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

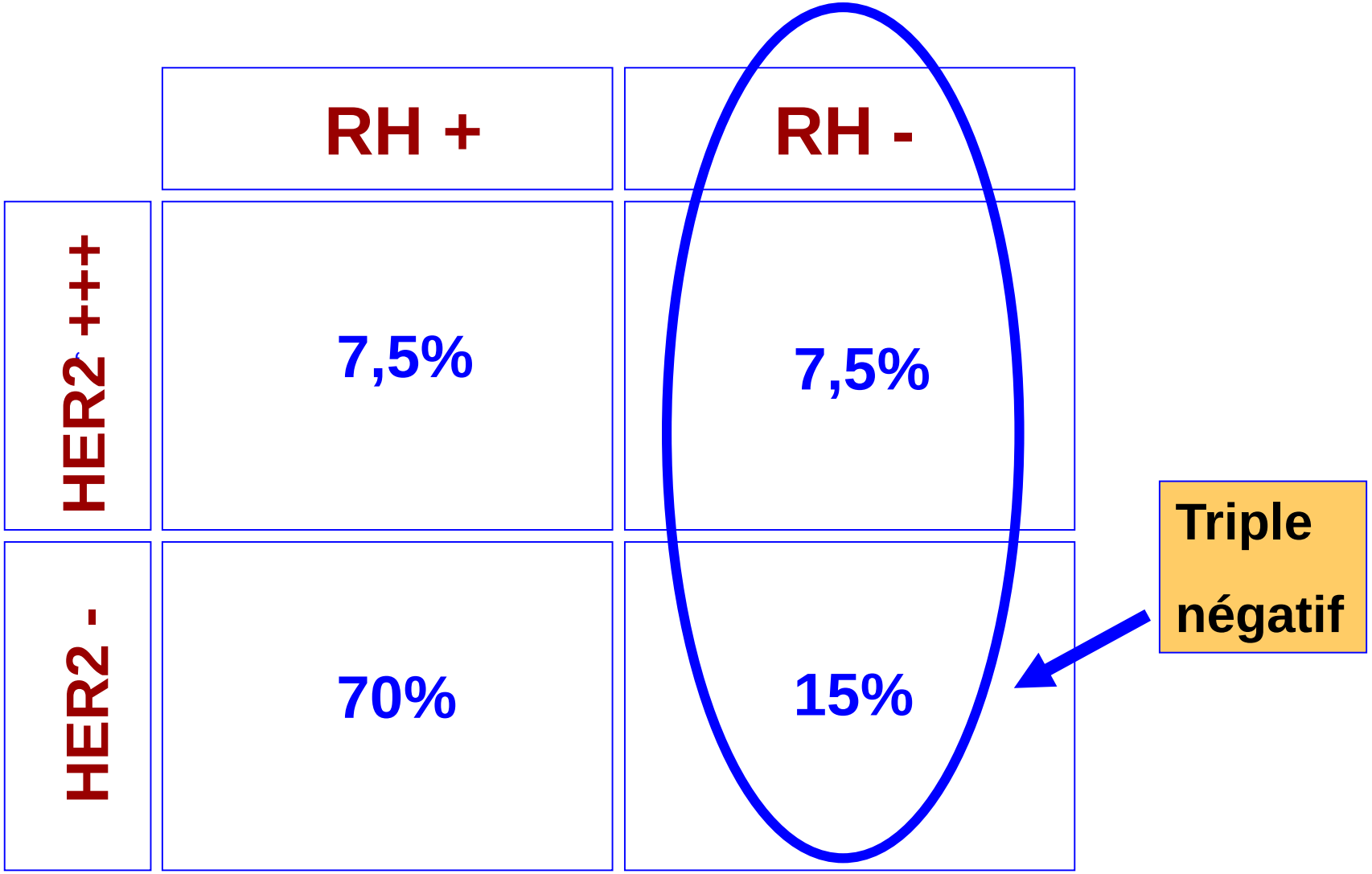
SFSPM, Strasbourg

Le 5.11.2010

Marc SPIELMANN

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Population RH et Her 2



T..Petit

Les protocoles les plus standards en adjuvant en 2010

3 FEC + 3 TXT ou PACS 01

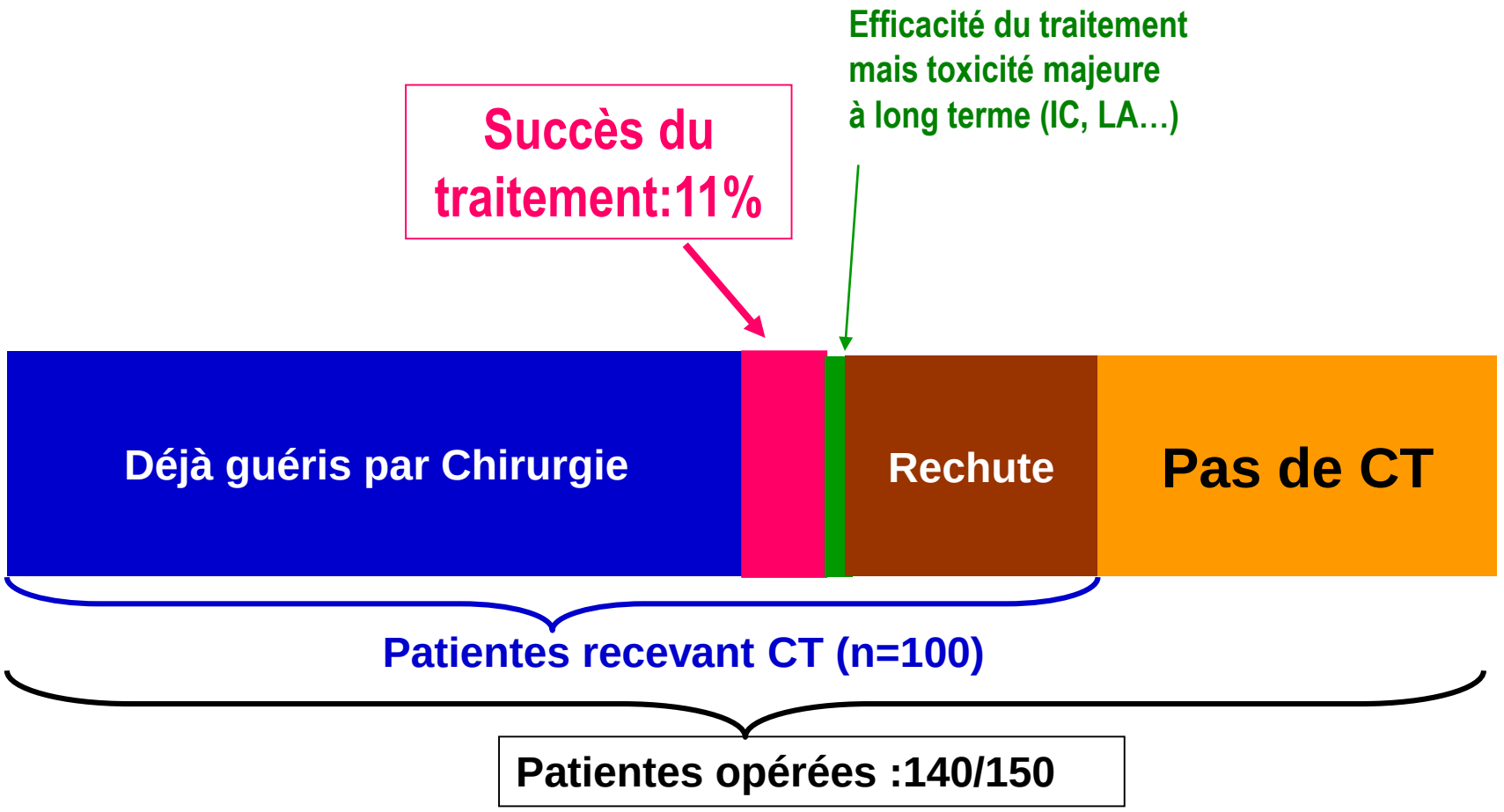
6 FEC 100

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	Mortalité 2005
<40 ans	29%	
40 à 49	26%	38% FEC/FAC
50 à 59	15%	
60 à 69	7%	20% FEC/FAC
TOTAL	14.8%	

OXFORD Méta analyse2005

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

???

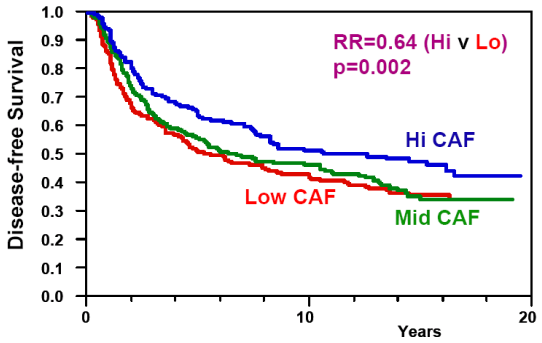
Récepteurs Hormonaux

Récepteurs Estrogènes

Les études du CALGB

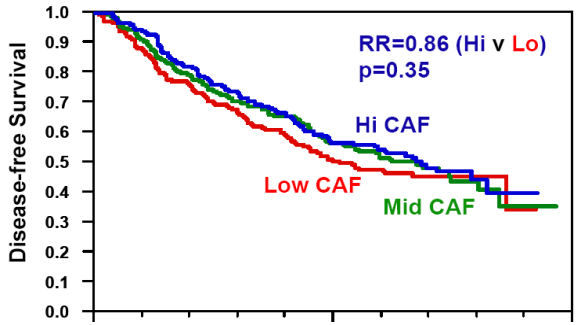
RE -

ER-negative; Study 8541

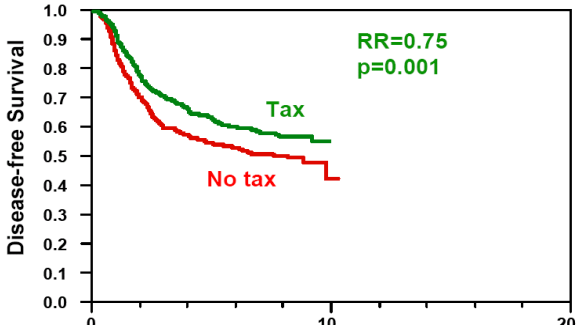


RE +

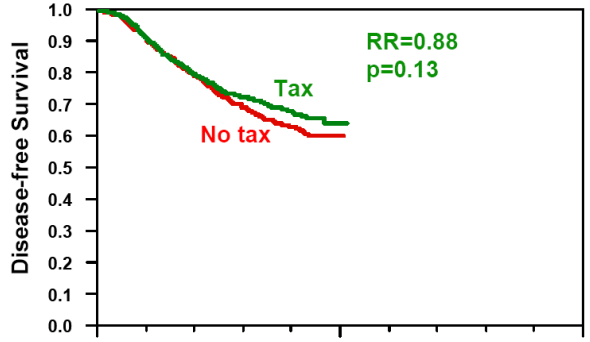
ER-positive; Study 8541



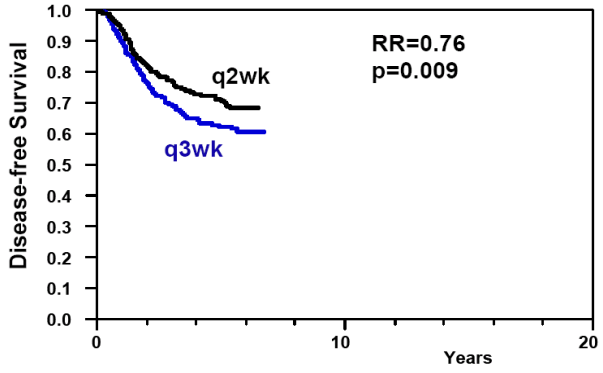
ER-negative; Study 9344



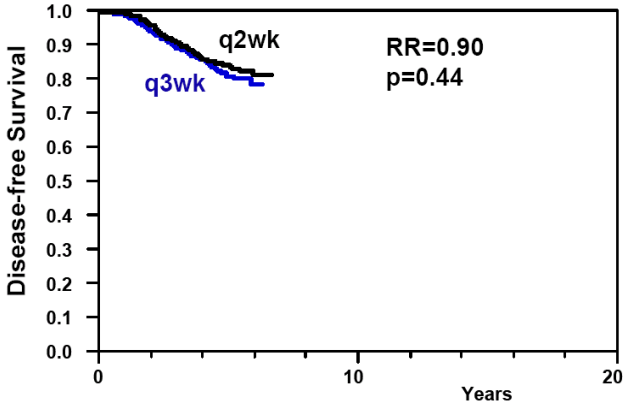
ER-positive; Study 9344



ER-negative; Study 9741



ER-positive; Study 9741



Berry et al,JAMA 2006

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

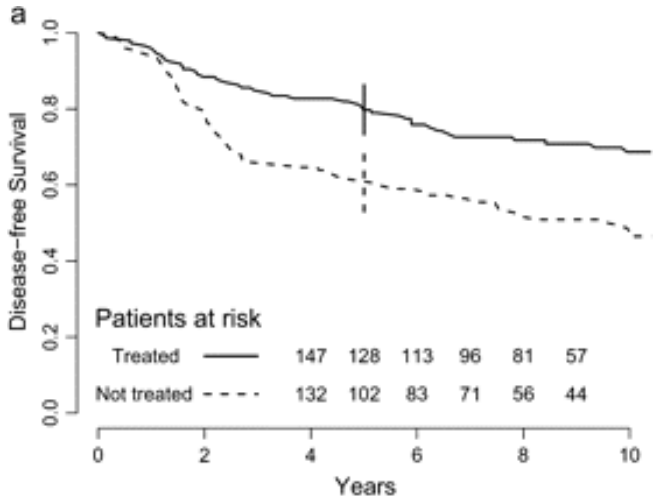
CT par FEC 50 ou FAC 50vs Obs

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

Conforti ,André et al, Ann Oncol 2007

Chimiothérapie adjuvante RH-

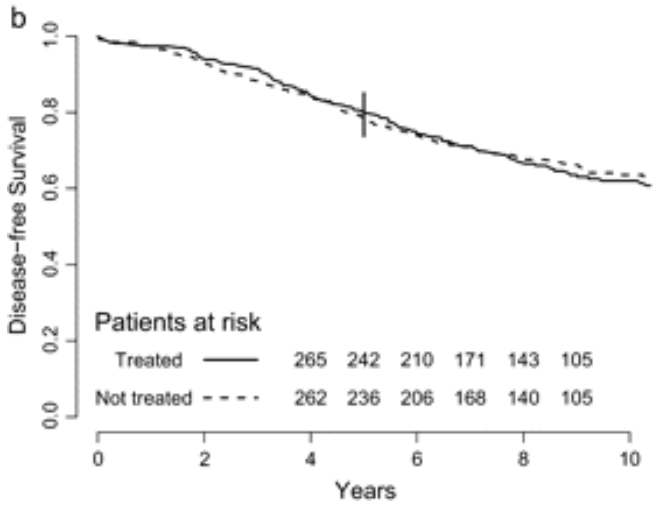
REnégatif



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

Forte sensibilité

RE positif



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

Pas d'effet bénéfique

Conforti, Annals of Oncology, 2007

Niveau d'expression des RE et efficacité de CT adjuvante

	Travaux	n	méhode	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 1ere et 2°génération est faible chez les tumeurs RE fortement positif mais peut être pas nul pour tous.

LBA: Lingand Binding Assay

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; Breast Cancer Res Treat (2010)

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**

T.Petit et al; Breast Cancer Res Treat (2010)

Est ce vrai pour des drogues encore plus efficaces ?

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

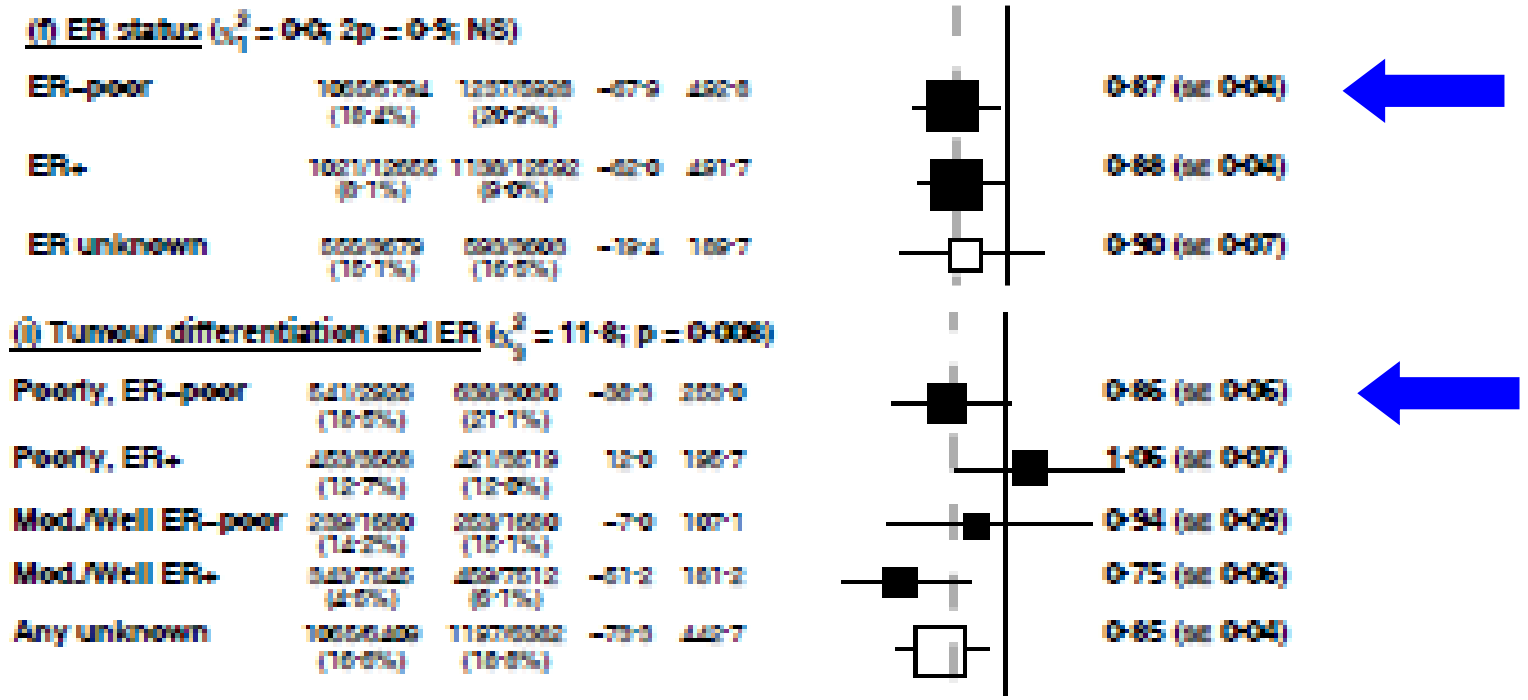
.

	Hazard ratio (IC 95%)	
	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

Andre. F et al. ***ASCO 2007. Abstract 537***

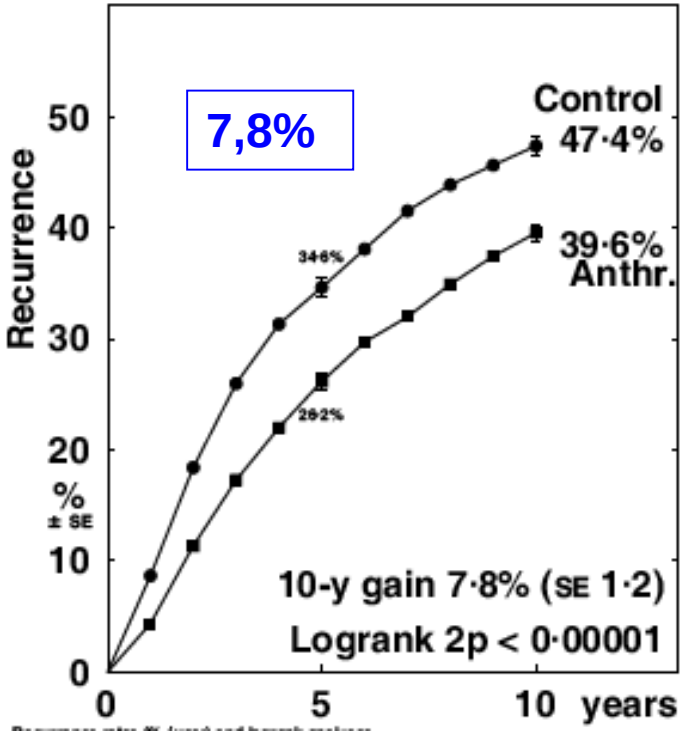
Mortalité avec récidive pour CT comparant Taxane + Anthracycline VS chimiothérapie par anthracycline



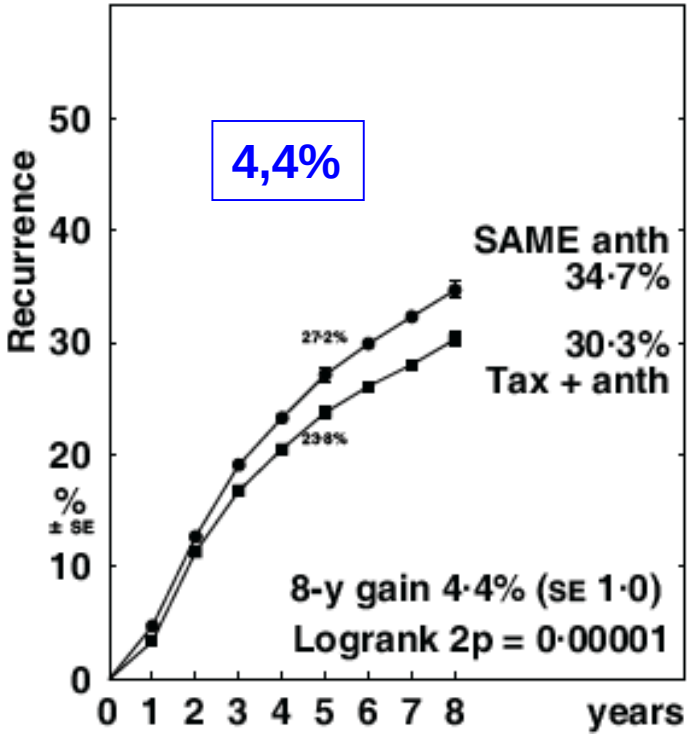
La combinaison de RE – et peu différentié est encore plus bénéfique

OBS vs Anthra vs (Taxanes + Anthra)
Gain absolu :12,2% vs Observation

Anthracycline vs. No CT



Anthracycline vs. Anthracycline + Taxane



EBCTCG 2010: Not for citation or publication

Prolifération: Ki 67,mitoses…

Prédictif de pCR en néo adjuvant (Colléoni 2004)

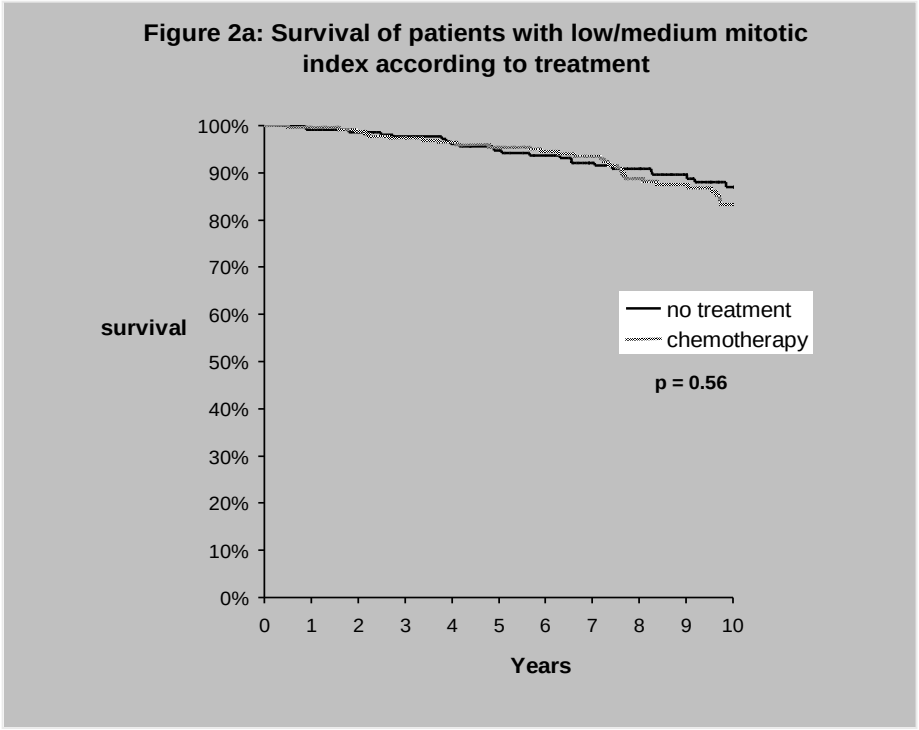
Forte corrélation avec expression RE

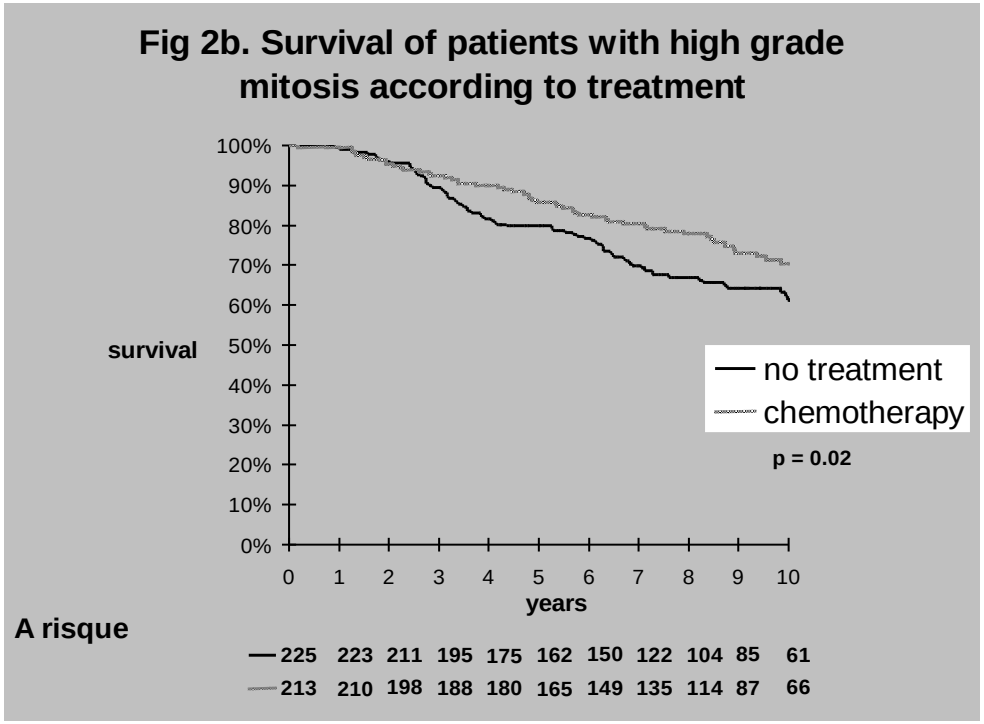
Mais est il prédictif chez les RE+ ???

Mitoses et Chimiothérapie Adjuvante

IGR, F.ANDREet 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





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

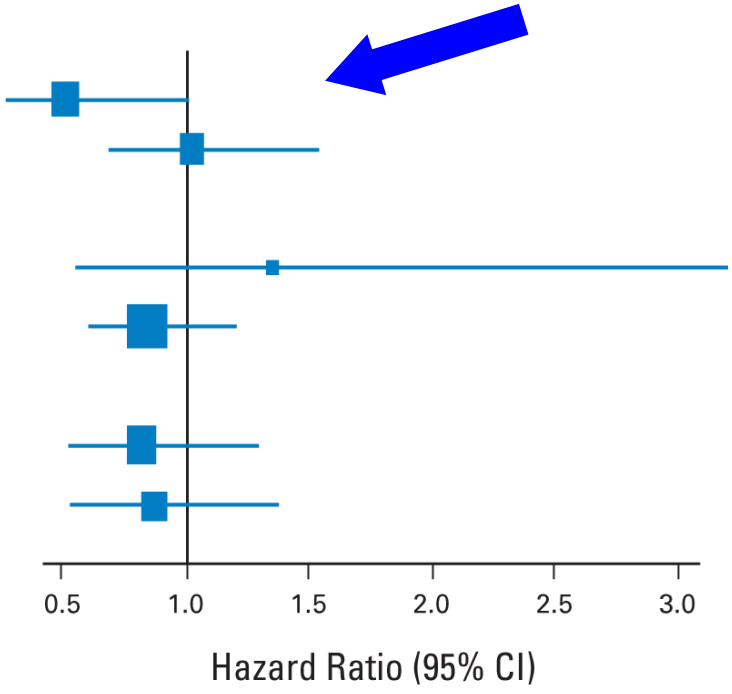
KI 67. Données du PACS01 N+.

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), *P*
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 +

Penault-Llorca JCO 2009

Her 2

Her2 et efficacité des Anthracyclines

Méta analyse de la littérature

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

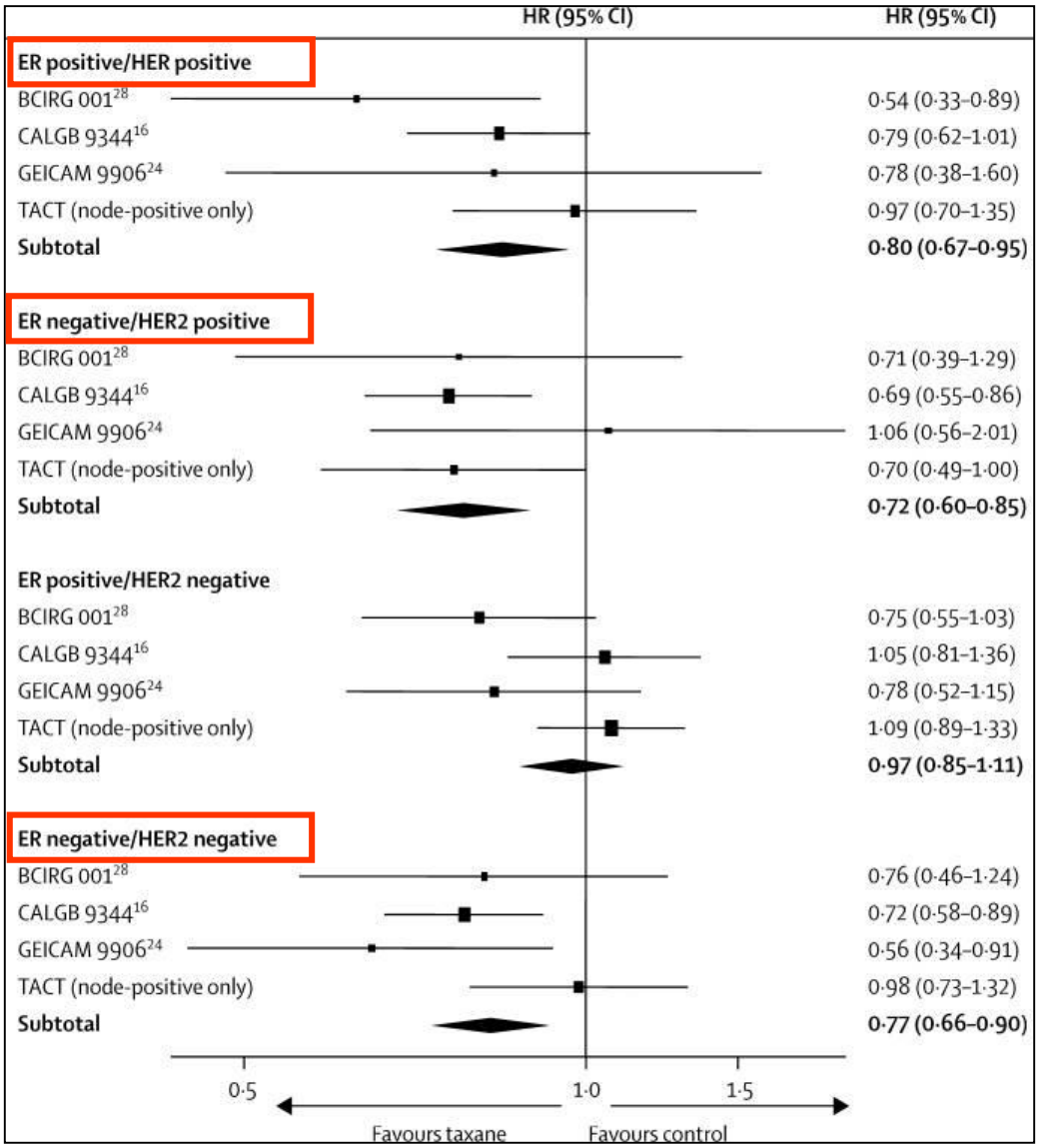
N=5354	HR Récidive
Her2+	0.71 (0.61-0.83)
Her2-	1.00 (0.9-1.11)

Test Interaction, p<0.001

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

Gennari, J Natl Cancer Inst, 2008

Efficacité des Taxanes en fonction de Her2 et RE



Ellis, Lancet 2009

Les Triples négatifs

Basal-like: Bonne efficacité de la CT néo adjuvante

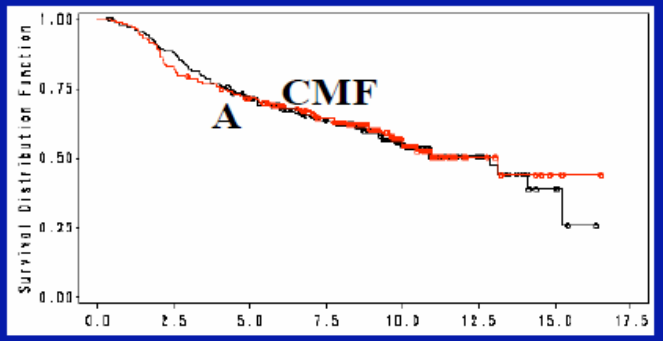
Response Complete Pathologique :	T-FAC (N=82)*	AC-T (n=107)*
Luminal A/B	7%	7%
Normal-like	0	NA
HER2+/ER-	45%	36%
Basal-like/triple negative	45%	26%

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

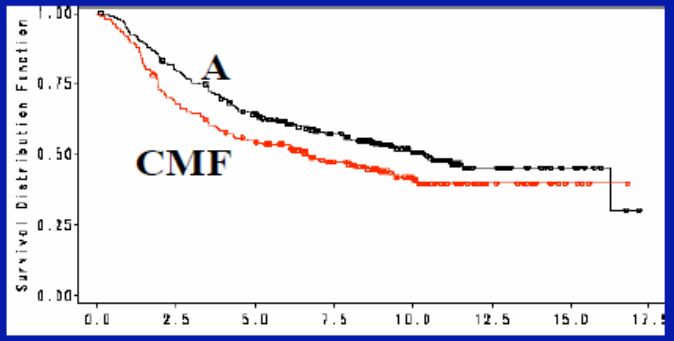
Rouzier, Clin CancRes' 05; Carey, Clin Canc Res'07

Efficacité des Anthracyclines en fonction des sous types moléculaires

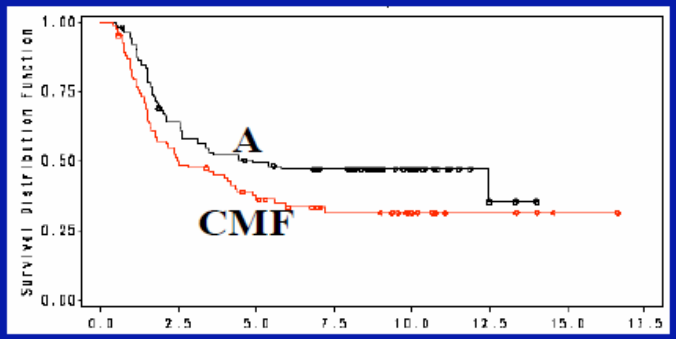
Highly hormono-sensitive



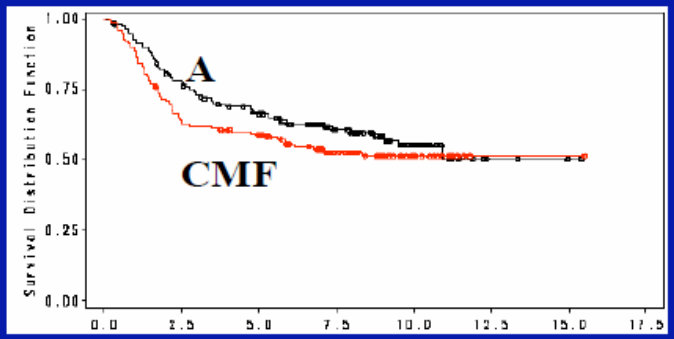
Moderately hormono-sensitive



HER-2+



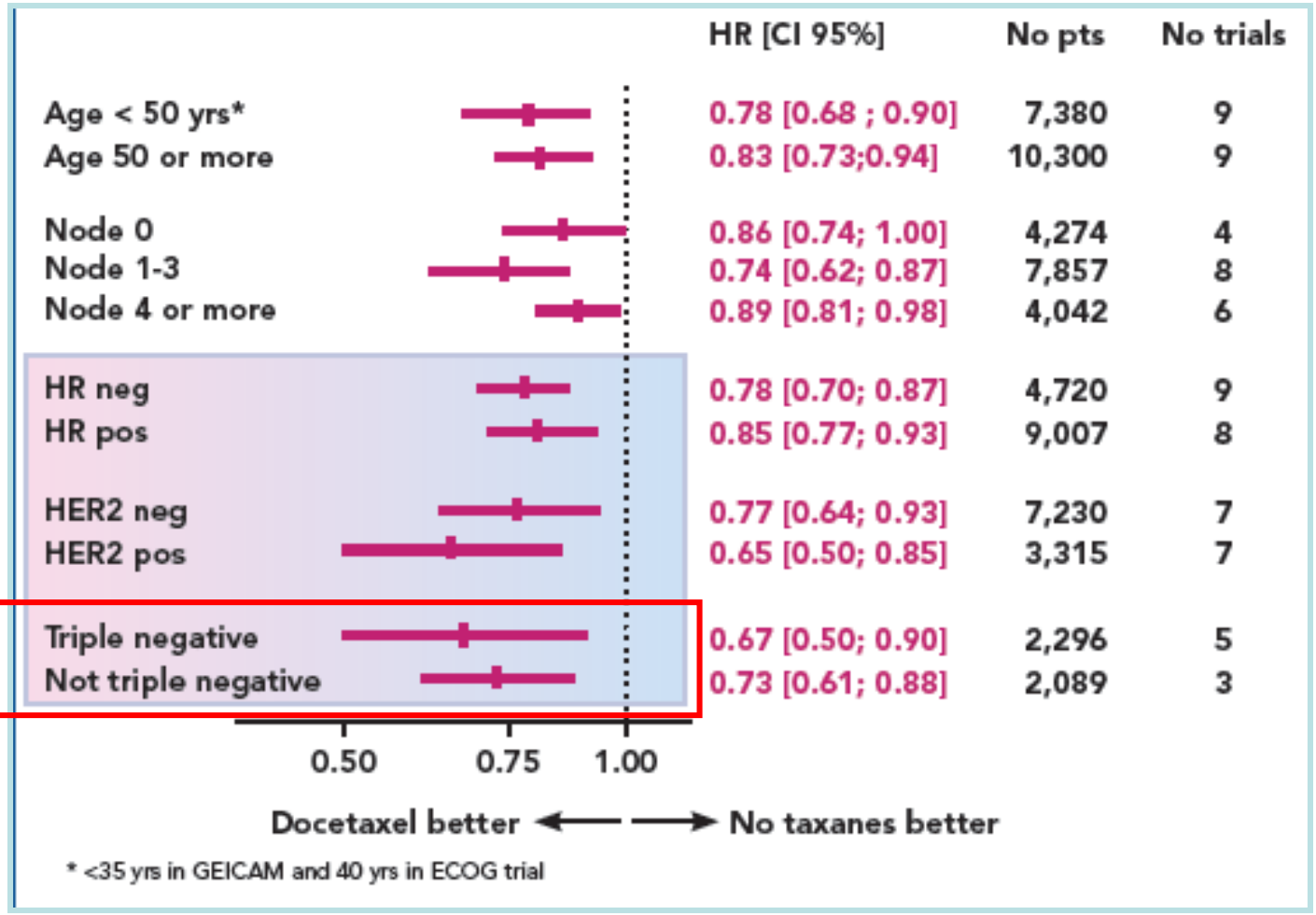
Triple negative



Di Leo, SABCS, 2008

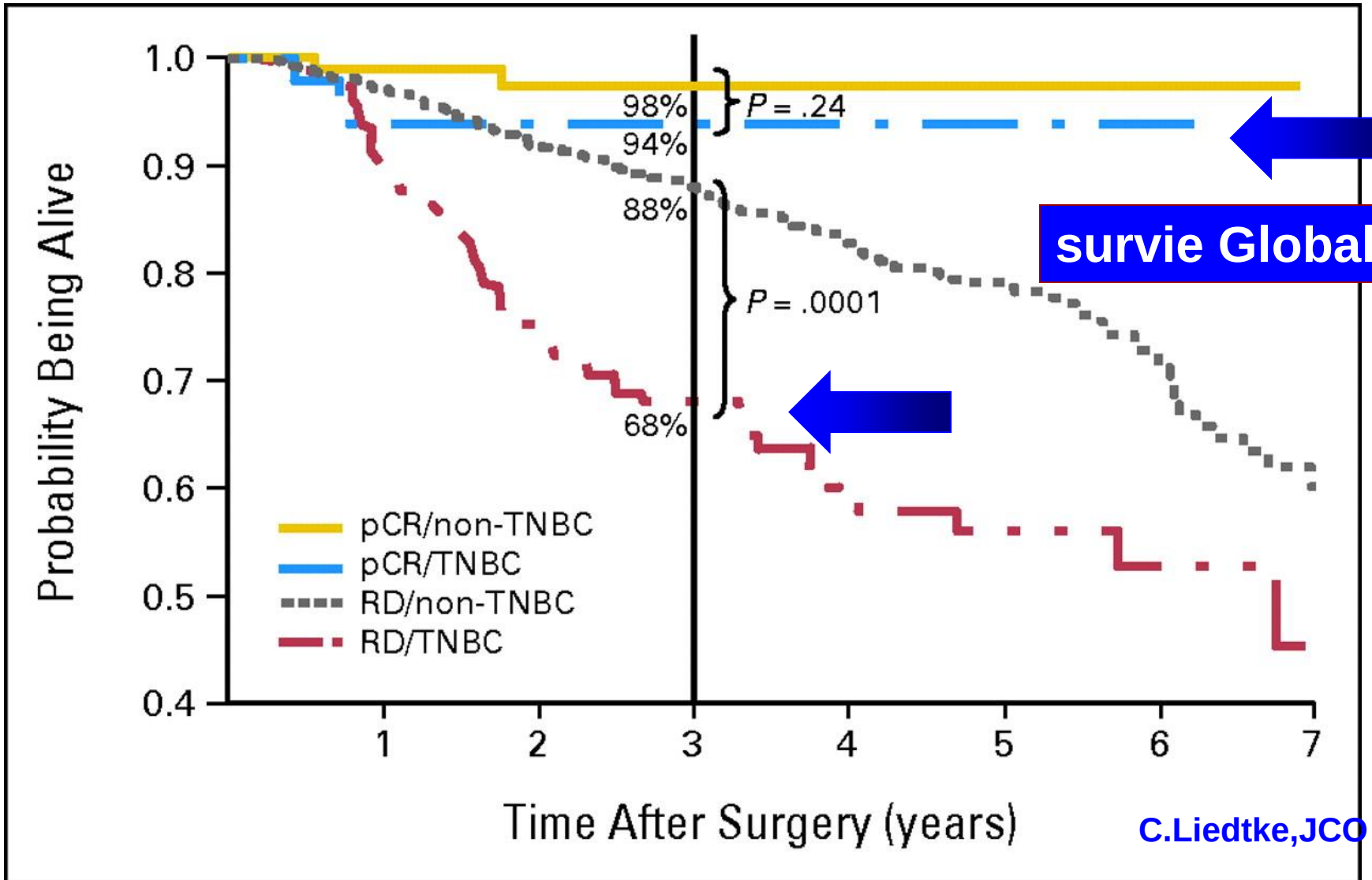
Meta-analyse Docétaxel *vs* absence de Taxane

SSR par sous groupe de patients



Laporte S. et al, SABCS 2009, abstract 605

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



C.Liedtke,JCO 2008

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, Malgorzata Stawicka, Tomasz Mierzwa, Marek Szwiec, Rafal 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**

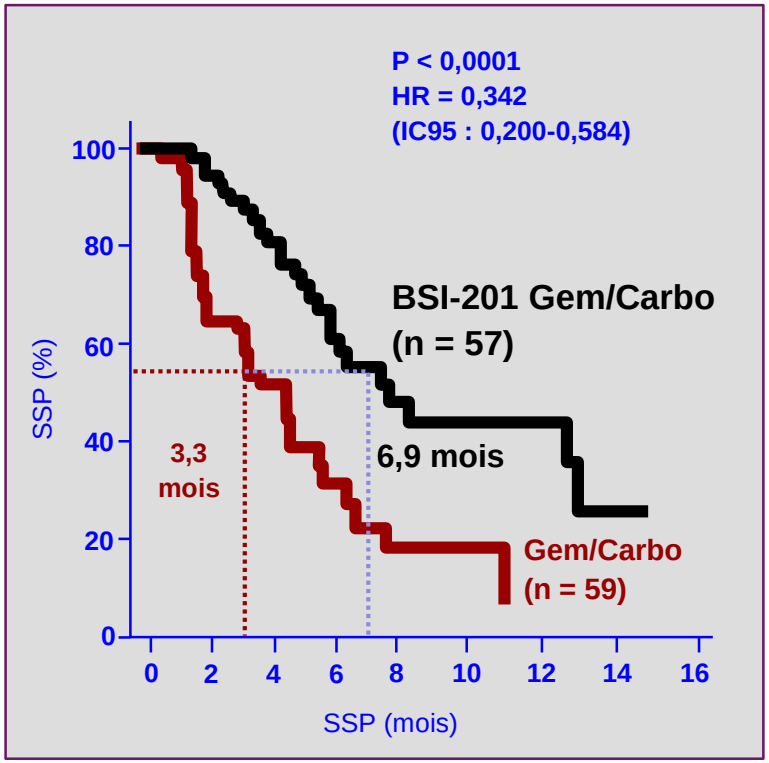
Garber et al, 2006, SABCS

Les inhibiteurs de PARP chez TN

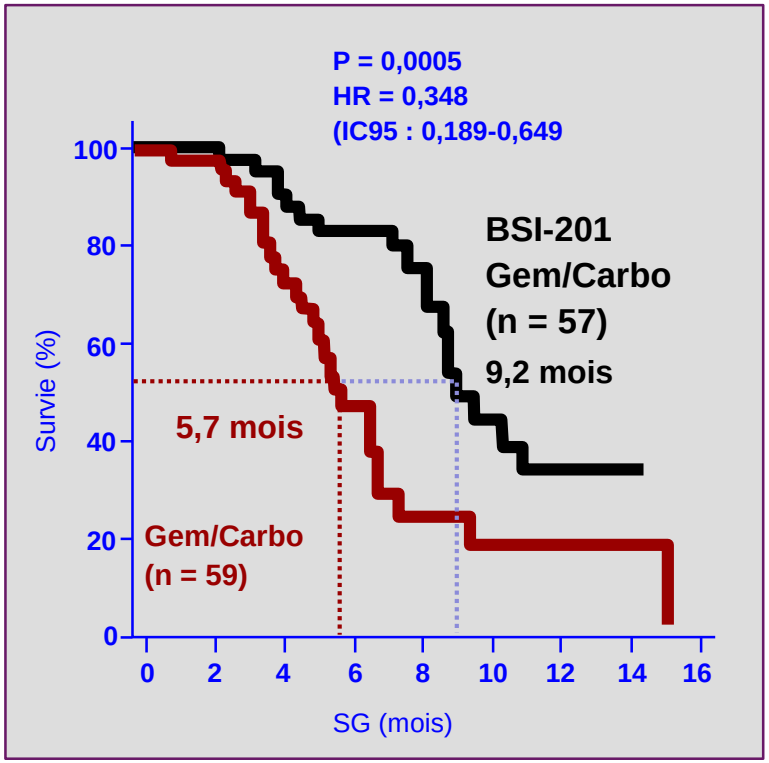
O'shaughnessy et al, *ASCO2009*

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

Survie sans Progression



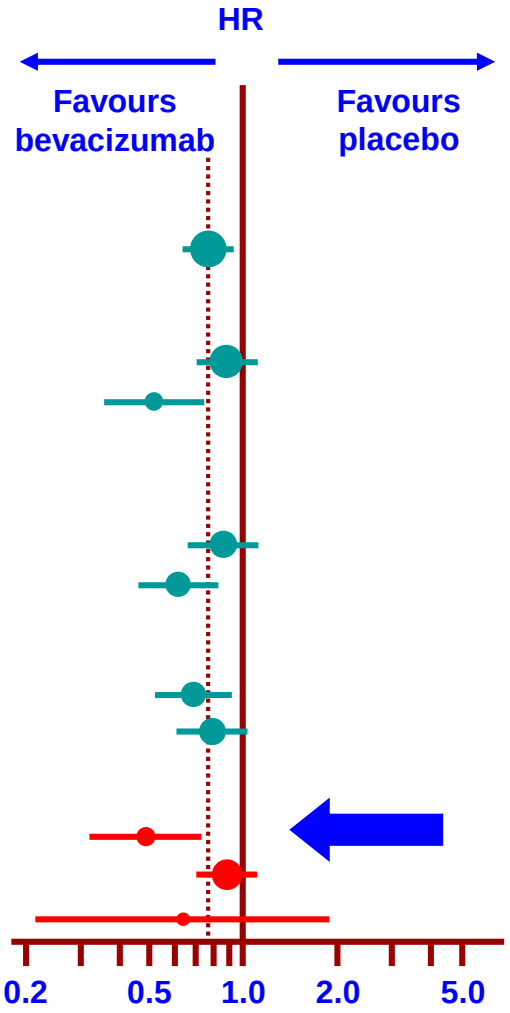
Survie Globale



Tolérance excellente

Efficacité du bévacizumab chez TN en seconde ligne

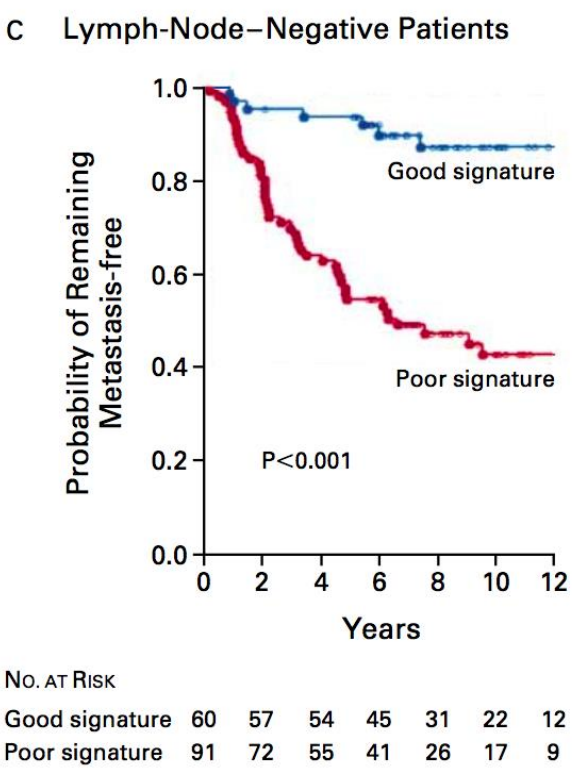
Group	Median (months) Chemo + PL	Chemo + BV	HR (95% CI)
All subjects (n=684)	5.1	7.2	0.78 (0.64–0.93)
Hormone receptor status			
Positve (n=494)	6.0	7.4	0.89 (0.71–1.10)
Negative (n=190)	2.8	6.5	0.53 (0.37–0.75)
Prior metastasic hormone therapy			
Yes (n=375)	6.7	7.3	0.87 (0.68–1.12)
No (n=309)	4.2	6.9	0.63 (0.47–0.84)
Prior anthracycline and taxane			
Yes (n=317)	3.3	5.8	0.70 (0.53–0.92)
No (n=367)	6.2	7.8	0.80 (0.62–1.03)
ER, PR and HER2 negative			
Yes (n=159)	2.7	6.0	0.49 (0.33–0.74)
No (n=498)	6.0	7.4	0.89 (0.71–1.10)
Unknown (n=27)	5.9	7.1	0.65 (0.22–1.87)

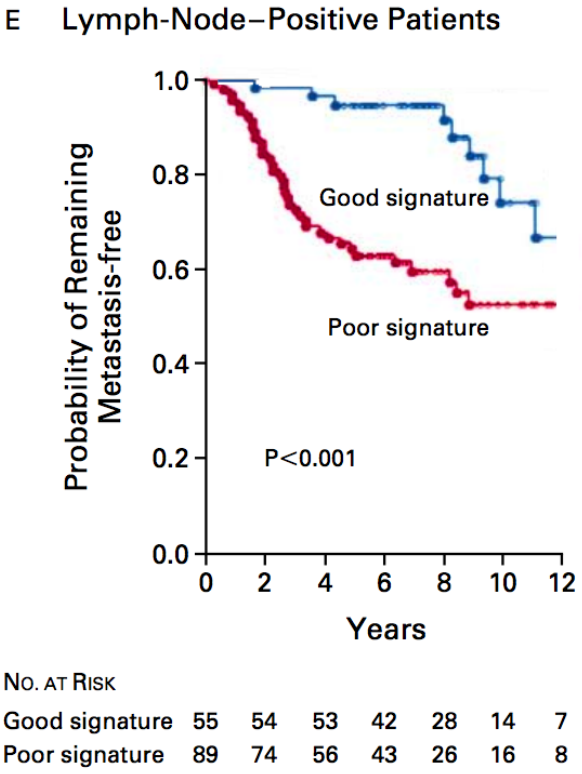


Brufsky et al. ASCO 2010

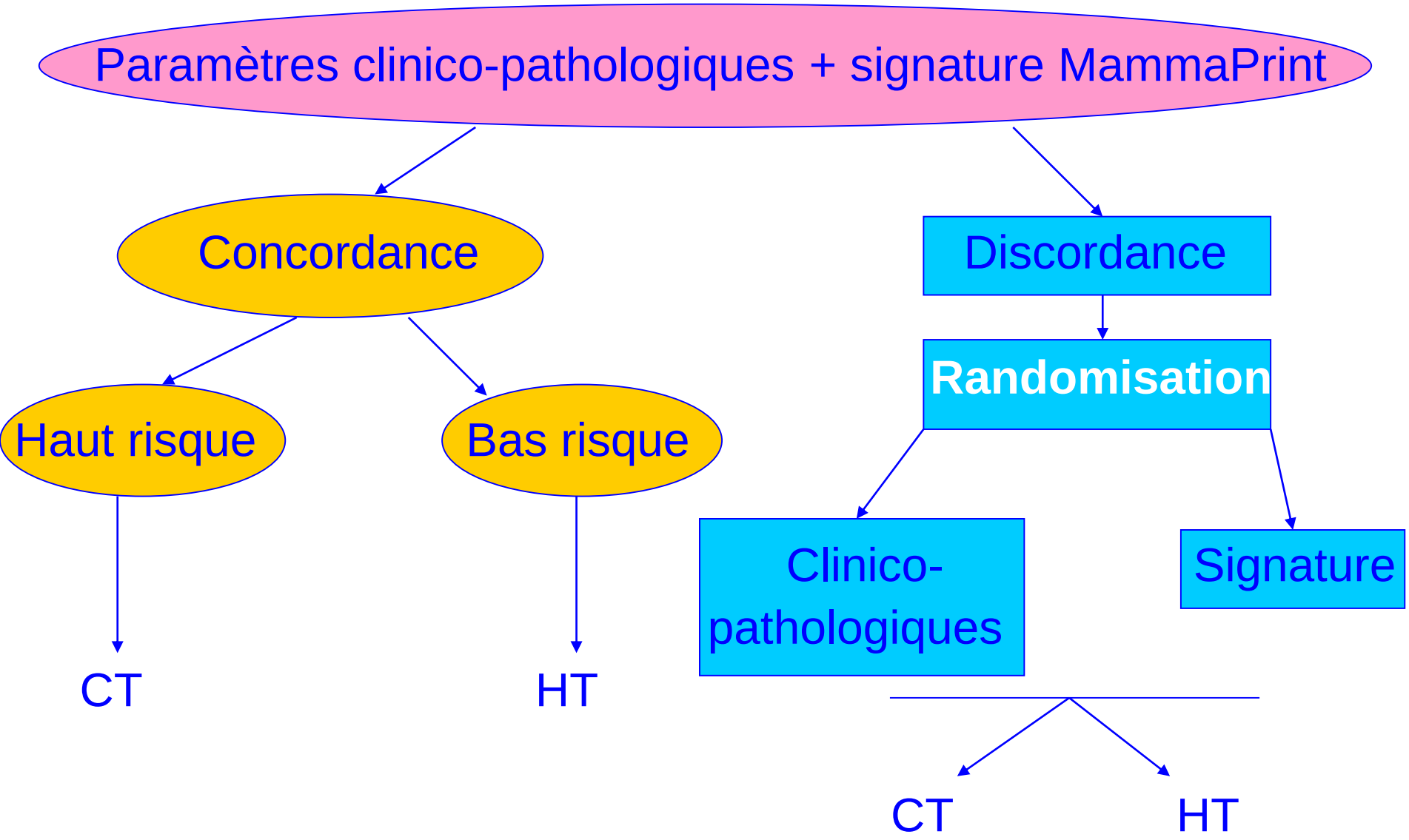
SIGNATUREs GENOMIQUE
MammaPrint®

- 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





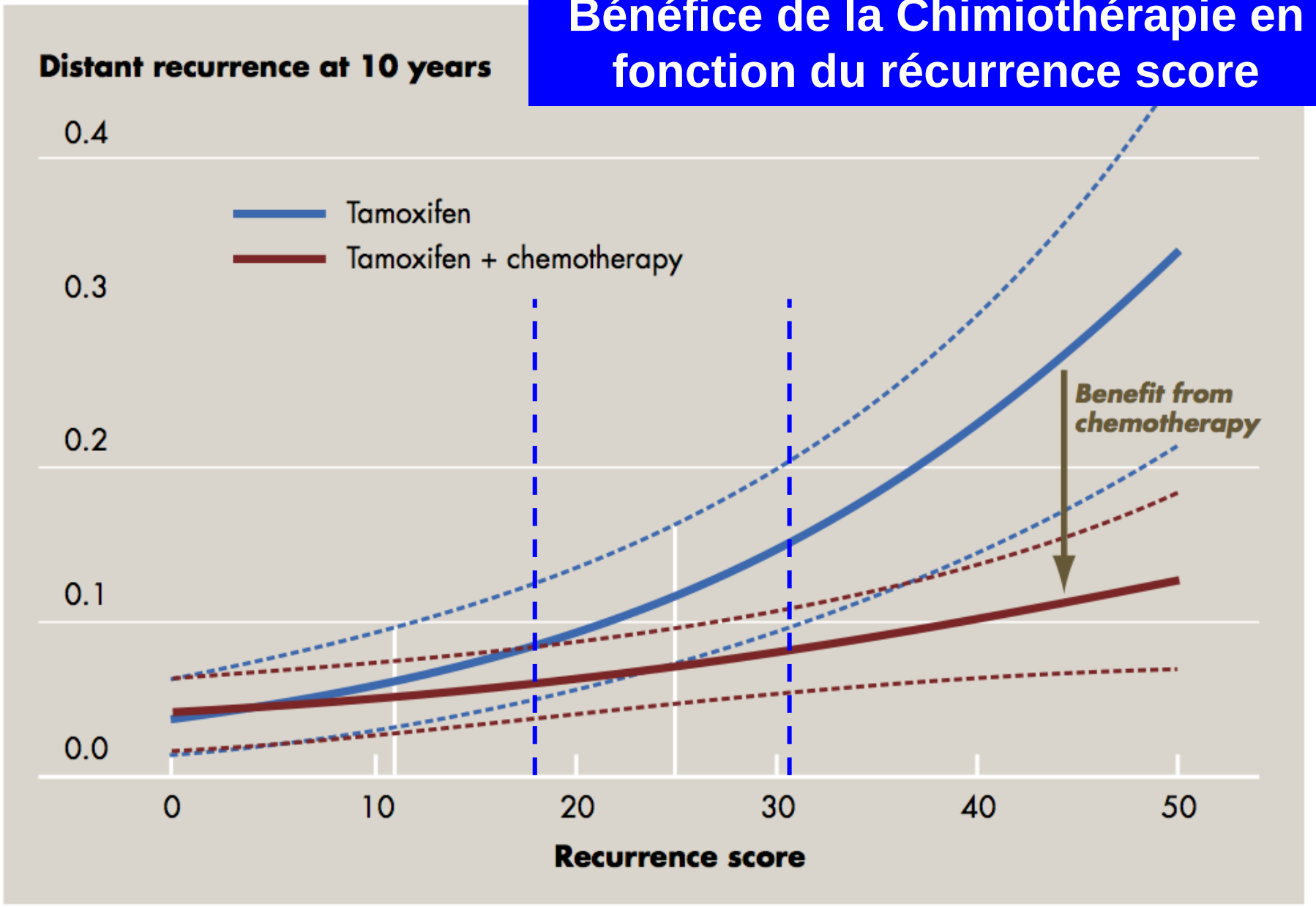
MINDACT 6000 patientes N0 ou N1



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



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.**
2. **Les Taxanes et anthracyclines demeurent les drogues majeures mais ne pas oublier les Alkylants chez les triples négatifs.**
3. **PACS 01 reste une excellente chimiothérapie.**