

La chimiothérapie adjuvante doit elle être différente selon la biologie RH, prolifération et Her2 ?

SFSPM, Strasbourg

Le 5.11.2010

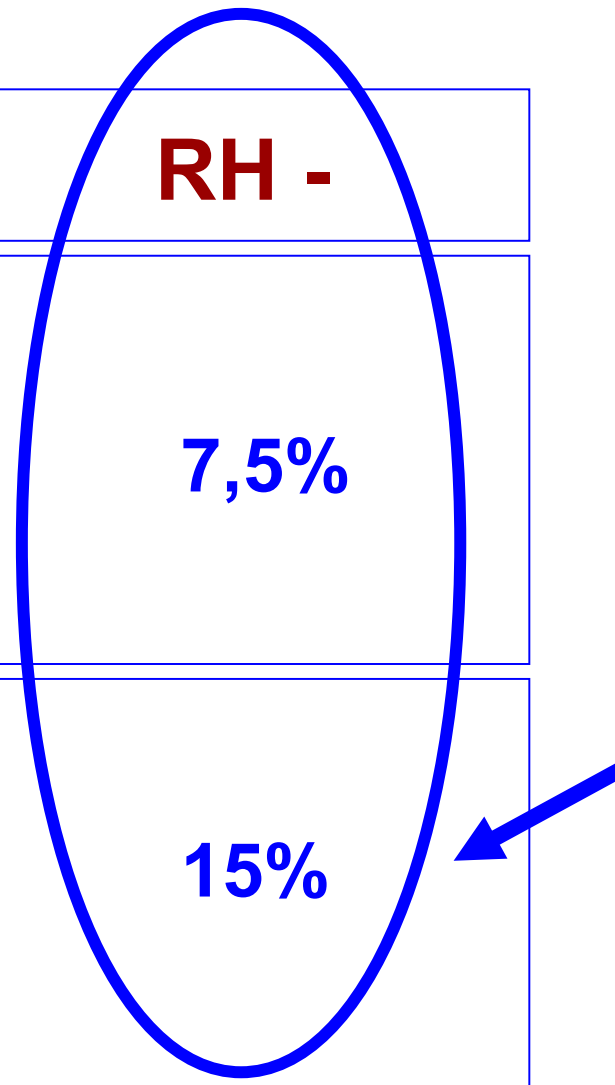
Marc SPIELMANN

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Population RH et Her 2

	RH +	RH -
HER2 +++	7,5%	7,5%
HER2 -	70%	15%

Triple négatif



Les protocoles les plus standards en adjuvant en 2010

3 FEC + 3 TXT ou PACS 01

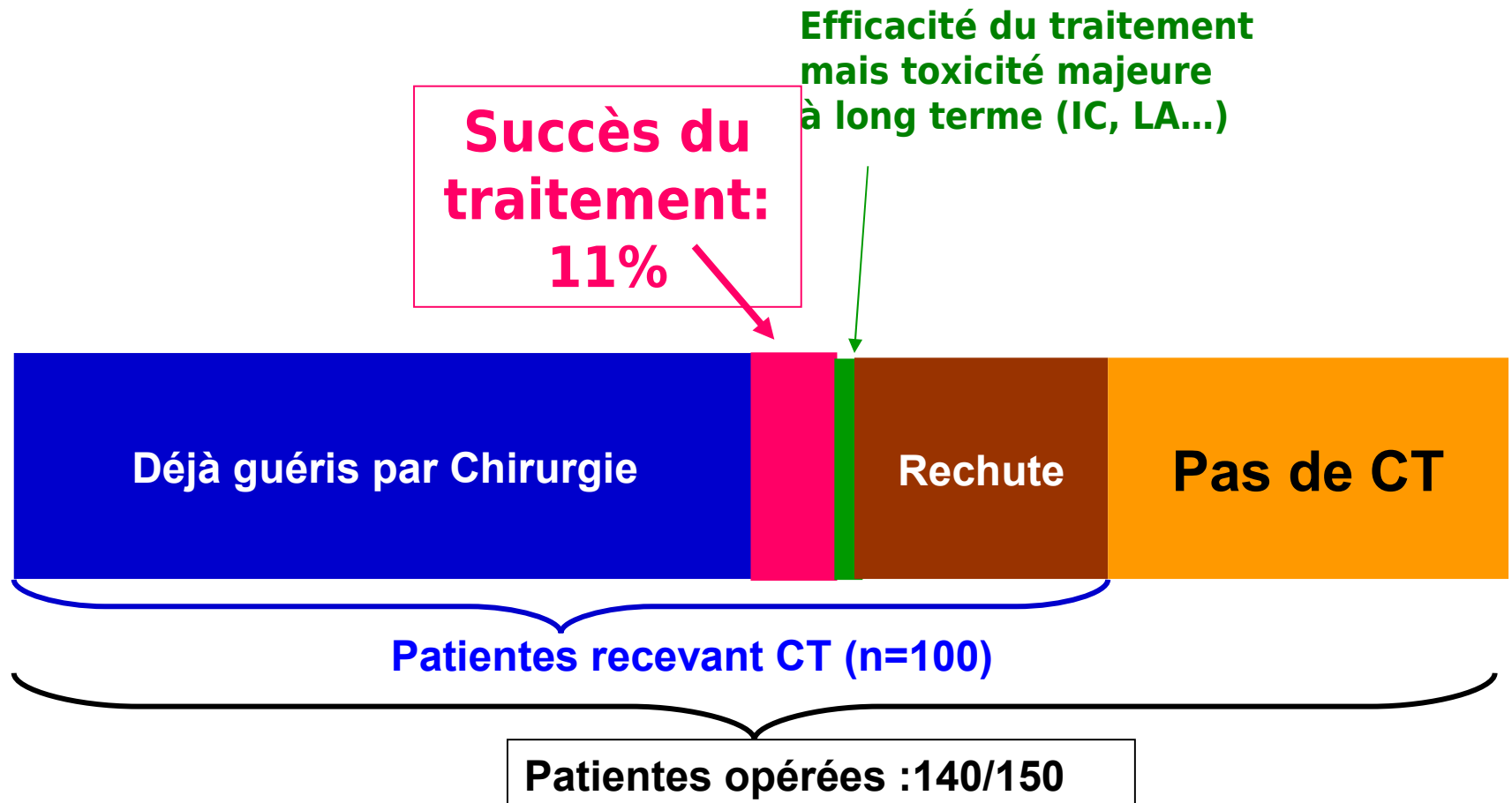
6 FEC 100

4 Taxotère + Cyclophosphamide

4 AC + 12 TXL hebdo

**Doit on utiliser une chimiothérapie différente selon la
présentation RH,HER 2 et la prolifération de la
tumeur?**

A qui cela sert la chimiothérapie ?



L' AGE

R.R.A. mortalité. Anthracyclines

Méta-analyse Chimiothérapie 2005

Résultats par age	Mortalité 2000	<u>Mortalité 2005</u>
<40 ans	29%	
40 à 49	26%	38% FEC/FAC
50 à 59	15%	
60 à 69	7%	20% FEC/FAC
TOTAL	14.8%	

Facteurs prédictifs de sensibilité à CT

Marqueurs de sensibilité à toutes CT.

AGE

RE-

CLI vs CCI

Histologie

Prolifération +++

KI 67, Mib1, Mitoses

Her2

UPA Pai 1

Marqueurs de sensibilité à une drogue précise .

P53

Topo 2A

Map Tau

???

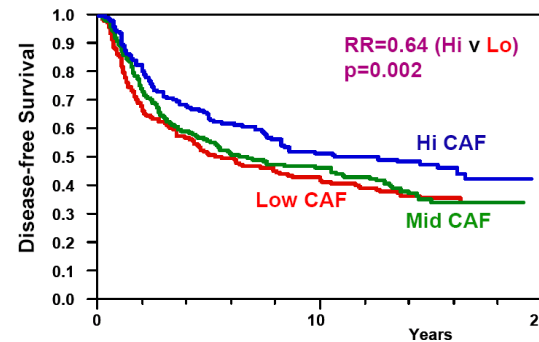
Récepteurs Hormonaux

Récepteurs Estrogènes

Les études du CALGB

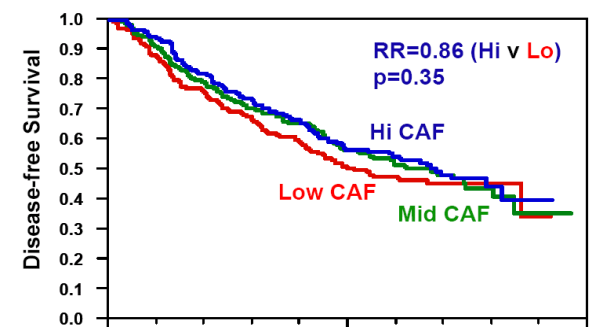
RE -

ER-negative; Study 8541

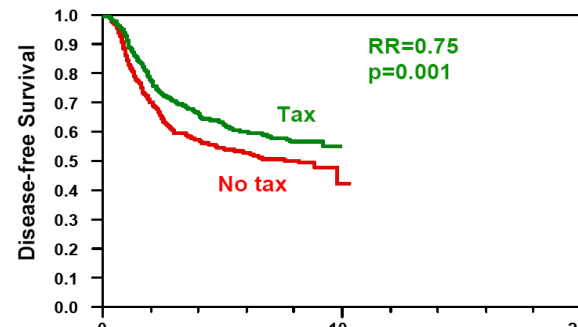


RE +

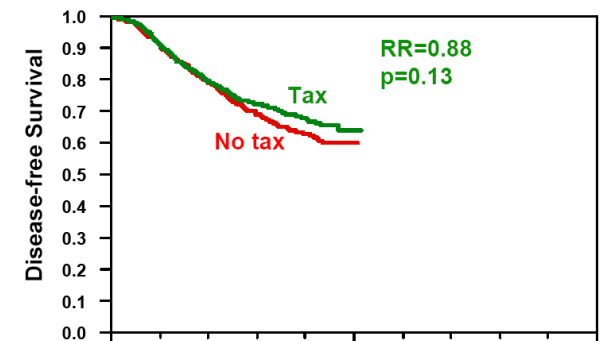
ER-positive; Study 8541



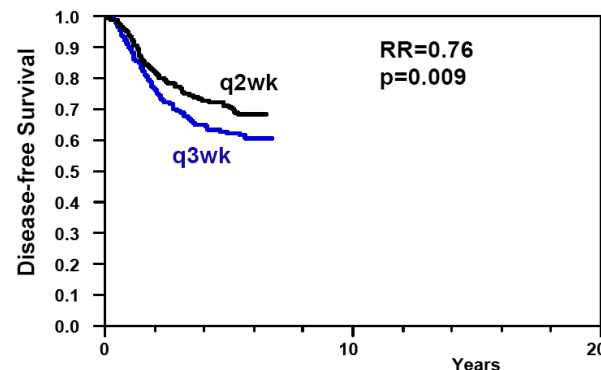
ER-negative; Study 9344



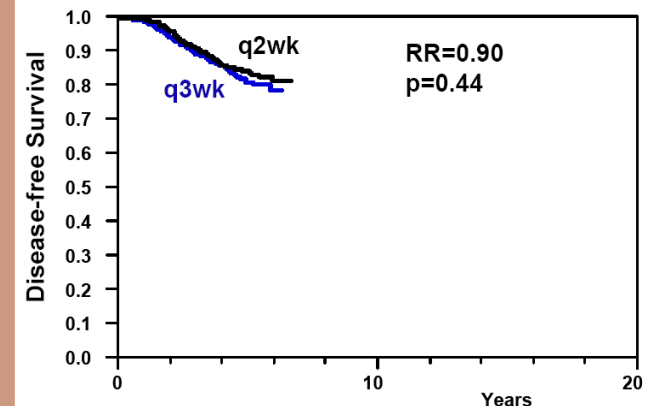
ER-positive; Study 9344



ER-negative; Study 9741



ER-positive; Study 9741



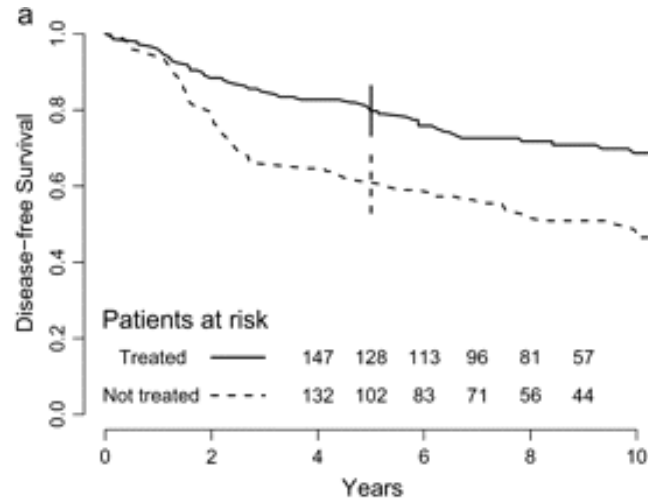
Sensibilité à la chimiothérapie selon RE en IHC et technique Elisa. IGR. N= 823

CT par FEC 50 ou FAC 50vs Obs

(ev/pts)	<u>Chimio</u>	<u>Contrôle</u>	HR (rechute/dc)	p
ER–	44/146	71/131	0.50 (0.34–0.73)	<u>0.0015</u>
ER+	106/265	99/258	1.07 (0.81–1.41)	

Chimiothérapie adjuvante RH-

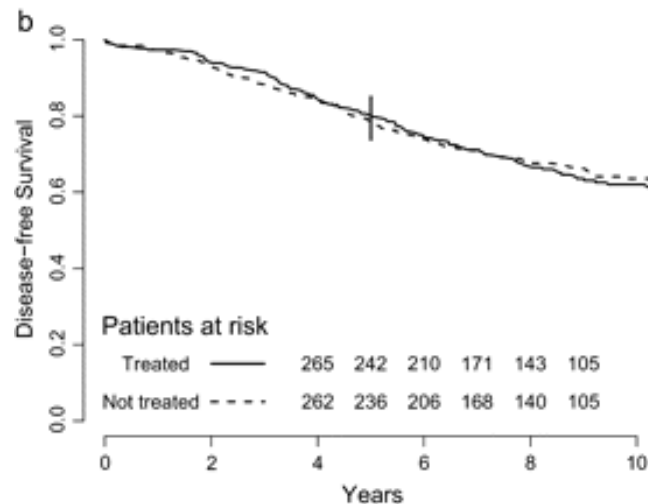
RE négatif



HR: 0,51 [0,34-0,7]

Forte sensibilité

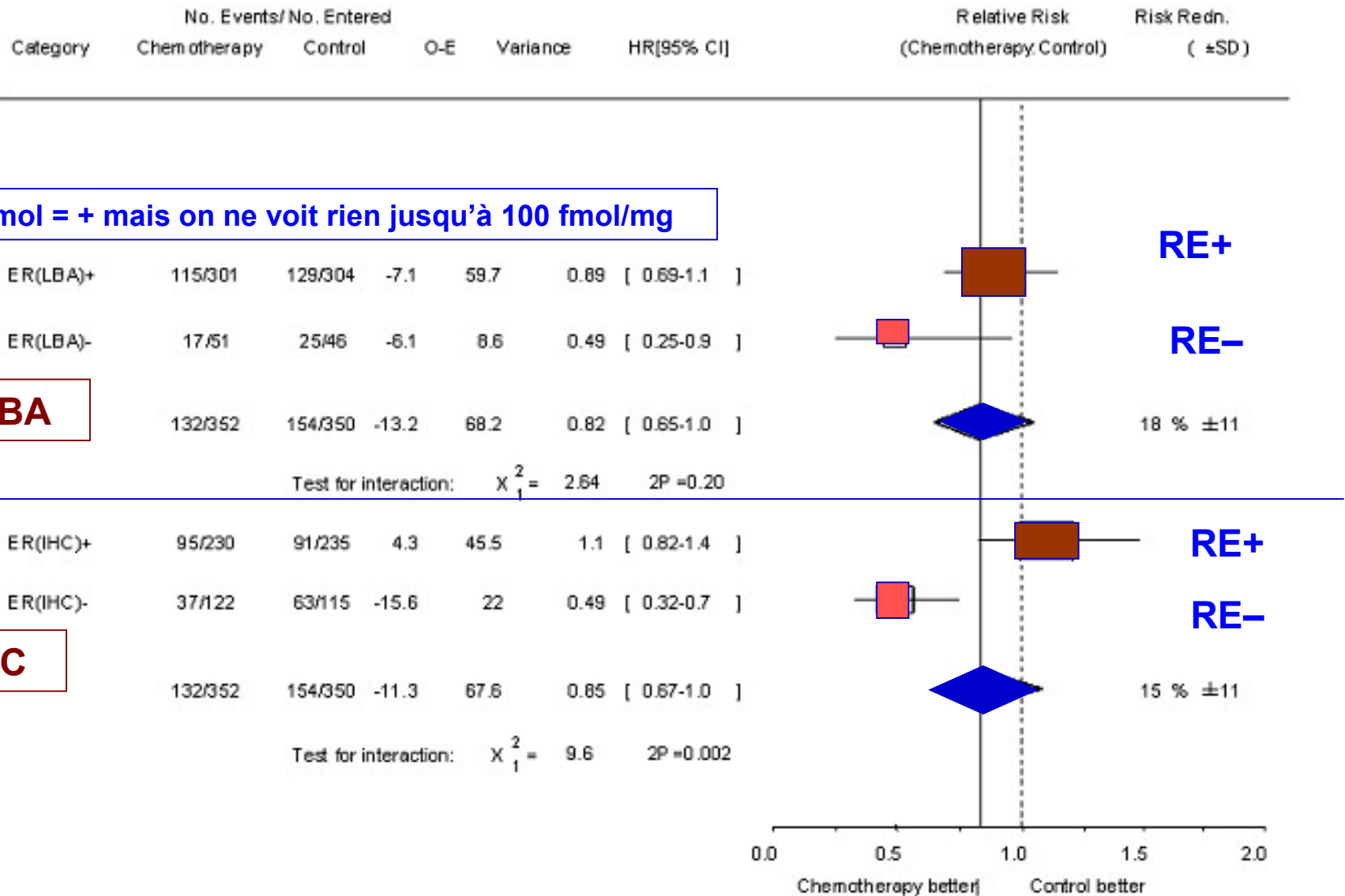
RE positif



RE+: 1,05 [0,79-1,3]

Pas d'effet bénéfique

Comparaison IHC vs LBA pour la prédiction du bénéfice de la chimiothérapie par RE



Niveau d'expression des RE et efficacité de CT adjuvante

	Travaux	n	méthode	Test Interaction
Paik (JCO 2006)	NSABP B20	2299	LBA	0.099
Conforti (Annals Oncol 2007)	IGR Pre/Post chim	823	IHC	<0.01
Albain (SABCS 2004)	SWOG 8814	782	IHC (Allred)	0.16

La réduction du risque par CT de 1^{er} et 2^e génération est faible chez les tumeurs RE fortement positif mais peut être pas nul pour tous.

T. PETIT. Intensité des RE: facteur prédictif fort de la pCR en CT néo adjuvante par Anthracyclines. 1

N= 269 ptes en néo adj par 6 FEC 100

N= 92 RE – et 177 RE +

- Taux de pCR pour l'ensemble du groupe = **9.5%**.
- RH positif (177 patientes) = **6.6%**.
- RH- (92 patientes) = **25%** p: 0.0001

T. PETIT. Intensité de marquage des RE est prédictif de la pCR en néo adjuvante. 2

Biologic parameters	pCR %	P value
Grade		
1	2	0.02
2	5	
3	19	
Ki 67		
Low <20%	1	0.01
Medium 20–29%	8	
High ≥30%	14	
HER2		
0+ or 1+	4	0.02
2+	7	
3+	22	
ER+ 		
Low 3–5	28 	<0.001
Medium 6–7	9	
High 8–9	3	

Analyse Multivariée

RE Intensité	0.0002
KI 67	0.02
Grade	0.20
Her2	0.66

Est ce vrai pour des drogues encore plus efficaces ?

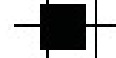
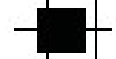
Bénéfice en survie globale du Taxotère pour RE- et RE+

	<i>Hazard ratio (IC 95%)</i>	
	RH -	RH +
BCIRG001	0,64 (0,42-0,98)	0,66 (0,45-0,97)
PACS01	0,78 (0,52-1,18)	0,73 (0,51-1,05)
Poolé	0,69 (0,52-0,94)	0,70 (0,54-0,91)

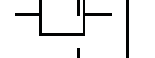
Test d'interaction (docétaxel x RH) = 1,04 (0,70-1,54); p=0,86

Méta Analyse Sept 2010 .Mortalité avec rechute.Groupe Taxanes + Anthracyclines vs Anthracyclines.

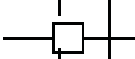
(d) Entry age (trend $\chi^2_1 = 4.1$; $2p = 0.04$)

Age < 45	871/5930 (14.7%)	928/5928 (15.7%)	-31.6	383.5		0.92 (SE 0.05)
45 - 54	984/9312 (10.6%)	1082/9282 (11.7%)	-37.4	419.5		0.91 (SE 0.05)
55 - 69	735/6572 (11.2%)	877/6570 (13.3%)	-69.1	345.4		0.82 (SE 0.05)
70+	51/314 (16.2%)	81/343 (23.6%)	-11.2	25.8		0.65 (SE 0.16)
Age unknown				(no data)		

(e) Nodal status (trend $\chi^2_1 = 1.9$; $2p = 0.2$; NS)

N0/N-	228/3402 (6.7%)	247/3237 (7.6%)	-12.7	95.5		0.88 (SE 0.10)
N1-3	622/7626 (8.2%)	729/7637 (9.5%)	-52.1	296.5		0.84 (SE 0.05)
N4+	935/5462 (17.1%)	1009/5616 (18.0%)	-16.0	386.4		0.96 (SE 0.05)
Other / unknown	856/5638 (15.2%)	983/5633 (17.5%)	-68.5	395.8		0.84 (SE 0.05)

(f) ER status ($\chi^2_1 = 0.0$; $2p = 0.9$; NS)

ER-poor	1065/5794 (18.4%)	1237/5928 (20.9%)	-67.9	492.8		0.87 (SE 0.04)
ER+	1021/12855 (8.1%)	1138/12592 (9.0%)	-62.0	491.7		0.88 (SE 0.04)
ER unknown	555/3679 (15.1%)	583/3603 (16.5%)	-19.4	189.7		0.90 (SE 0.07)

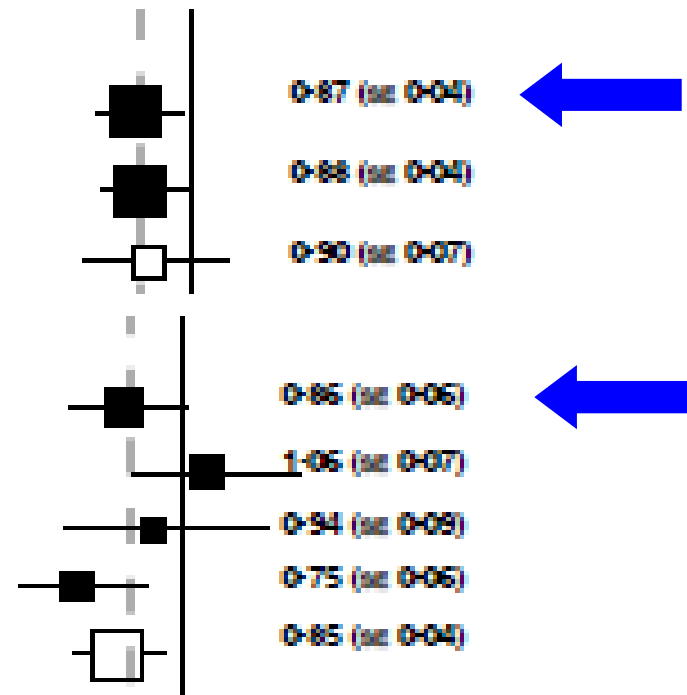
Réduction globale du risque de mortalité Tax/A vs A = 12 %.

En absolu, cela fait 5% pour les 50/70 ans RE-, et seulement 1% pour les RE+.

Mortalité avec récurrence pour CT comparant Taxane + Anthracycline VS chimiothérapie par anthracycline

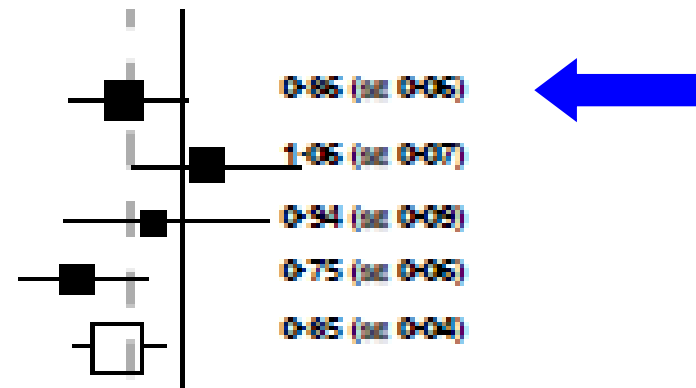
(i) ER status ($I^2 = 0.0$; $2p = 0.9$; NS)

ER-poor	1005/5754 (18.2%)	1237/5828 (20.9%)	-07.9	492.8
ER+	1021/12665 (8.1%)	1139/12592 (9.0%)	-02.0	491.7
ER unknown	555/3679 (15.1%)	593/3693 (16.0%)	-19.4	189.7



(ii) Tumour differentiation and ER ($I^2 = 11.8$; $p = 0.008$)

Poorly, ER-poor	541/3303 (16.0%)	659/3090 (21.3%)	-08.3	253.0
Poorly, ER+	453/3668 (12.3%)	421/3519 (12.0%)	12.0	195.7
Mod./Well ER-poor	239/1680 (14.2%)	253/1680 (15.1%)	-7.0	107.1
Mod./Well ER+	543/7545 (7.2%)	459/7512 (6.1%)	-01.2	181.2
Any unknown	1005/5409 (18.6%)	1197/5382 (22.2%)	-07.3	442.7

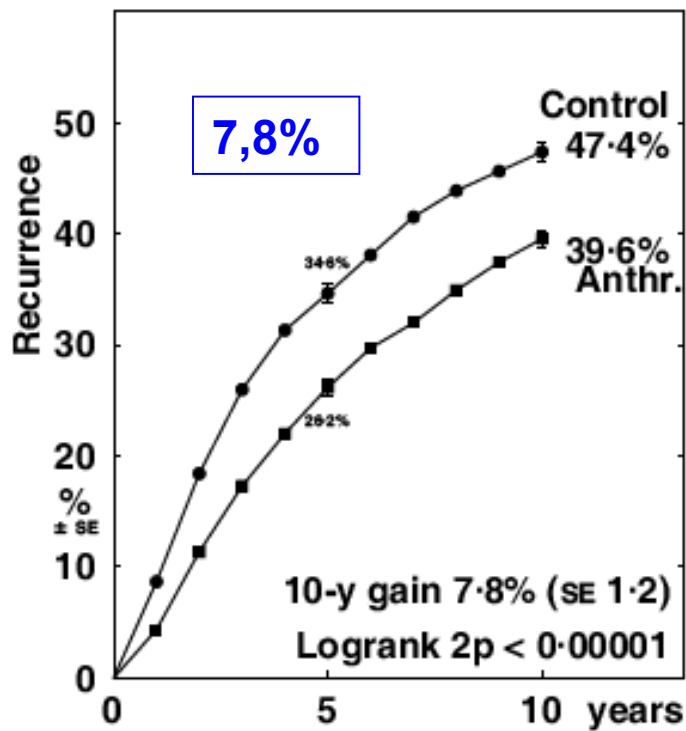


La combinaison de RE – et peu différencié est encore plus bénéfique

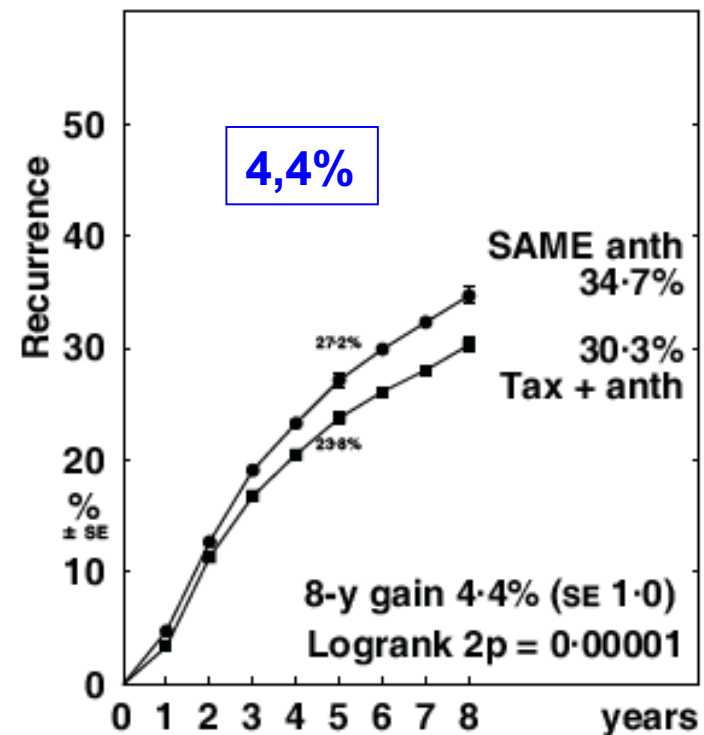
OBS vs Anthra vs (Taxanes + Anthra)

Gain absolu :12,2% vs Observation

Anthracycline vs. No CT



Anthracycline vs. Anthracycline + Taxane



Prolifération: Ki 67,mitoses...

Prédictif de pCR en néo adjuvant (Colléoni 2004)

Forte corrélation avec expression RE

Mais est il prédictif chez les RE+ ???

Mitoses et Chimiothérapie Adjuvante

IGR, F.ANDRE et al, JCO 2005

N=850 patientes N+ ou N- ayant été incluses dans un essai de chimiothérapie par FAC ou FEC 50 vs Observation . Index Mitotique III: 438

Figure 2a: Survival of patients with low/medium mitotic index according to treatment

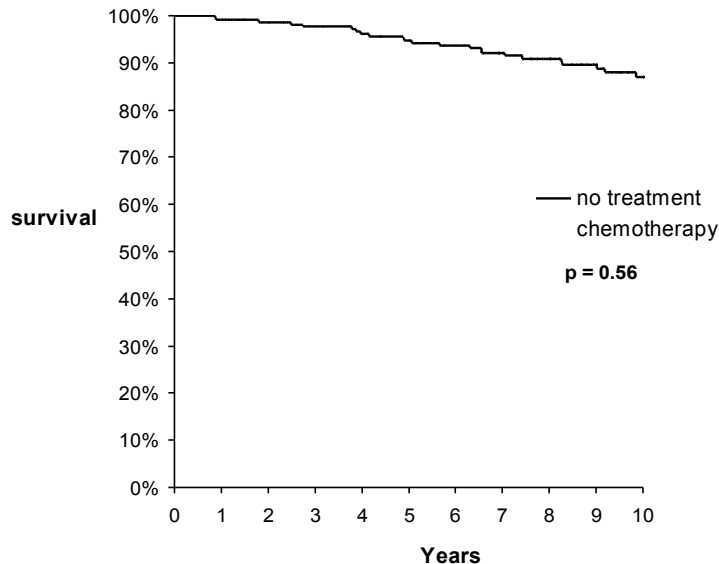
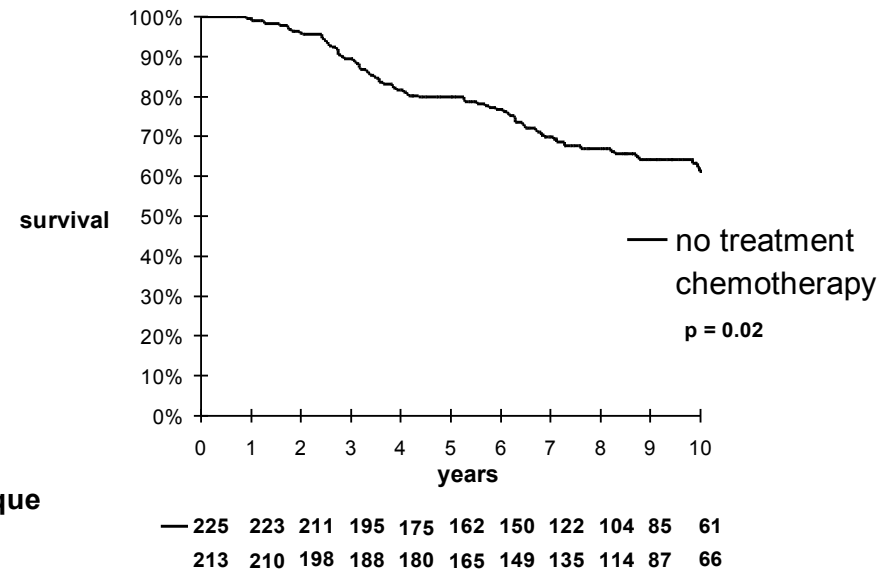


Fig 2b. Survival of patients with high grade mitosis according to treatment



→ KI 67 est certainement le moyen d'évaluer la prolifération la plus reproductible

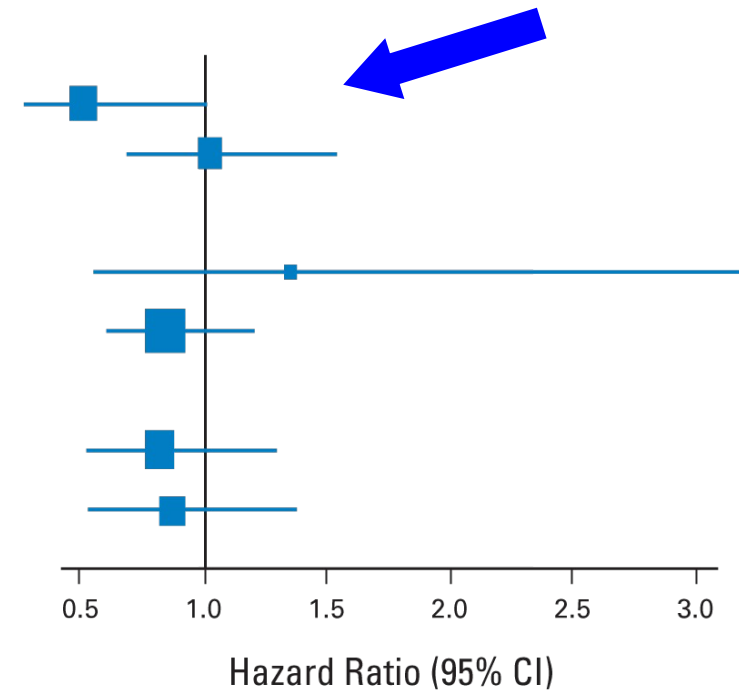
KI 67. Données du PACS01 N+.

Efficacité de la CT par FEC/Taxotère vs FEC. RH+

Figure 2.

Forest-plots for docetaxel effect according to biomarker expressions

Biomarker	Hazard ratio for relapse associated with docetaxel (95% CI)	Hazard ratio for interaction with docetaxel (95% CI), <i>P</i>
Ki67		
Positive (n = 150)	0.51 (0.26 to 1.01)	0.53 (0.24 to 1.16),
Negative (n = 549)	1.03 (0.69 to 1.55)	.11
HER-2		
Overexpressed (n = 73)	1.34 (0.55 to 3.21)	0.83 (0.35 to 1.94),
Normal (n = 705)	0.85 (0.60 to 1.20)	.66
PR		
Positive (n = 454)	0.83 (0.53 to 1.30)	0.89 (0.47 to 1.66),
Negative (n = 279)	0.86 (0.54 to 1.39)	.71



Valeur prédictive limite pour RH +

Ki 67 et efficacité de la Chimiothérapie adjuvante chez RE +

Travaux n Méthode Test Interaction

CT 1st generation

Viale G*
JNCI 2008

IBCSG VIII and IX

1521

IHC

p=0.90 (IX)
p=0.45 (VIII)

Paik S
JCO 2006

NSABP-B20

651

RT-PCR

p=0.17

CT 3rd generation

Penault-Illorca F
JCO 2009

PACS01

700

IHC

p=0.10

Hugh J
JCO 2009

BCIRG001

1350

IHC

HR docetaxel@
LA: 0.97 (0.46-2.06)
LB: 0.71 (0.53-0.95)

*: No effect of adjuvant chemotherapy in ER+ disease in IBCSG VIII and IX

@: LA: HR+/-Her2-/Ki67- , LB: HR+ and Her2+ or Ki67+

Her 2

Her2 et efficacité des Anthracyclines

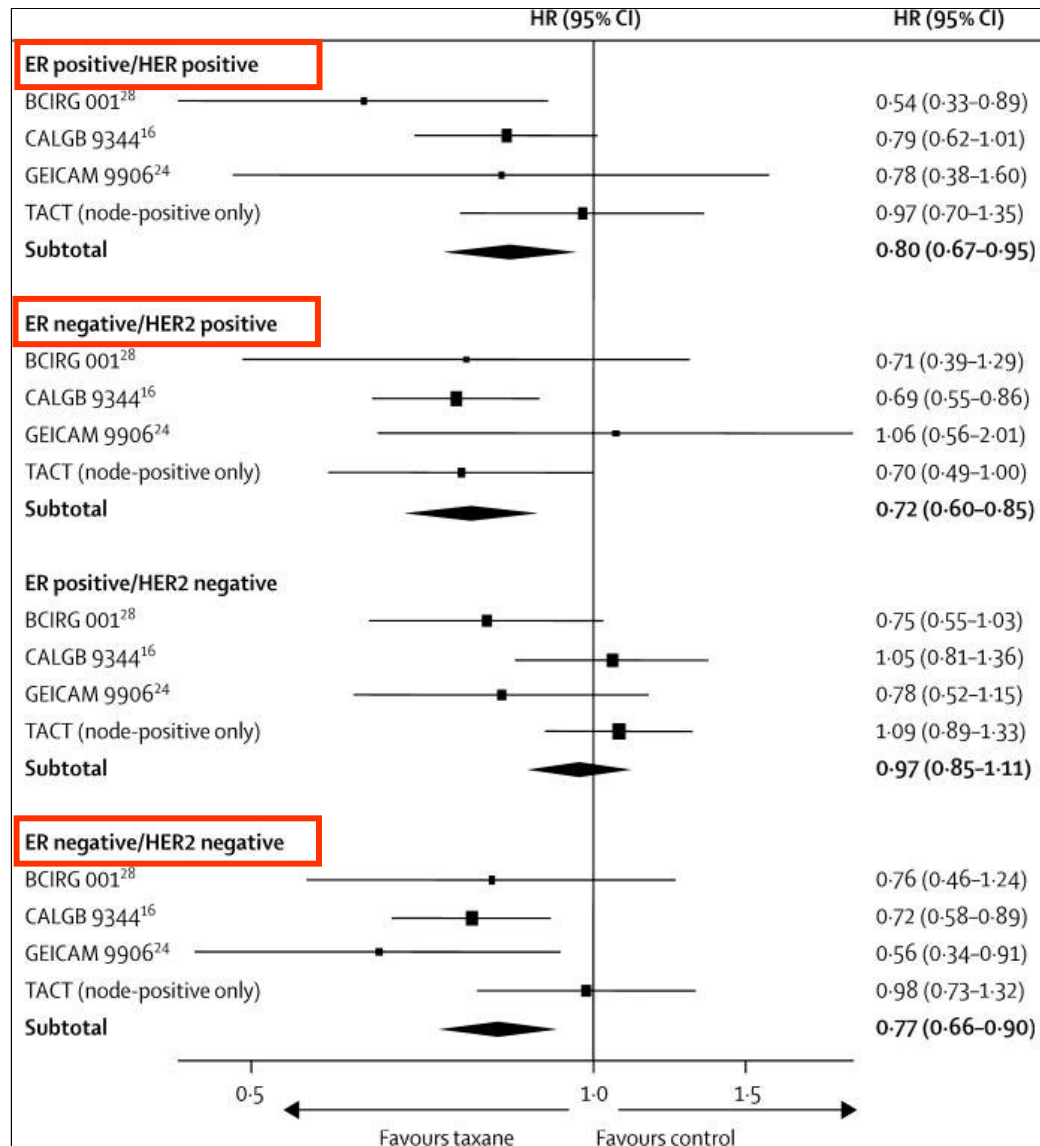
éta analyse de la littérature

T par Anthracyclines vs sans Anthracyclines **N=5354**

N=5354		HR Récidive	
Her2+		0.71 (0.61-0.83)	
Her2-		1.00 (0.9-1.11)	Test Interaction, p<0.001

**Her2 confère probablement une sensibilité particulière
à toutes formes de chimiothérapie ?**

Efficacité des Taxanes en fonction de Her2 et R



Les Triples négatifs

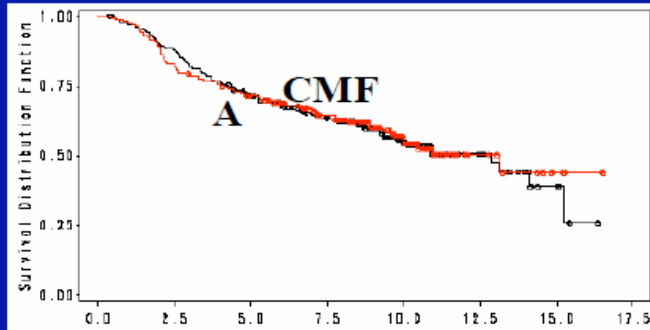
Basal-like: Bonne efficacité de la CT néo adjuvante

Response Complete Pathologique :	T-FAC (N=82)*	AC-T (n=107)*
Luminal A/B	7%	7%
Normal-like	0	NA
HER2+/ER-	45%	36%
Basal-like/triple negative	45%	26%

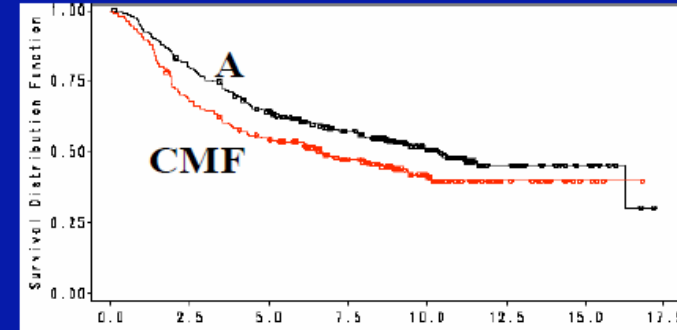
Quelle explication à la réponse efficacité de la CT et un devenir incertain ?

Effacité des Anthracyclines en fonction des sous types moléculaires

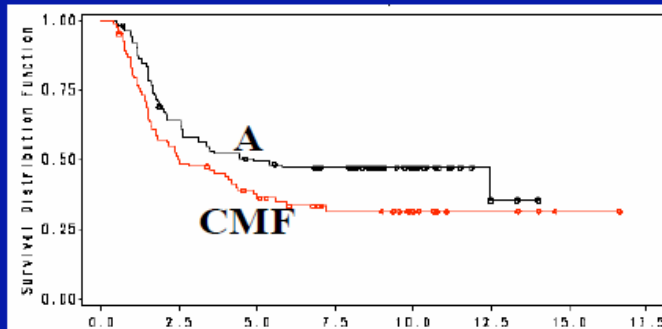
Highly hormono-sensitive



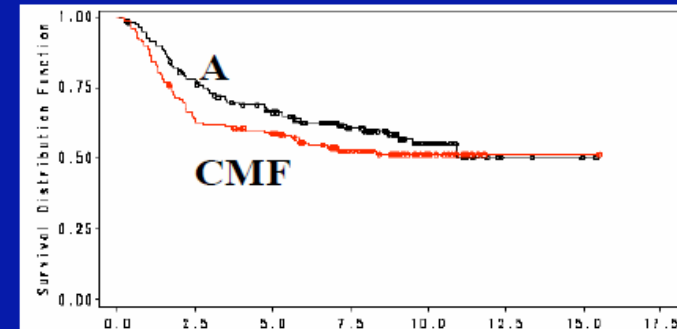
Moderately hormono-sensitive



HER-2+

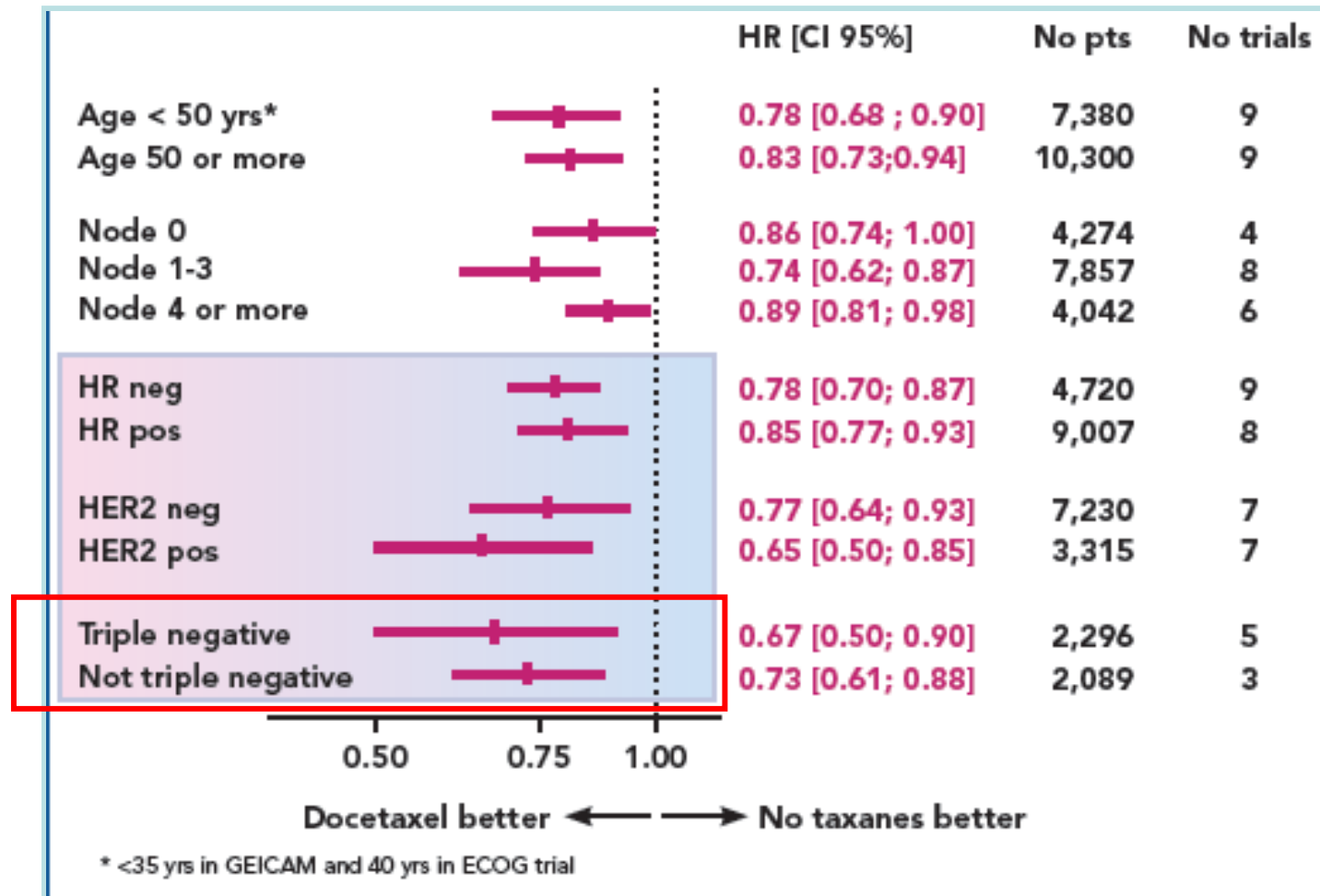


Triple negative

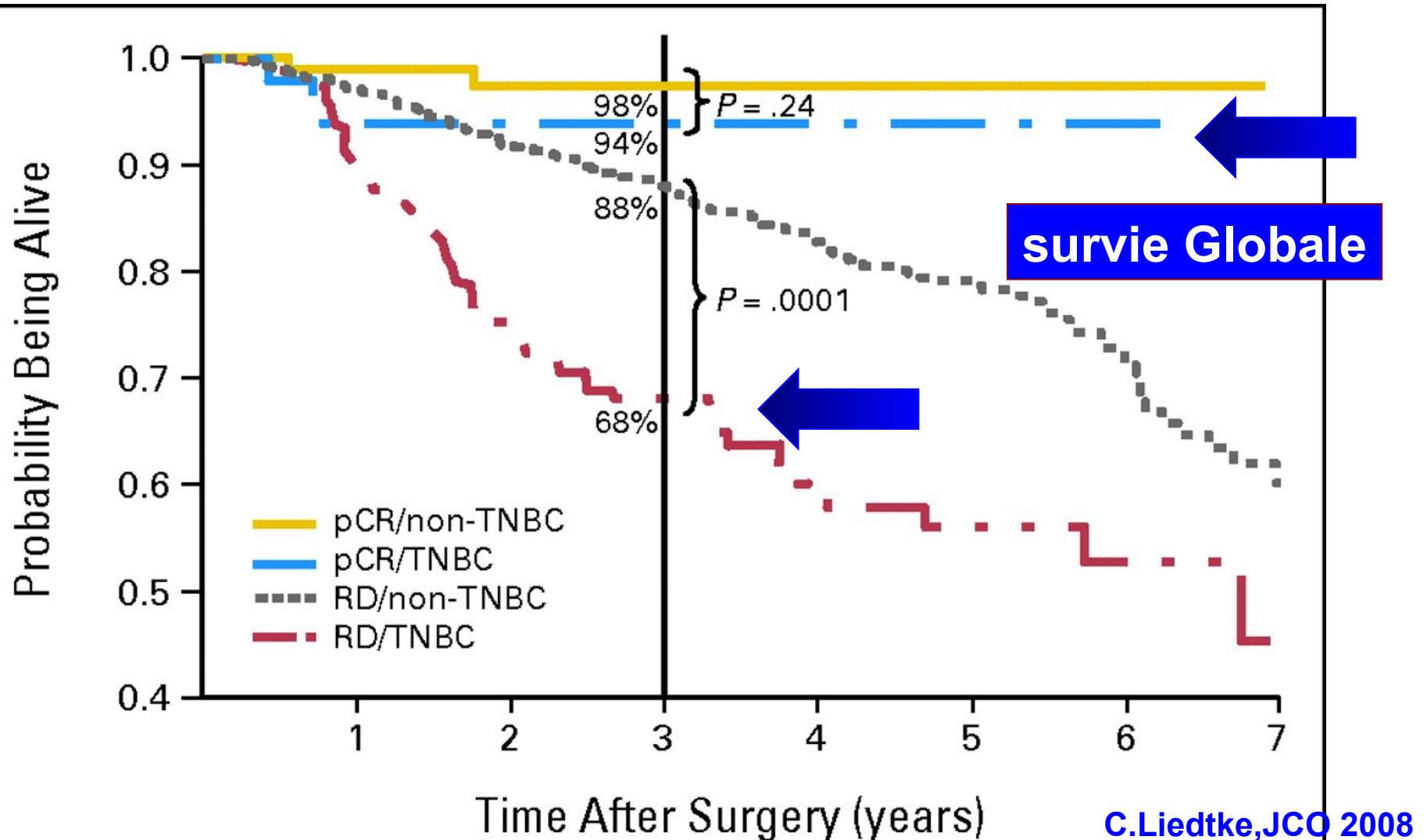


Meta-analyse Docétaxel vs absence de Taxane

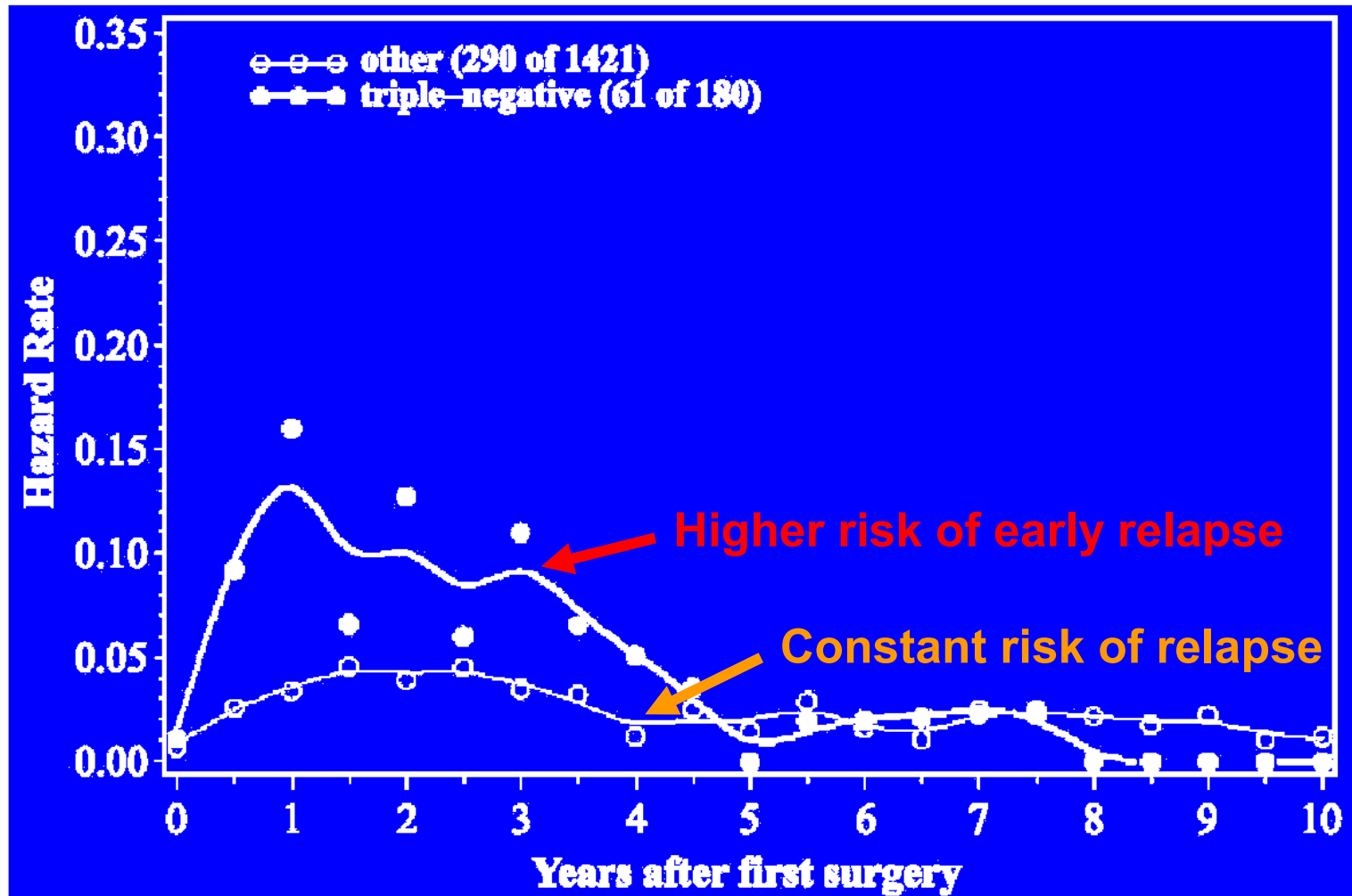
SSR par sous groupe de patients



Réponse à la CT Néo adjuvante et longue survie chez Triples négatifs



Basal-like Breast Cancer: Frequent and Early Relapse



Intérêt des sels de platine en phase avancée ?

Table 2. Treatment and Response to Different Chemotherapy Regimens

Regimen	No. of Patients Treated	No. of pCRs	% pCRs
CMF	14	1	7
AC	23	5	22
FAC	28	6	21
AT	25	2	8
Cisplatin	12	10	83



VOLUME 28 • NUMBER 3 • JANUARY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Pathologic Complete Response Rates in Young Women With *BRCA1*-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy

Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski, Ewa Grzybowska, Magdalena Budryk, Małgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwia, Marek Szwieć, Rafał Wiśniowski, Monika Siolek, Rebecca Dent, Jan Lubinski, and Steven Narod

■ Résultats beaucoup moins spectaculaires dans d'autres études

- ⊙ n=28 recevant CDDP
- ⊙ pCRs = 6 (21%), dont 2 mutées

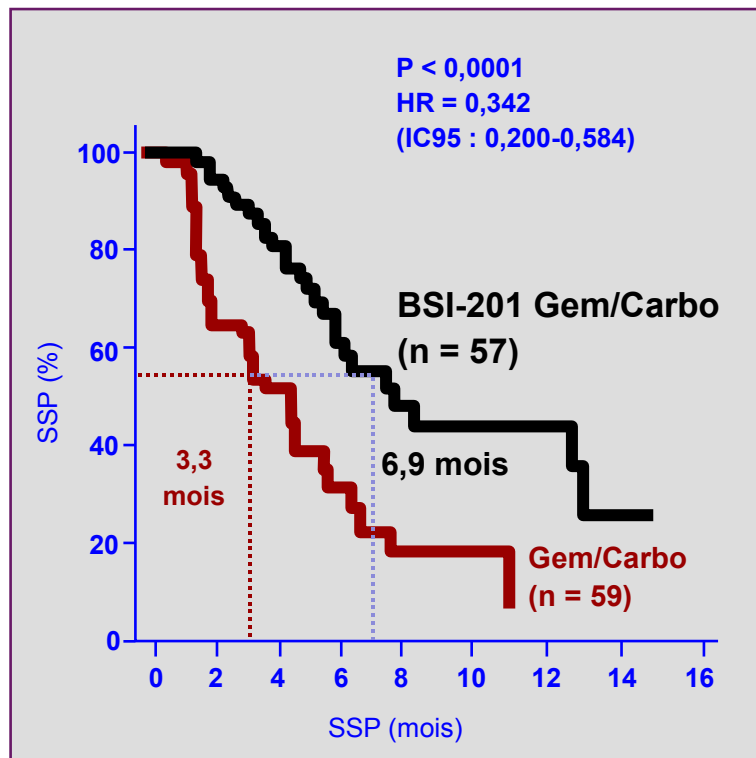
Garber et al, 2006, SABCS

Les inhibiteurs de PARP chez TN

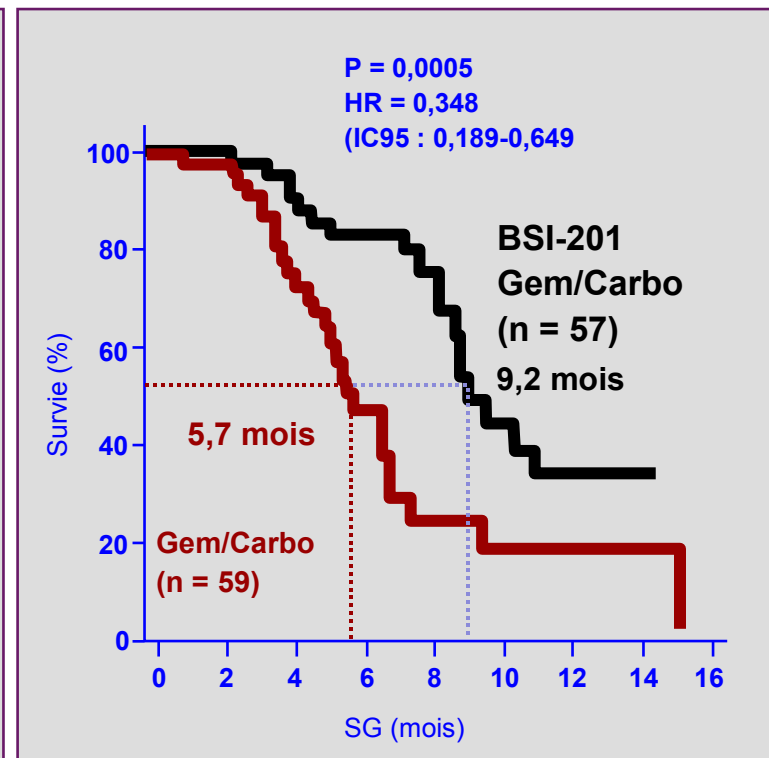
O'shaughnessy et al, ASCO2009

	Gem/Carbo (n=44)	BSI-201 + Gem/ Carbo n=42	
Objective response rate n(%)	7 (16%)	20 (48%)	0.002
*Clinical benefit rate n (%)	9 (21%)	26 (62%)	0.0002

Survie sans Progression

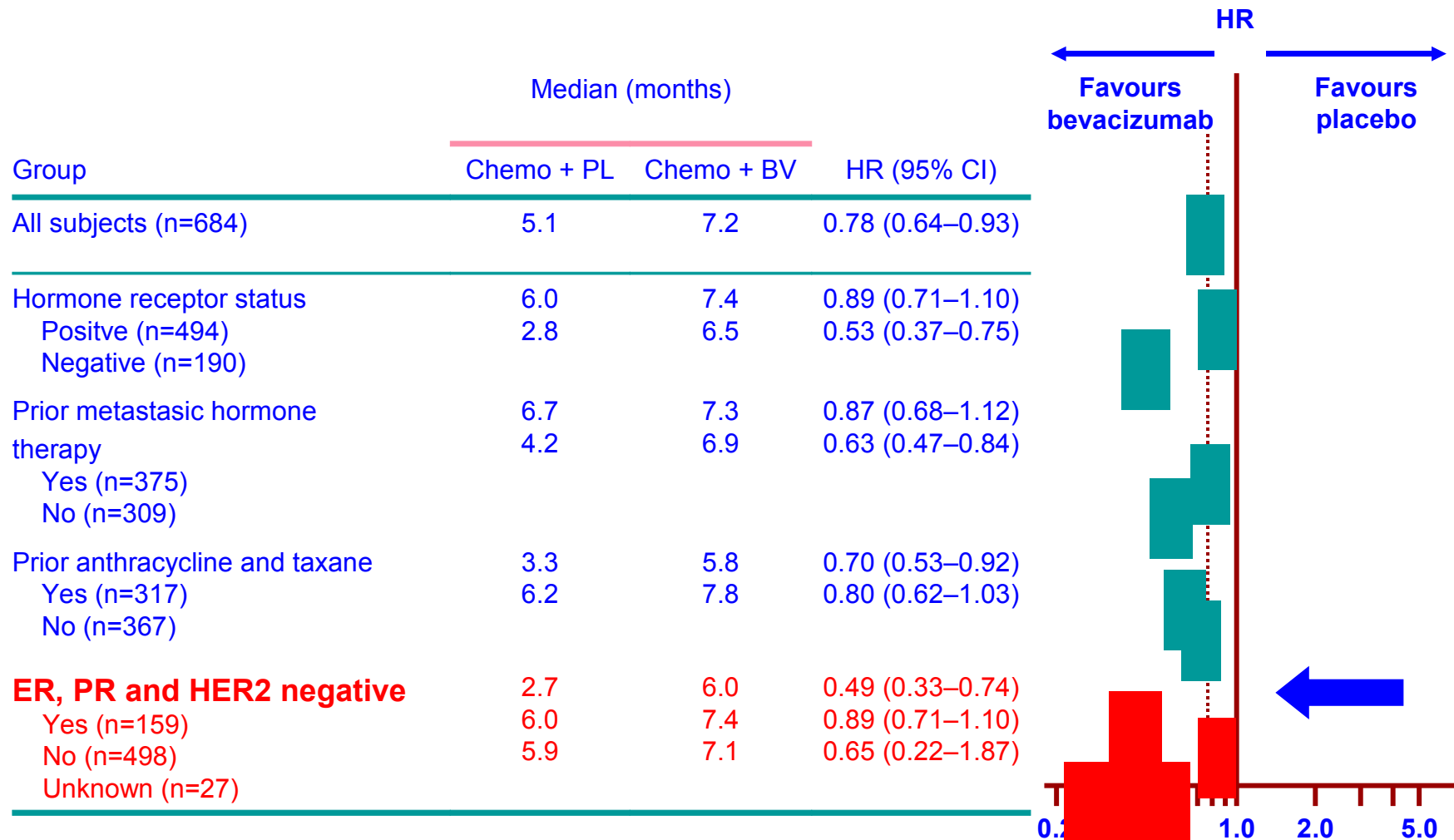


Survie Globale



Tolérance excellente

Efficacité du bévaccizumab chez TN en seconde ligne

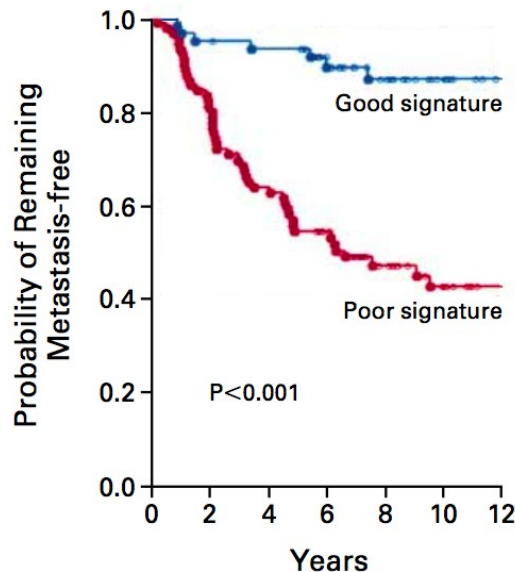


SIGNATUREs GENOMIQUE

MammaPrint®

- Facteur prédictif puissant de la survie sans métastase (surtout jusqu'à 5 ans)
- 70 gènes (prolifération, invasion, processus métastatique, intégrité du stroma et angiogénèse)
- 2 profils génomiques : bas ou haut risque

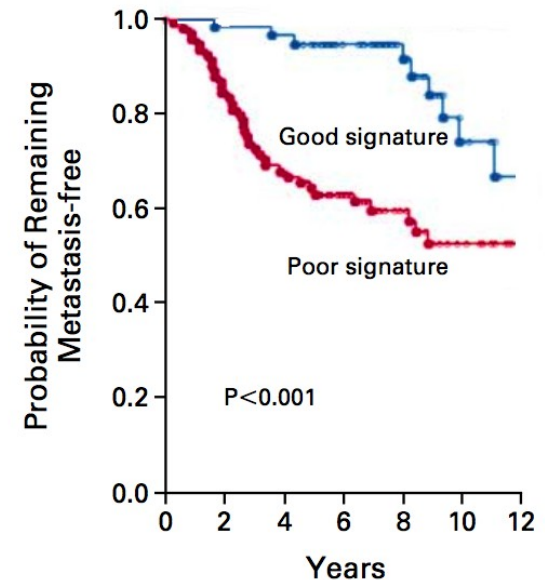
C Lymph-Node–Negative Patients



NO. AT RISK

Good signature	60	57	54	45	31	22	12
Poor signature	91	72	55	41	26	17	9

E Lymph-Node–Positive Patients



NO. AT RISK

Good signature	55	54	53	42	28	14	7
Poor signature	89	74	56	43	26	16	8

MINDACT 6000 patientes N0 ou N1

Paramètres clinico-pathologiques + signature MammaPrint

Concordance

Haut risque

Bas risque

Signature

CT

HT

Discordance

Randomisation

Clinico-

pathologiques

CT

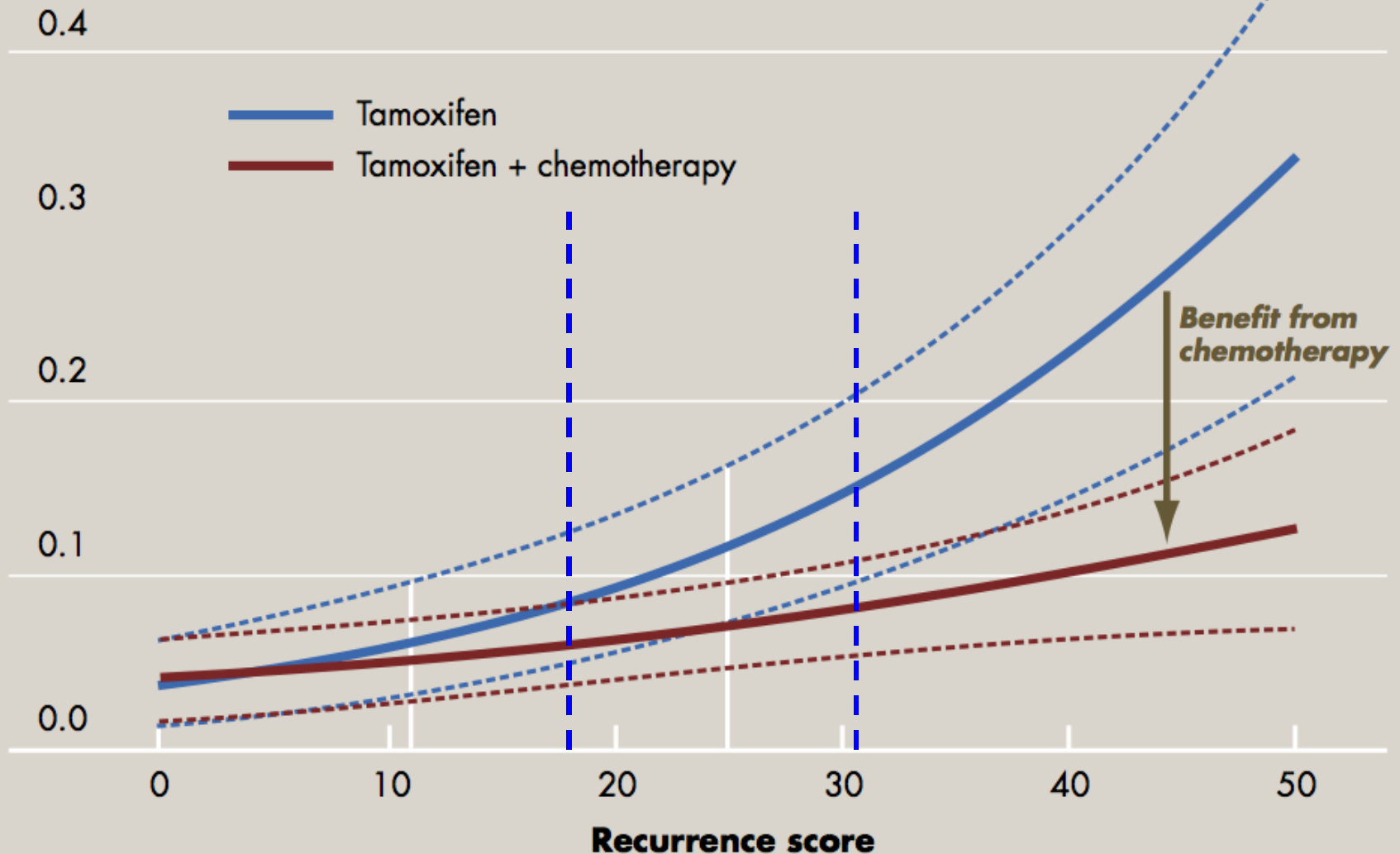
HT

Oncotype DX™

- Etude de 21 gènes en RT-PCR
- Évaluation RE mais aussi Her 2 et prolifération
- Valeur pronostique et prédictive
- Calcul d'un score de rechute
- 3 catégories de risque de rechute
 - Faible risque: score <18
 - Risque intermédiaire: de 18 à <30
 - Haut risque : > ou = à 30

Bénéfice de la Chimiothérapie en fonction du récurrence score

Distant recurrence at 10 years



CONCLUSIONS:

- Récepteurs hormonaux importants
- Prolifération encore **plus** important
- Her 2 certainement: oui
- GENOMIQUE prédictive devrait pouvoir nous aider après essais...



Traitement individualisé pour bientôt ???

Aujourd'hui

1. En cas de décision de chimiothérapie adjuvante, nous n'avons pas pour le moment de CT spécifiques car aucun biomarqueur solide.
1. **Les Taxanes et anthracyclines** demeurent les drogues majeures mais ne pas oublier les **Alkylants** chez les triples négatifs.
1. PACS 01 reste une excellente chimiothérapie.