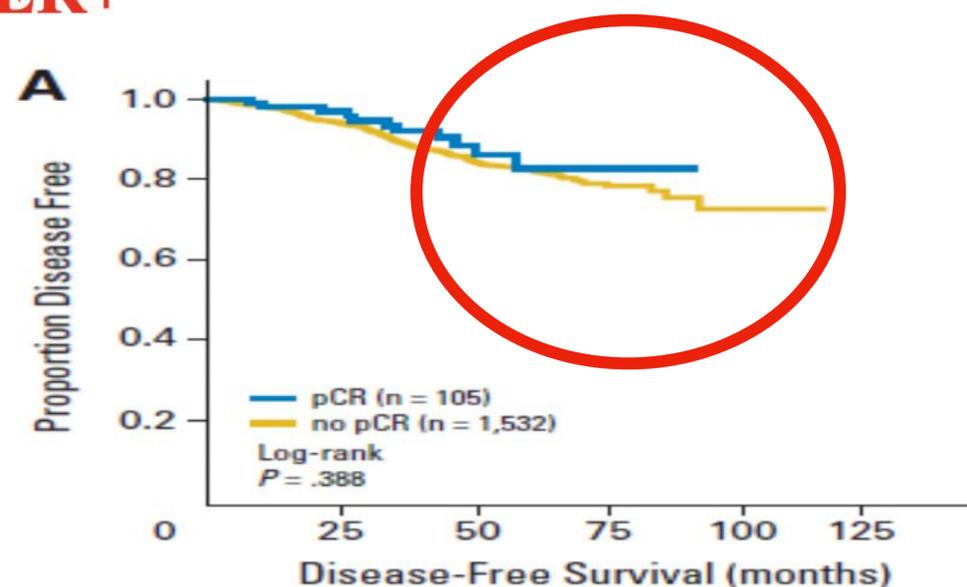
Jones JCO 2009



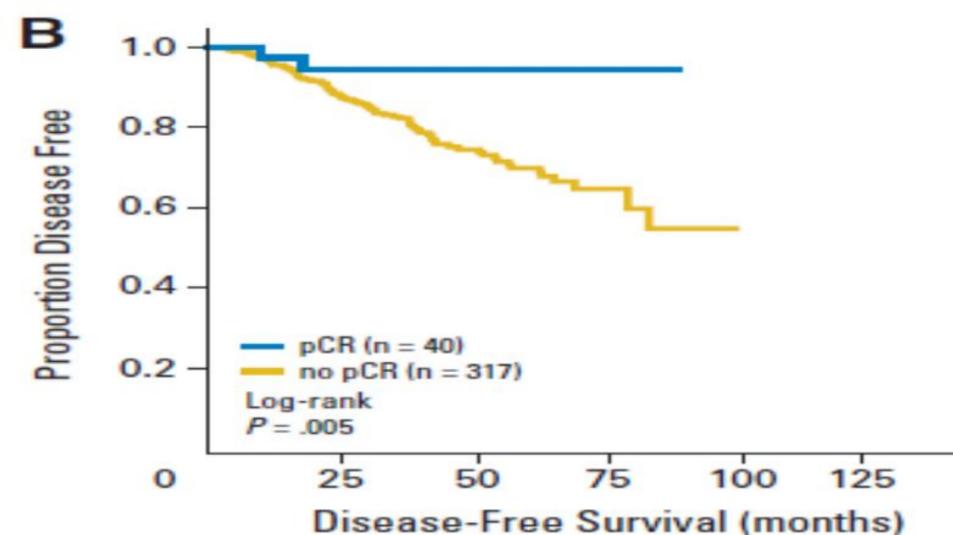
Chimiothérapie neo-adjuvant

Correlation entre réponse complète et DFS

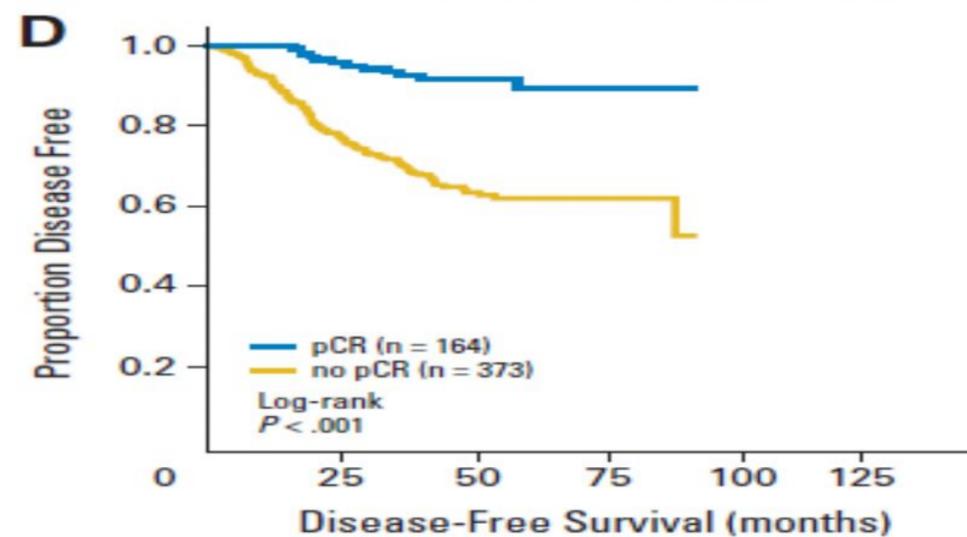
Luminal A ER+



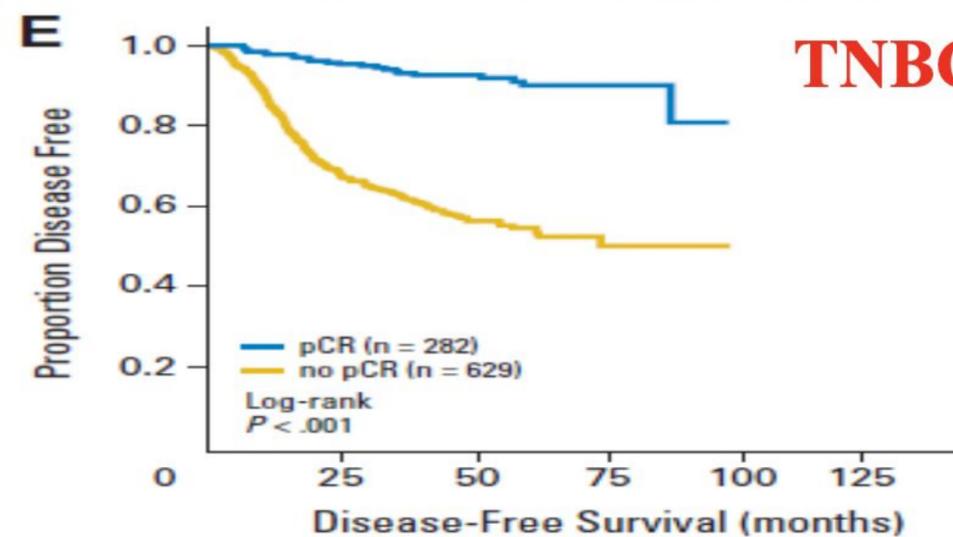
Luminal B ER+ HER2-neg



HER2-pos
(non-lum)



TNBC

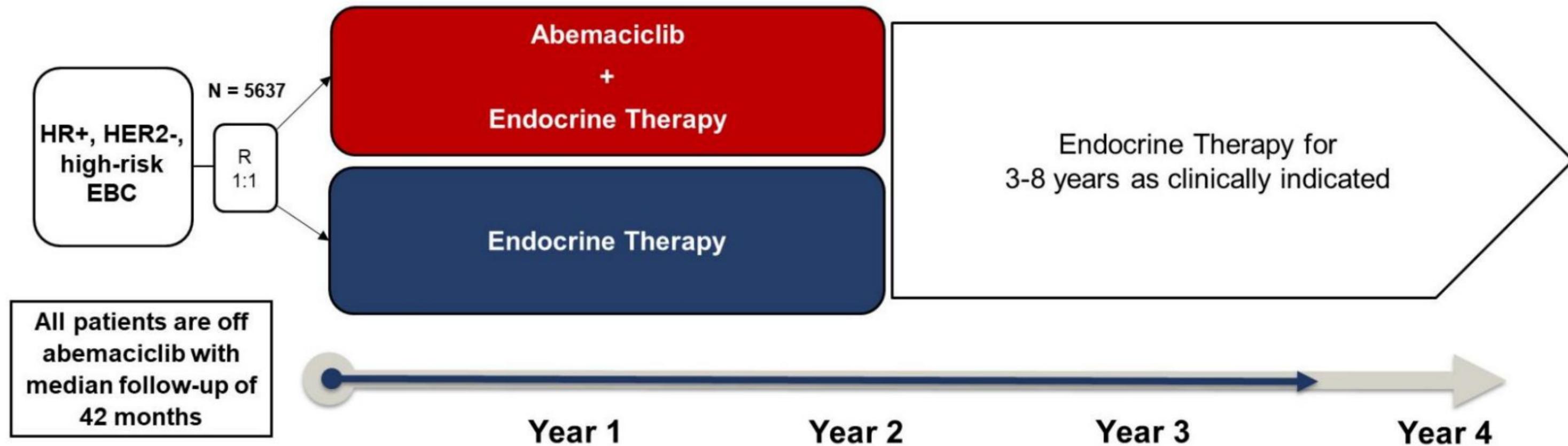


Traitement Neo adjuvant

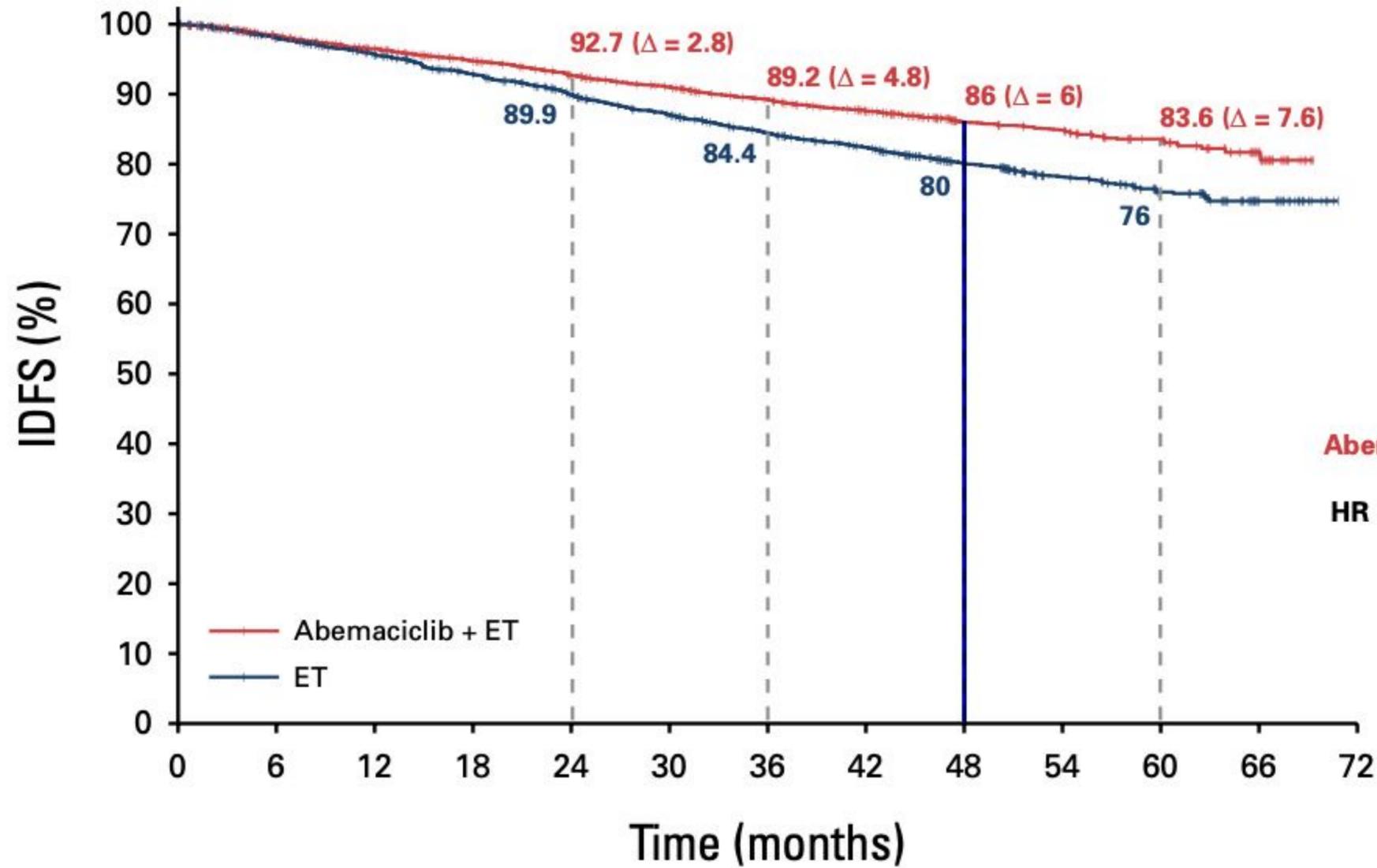
Indications Pour qui et quel type

Chimiothérapie neoadjuvant	Hormonothérapie neoadjuvant
Parientes FIT même indications des patients jeune (cancer inflammatoire; grade III; T3 si RH+, stade III, ou à partir de stade II si triple négatif ou HER 2 positif)	Moins de toxicité et même taux de réponse par rapport à une chimiothérapie neoadjuvant
Toujours opérer les patientes moins en forme si chirurgie faisable d'emblée chirurgie initiale qui pourrait permettre une désescalade du traitement systémique basée sur les résultats pathologiques et le rétablissement physique après la chirurgie	À considérer pour les patiente non opérables d'emblée Pendant 4-6 mois A privilégier les inhibiteur de l'aromatase par rapport au tamoxifene
Traitement adjuvant chez les patients en forme avec une maladie résiduelle	Amélioration de la réponse clinique et radiologique amélioration des taux de chirurgie conservative

Analyse sous group patientes >65 ans MONARCH E



- Efficacy, safety and PRO analyses were conducted in 2 age subgroups: <65 and ≥65 years
 - Patients ≥75 years made up 3% of the study population, precluding detailed outcome analysis in this subgroup
- Hazard ratios (HR) were estimated using unstratified Cox proportional hazard model within each subgroup

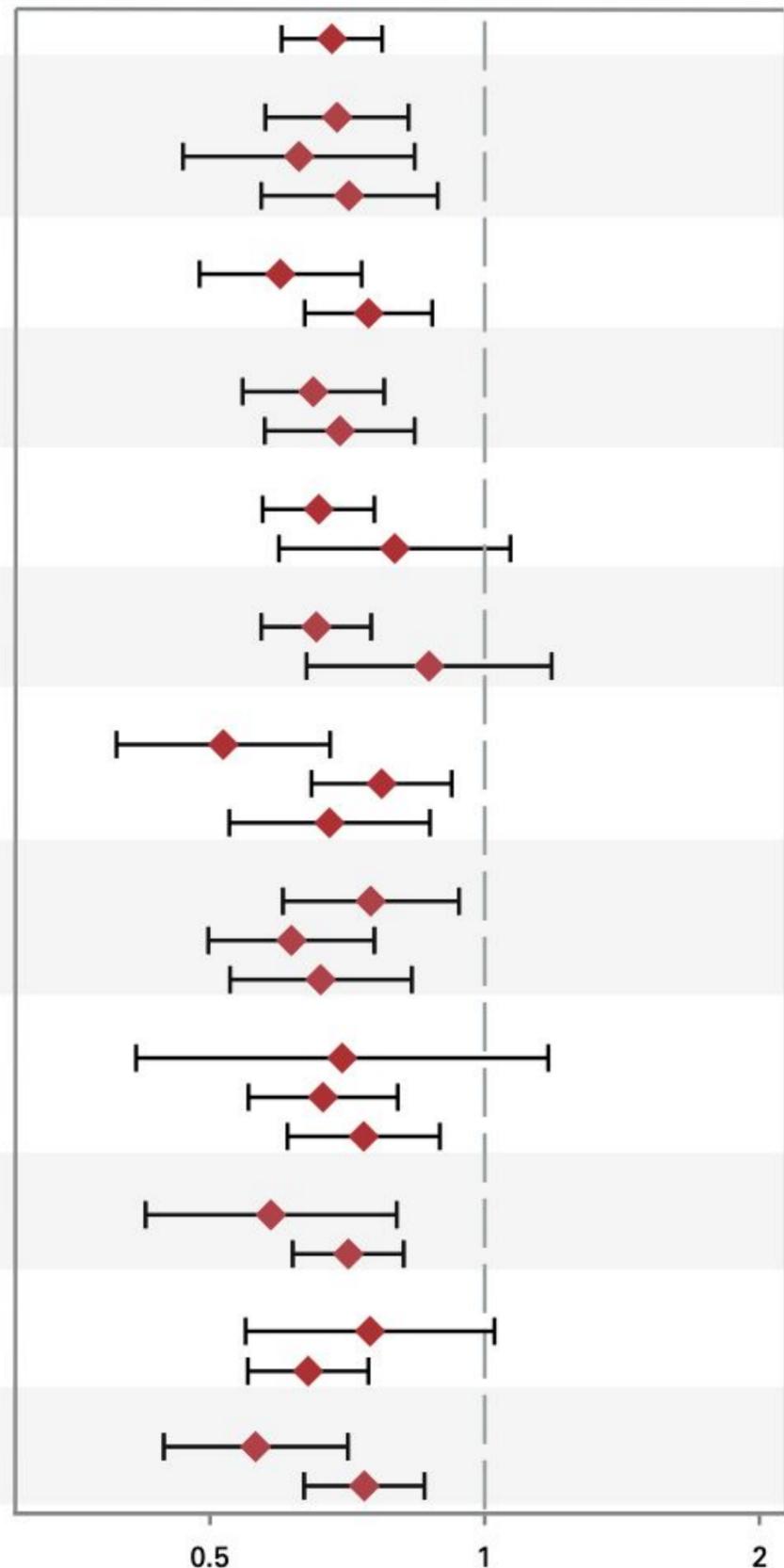
A

Number at risk:

Abemaciclib + ET	2,808	2,621	2,549	2,479	2,408	2,347	2,284	2,220	2,095	1,175	490	74	0
ET	2,829	2,653	2,573	2,474	2,374	2,281	2,195	2,125	1,974	1,124	473	67	0

A 5 ans 32 % de réduction de risque de maladie invasive

	Abemaciclib + ET		ET		HR (95% CI)	Interaction P Value
	n/Events	4-Year IDFS Rate	n/Events	4-Year IDFS Rate		
Overall	2808/407	86.0 (84.6, 87.3)	2829/585	80.0 (78.5, 81.5)	0.680 (0.599, 0.772)	
IWRS geographical region						.800
NA/Europe	1470/199	86.4 (84.5, 88.2)	1479/286	80.8 (78.6, 82.8)	0.689 (0.575, 0.825)	
Asia	574/75	88.5 (85.6, 90.9)	582/113	81.3 (77.7, 84.3)	0.626 (0.467, 0.838)	
Other	764/133	83.2 (80.3, 85.8)	768/186	77.7 (74.5, 80.5)	0.710 (0.569, 0.888)	
IWRS menopausal status						.095
Premenopausal	1221/150	88.1 (86.1, 89.9)	1232/237	80.7 (78.3, 82.9)	0.597 (0.487, 0.733)	
Postmenopausal	1587/257	84.3 (82.3, 86.1)	1597/348	79.5 (77.4, 81.4)	0.746 (0.635, 0.876)	
IWRS prior treatment						.596
Neoadjuvant chemotherapy	1039/202	81.0 (78.4, 83.4)	1048/297	71.9 (68.9, 74.6)	0.649 (0.543, 0.776)	
Adjuvant chemotherapy	1642/183	89.3 (87.7, 90.8)	1647/260	85.1 (83.3, 86.8)	0.694 (0.574, 0.838)	
Pooled age group 1, years						.229
<65	2371/325	86.8 (85.4, 88.2)	2416/485	80.4 (78.7, 82.0)	0.658 (0.571, 0.757)	
≥65	437/82	81.2 (77.0, 84.8)	413/100	78.0 (73.5, 81.8)	0.797 (0.595, 1.067)	
Baseline ECOG PS						.097
0	2405/337	86.4 (84.9, 87.7)	2369/489	80.1 (78.4, 81.7)	0.654 (0.569, 0.751)	
1	401/70	83.7 (79.4, 87.1)	455/95	79.7 (75.6, 83.2)	0.869 (0.638, 1.184)	
Primary tumor size						.053
<20 mm	781/82	89.5 (87.0, 91.5)	767/150	81.3 (78.3, 84.0)	0.517 (0.395, 0.677)	
≥20 mm but <50 mm	1371/214	85.0 (82.9, 86.8)	1419/284	80.7 (78.5, 82.8)	0.771 (0.646, 0.920)	
≥50 mm	607/102	84.2 (80.9, 87.0)	610/144	76.4 (72.7, 79.7)	0.676 (0.525, 0.871)	
No. of positive lymph nodes						.438
1-3	1118/136	88.2 (86.0, 90.0)	1142/182	84.1 (81.8, 86.2)	0.750 (0.601, 0.937)	
4-9	1107/142	88.2 (86.0, 90.0)	1126/231	81.3 (78.8, 83.5)	0.614 (0.498, 0.757)	
10 or more	575/127	77.9 (74.2, 81.2)	554/172	68.6 (64.3, 72.4)	0.661 (0.526, 0.832)	
Tumor grade						.769
G1 - Favorable	209/24	89.7 (84.4, 93.2)	216/35	86.5 (80.9, 90.5)	0.698 (0.415, 1.174)	
G2 - Moderately favorable	1377/181	87.0 (85.1, 88.8)	1395/268	81.6 (79.3, 83.6)	0.665 (0.551, 0.803)	
G3 - Unfavorable	1086/185	83.5 (81.1, 85.7)	1064/240	77.8 (75.0, 80.2)	0.737 (0.608, 0.893)	
Progesterone receptor						.245
Negative	298/62	80.2 (75.0, 84.5)	295/101	68.7 (62.9, 73.7)	0.583 (0.425, 0.801)	
Positive	2426/337	86.6 (85.1, 87.9)	2456/469	81.3 (79.7, 82.9)	0.709 (0.616, 0.815)	
Tumor stage						.382
II	716/79	89.1 (86.5, 91.3)	740/106	85.5 (82.6, 87.9)	0.764 (0.571, 1.022)	
III	2078/326	84.9 (83.3, 86.5)	2077/476	78.1 (76.1, 79.8)	0.661 (0.574, 0.761)	
First ET						.054
Tamoxifen	857/111	87.7 (85.2, 89.8)	898/196	78.8 (75.9, 81.4)	0.561 (0.445, 0.708)	
Aromatase inhibitor	1931/293	85.4 (83.6, 86.9)	1887/386	80.6 (78.7, 82.4)	0.738 (0.634, 0.859)	



	Abemaciclib + ET		ET		HR (95% CI)	Interaction P Value
	n/Events	4-Year IDFS Rate	n/Events	4-Year IDFS Rate		
Overall	2808/407	86.0 (84.6, 87.3)	2829/585	80.0 (78.5, 81.5)	 0.680 (0.599, 0.772)	
IWRS geographical region						.800
	IDFS			DRFS		
	ITT	<65	≥65	ITT	<65	≥65
Events/N						
Abemaciclib + ET	336/2808	270/2371	66/437	281/2808	230/2371	51/437
ET alone	499/2829	414/2416	85/413	421/2829	353/2416	68/413
HR (95% CI)	0.664 (0.578, 0.762)	0.646 (0.554, 0.753)	0.767 (0.556, 1.059)	0.659 (0.567, 0.767)	0.647 (0.548, 0.764)	0.748 (0.520, 1.077)
Interaction p-value	NA	0.35		NA	0.49	
4-year rate, %						
Abemaciclib + ET	85.8	86.5	82.0	88.4	88.8	86.1
ET alone	79.4	79.8	76.8	82.5	82.6	81.5
Absolute benefit	6.4	6.7	5.2	5.9	6.2	4.6
First ET						.054
Tamoxifen	857/111	87.7 (85.2, 89.8)	898/196	78.8 (75.9, 81.4)	 0.561 (0.445, 0.708)	
Aromatase inhibitor	1931/293	85.4 (83.6, 86.9)	1887/386	80.6 (78.7, 82.4)	 0.738 (0.634, 0.859)	

0.5 1 2

ICDK4/6 MONARCH E

Maladie a haute risque stade III ou stade T3 (>5 cm) N 1-3 ou G3)

%	Abemaciclib + ET			ET alone		
	<65 (n=2361)	65-74 (n=354)	≥75 (n=76)	<65 (n=2390)	65-74 (n=333)	≥75 (n=77)
≥1 AE, any grade	98	99	99	89	90	88
Grade ≥3	49	52	67	16	20	27
Diarrhea*	84	79	78	8	14	12
	7	11	18	0.2	0.3	0
Neutropenia	47	41	41	6	2	1
	20	19	20	0.9	0.9	0
Fatigue	40	44	58	18	17	22
	2	5	11	0.1	0.6	0
≥1 SAE	14	21	26	9	12	17
Discontinuations of all treatment due to AEs	5	14	18	0.8	2	6
Dose reductions of abemaciclib due to AEs	42	56	55	NA	NA	NA

Dans MONARCH E
Beaucoup de diarrée
fatigue, arrêt traitement et adaptation de dose

Seulement 15% ≥65y

Chimiothérapie >95%

Peut on réaliser d'amble en traitement par
iCDK4/6 + HT

Appalaches trial (EORTC 1745): 70+ high
risk luminal BC

letrozole palbociclib vs chemo -> letrozole

Donnée attendu pour 2025

Traitement médicaux

Chemotherapy and anti-HER2 therapy in HER2-positive disease

Regimens

TC × 4 cycles plus trastuzumab

Validated without trastuzumab in a subgroup analysis of a randomised trial, but only one single arm combination phase 2 study is available and is not specific to older adults

Weekly paclitaxel × 12 cycles plus trastuzumab

Can be considered also in high-risk patients unsuitable for polychemotherapy

TCH × 6 cycles

Not tested in older patients and probably not suitable because of high dose carboplatin

Trastuzumab without chemotherapy

Can be considered only in patients unfit for chemotherapy (plus endocrine therapy if endocrine receptor-positive)

Pertuzumab

Consider adding to trastuzumab only in high risk, node positive and fit patients if available despite scarce data on older adults are available

Primary prophylaxis of febrile neutropenia with G-CSF

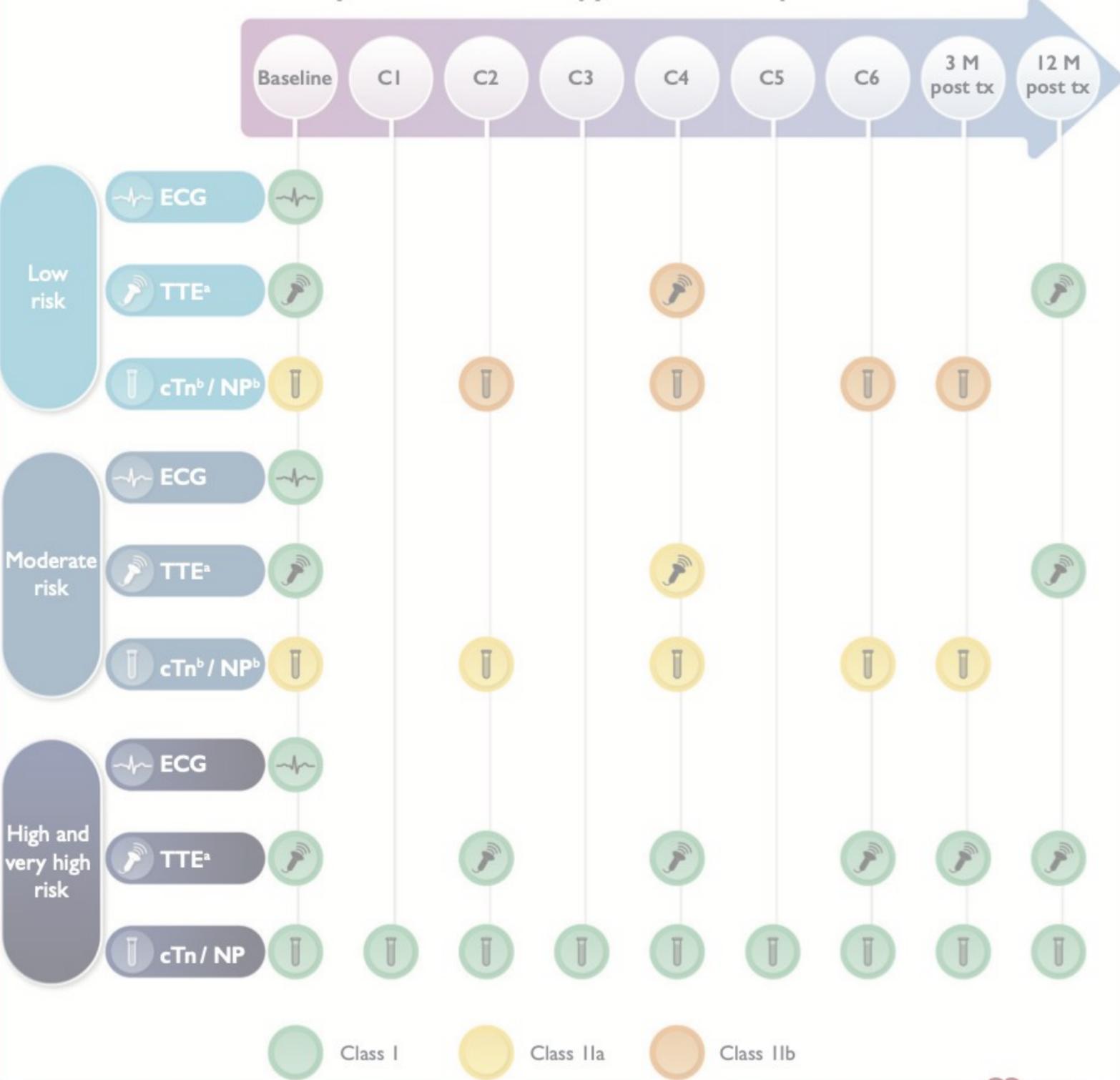
Recommended in case of polychemotherapy administered every 3 weeks, even with threshold for risk of febrile neutropenia occurrence <20%

Duration

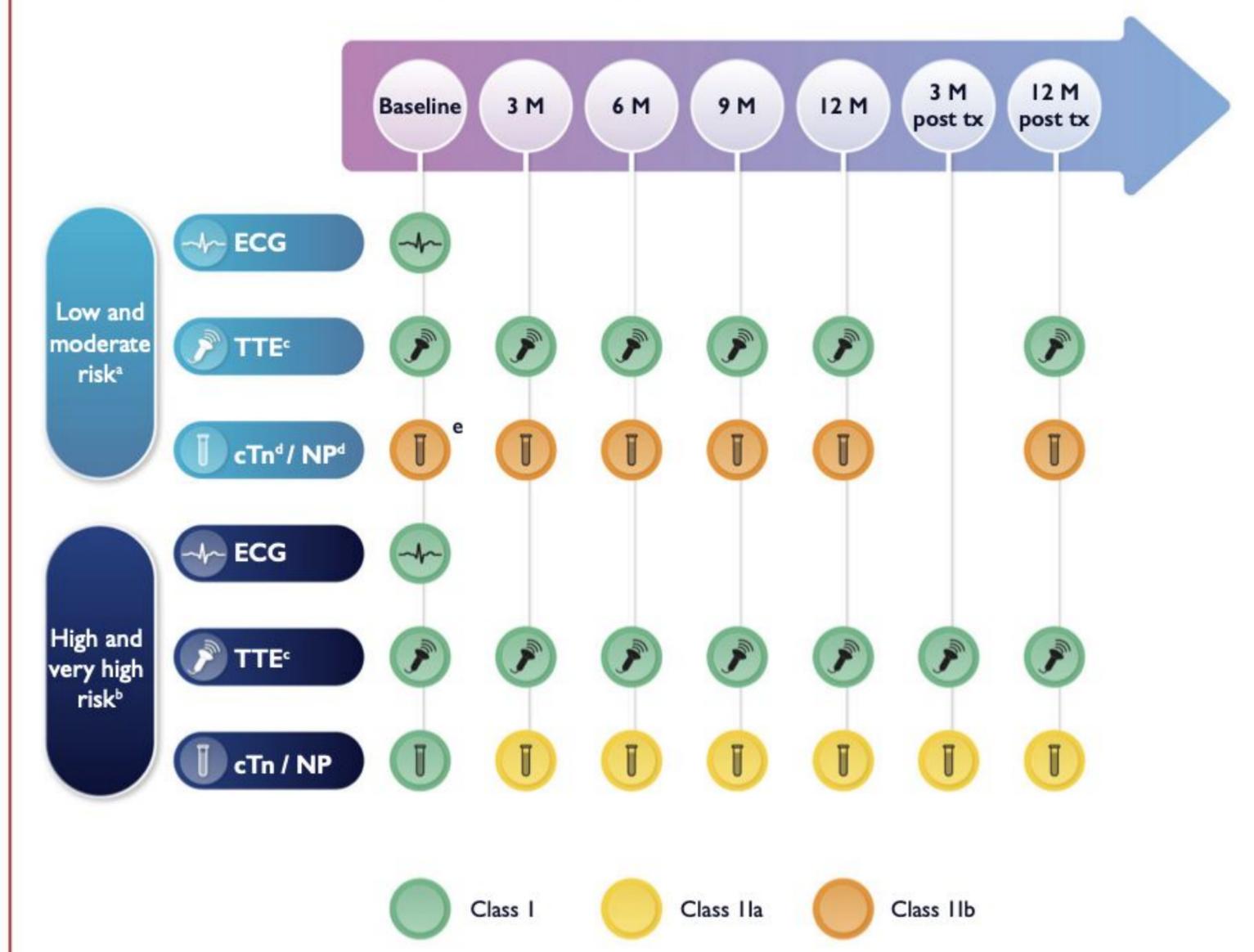
One year of anti-HER2 therapy; shorter duration possible for small pN0 tumours or if cardiac issues

- Cancer du sein RH+/RH- HER 2 positif (3+ 2+ amplifié)
- Cancer du sein triple négatif

Anthracycline chemotherapy surveillance protocol



HER2-targeted therapy surveillance protocol

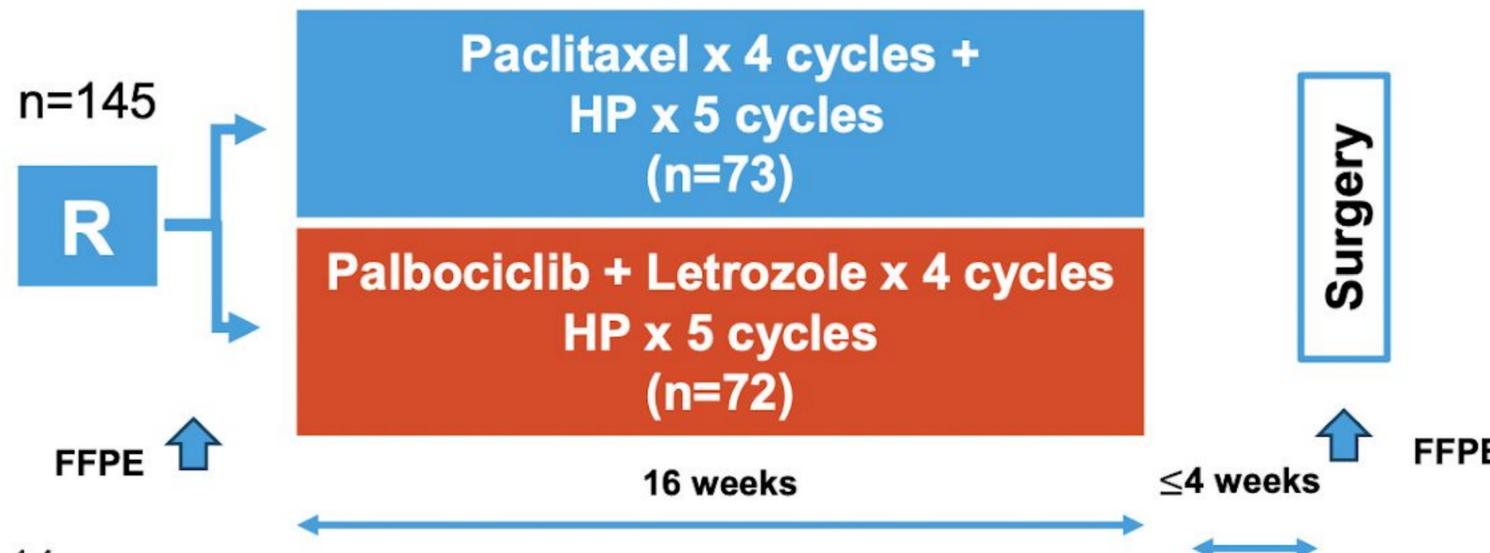


Study design and statistical assumptions



37 sites in Belgium, Italy, Switzerland, France (Unicancer)

Post-menopausal^(*) ER+/HER2+ early BC T>1cm^(); cN 0-1**



Primary Objective:
Explore the interaction between treatment activity (pCR: ypT0/ypTis ypN0) and RBsig status (HIGH or LOW) measured on pre-treatment biopsies by RNA-sequencing

Stratification:

Age and G8-score:
< 65y/ ≥ 65 y & G8 ≤14 / ≥ 65 y & G8 > 14
Clinical node involvement: cN0/cN1

Treatment:

Paclitaxel: 80 mg/m² iv; day 1,8,15 q28d x 4 cycles

HP:
Trastuzumab (H) 600 mg sc q21d x 5 cycles
Pertuzumab (P) 420 mg iv q 21 d (+loading dose 840 mg) x 5 cycles

Palbociclib (Palbo): 125 mg po STD schedule x 4 cycles
Letrozole (Let): 2.5 mg/day po x 16 weeks

Hypothesis and assumptions:

- **Palbociclib+ Letrozole** expected better in **RBsig LOW**
- **Paclitaxel** expected better in **RBsig HIGH**

	A: Paclitaxel + HP	B: Palbo+ Let + HP	Odds Ratio (B:A)
pCR rate			
RBsig HIGH	50%	10%	0.111
RBsig LOW	15%	30%	2.429

80% power with 110 pts; 86% power with 120 pts (alpha 0.05)

* As for clinical examination, mammography, or ultrasonography
** Originally eligible pts ≥65y; amended after 35 pts had been randomized.

Baseline characteristics (treatment population)



	Paclitaxel + HP n = 73	Palbo + Let + HP n = 72	Overall n = 145
Age- Median (IQR)	69 (64, 74)	69 (59, 72)	69 (63, 73)
Age and G8 score*			
< 65 years	21 (28%)	25 (34%)	46 (31%)
≥65 years and G8 ≤14	19 (26%)	16 (22%)	35 (24%)
≥65 years and G8 > 14	34 (46%)	32 (44%)	66 (45%)
ECOG PS: 0/1	65 (89%)/8 (11%)	67 (93%)/5 (7%)	132 (91%)/13 (9%)
Tumor size**- Median (IQR)	25 mm (20, 32)	25 mm (20, 30)	25 mm (20, 31)
N status*: N0/N1	54 (73%)/20 (27%)	56 (77%)/17 (23%)	110 (75%)/37 (25%)
Invasive ductal NST	69 (94.5%)	61 (84.7%)	130 (89.6%)
Grade 3	37 (55%)	39 (57%)	76 (56%)
ER + (≥10%)	73 (100%)	72 (100%)	145 (100%)
PgR + (≥1%)	57 (78%)	55 (76%)	112 (77%)
HER2+	73 (100)	72 (100)	145 (100)

* stratification factor

** by mammography (Max diam.)

Treatment administration (treatment population)

Drug / Compliance	Paclitaxel + HP n = 73	Palbo + Let + HP n = 72
Paclitaxel		
Completed 4 cycles of treatment	58 (79.5%)	--
Early discontinuation due to AE	12 (16.4%)	--
Early discontinuation due to other reasons	3 (4.1%)	
Palbociclib		
Completed 4 cycles of treatment	--	68 (94.4%)
Early discontinuation due to AE	--	2 (2.8%)
Early discontinuation due to other reason		2 (2.8%)
Trastuzumab + pertuzumab		
Completed 5 doses of treatment	68 (93.2%)	70 (97.2%)
Early discontinuation due to AE	5 (6.8%)	1 ¹ (2.8%)

¹ One additional pt skipped one dose of pertuzumab due to G3 diarrhea

Reasons for early discontinuation :

Paclitaxel

AE: infusion reaction (n=5), G2-3 neuropathy (n=3), other AE (n=4)

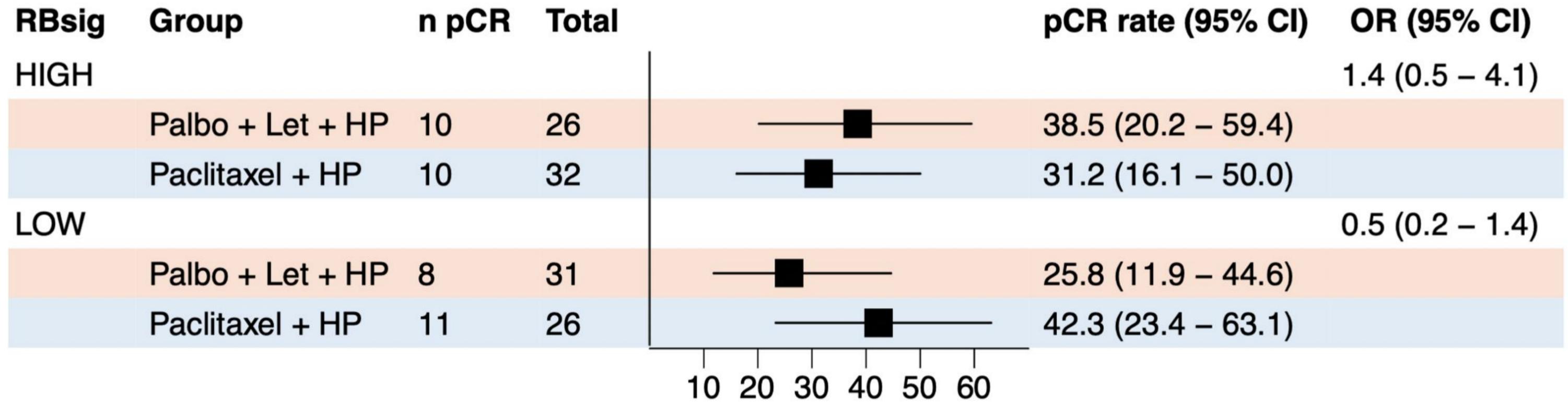
Other reasons: COVID (n=1), patient's/physician's decision (n=2)

Palbociclib

AE: G3 ALT/AST increase (n=2)

Other reasons: COVID (n=1), surgeon's decision (n=1)

Objectif principal pCR dans la population RBsig



**RBsig-by-treatment interaction OR 0.34, 95% CI (0.07, 1.63);
p-value for the interaction test 0.18**

Objectif secondaire pCR en fonction du traitement

	Paclitaxel + HP, n = 73	Palbo + Let + HP, n = 72	Overall, n = 145
pCR, n	24	24	48
% (95% CI)	32.9% (22.3- 44.9)	33.3% (22.6- 45.4)	33.1% (25.5, 41.4)

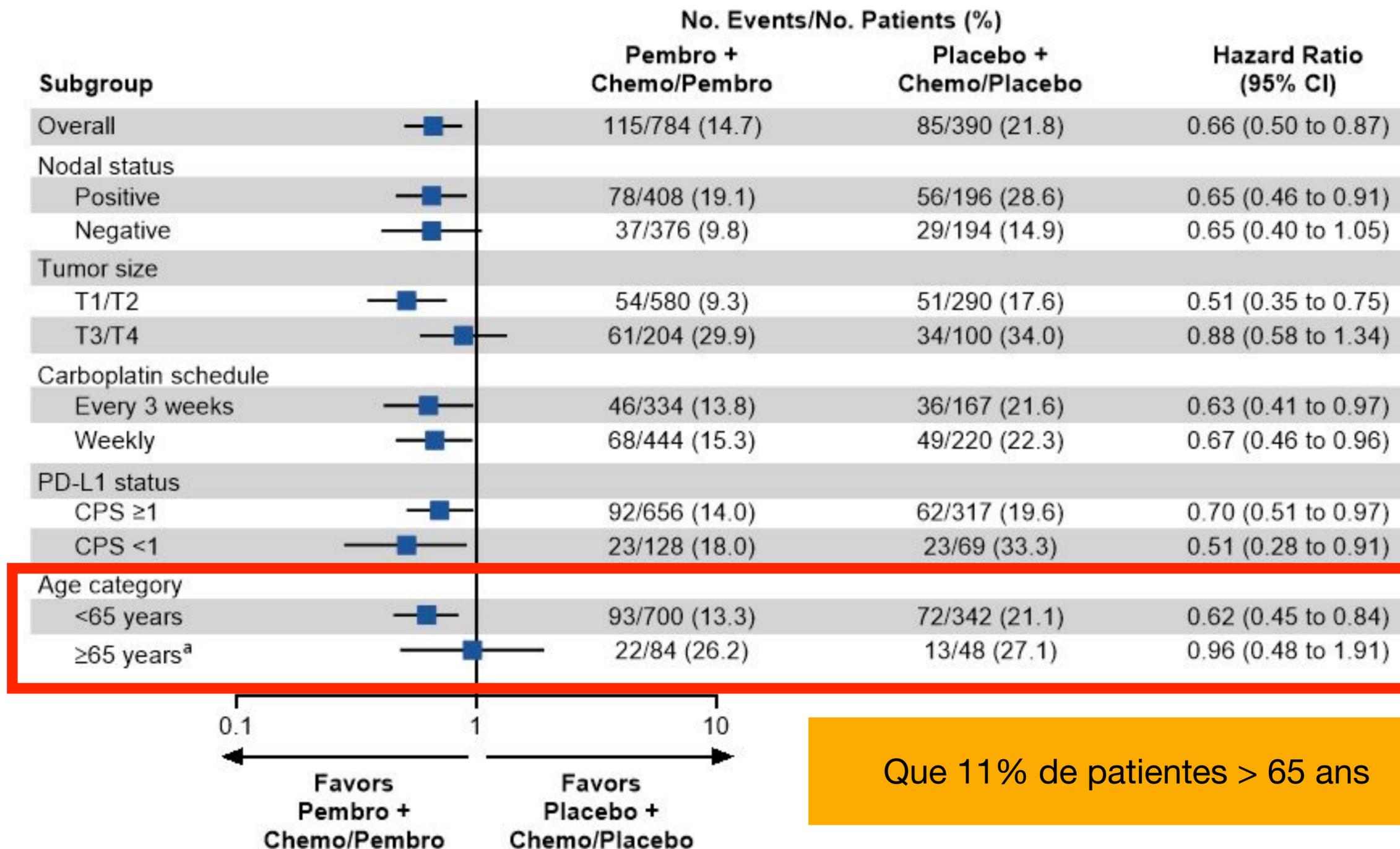
Traitement médicaux

Cancer du sein localisé

- Population âgée définitions et outils de prise en charge
- Cancer du sein RH+ HER 2 négatif
- Cancer du sein RH+/RH- HER 2 positif (3+ 2+ amplifié)
- Cancer du sein triple négatif

Overall Survival in Patient Subgroups

Update 5 ans OS KEYNOTE 522 ESMO 2024



Que 11% de patientes > 65 ans

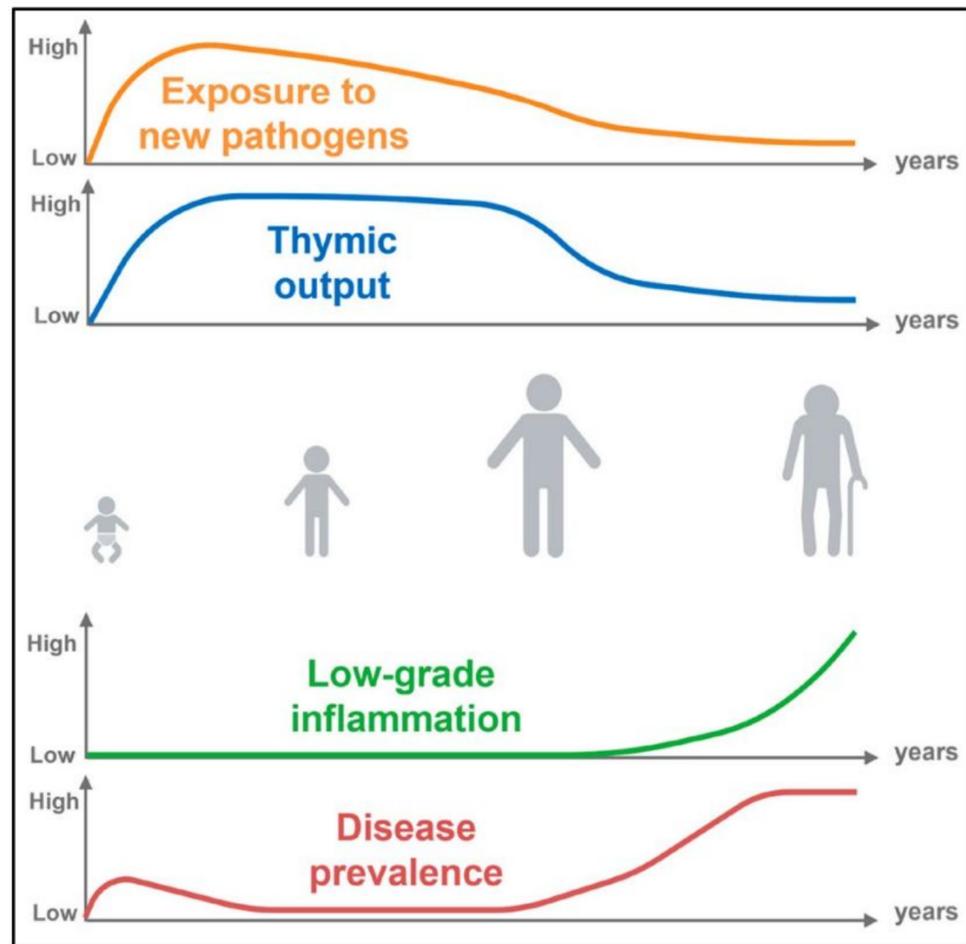
For overall population and PD-L1 subgroups, analyses based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate and stratified by nodal status (positive vs negative), tumor size (T1/T2 vs T3/T4), and frequency of carboplatin (once weekly vs once every 3 weeks); for other subgroups, analysis based on unstratified Cox model. ^aBased on the small sample size and few events, results should be interpreted with caution. Data cutoff date: March 22, 2024.

Table 3 (continued)

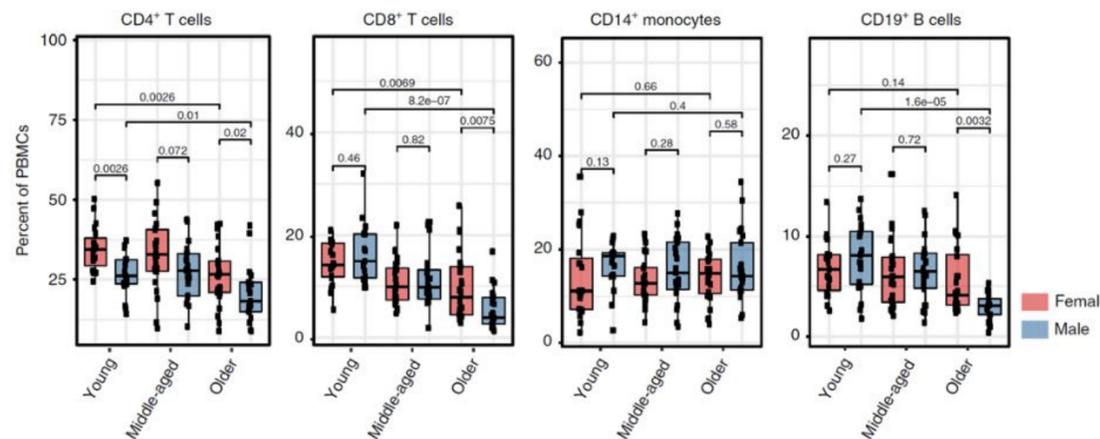
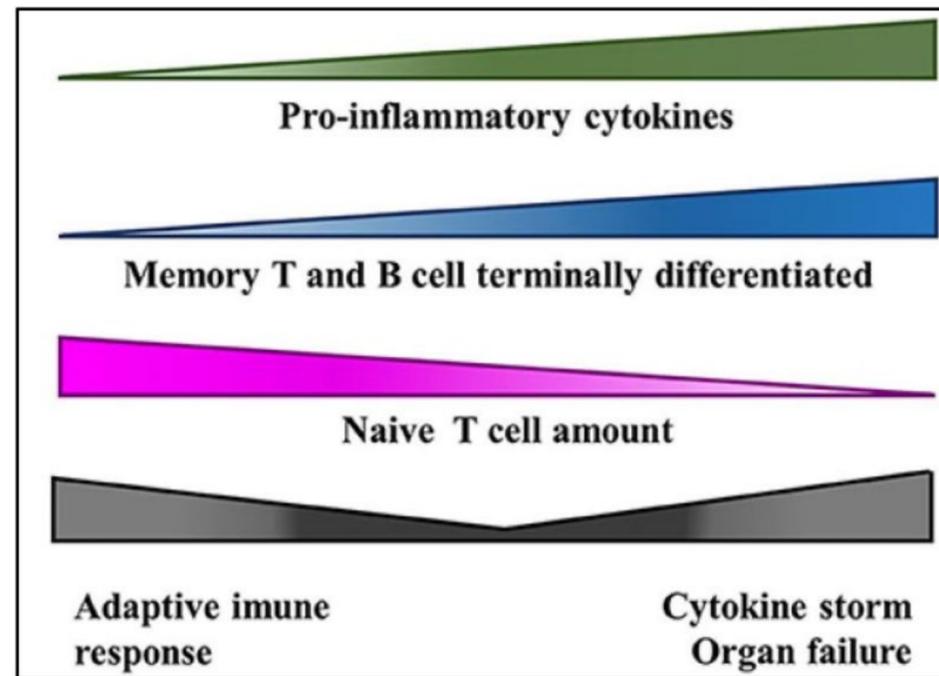
Parameters	All intrinsic subtype (n = 191)			HR+HER2-BC (n = 61)			HR+HER2+BC (n = 27)			HER2BC (n = 48)			TNBC (n = 53)		
	Young (n = 75)	Elderly (n = 116)	p value	Young (n = 24)	Elderly (n = 39)	p value	Young (n = 16)	Elderly (n = 11)	p value	Young (n = 12)	Elderly (n = 36)	p value	Young (n = 23)	Elderly (n = 30)	p value
TILs															
Low	31 (41.3%)	65 (56.0%)	0.047	14 (58.3%)	31 (79.5%)	0.071	7 (43.8%)	9 (81.8%)	0.048	1 (8.3%)	10 (27.8%)	0.165	9 (39.1%)	15 (50.0%)	0.431
High	44 (58.7%)	51 (44.0%)		10 (41.7%)	8 (20.5%)		9 (56.2%)	2 (18.2%)		11 (91.7%)	26 (72.2%)		14 (60.9%)	15 (50.0%)	

HER human epidermal growth factor receptor, ORR objective response rate, CR complete response, TILs tumor-infiltrating lymphocytes

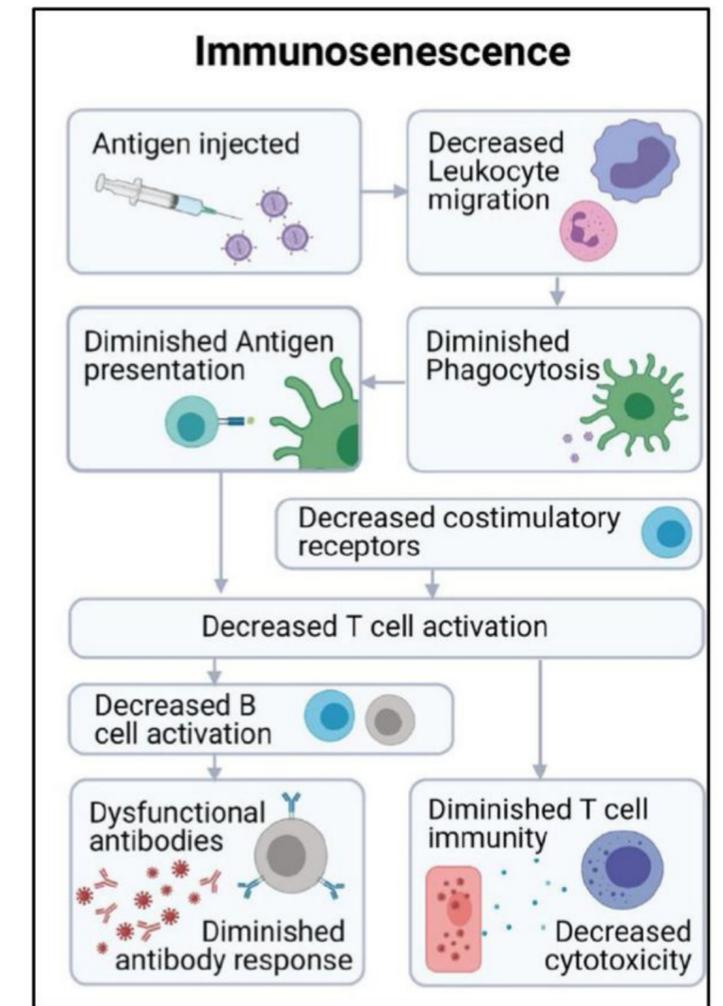
Qing T, et al. NPJ Breast Cancer. 2022 Nov 7;8 (1) :119



A. Larbi. Biomedicines 2024, 12(7), 1469;



Márquez EJ et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. Nature Communications. 2020;11(1):751.



J Feehan et al, The twilight of the immune system: The impact of immunosenescence in aging. Maturitas, 47:7–13, 2021

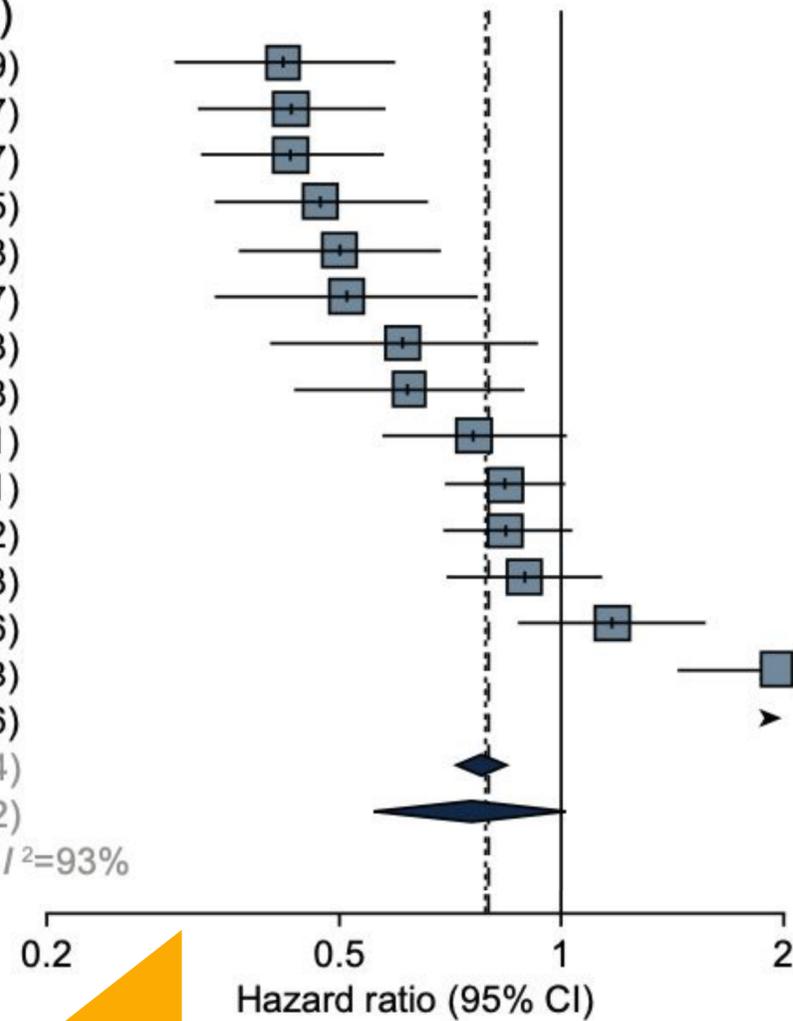
The efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: a meta-analysis and meta-regression

C. M. Kim^{1†}, J. B. Lee^{2†}, S. J. Shin³, J. B. Ahn³, M. Lee^{4‡*} & H. S. Kim^{3,5*††}

<https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2022.100577>

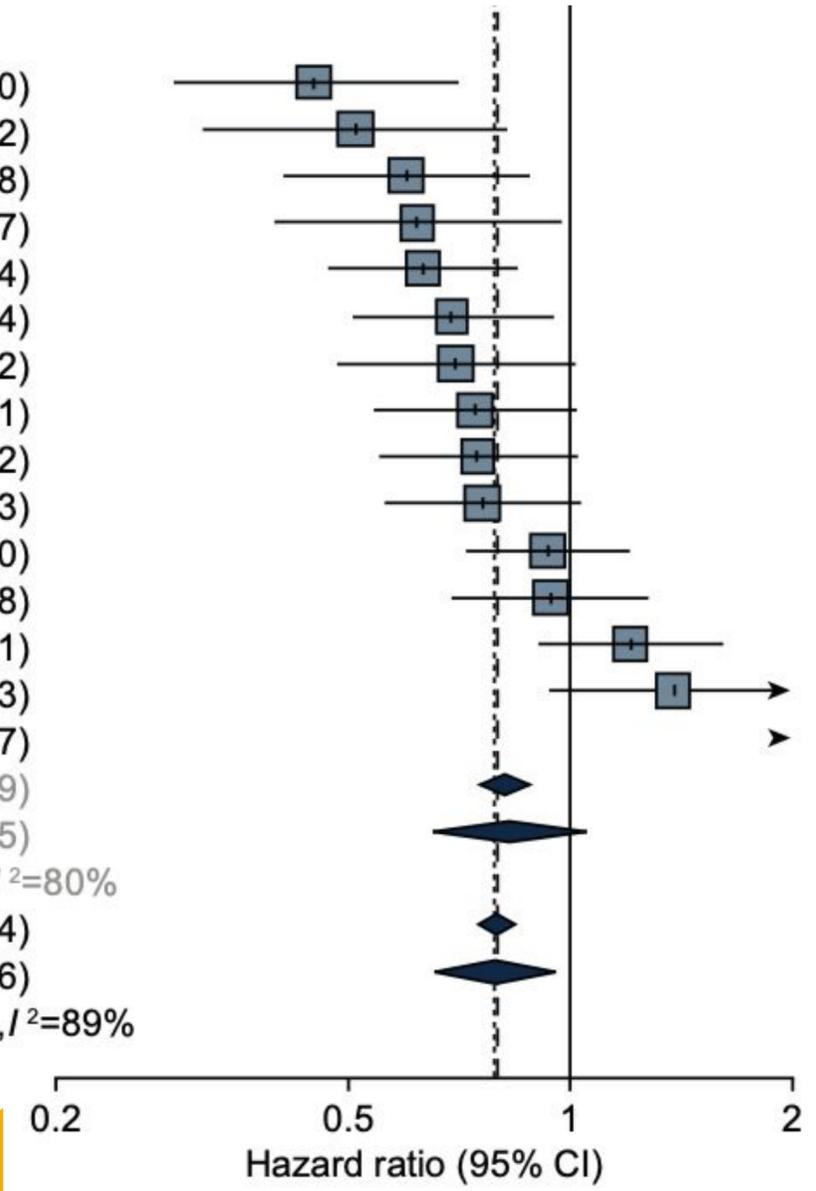
B Progression-free survival forest plot

Source	HR (95% CI)
Younger patients (age <65 years)	
Ribas et al., 2015	0.42 (0.30-0.59)
Antonia et al., 2018	0.43 (0.32-0.57)
Gandhi et al., 2018	0.43 (0.33-0.57)
Ribas et al., 2015	0.47 (0.34-0.65)
Paz-Ares et al., 2018	0.50 (0.37-0.68)
Hellmann et al., 2018	0.51 (0.34-0.77)
Reck et al., 2016	0.61 (0.40-0.93)
Brahmer et al., 2015	0.62 (0.44-0.88)
Horn et al., 2018	0.76 (0.57-1.01)
Schmid et al., 2018	0.84 (0.70-1.01)
Herbst et al., 2016	0.84 (0.69-1.02)
Borghaei et al., 2015	0.89 (0.70-1.13)
Carbone et al., 2017	1.17 (0.88-1.56)
Bang et al., 2018	1.96 (1.43-2.68)
Barlesi et al., 2018	3.40 (2.48-4.66)
Total (fixed effects)	0.78 (0.73-0.84)
Total (random effects)	0.75 (0.56-1.02)
Heterogeneity: $\chi^2_{14}=197.66$ ($P<0.001$), $I^2=93\%$	



IO better

Elderly patients (age ≥65 years)	
Reck et al., 2016	0.45 (0.29-0.70)
Brahmer et al., 2015	0.51 (0.32-0.82)
Ribas et al., 2015	0.60 (0.41-0.88)
Hellmann et al., 2018	0.62 (0.40-0.97)
Paz-Ares et al., 2018	0.63 (0.47-0.84)
Schmid et al., 2018	0.69 (0.51-0.94)
Ribas et al., 2015	0.70 (0.48-1.02)
Antonia et al., 2018	0.74 (0.54-1.01)
Gandhi et al., 2018	0.75 (0.55-1.02)
Horn et al., 2018	0.76 (0.56-1.03)
Herbst et al., 2016	0.93 (0.72-1.20)
Borghaei et al., 2015	0.94 (0.69-1.28)
Carbone et al., 2017	1.21 (0.91-1.61)
Bang et al., 2018	1.38 (0.94-2.03)
Barlesi et al., 2018	4.20 (2.42-7.27)
Total (fixed effects)	0.82 (0.75-0.89)
Total (random effects)	0.83 (0.65-1.05)
Heterogeneity: $\chi^2_{14}=70.82$ ($P<0.001$), $I^2=80\%$	
Total (fixed effects)	0.79 (0.75-0.84)
Total (random effects)	0.79 (0.65-0.96)
Heterogeneity: $\chi^2_{29}=269.06$ ($P<0.001$), $I^2=89\%$	



IO better

The efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients: a meta-analysis and meta-regression

C. M. Kim^{1†}, J. B. Lee^{2†}, S. J. Shin³, J. B. Ahn³, M. Lee^{4‡*} & H. S. Kim^{3,5*††}

B Progression-free survival forest plot

Source HR (95% CI)

Younger patients (age <65 years)

Ribas et al., 2015	
Antonia et al., 2018	
Gandhi et al., 2018	
Ribas et al., 2015	
Paz-Ares et al., 2015	
Hellmann et al., 2015	
Reck et al., 2016	
Brahmer et al., 2015	
Horn et al., 2018	
Schmid et al., 2018	
Herbst et al., 2016	
Borghaei et al., 2015	0.89 (0.70-1.13)
Carbone et al., 2017	1.17 (0.88-1.56)
Bang et al., 2018	1.96 (1.43-2.68)
Barlesi et al., 2018	3.40 (2.48-4.66)
Total (fixed effects)	0.78 (0.73-0.84)
Total (random effects)	0.75 (0.56-1.02)
Heterogeneity: $\chi^2_{14}=197.66$ ($P<0.001$), $I^2=93%$	

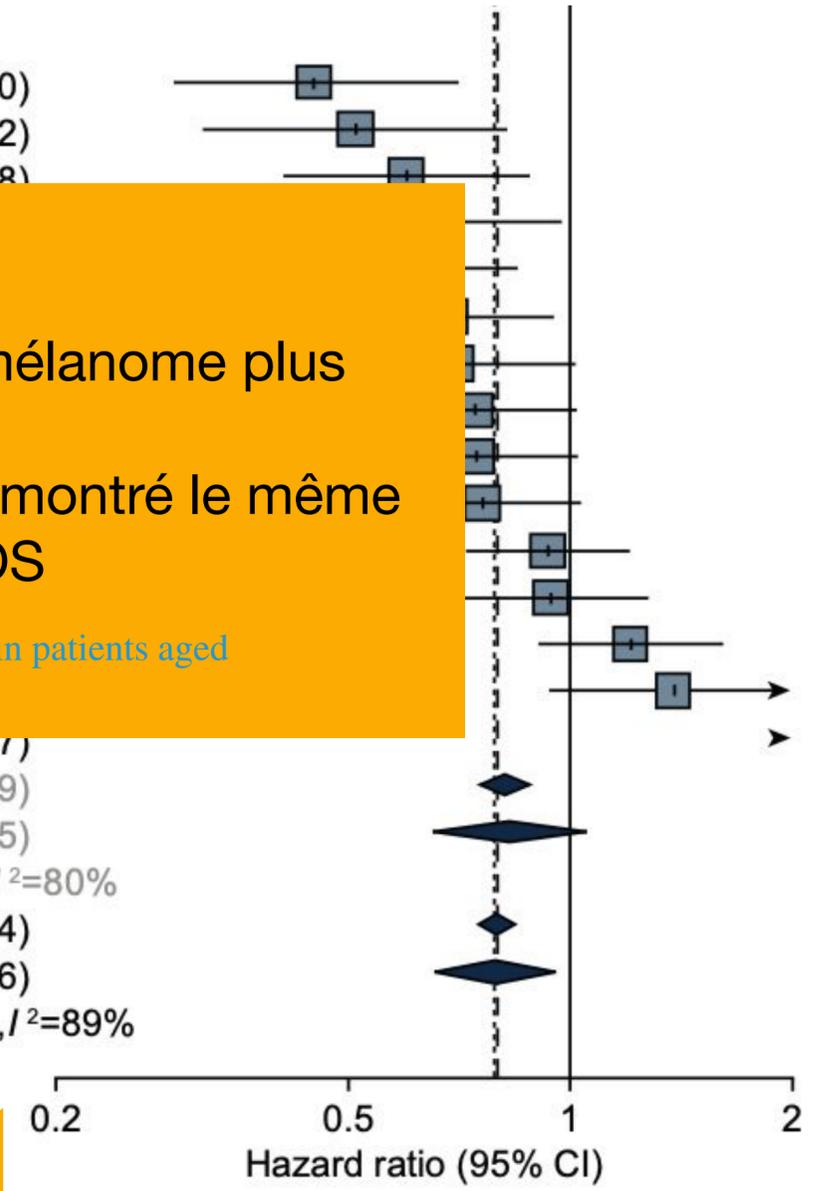
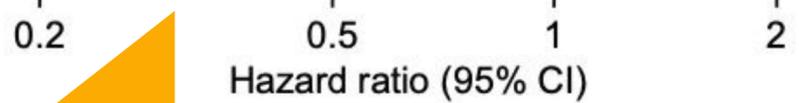
Nie R-C, Chen G-M, Wang Y, et al. Efficacy of anti-PD-1/PD-L1 mono-therapy or combinational therapy in patients aged 75 years or older: a study-level meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;11(430).

Elderly patients (age ≥65 years)

Reck et al., 2016	0.45 (0.29-0.70)
Brahmer et al., 2015	0.51 (0.32-0.82)
Ribas et al., 2015	0.60 (0.41-0.88)

Barlesi et al., 2018	4.20 (2.42-7.27)
Total (fixed effects)	0.82 (0.75-0.89)
Total (random effects)	0.83 (0.65-1.05)
Heterogeneity: $\chi^2_{14}=70.82$ ($P<0.001$), $I^2=80%$	
Total (fixed effects)	0.79 (0.75-0.84)
Total (random effects)	0.79 (0.65-0.96)
Heterogeneity: $\chi^2_{29}=269.06$ ($P<0.001$), $I^2=89%$	

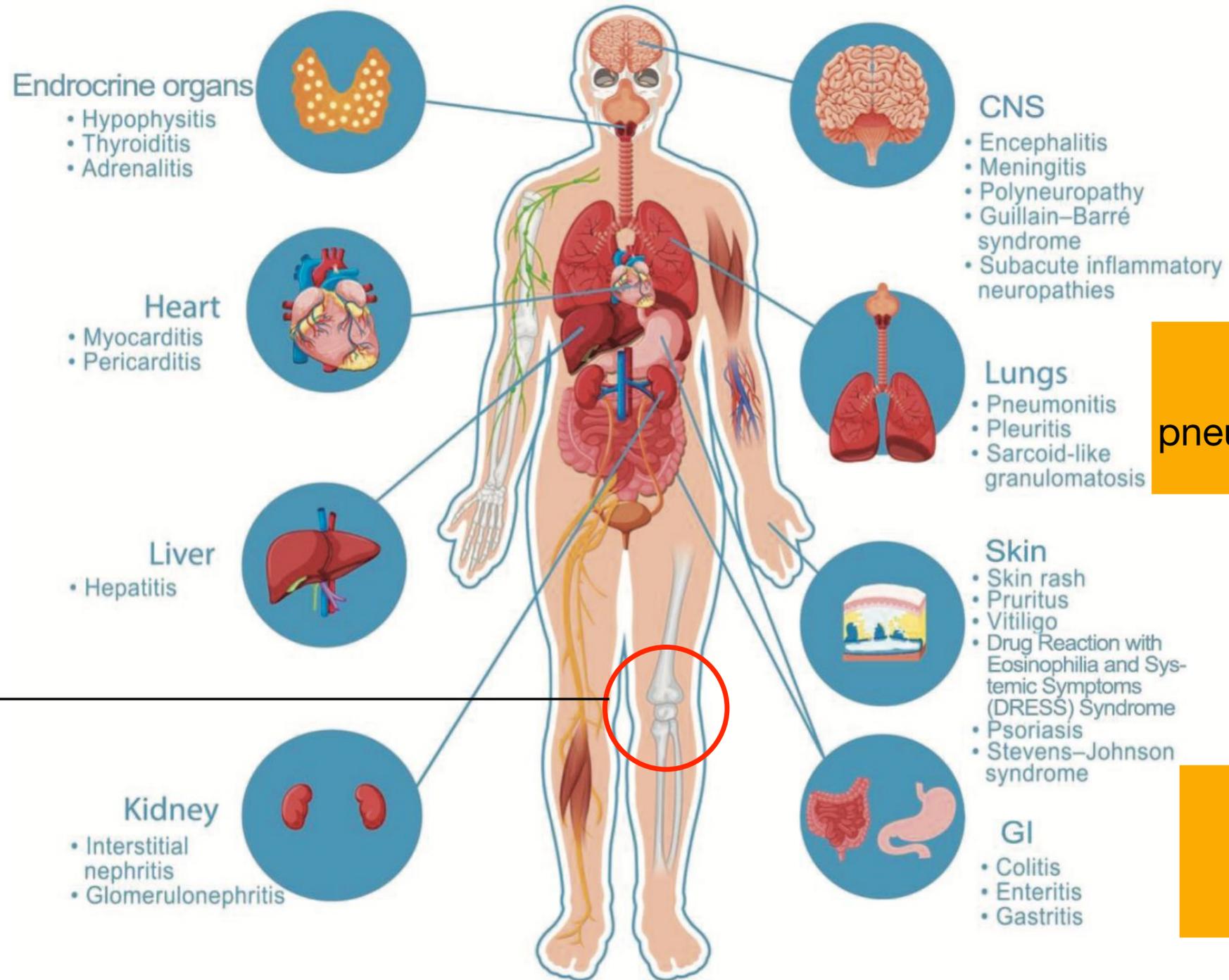
Pas de differences entre patiente de > 65ans et < 65 ans sauf pour le mélanome plus immunogène
Par contre dans une autre metanalyse avec cut off d'age 75 ans, n'a pas montré le même benefice pour les patientes >75 ans en termes de PFS et OS



QUID de l'immunothérapie dans la population âgée

Anticiper prévenir et traiter les effets secondaires liés à l'immunothérapie

Toxicité atypique thyroïdienne avec delirium, tox cardiaque
Prise en charge précoce de la thyroïdite



Aggravation d'une pneumopathie préexistante

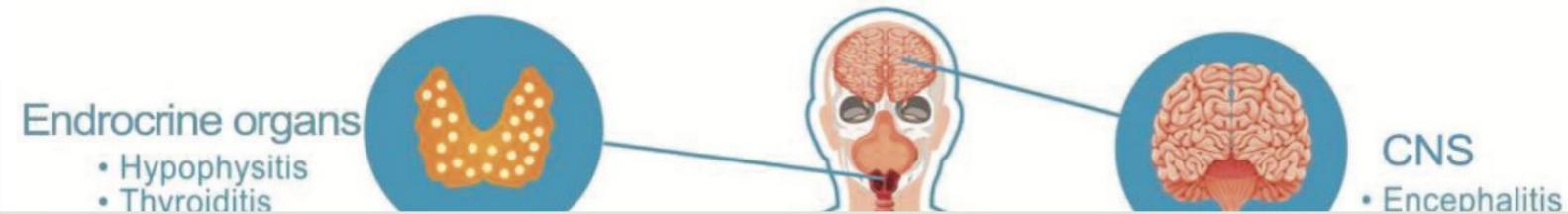
Possible flare de pathologie rhumatologique ou arthralgie de novo avec impact sur l'autonomie et aggravation de la sarcopenie

Deshydratation et malnutrition

QUID de l'immunothérapie dans la population âgée

Anticiper prévenir et traiter les effets secondaires liés à l'immunothérapie

Toxicité atypique thyroïdienne avec delirium.



Considerations of immunosuppressive therapy

Older patients and caregivers should be counselled regarding potential mental status changes before initiation of corticosteroid treatment	5
Older patients receiving corticosteroids should be commenced on calcium and vitamin D supplementation and encouraged to engage in weight-bearing exercises or physical therapy	1
Older patients with, or at risk of, sarcopenia receiving corticosteroids should be encouraged to engage in weight-bearing exercises or physical therapy and referred for nutritional assessment	5
Older patients commencing prolonged immunosuppressive therapy (>4 weeks), including high-dose corticosteroid treatment, should receive prophylaxis against opportunistic infections for <i>Pneumocystis jirovecii</i> , and, for selected indications, against fungal infections and varicella zoster virus	1
Older patients receiving intravenous immunoglobulin should receive adequate hydration before intravenous immunoglobulin infusion to minimise renal toxicity, have careful monitoring of renal function, and be counselled regarding the risk of thromboembolic events	4

Possible flare de pathologie rhumatologique ou arthralgie de novo avec impact sur l'autonomie et aggravation de la sarcopenie



Deshydratation et malnutrition

Conclusions

- Il y a des différences entre le cancer du sein de la patiente âgée et la patiente jeune
- Nous retrouvons en fait une augmentation de l'espérance de vie associée à une augmentation de l'incidence de cancer du sein
- L'évaluation gériatrique doit être intégrée dans l'évaluation globale et prise en charge du cancer avec décision de traitement partagée.
- > 75% de patientes présentent de RH+
- Il y a une meilleure sensibilité à l'hormonothérapie du fait probablement d'une augmentation de l'ESR1 mRNA
- Il y a une évolution avec l'âge du panorama immunitaire qui ne semble pas affecter la réponse à l'immunothérapie mais études discordantes
- Il y a une discordance entre l'âge biologique et chronologique, c'est ce qui fait la variabilité dans les patientes âgées d'où l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire pour les décisions thérapeutiques
- Il ne faut pas proscrire l'immunothérapie dans les patientes âgées si FIT, à ce propos il existe un besoin d'identifier les patientes âgées pouvant bénéficier de l'immunothérapie au-delà de l'âge chronologique et du PD L1