

# Faut-il proposer un traitement adjuvant après traitement loco-régional aux mauvais répondeurs?

Pr Hervé Bonnefoi

## **Le terme « mauvais répondeurs »**

- Ajouter « après chimiothérapie néoadjuvante »  
(ne préjuge pas de la réponse aux autres traitements par ex. hormonothérapie)
- Ne veut pas dire « aucune réponse »  
(sauf rares progressions sous traitement)
- Pas de données de survie dans la littérature / terme  
« mauvais répondeur »

# Faut-il proposer un traitement adjuvant après traitement loco-régional aux ~~mauvais~~ répondeurs?

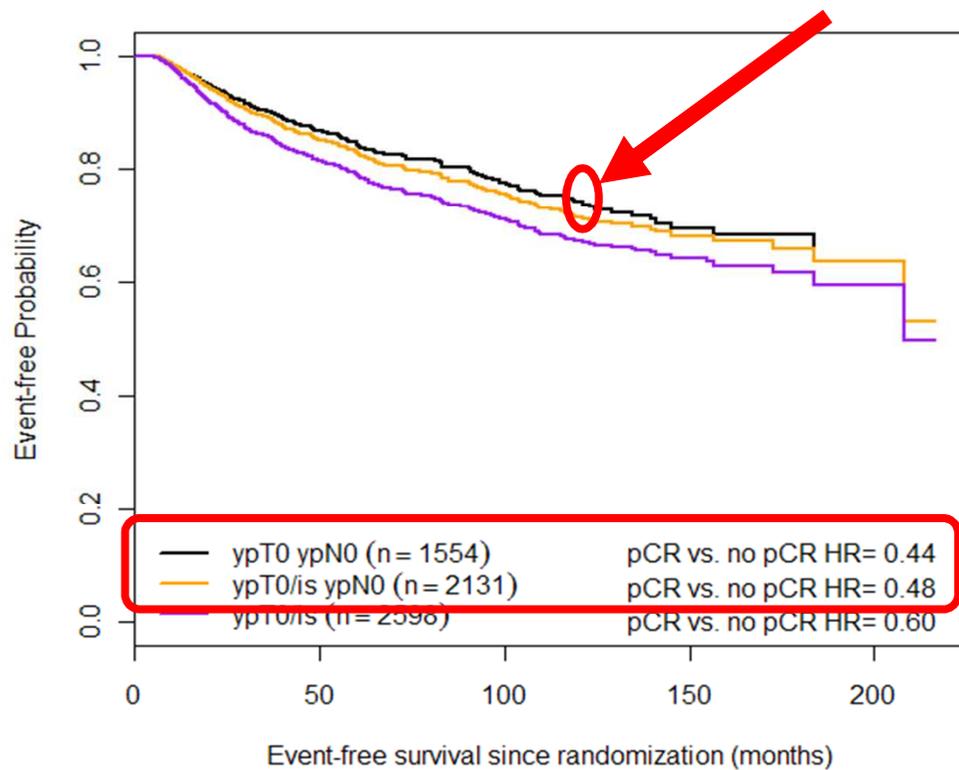
Patientes en non RCH (non réponse complète histologique)

Pr Hervé Bonnefoi

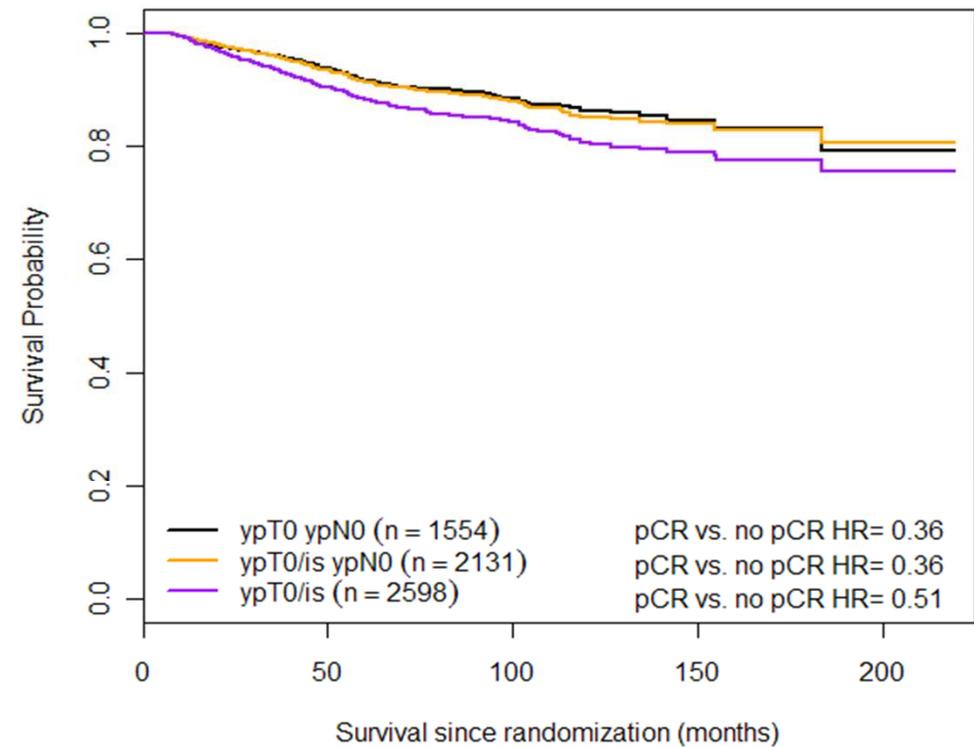
# Meta-analyse de la FDA (N=13 864)

Quelle est la définition la mieux corrélée avec la survie?

Event-free Survival



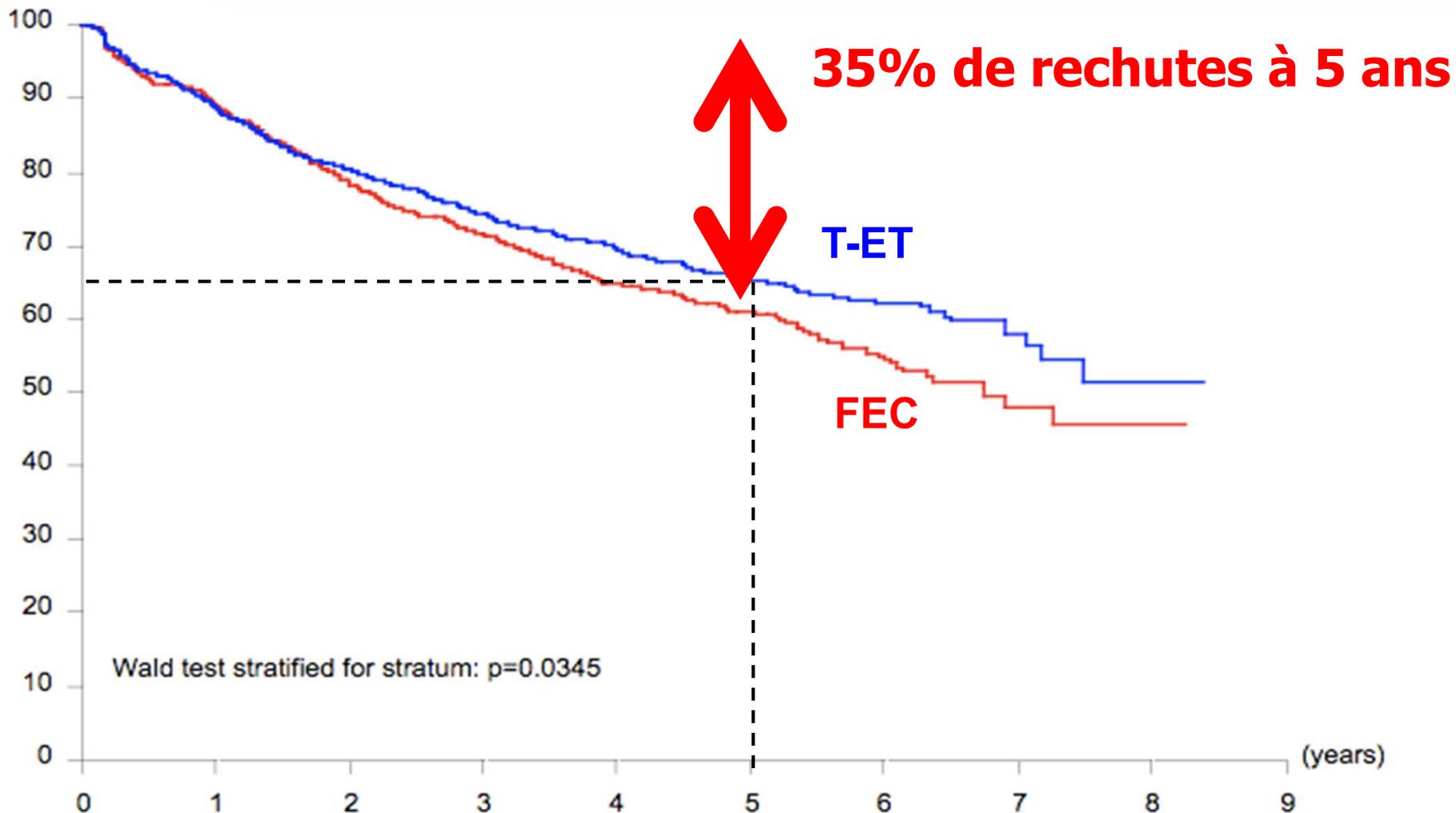
Overall Survival



## **Situation adjuvante**

**< 5-10% de rechutes à 5 ans**

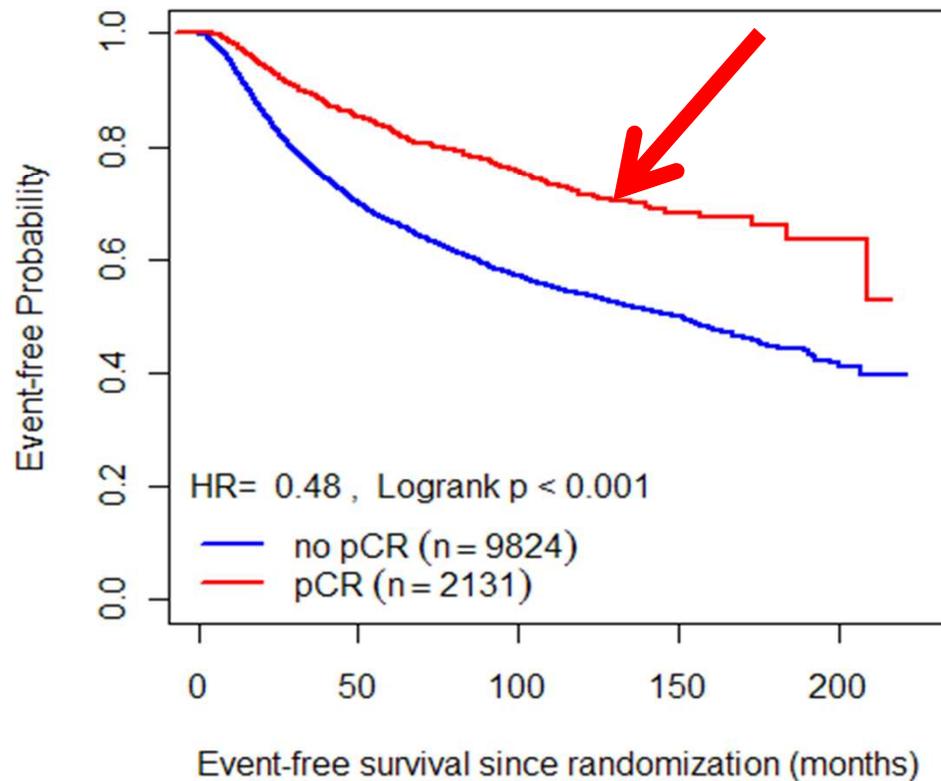
# Situation NEOADJUVANTE



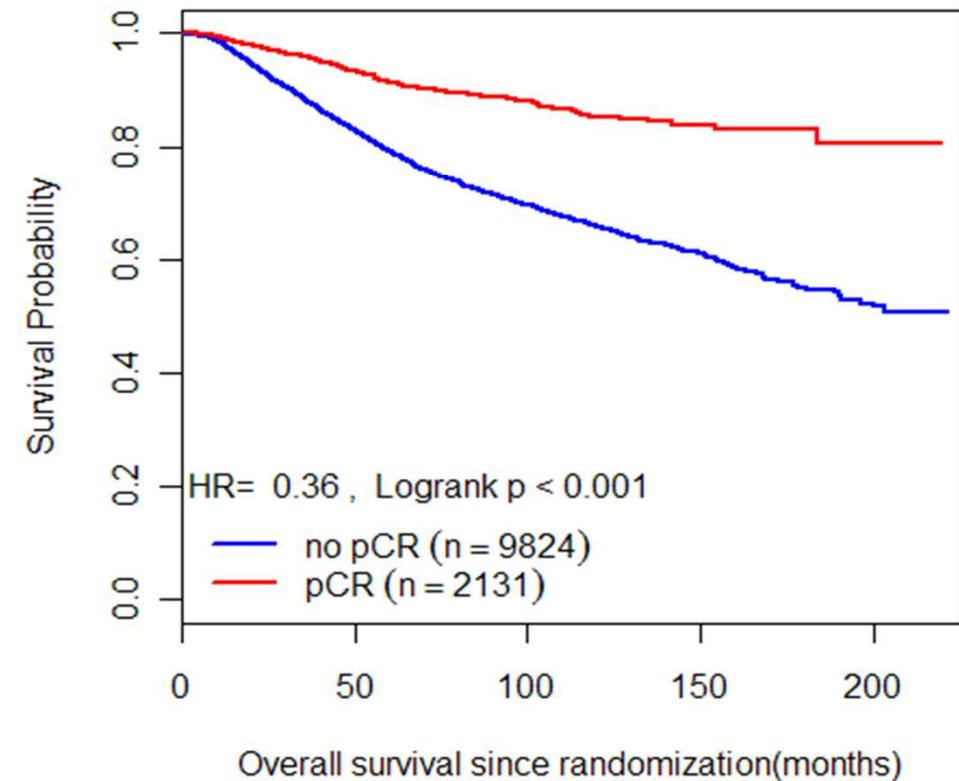
*Bonnefoi et al Lancet Oncol 2011*

## RCH (ypT0/is ypN0) → plus longue survie

### Event-free Survival



### Overall Survival





## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

**La FDA propose d'accepter le taux de RCH comme un marqueur de substitution permettant de predire le benefice clinique:**

- point positif: enregistrement accelere**
- bemol: enregistrement conditionnel.**

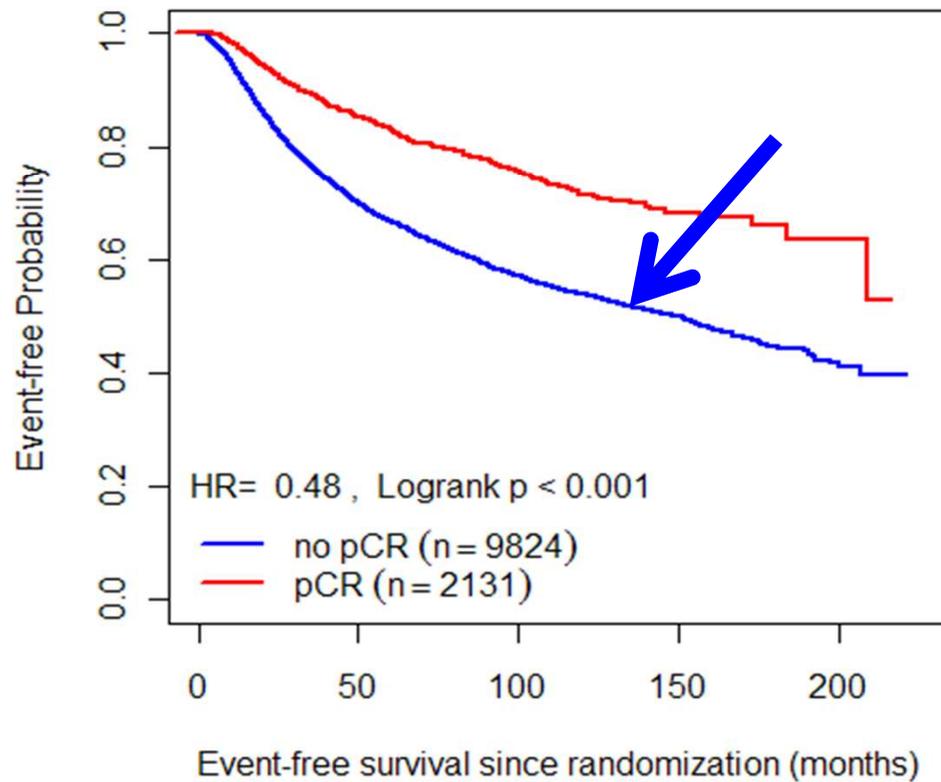
e

### **Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer**

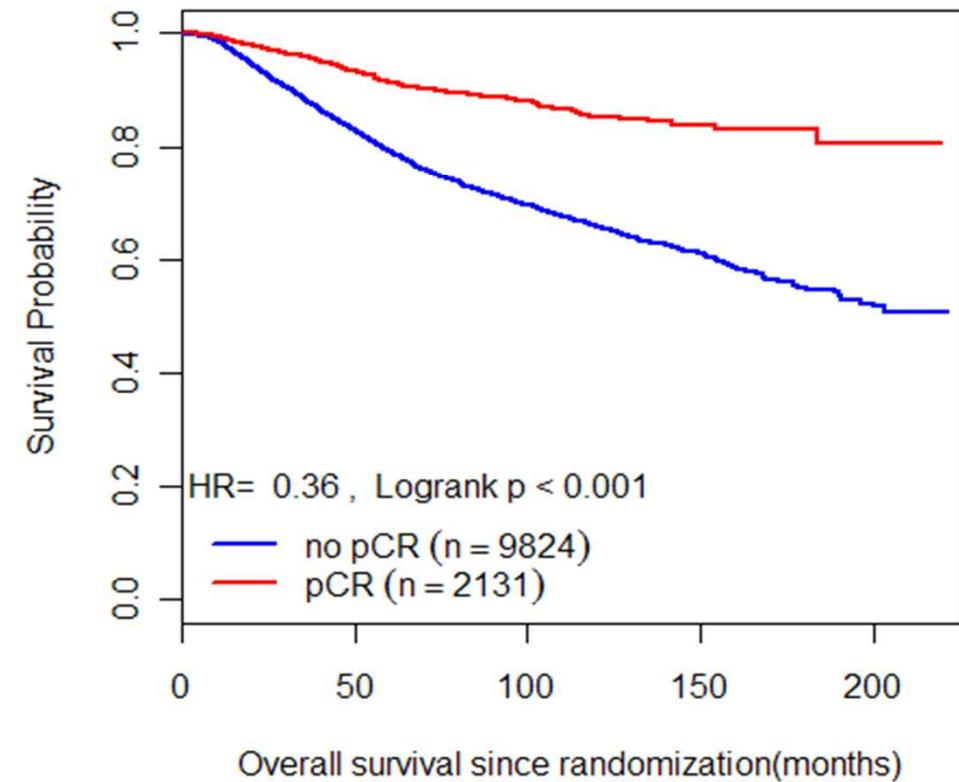
Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

## RCH (ypT0/is ypN0) → plus longue survie

### Event-free Survival

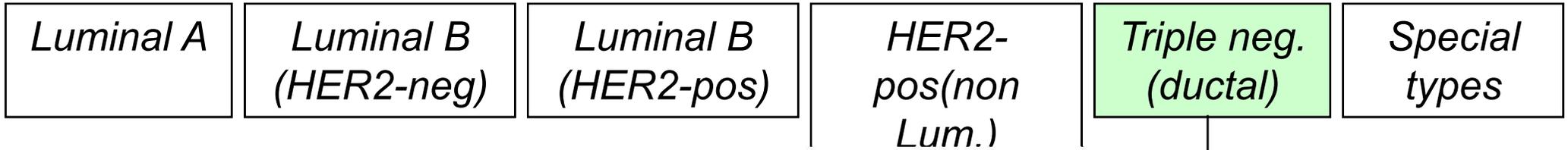


### Overall Survival

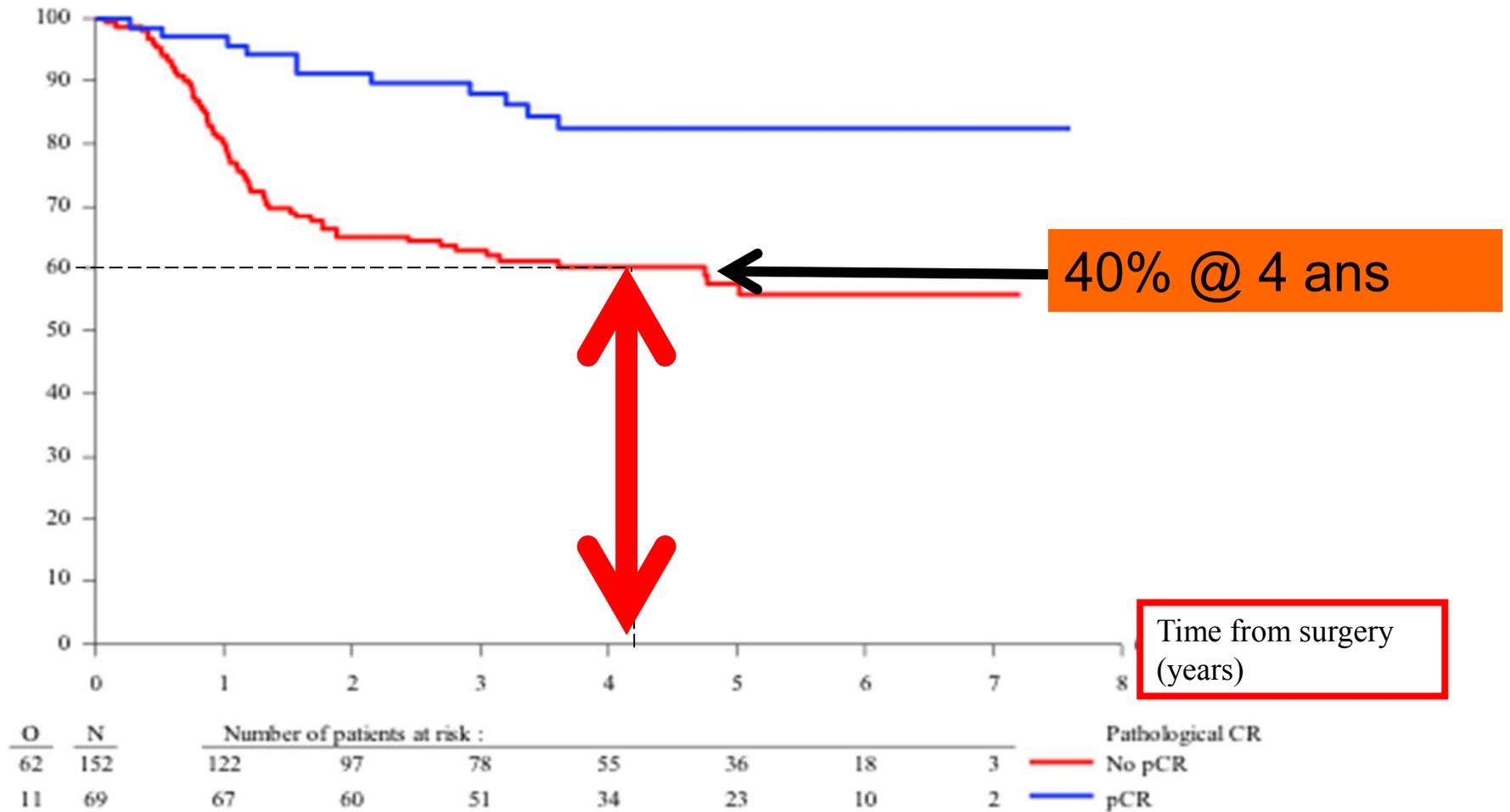


# Post-néoadjuvant: quelques messages

- 1. Savoir garder son calme**
2. Vouloir faire encore mieux
3. Ne pas changer ses habitudes
4. Ne pas s'endormir
5. Faire travailler son imagination



## Etude EORTC 10994/BIG



# Etude IGR, Modena, EIO

Dieci M, André F ESMO 2013

**N=278 TNT, non RCH après chimio-neoadj, evaluation des TIL (POST neoadj)**

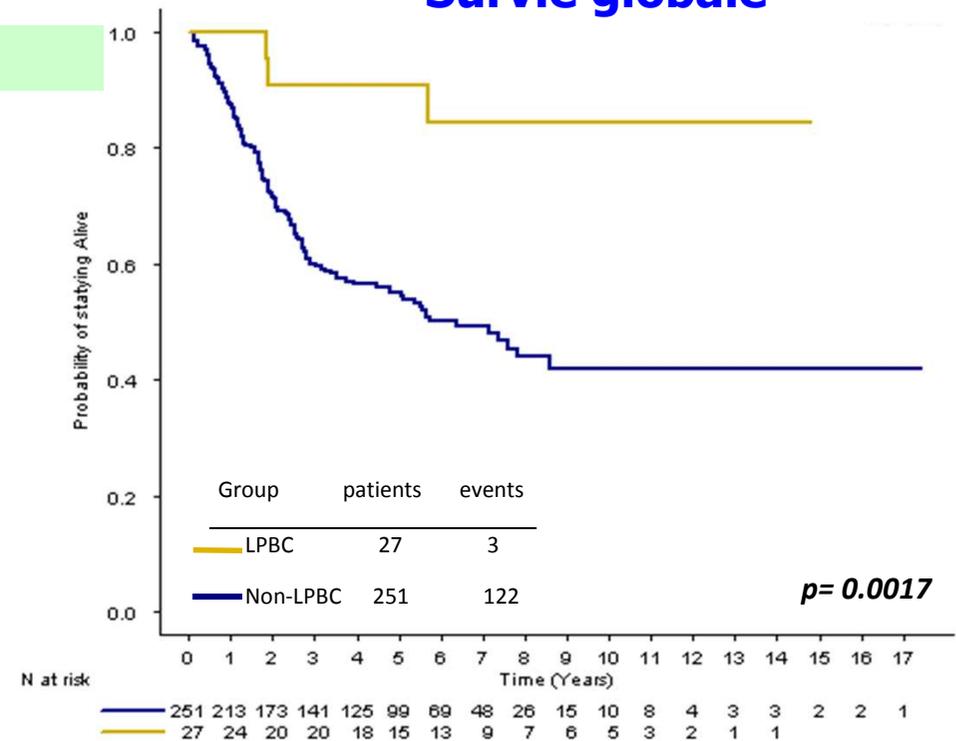
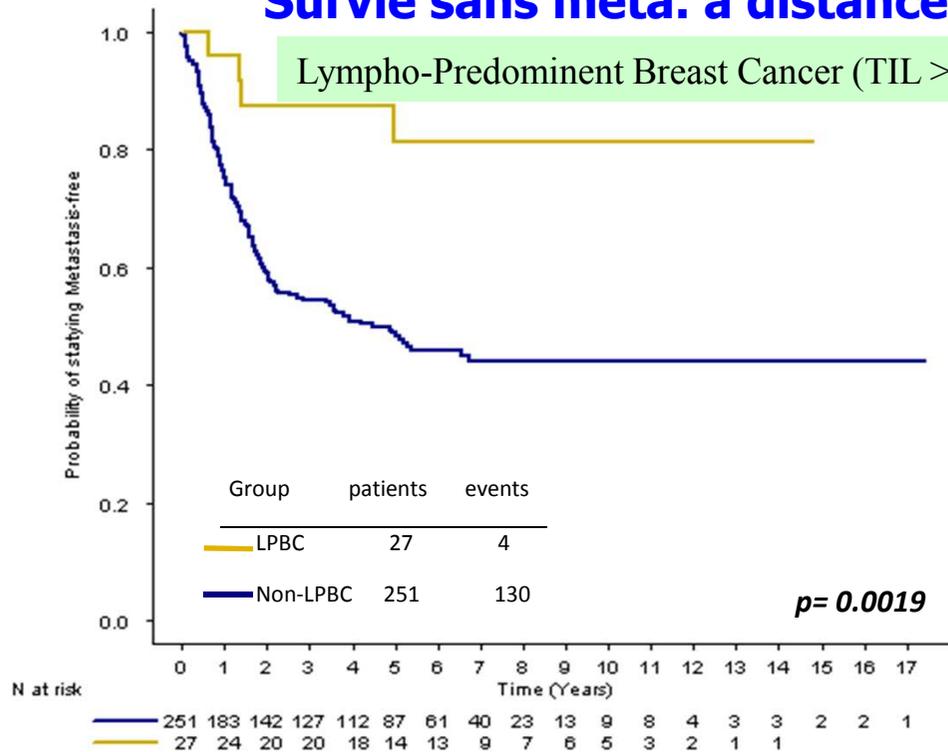
# Etude IGR, Modena, EIO

Dieci M, André F ESMO 2013

N=278 TNT, non RCH après chimio-neoadj, évaluation des TIL (POST neoadj)

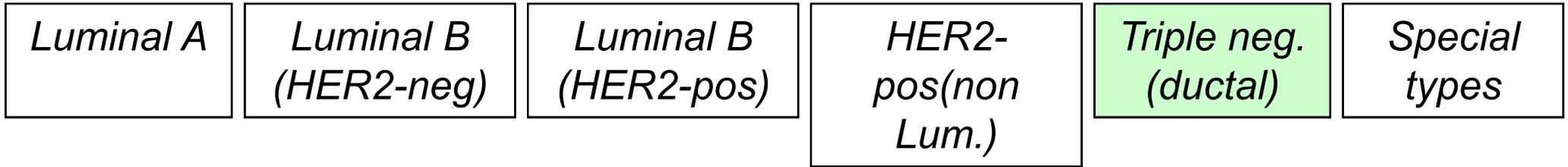
## Survie sans méta. à distance

## Survie globale



Intérêt en pratique (si confirmé)

- Informer les pts
- Concentrer les efforts sur le groupe non-RCH à risque
- TIL surrogate dans les études neoadj. ?



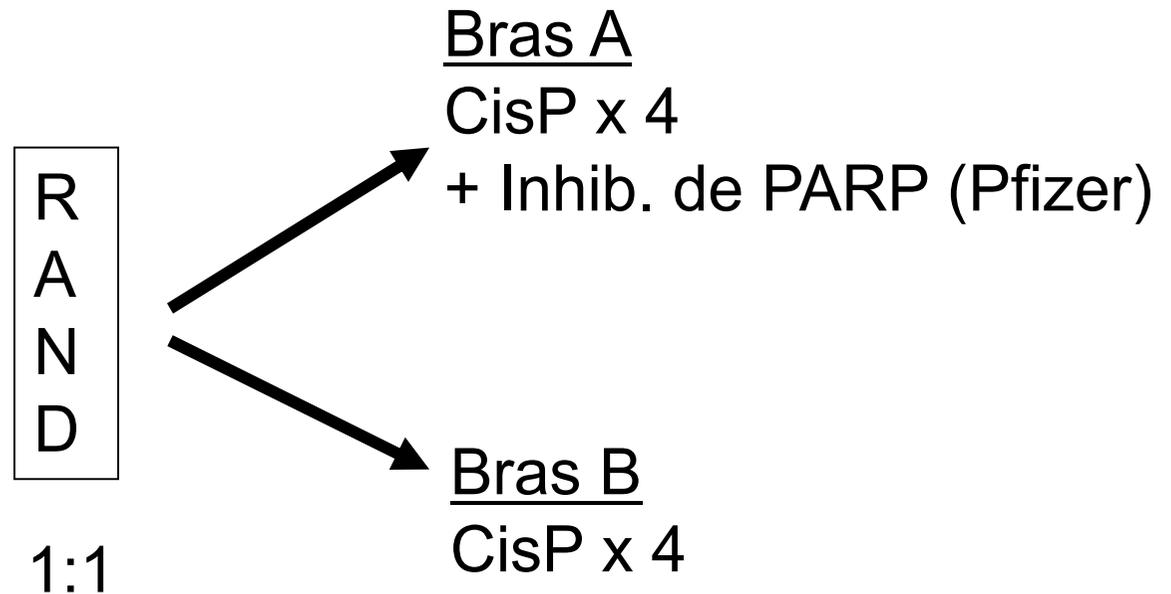
## Etude Hoosier Oncology Group (K. Miller)

**N = 137**

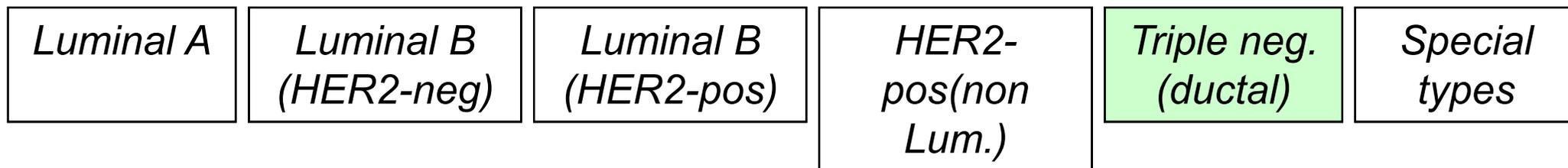
- Triple négatif **et mutation BRCA1 ou 2**
- Après CT neoadj
- R0
- **Non RCH**

Objectif primaire

- SSR à 2 ans

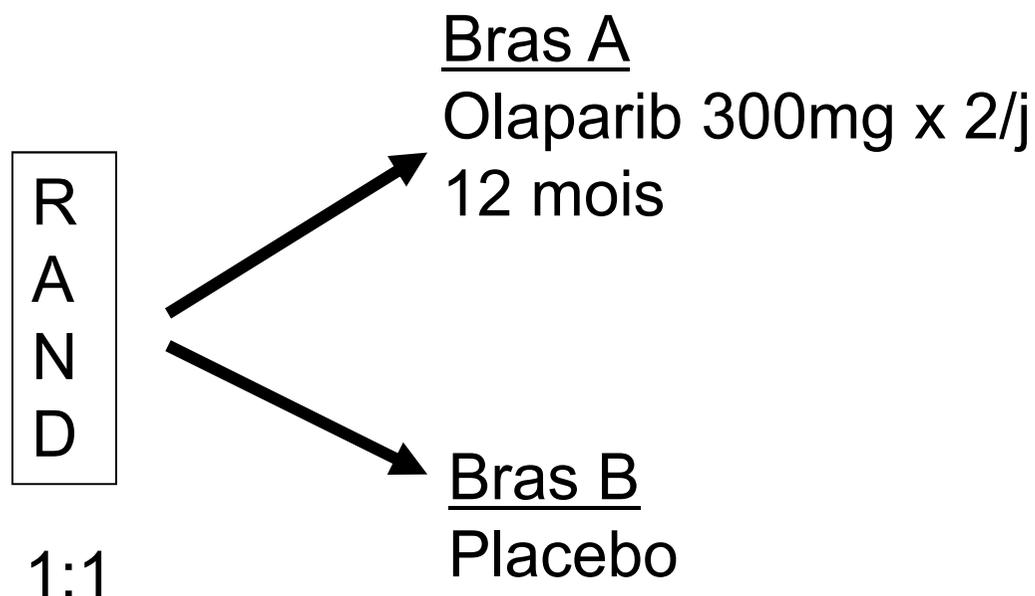


**Ce n'est pas un traitement standard**



## Etude Phase III BIG Olaparib

- Triple négatif et mutation BRCA1 ou 2
- Après CT neoadj
- **Non RCH**



1 cohorte adjuvant et 1 cohorte postneoadj

N=1320

25 pays; BIG-NCI

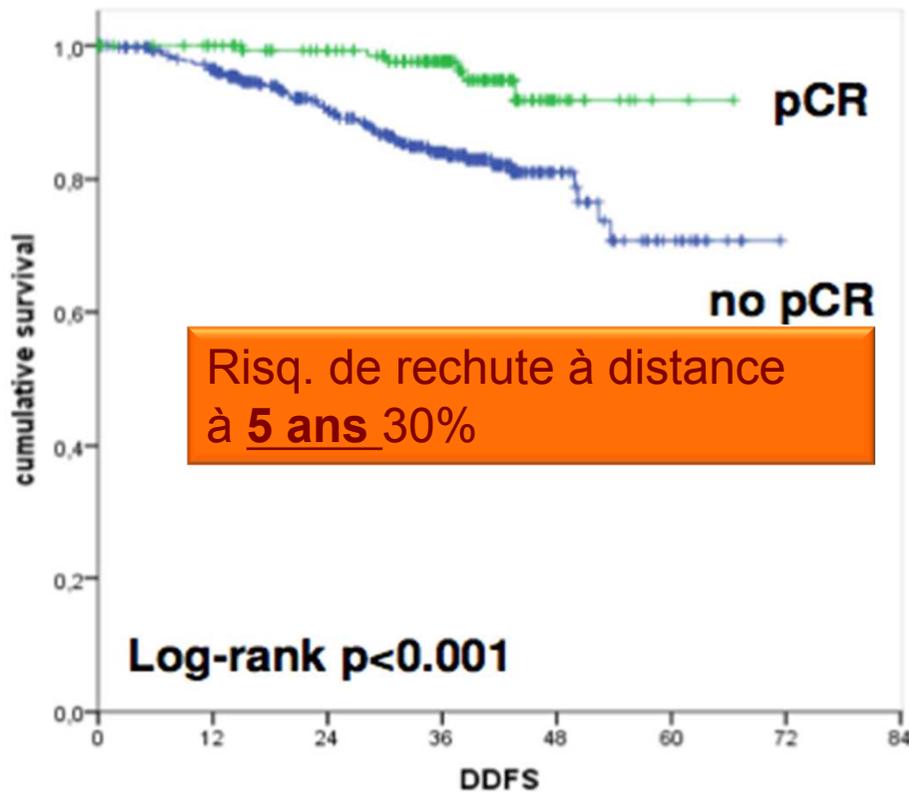
# Post-néoadjuvant: quelques messages

1. Savoir garder son calme
- 2. Vouloir faire encore mieux**
3. Ne pas changer ses habitudes
4. Ne pas s'endormir
5. Faire travailler son imagination

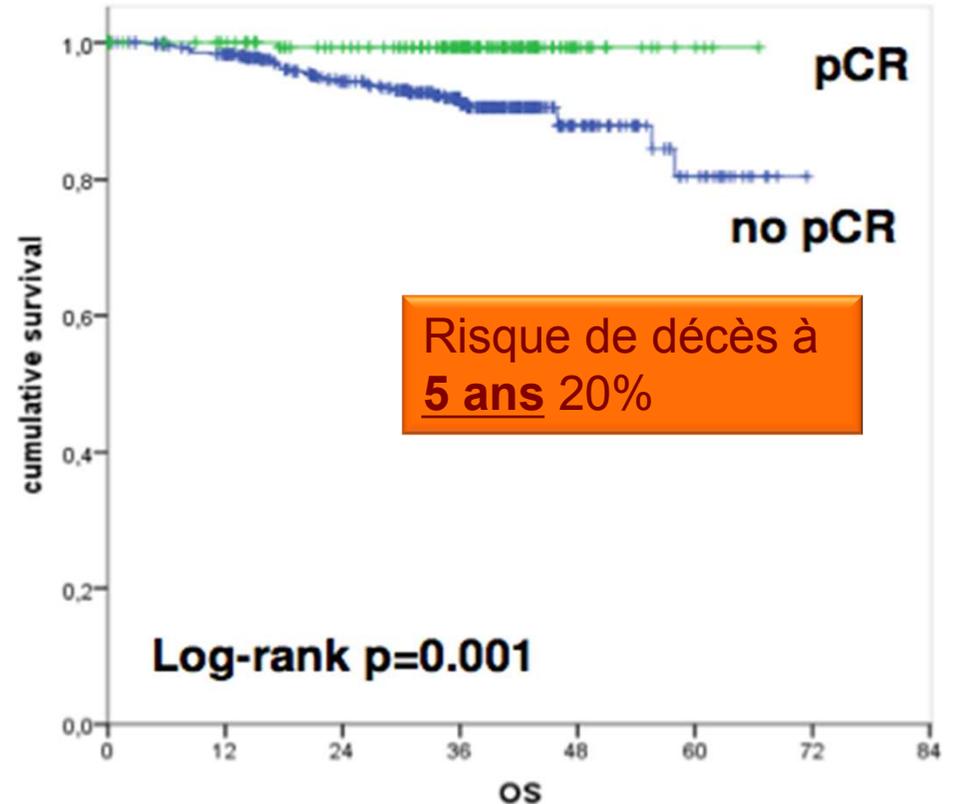
Luminal A	Luminal B (HER2-neg)	Luminal B (HER2-pos)	HER2 pos (non Lum.)	Triple neg. (ductal)	Special types
-----------	-------------------------	-------------------------	------------------------	-------------------------	------------------

**German experience: TECHNO and Gepar4 (N=662)  
(with Trastuzumab and adj)**

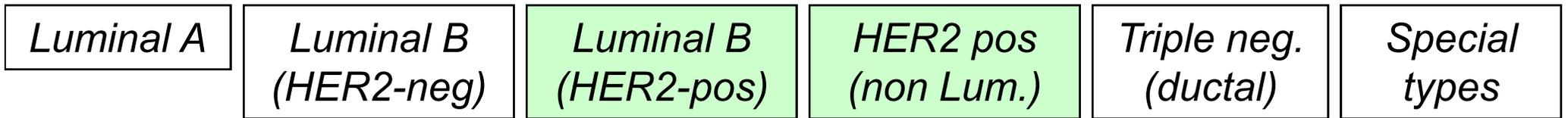
HER2-positive with trastuzumab



HER2-positive with trastuzumab



Loibl et al SABCS 2011



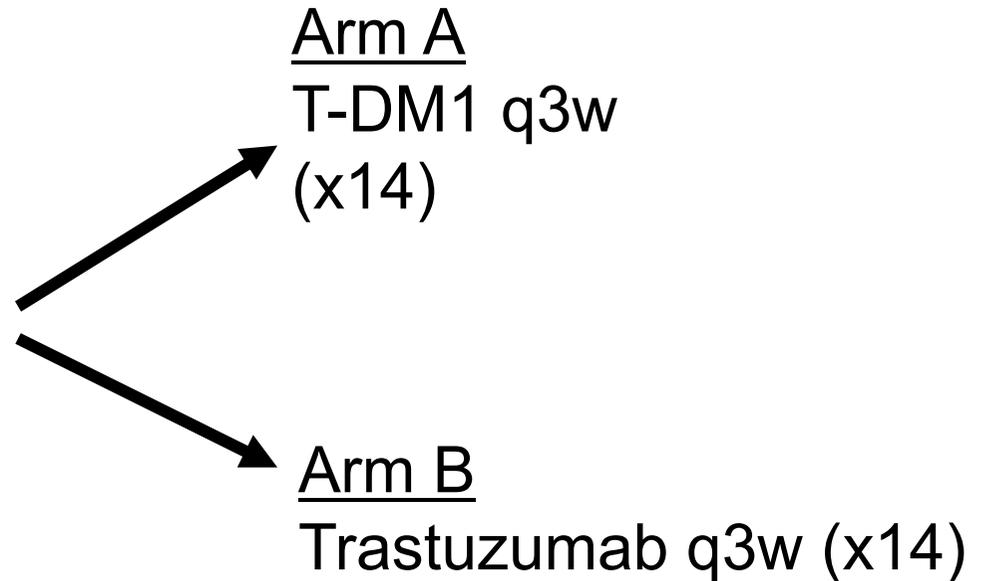
## T-DM1 post-neoadjuvant (Katerine)

**N = 1484**

- HER2 pos BC
- Completed neoadj CT
  - 6-8 cycles (taxanes mandatory)
  - Trastu at least 9 w.
- Surgery R0
- Residual disease in breast and/or lymph nodes

R  
A  
N  
D

1:1



# Post-néoadjuvant: quelques messages

1. Savoir garder son calme
2. Vouloir faire encore mieux
- 3. Ne pas changer ses habitudes (parfois)**
4. Ne pas s'endormir
5. Faire travailler son imagination

Luminal A

Luminal B  
(HER2-neg)

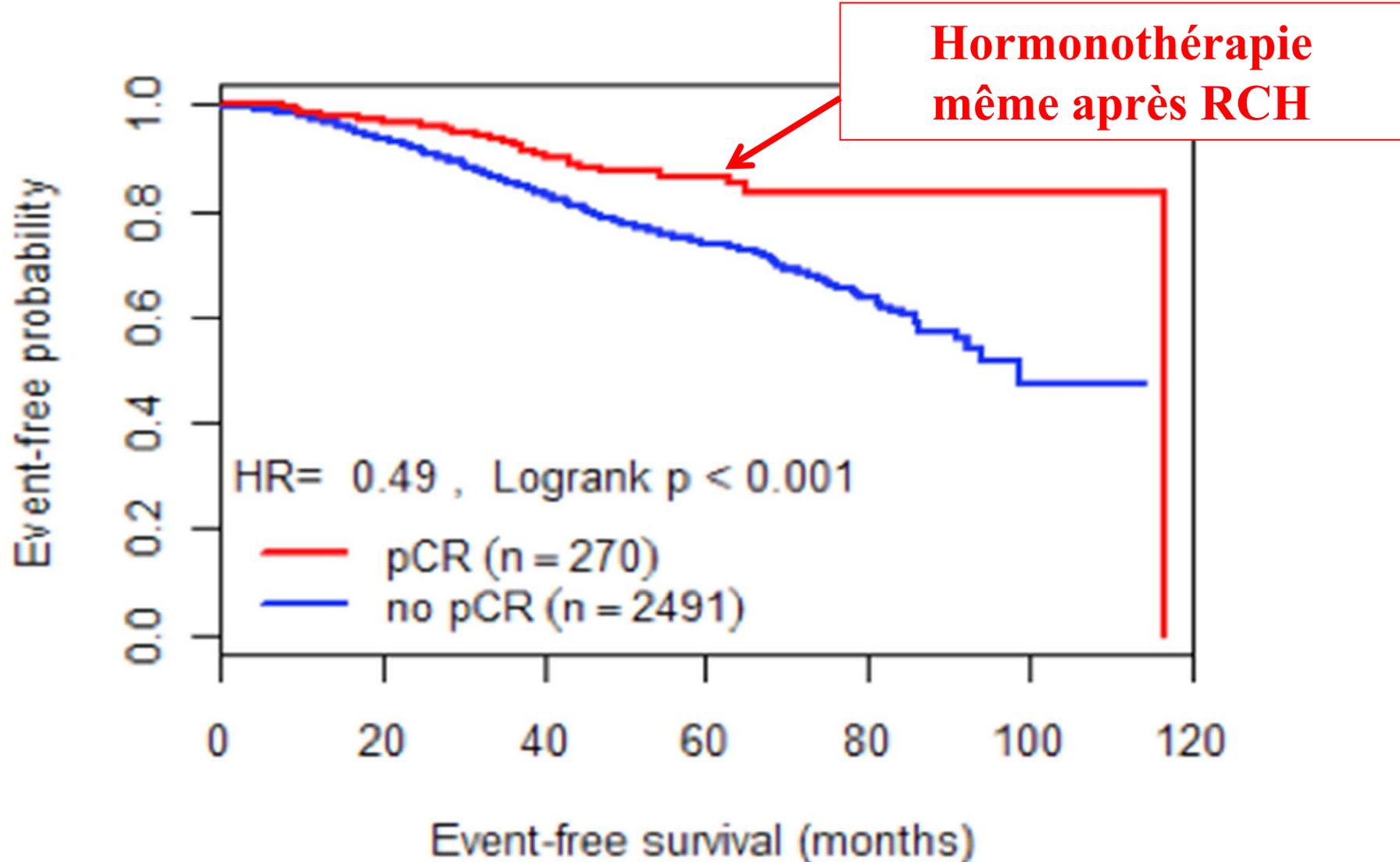
Luminal B  
(HER2-pos)

HER2-  
pos(non  
Lum.)

Triple neg.  
(ductal)

Special  
types

## Meta-analyse de la FDA



# Post-néoadjuvant: quelques messages

1. Savoir garder son calme
2. Vouloir faire encore mieux
3. Ne pas changer ses habitudes
- 4. Ne pas s'endormir**
5. Faire travailler son imagination

## Mme D. 45 ans

Cancer du sein gauche cT2 (3,5) cN0 M0 Lum B  
(HER2 nég.): GIII, RO 100%, RP 50%, KI 40%

3 x FEC → 3 x Txt

Tum + curage

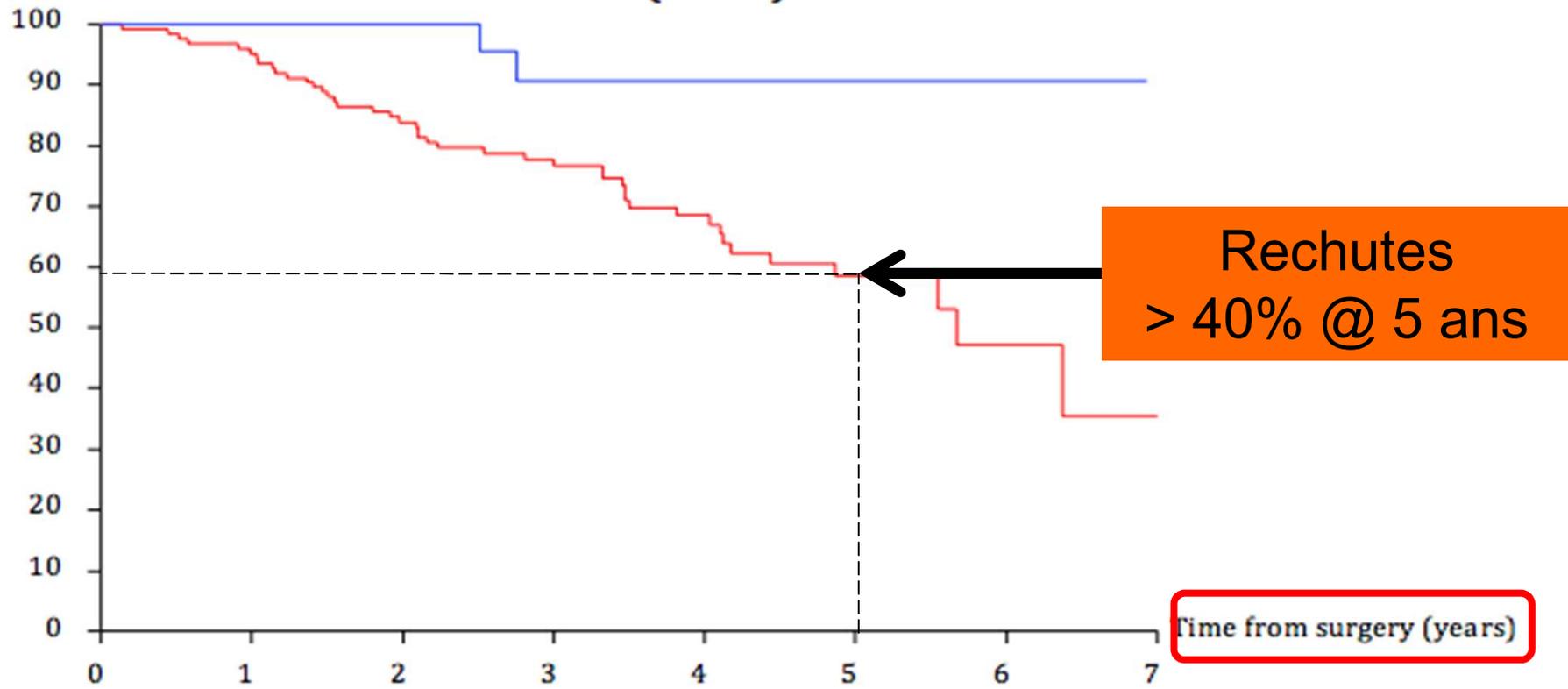
DAP: ypT1b ypN0

Radiothérapie

Tam puis AA



## Etude EORTC 10994/BIG



O	N	Number of patients at risk:						
44	125	119	102	77	46	23	7	- Quels évènements?
2	22	22	22	17	10	5	2	

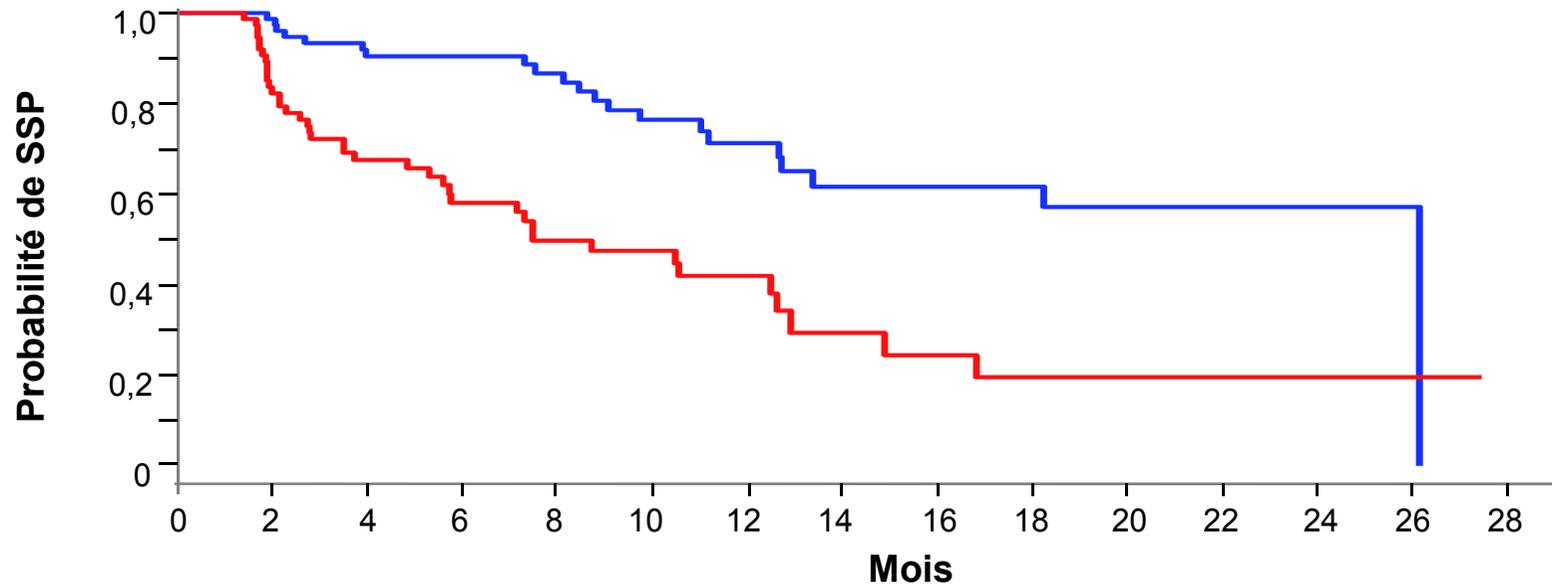
RFS: invasive ipsilateral BC recurrence; invasive locoregional recurrence; distant recurrence; death from any cause

Bonnefoi et al (under review)

Median follow-up approx. 5 years from surgery

# TRIO-18 (palbociclib): analyse intermédiaire

## Survie sans progression



	<b>Palbo + létrozole (n = 84)</b>	<b>Létrozole (n = 81)</b>
Événements, n (%)	21 (25)	40 (49)
Survie sans progression médiane, mois (IC <sub>95</sub> )	26,1 (12,7-26,1)	7,5 (5,6-12,6)
HR (IC <sub>95</sub> )	<b>0,37 (0,21-0,63)</b>	
p	< 0,001	



## Penelope<sup>B</sup> Study Design

**N=800 pts**

**HR+/HER2- breast cancer  
(PAM 50)**

**no pCR and**

**CPS-EG(\*) score  $\geq 3$  :**

Neoadjuvant  
Chemotherapy



Surgery +/-  
Radiotherapy



**R**

**Palbociclib + HT**

125 mg once daily p.o.  
d1-21, q28d for 13 cycles



**Placebo + HT**

d1-21, q28d for 13 cycles



(\*) CPS-EG: clinico pathological stage – estrogen/grade  
(Mittendorf E. et al JCO 2011,29,1956-62)

Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy

**Table 1.** Point Assignments for the CPS + EG Staging System

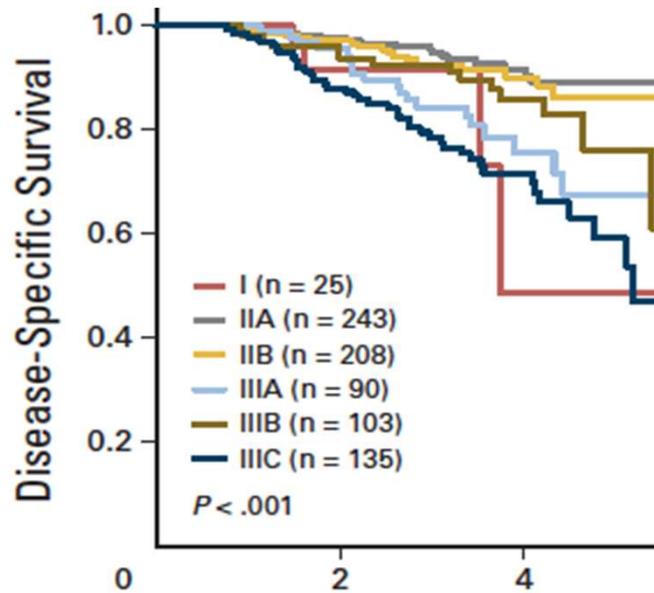
Stage	Points
<b>Clinical stage</b>	
I	0
IIA	0
IIB	1
IIIA	1
IIIB	2
IIIC	2
<b>Pathologic stage</b>	
0	0
I	0
IIA	1
IIB	1
IIIA	1
IIIB	1
IIIC	2
<b>Tumor marker</b>	
ER negative	1
Nuclear grade 3	1

Abbreviations: CPS + EG, clinical-pathologic staging system incorporating ER-negative disease and nuclear grade 3 tumor pathology; ER, estrogen receptor.

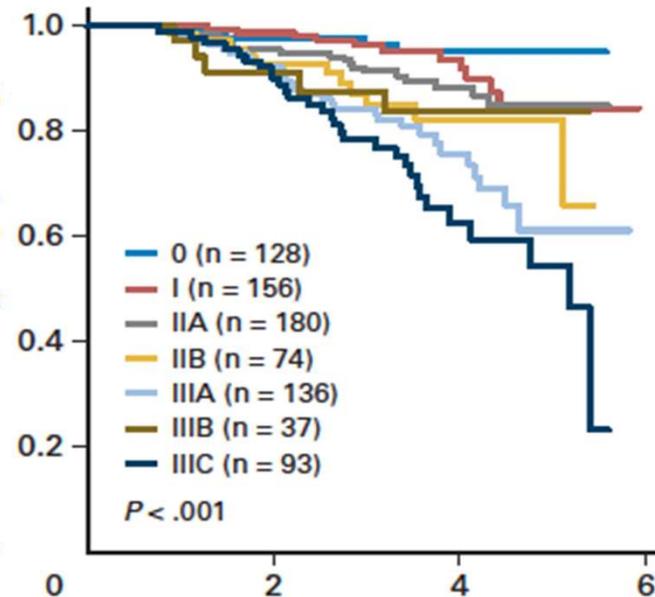
Mittendorf et al  
 JCO 2011

# Cohorte du MDA (N=804) 2003-2005

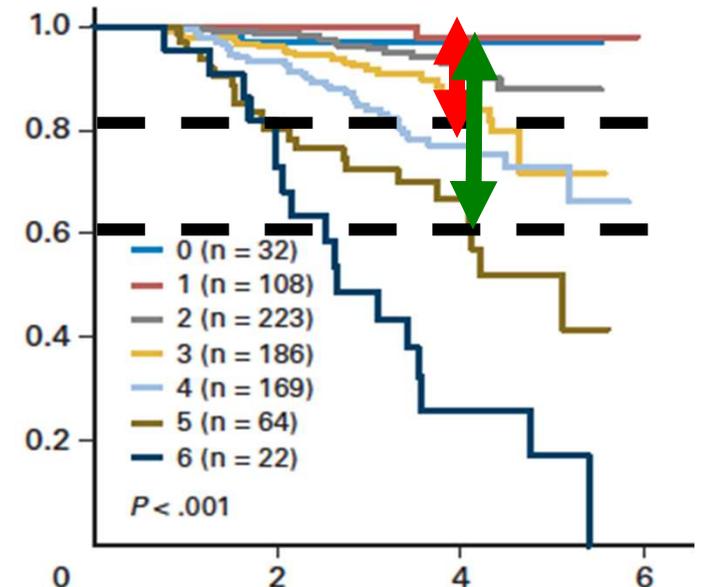
## Stade clinique (Pre)

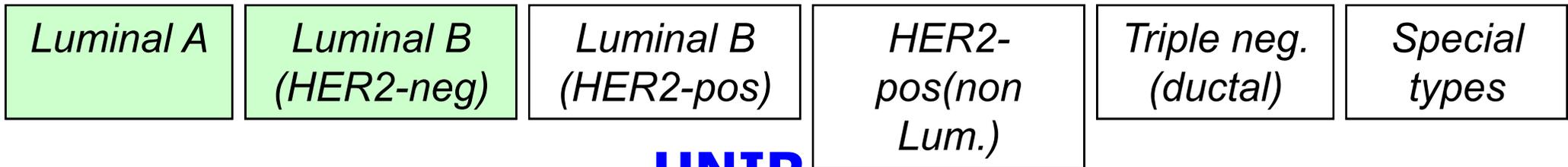


## Stade anapath. (Post)



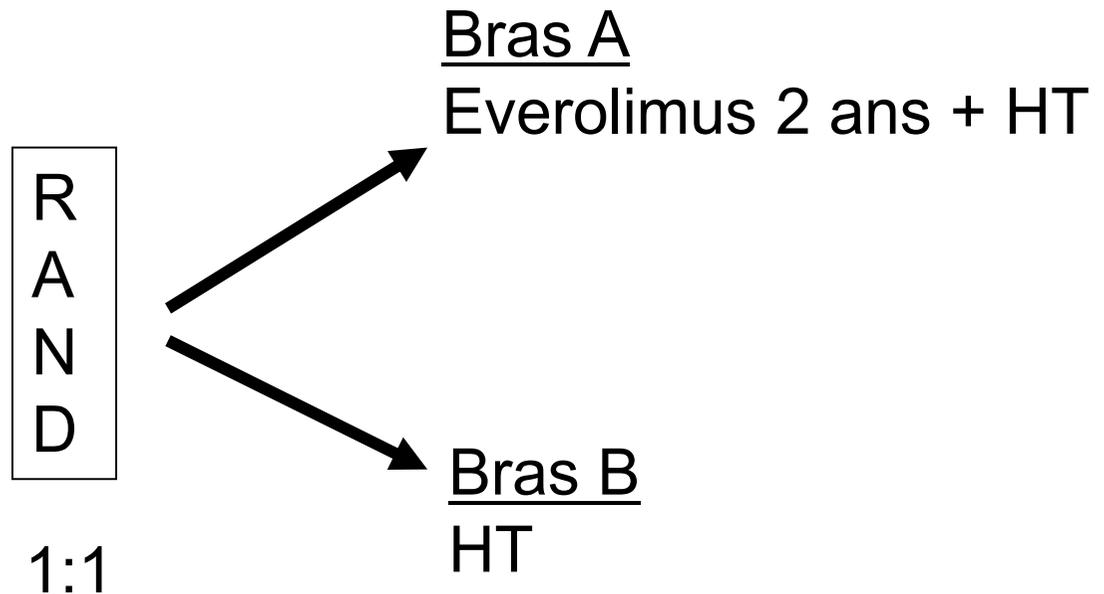
## CPS + EG (Pre et Post)





## UNIRAD (cohorte post neoadjuvant)

- ER+ et HER2-neg
- Après une CT ou HT neoadj
- R0
- Au moins 1 gg axill. envahi
- **Fenêtre d'inclusion après**
  - **mini 2 ans + 10 m.**
  - **maxi 3,5 ans d'HT**



## Mme D. née en 1965

- Mai 2010:  
45 ans  
Cancer du sein gauche cT2 (3,5) cN0 M0 Lum B  
(HER2 nég.): GIII, RO 100%, RP 50%, KI 40%  
3 x FEC → 3 x Txt  
Tum + curage: ypT1b ypN0  
Radiothérapie  
Tam puis AA
- Juin 2013:  
Multiples métastases hépatiques  
Biopsie: Lum B (Her2 nég.)

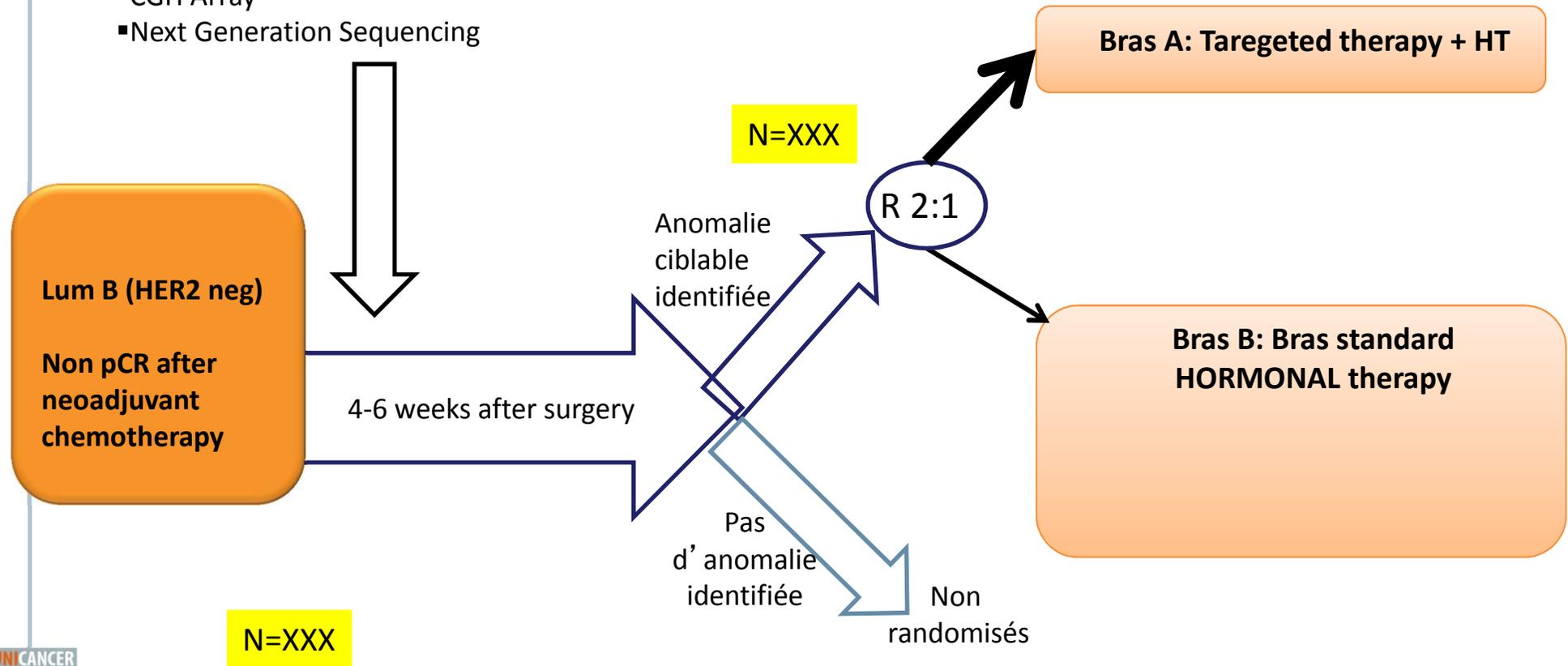
# Post-néoadjuvant: quelques messages

1. Savoir garder son calme
2. Vouloir faire encore mieux
3. Ne pas changer ses habitudes
4. Ne pas s'endormir
- 5. Faire travailler son imagination**

# Projet SAFIR Post neoadjuvant

Tumour sample from the POST neoadjuvant tumour:

- CGH Array
- Next Generation Sequencing



## Post-neoadjuvant: conclusion

- Plus de la moitié des patientes en non-RCH ne rechutent pas
- Dans certaines situations et pour certains sous-groupes moléculaires intérêt d'études en cours ou en développement (Katerine, Penelope, Unirad...).



# Back-up

Luminal A

Luminal B  
(HER2-neg)

Luminal B  
(HER2-pos)

HER2-  
pos(non  
Lum.)

Triple neg.  
(ductal)

Special  
types

## Meta-analyse de la FDA

