

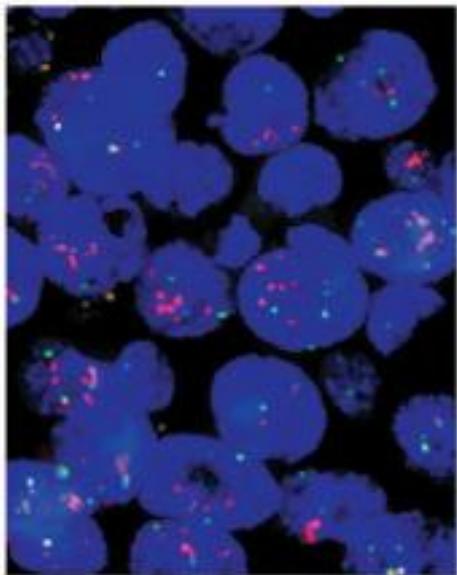
Caractériser les anomalies de la voie Her2 aiderait-il à mieux traiter ?

**Fabrice Andre
Gustave Roussy**

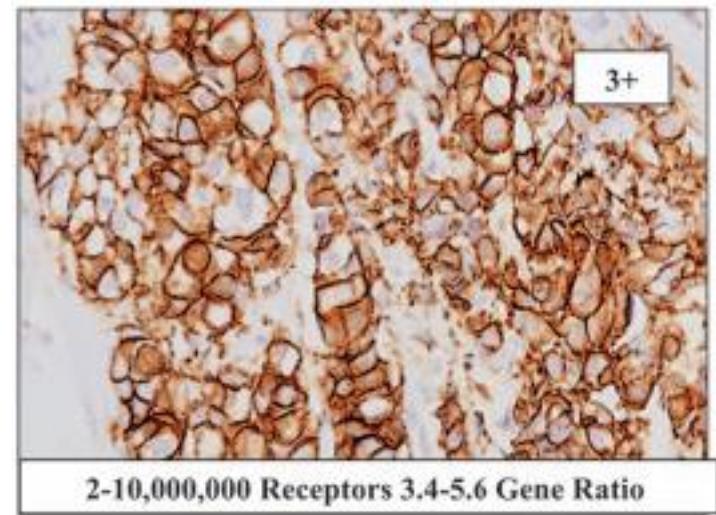
Cancers du sein avec amplification ERBB2

10-15% breast cancer

Amplification

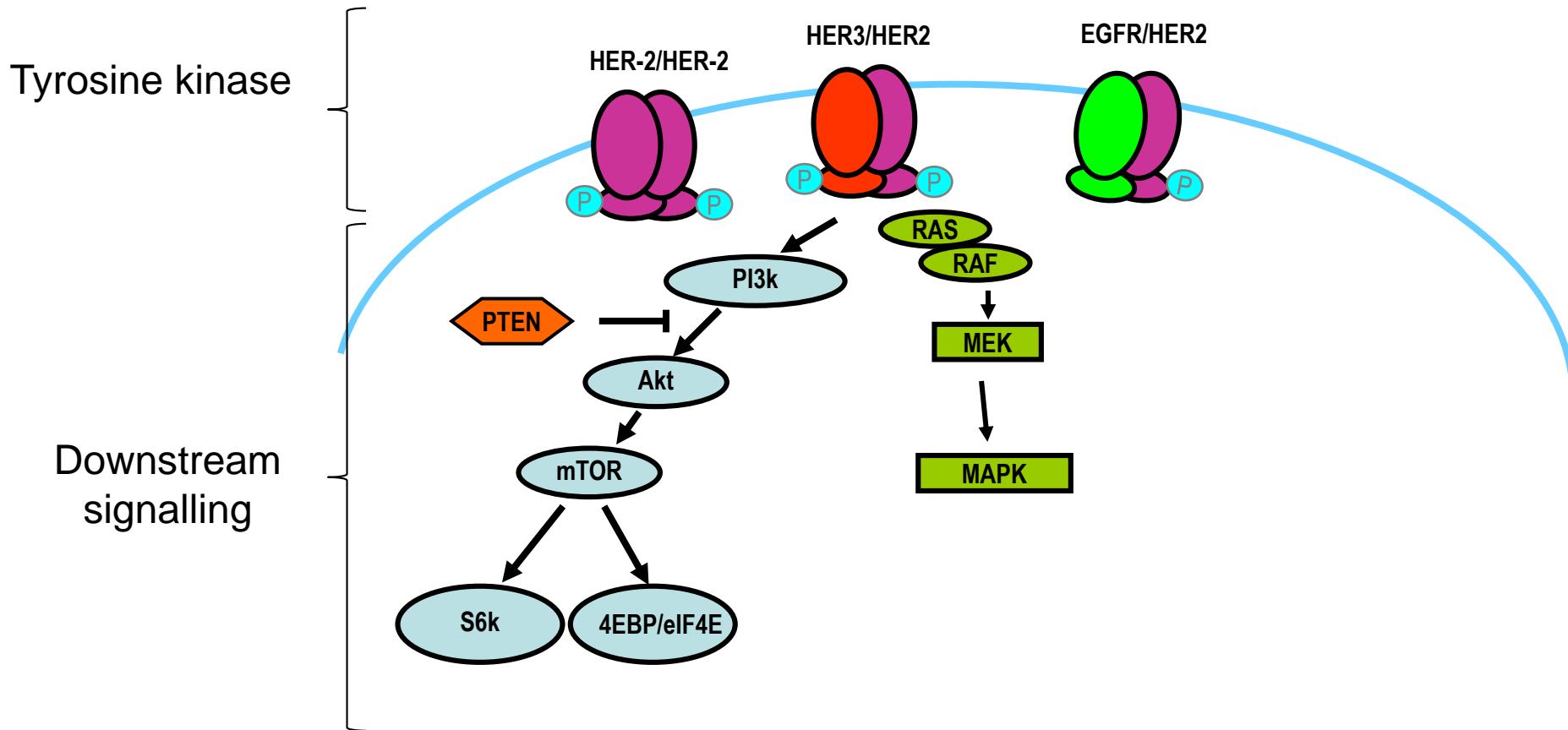


Expression

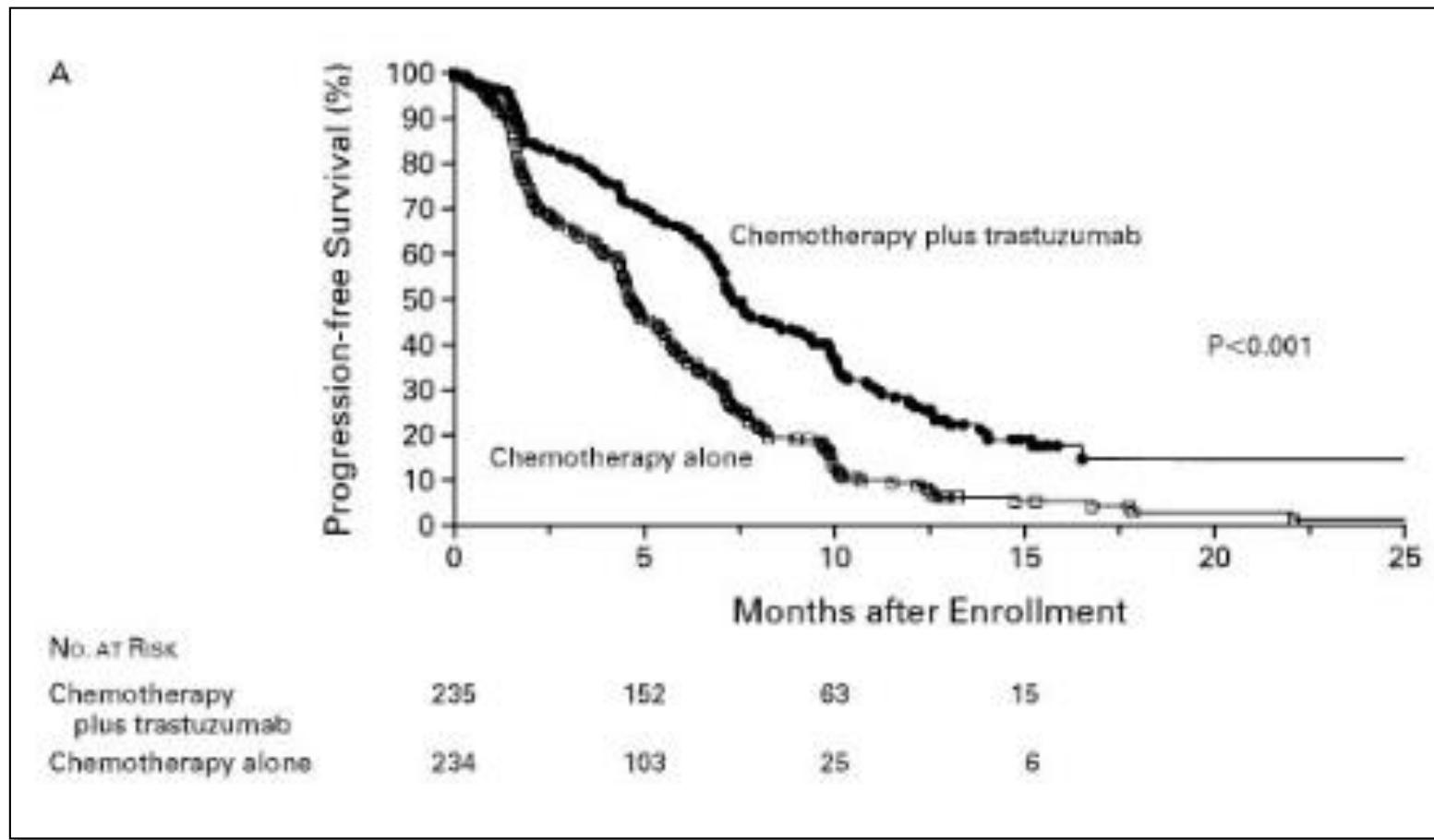


Her2: discovered by Padhy/weinberg (Cell,1982)

Voie Her2

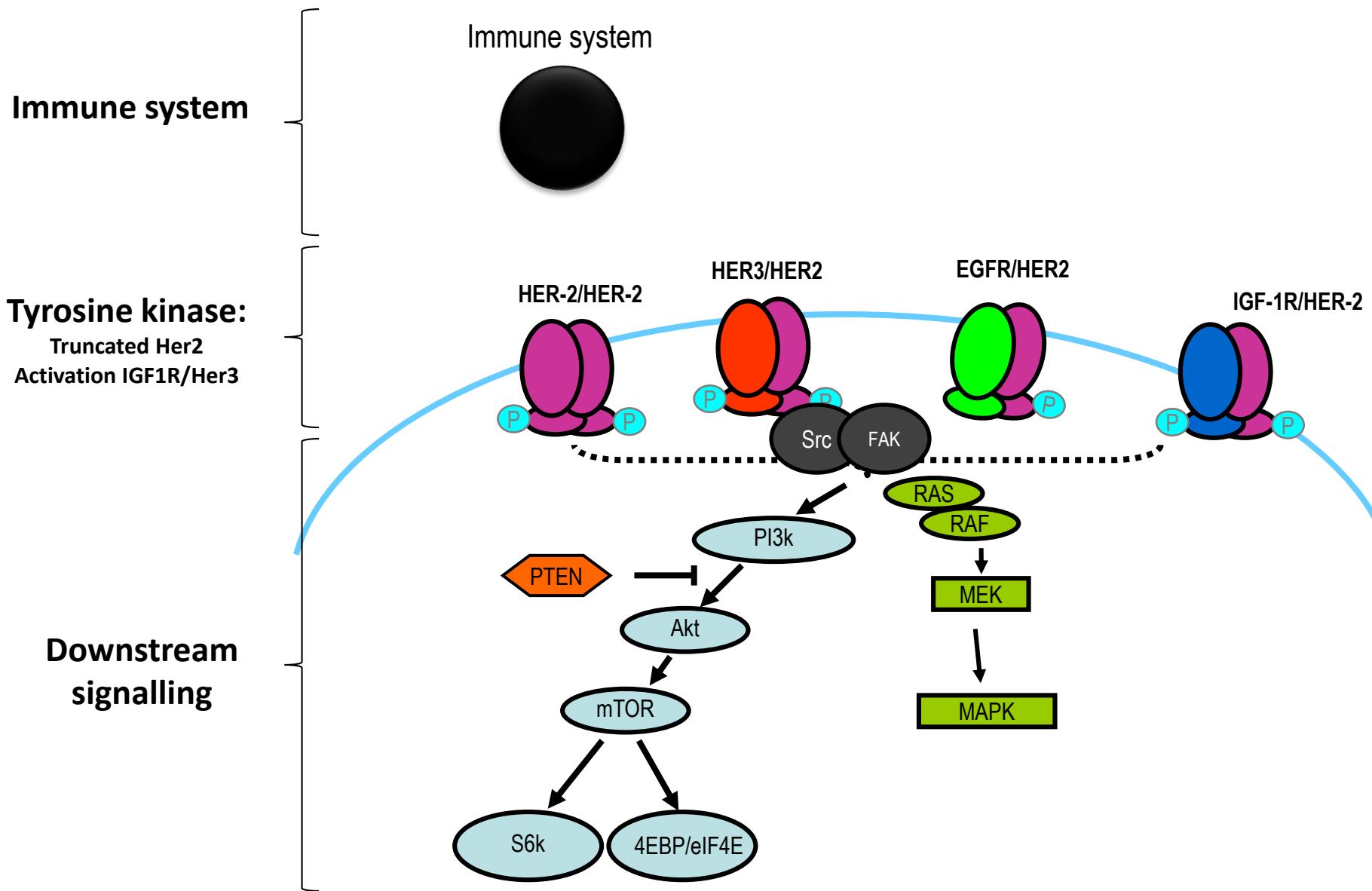


Efficacité du trastuzumab en phase métastatique



Slamon, New England J Medicine, 2001

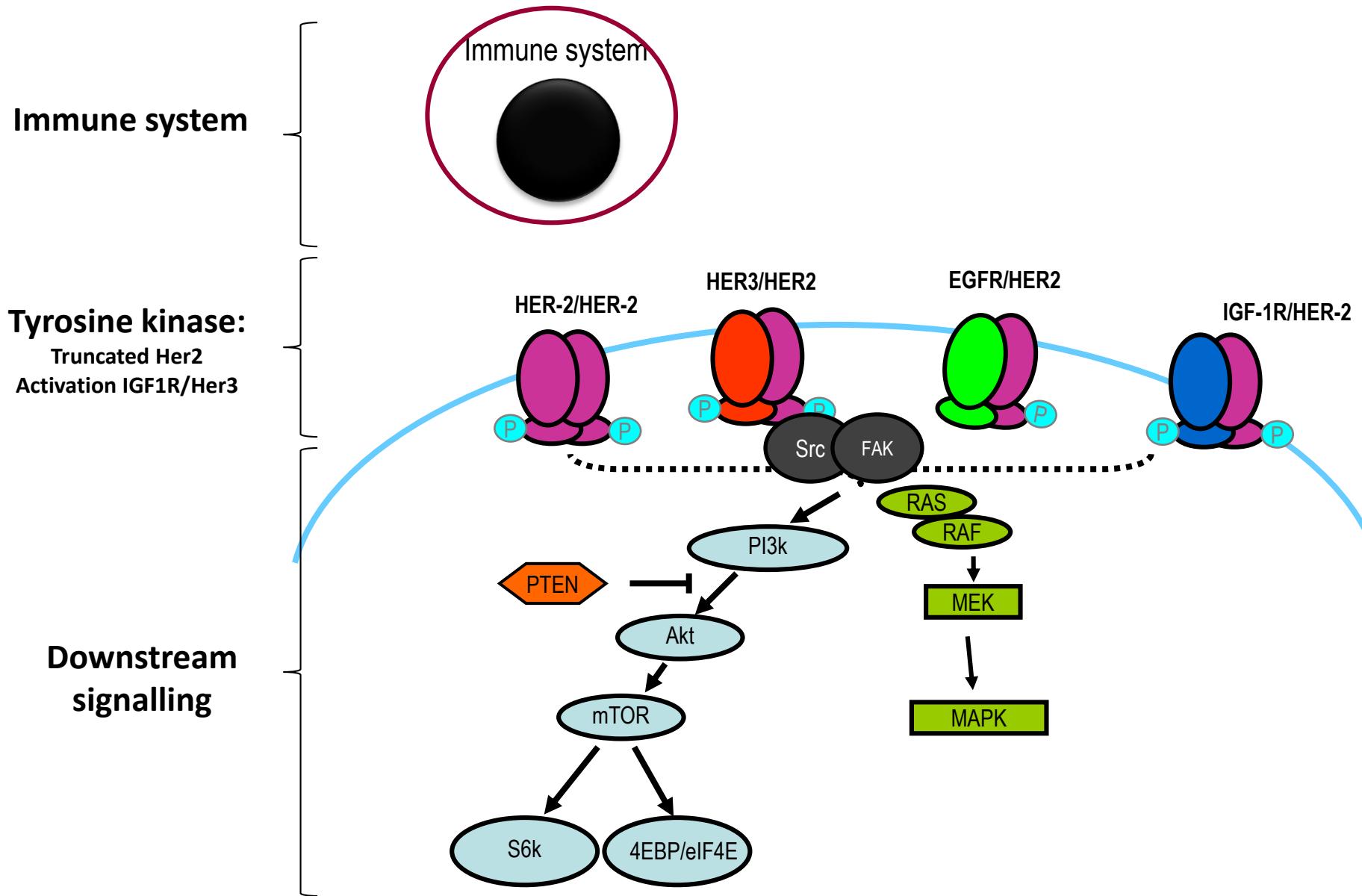
Efficacité du trastuzumab: les acteurs clés



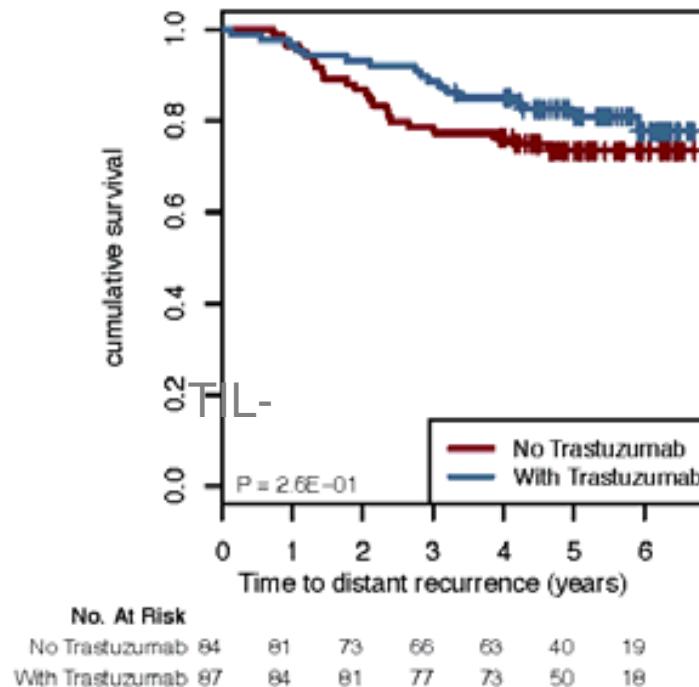
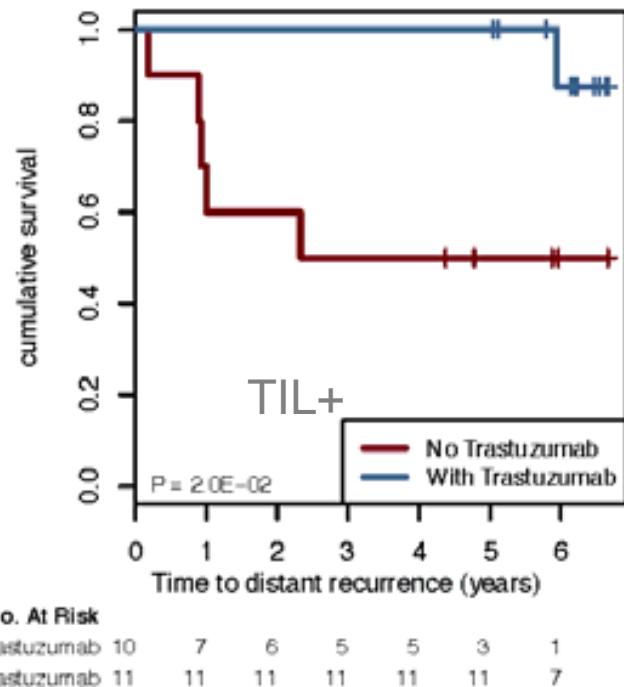
Biomarqueurs et traitements anti-Her2

- Système immunitaire
- Voie PI3K/AKT/mTOR
- Récepteurs oestrogènes

Efficacité du trastuzumab: les acteurs clés

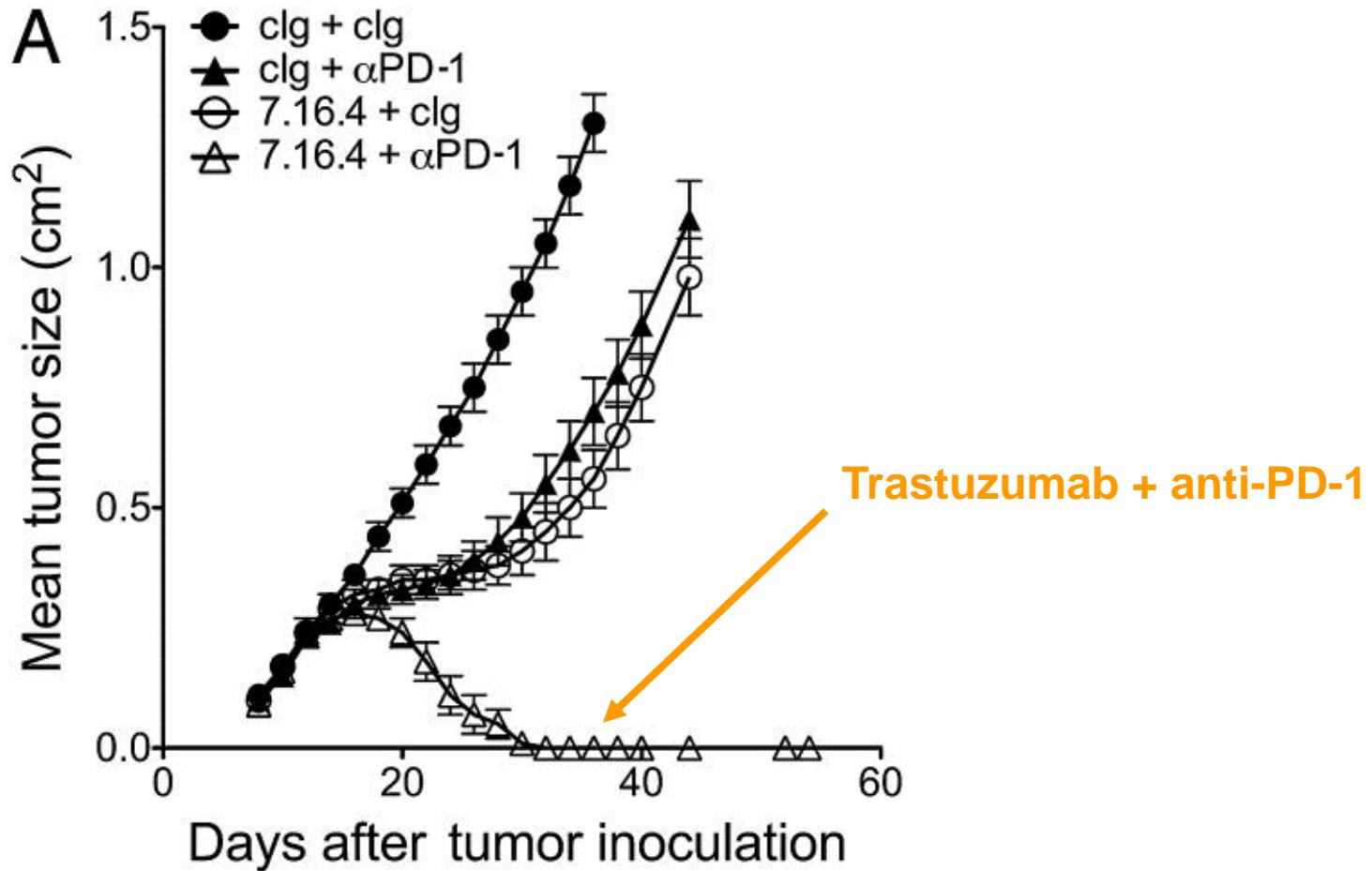


Infiltration lymphocytaire et efficacité du trastuzumab



L'absence de TIL pourrait définir une moindre sensibilité au trastuzumab

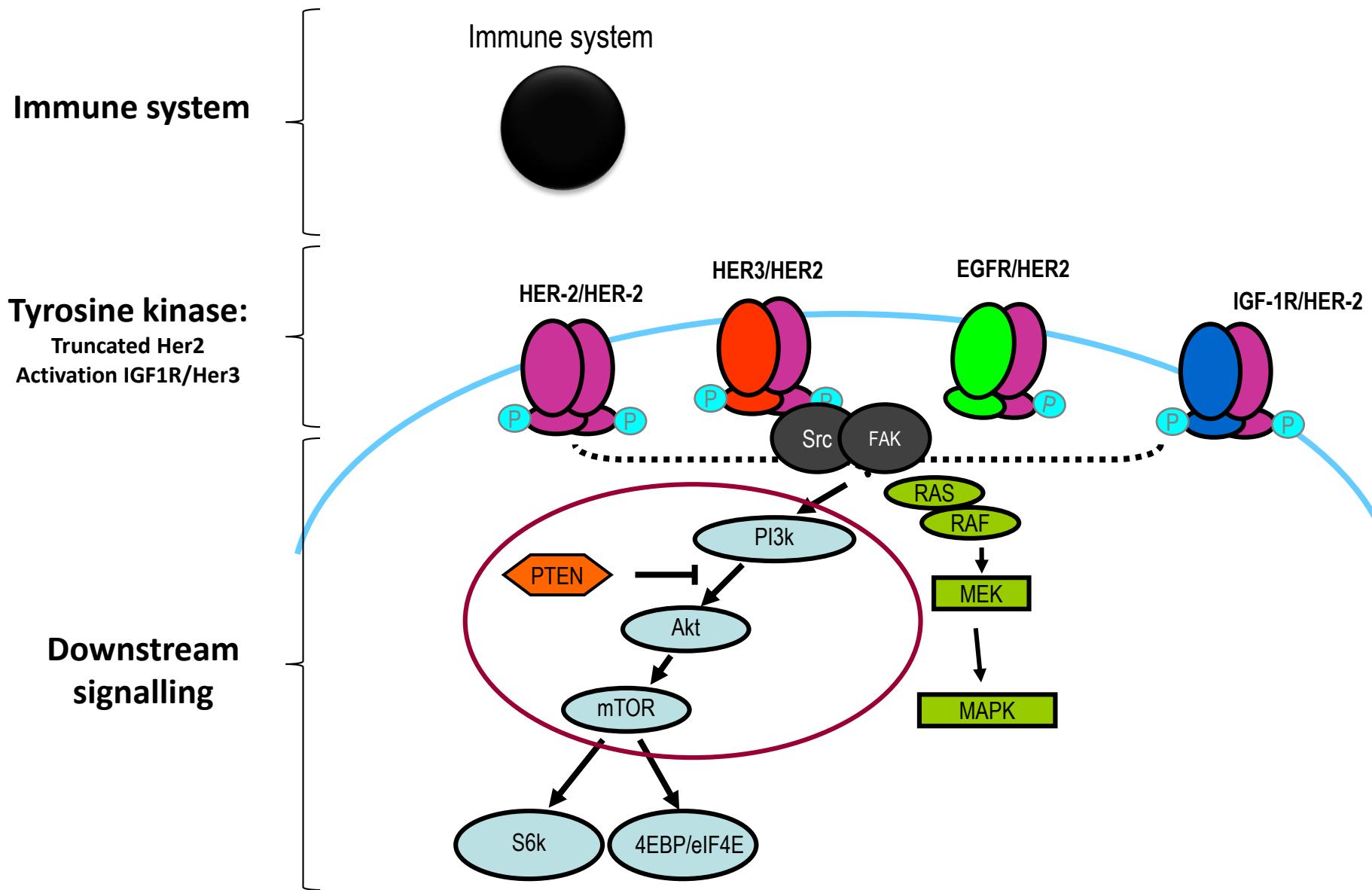
Modulation des immune checkpoints et sensibilité au trastuzumab



Biomarqueurs et traitements anti-Her2

- Système immunitaire
- Voie PI3K/AKT/mTOR
- Récepteurs oestrogènes

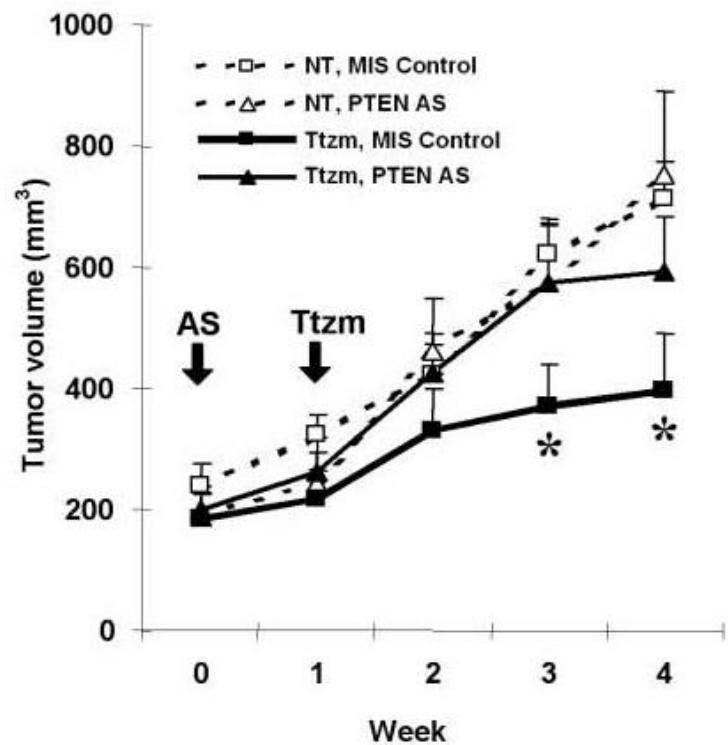
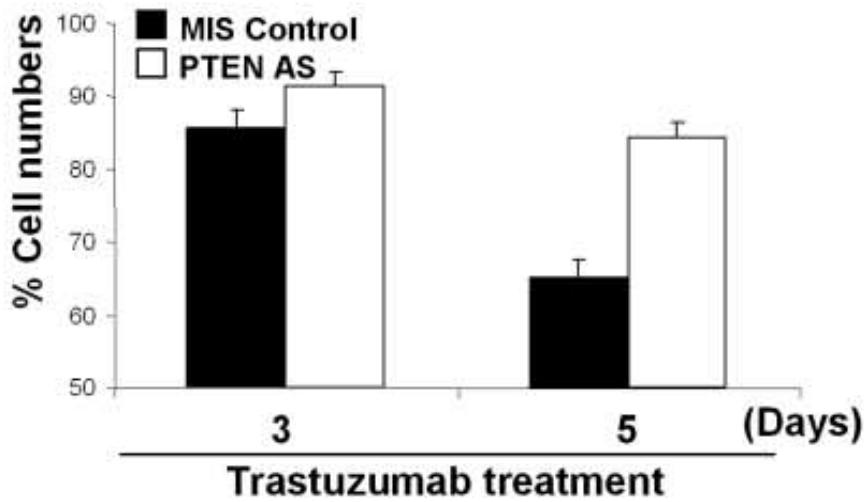
Efficacité du trastuzumab: les acteurs clés



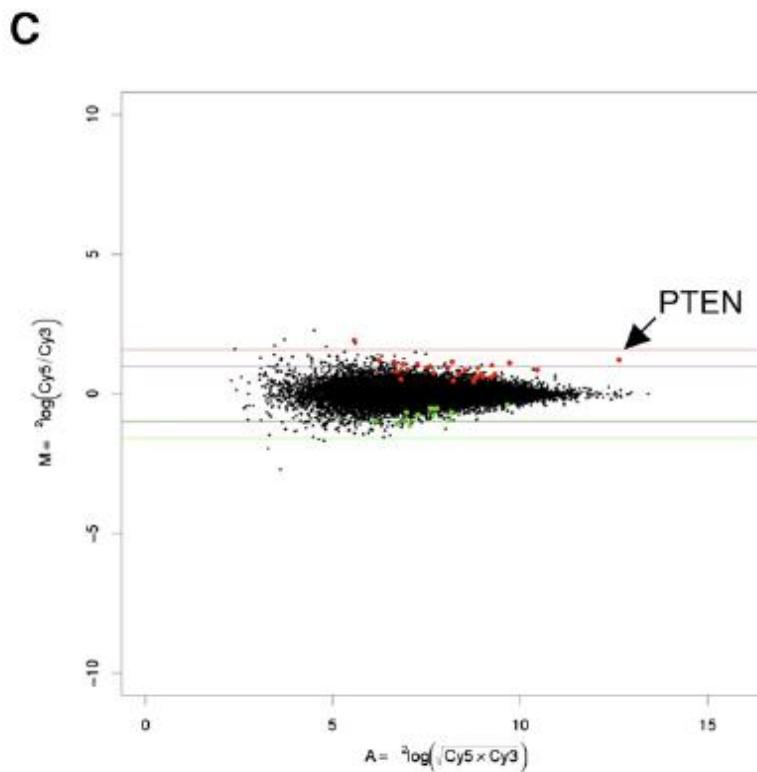
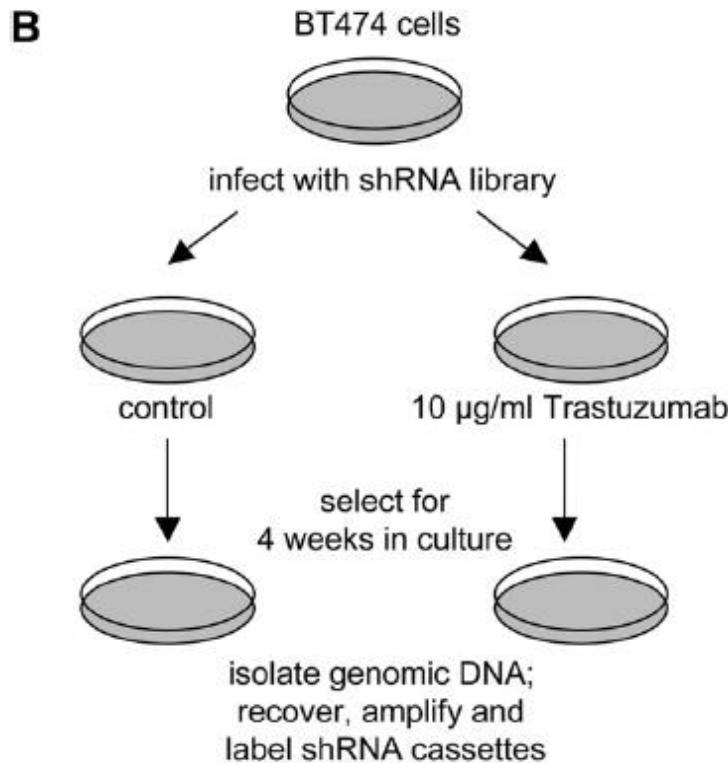
Deux questions

- L'activation de la voie mTOR prédit-elle l'efficacité de l'évérolimus dans les cancer du sein Her2+++ ?
- Les mutations PIK3CA prédisent-elles la résistance à la combinaison trastuzumab / lapatinib ?

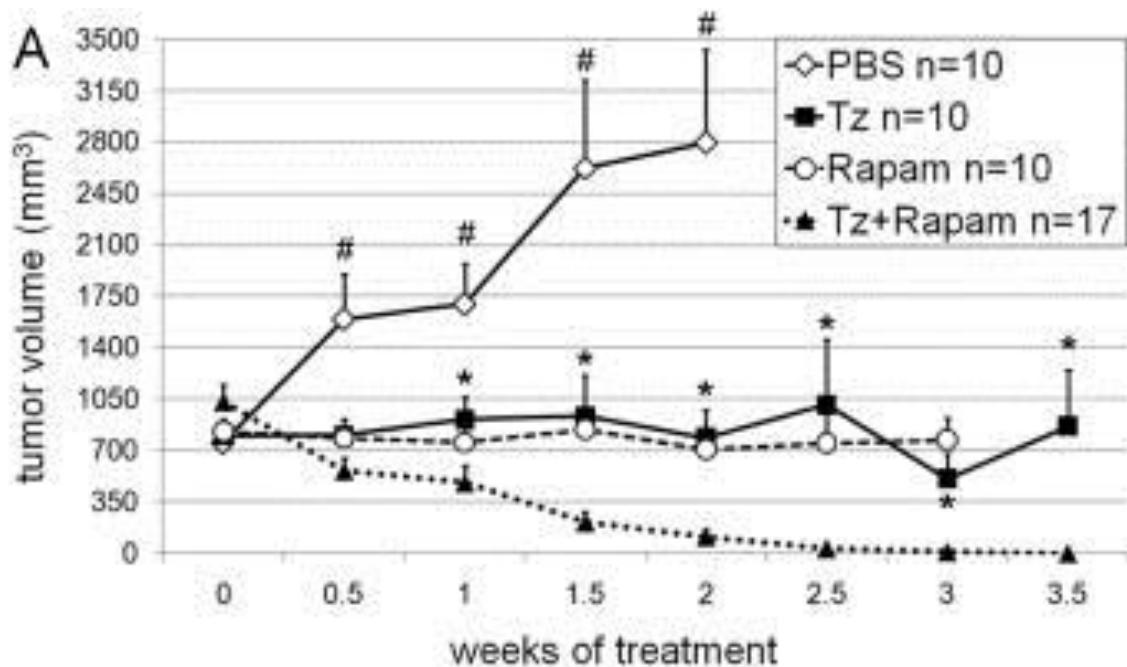
L'activation de mTOR est impliquée dans la résistance au trastuzumab



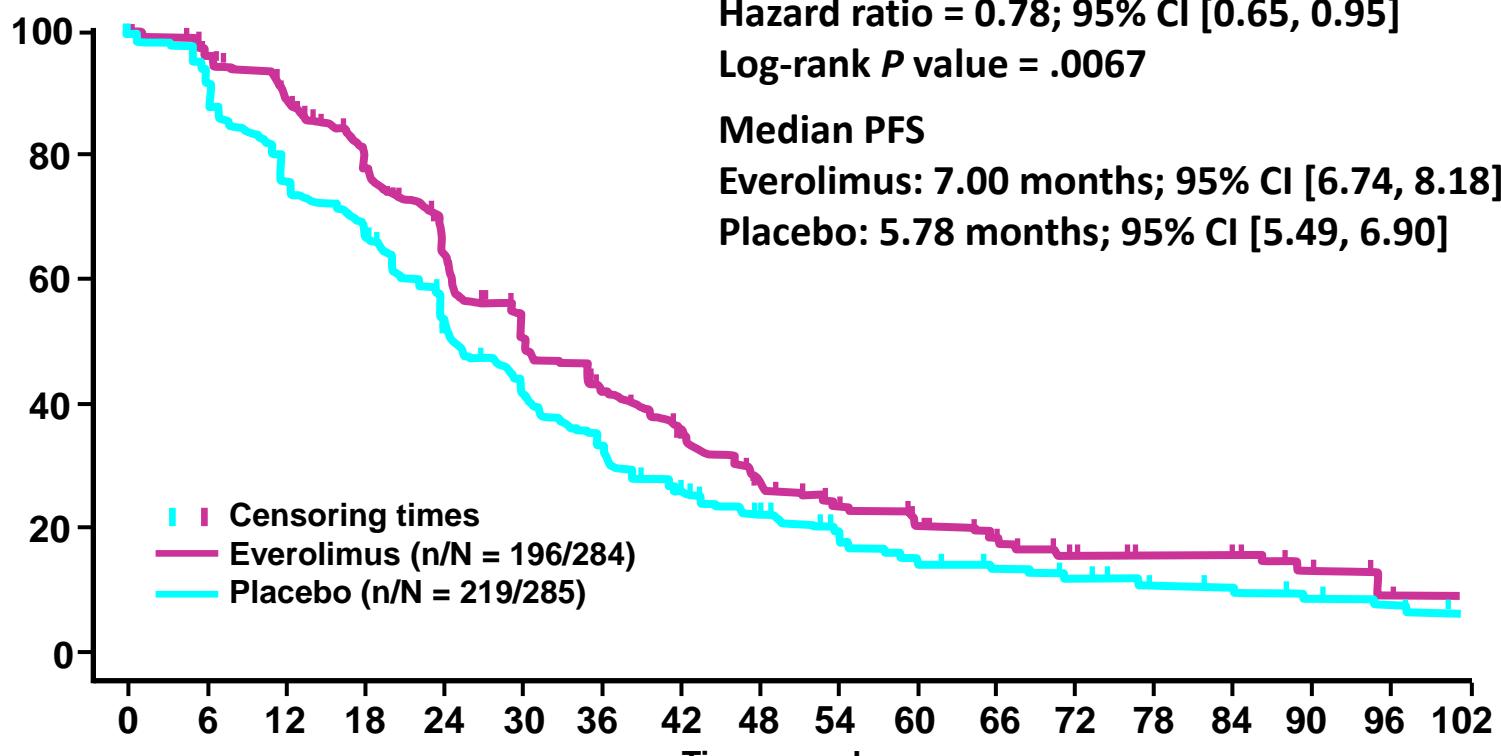
mTOR est une voie dominante pour expliquer la résistance



L'inhibition de mTOR réverse la résistance au trastuzumab



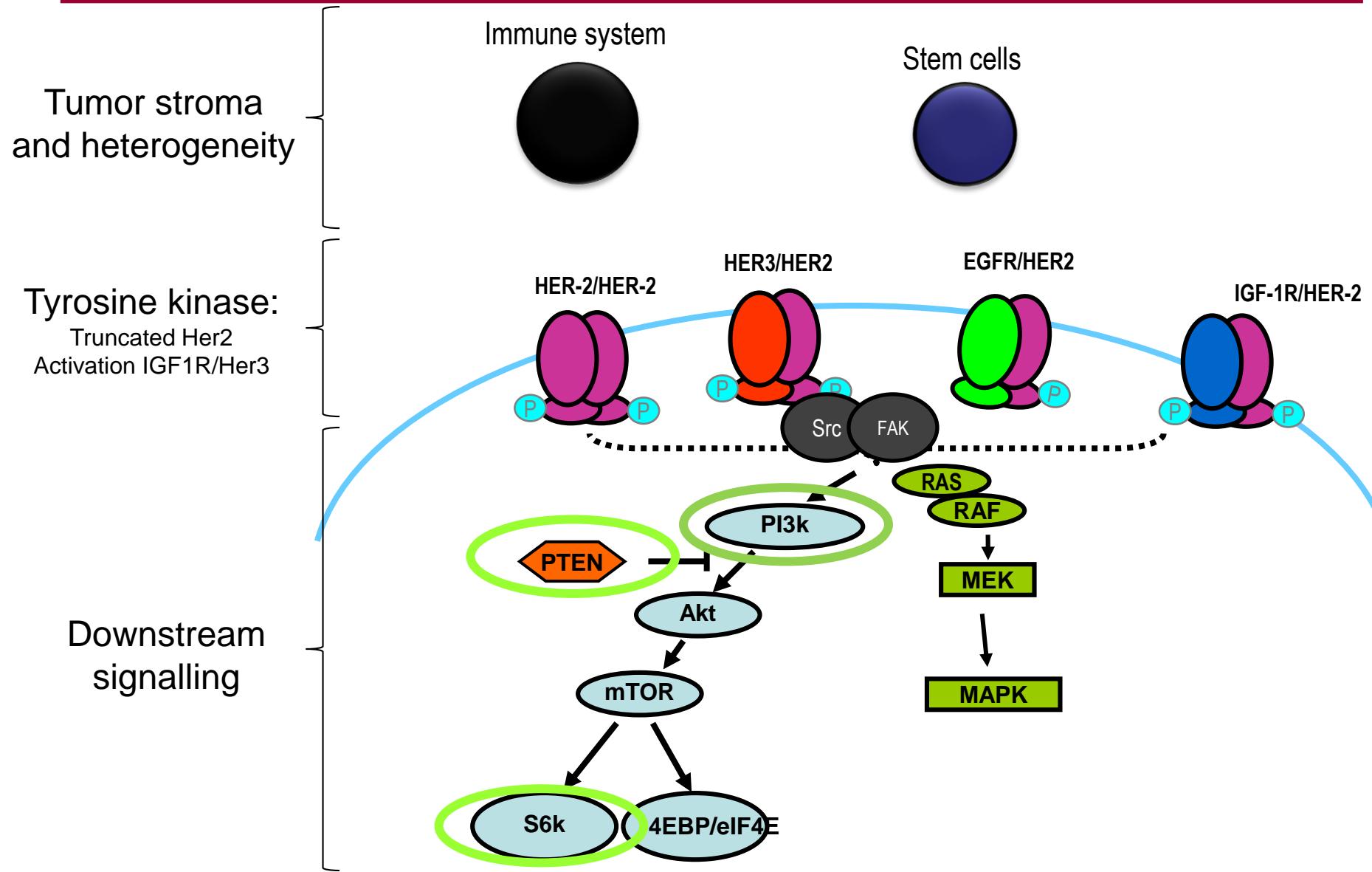
BOLERO 3: amélioration modérée de la PFS par inhibiteurs de mTOR



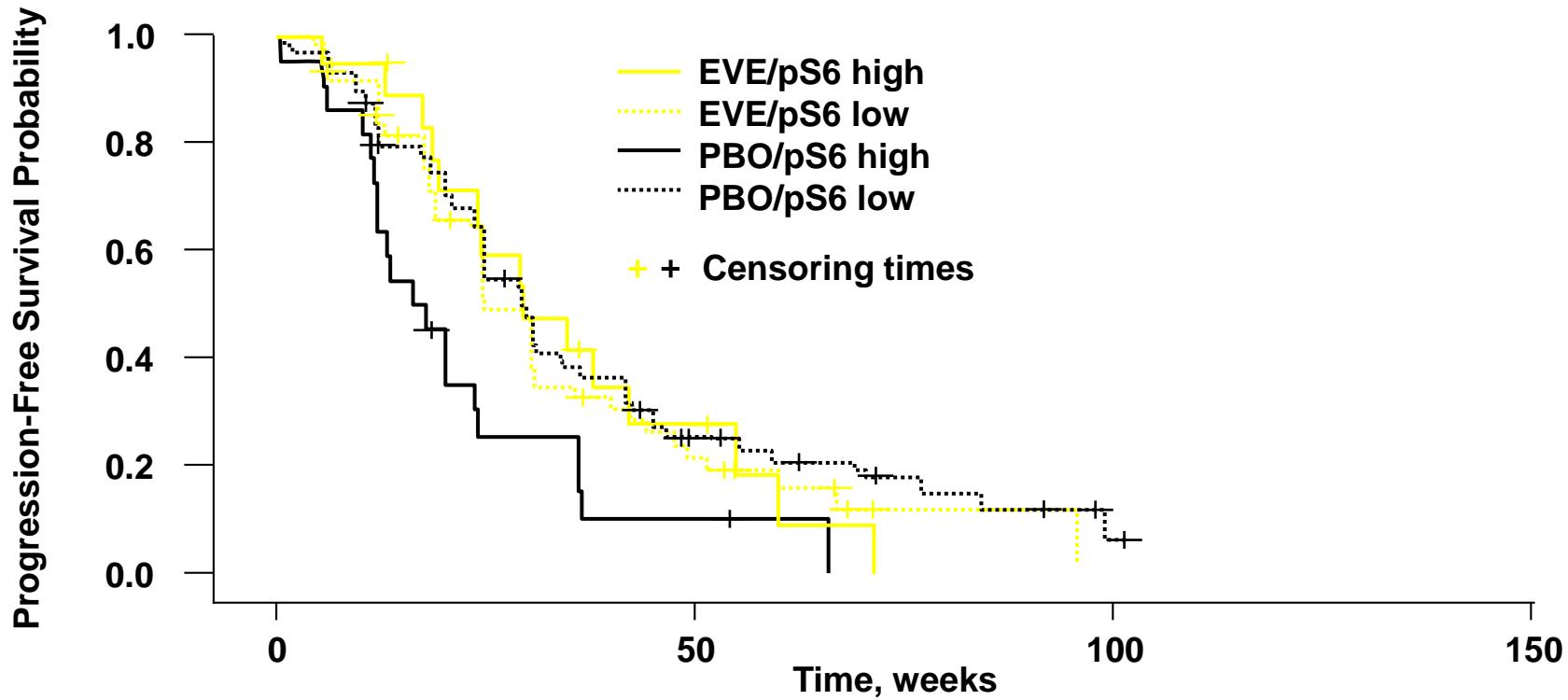
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 | 102 |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| Everolimus | 284 | 259 | 233 | 200 | 161 | 126 | 98 | 78 | 54 | 40 | 35 | 26 | 54 | 14 | 14 | 9 | 5 | 4 |
| Placebo | 285 | 253 | 202 | 177 | 138 | 109 | 85 | 64 | 49 | 38 | 26 | 23 | 49 | 16 | 12 | 10 | 7 | 4 |

Existe-t-il une population qui bénéficie plus des traitements par inhibiteurs de mTOR ?

Predictive biomarkers for the efficacy of everolimus: PI3K/mTOR pathway



Les tumeurs présentant une phosphorylation de S6 sont plus sensibles aux inhibiteurs de mTOR



| Subgroup | n | Events | Median PFS, weeks (95% CI) | HR (95% CI) |
|--------------|----|--------|-------------------------------|-------------------|
| EVE pS6 high | 23 | 15 | 29.4 (18.1, 55.1) | 0.48 (0.24, 0.96) |
| PBO pS6 high | 22 | 20 | 17.1 (11.7, 24.0) | |
| EVE pS6 low | 66 | 47 | 24.9 (23.6, 31.0) | |
| PBO pS6 low | 77 | 57 | 30.0 (24.0, 36.1) | 1.14 (0.77, 1.68) |

Les tumeurs présentant une perte de PTEN sont plus sensibles aux inhibiteurs de mTOR

| Subgroup | Therapy | n (# of events) | Median PFS, weeks (95% CI) | HR (95% CI) | P value* |
|--|---------|--------------------|-------------------------------|----------------------|-------------|
| Subgroups defined by low or normal PTEN level | | | | | |
| Subgroups defined by optimal cut-point of PTEN level (20 th %ile) | | | | | |
| H-score ≥20 th %ile | EVE | 89 (67) | 30.1 (24.0, 35.3) | 1.05 (0.75, 1.45) | 0.01 |
| | PBO | 100 (78) | 30.1 (24.0, 36.0) | | |
| H-score <20 th %ile | EVE | 26 (16) | 41.9 (24.0, 53.1) | 0.41 (0.20, 0.82) | 0.01 |
| | PBO | 22 (18) | 23.1 (12.1, 24.7) | | |

- Median PFS gain is 18-19 weeks for the low PTEN subgroup

*Treatment-biomarker interaction

PTEN optimal cut-point selected as ≥ and <20th percentile. Histo-score = 100

Andre F, Lancet Oncol, 2014

Deux questions

- L'activation de la voie mTOR prédit-elle l'efficacité de l'évérolimus dans les cancer du sein Her2+++ ?
- Les mutations PIK3CA prédisent-elles la résistance à la combinaison trastuzumab / lapatinib ?

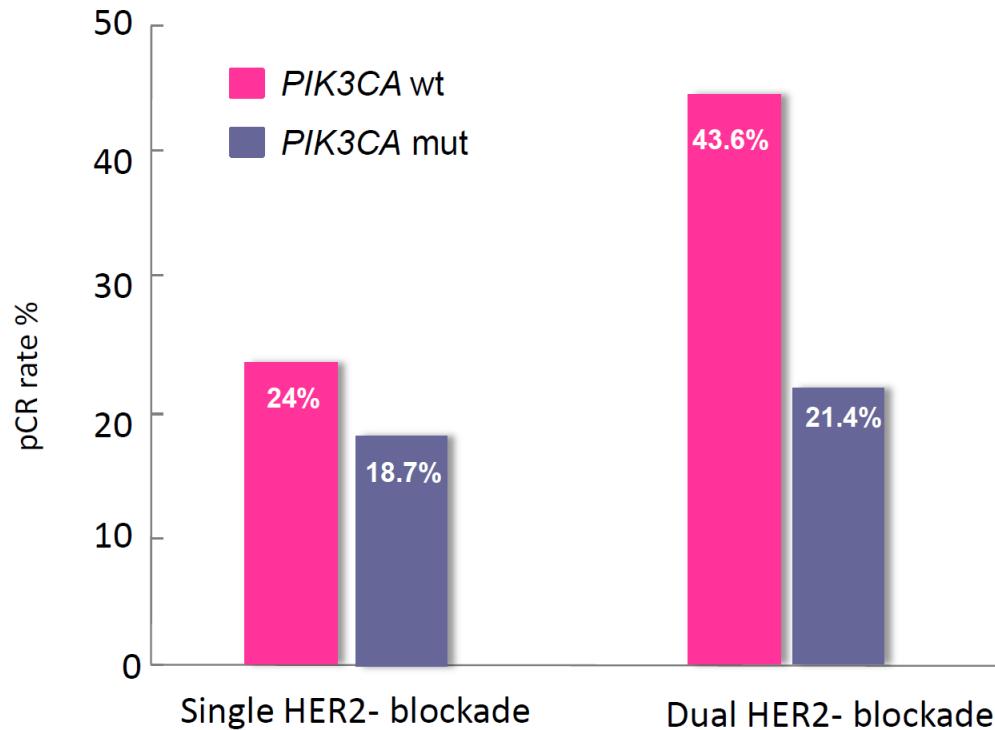
Incidence des mutations PIK3CA dans les cancers du sein Her2+++

| n = 547 ¹ | Mutation | |
|----------------------|-----------------|-------------|
| | PIK3CA | PTEN |
| All breast tumors | 117/547 (21.4%) | 2/88 (2.3%) |
| HER2+ | 17/75 (22.7%) | 0/10 (0%) |

| n = 1502 ² | Alterations | |
|-----------------------|------------------|----------------|
| | PIK3CA Mutation | PTEN Loss |
| All breast tumors | 356/1502 (23.7%) | 435/1502 (29%) |
| HER2+ | 113/568 (19.9%) | 114/568 (20%) |

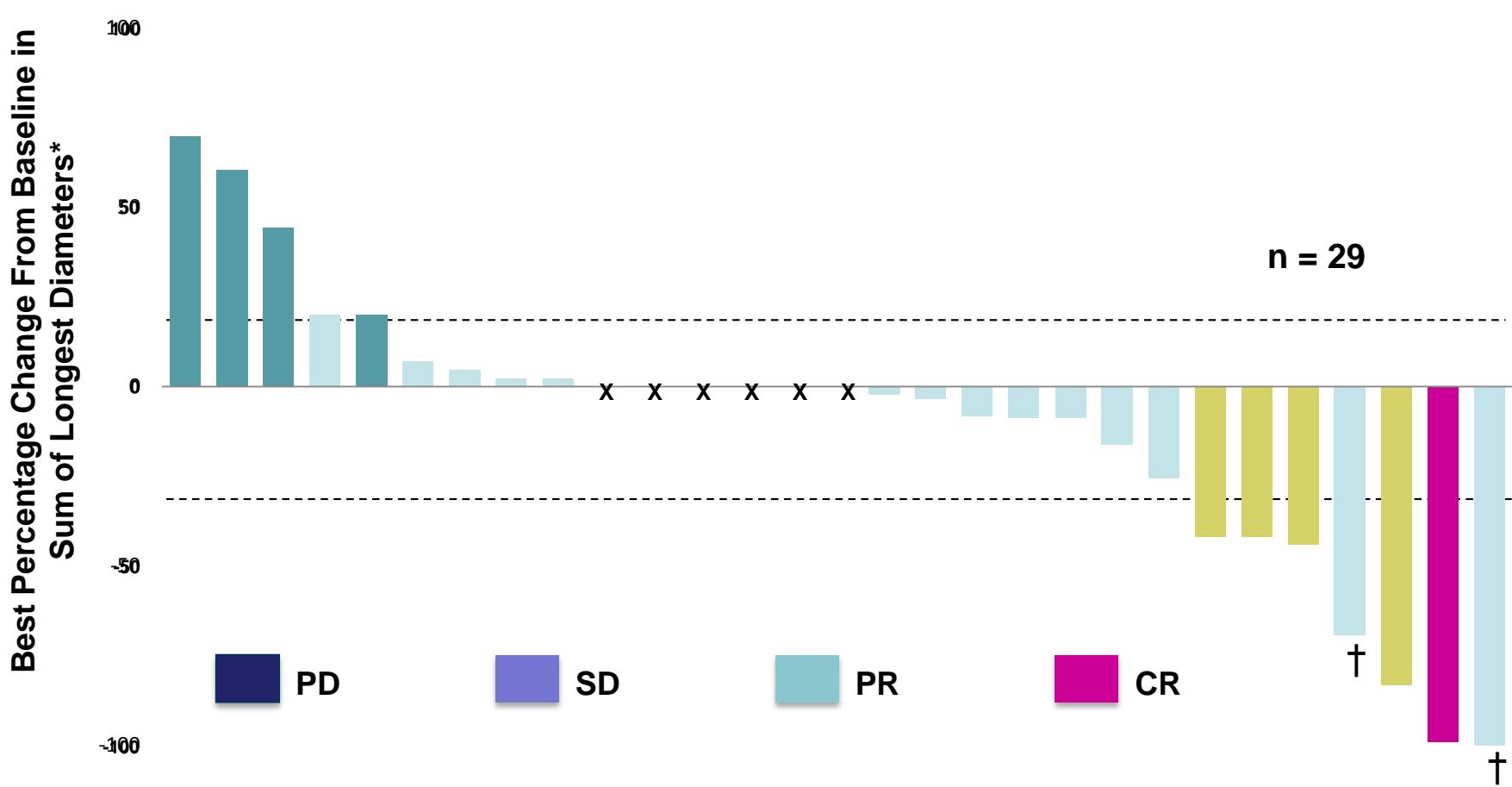
1. Stemke-Hale K, et al. *Cancer Res.* 2008;68(15):6084-6091. 2. Gardner H. Oncology Translational Laboratories, Novartis.

Efficacité du blocage double (trastuzumab / lapatinib) en fonction de l'existence de mutations PIK3CA



| PIK3CA | Arms | Events | Pts | pCR (95% CI) |
|--------|--------|--------|-----|-------------------|
| Mut | Single | 12 | 64 | 18.7% (9.1-28.3) |
| | Dual | 18 | 84 | 21.4% (12.6-30.2) |
| WT | Single | 57 | 237 | 24.0% (18.6-29.4) |
| | Dual | 138 | 316 | 43.6% (38.2-49.1) |

Efficacité des inhibiteurs de PI3K dans les cancers du sein Her2+++



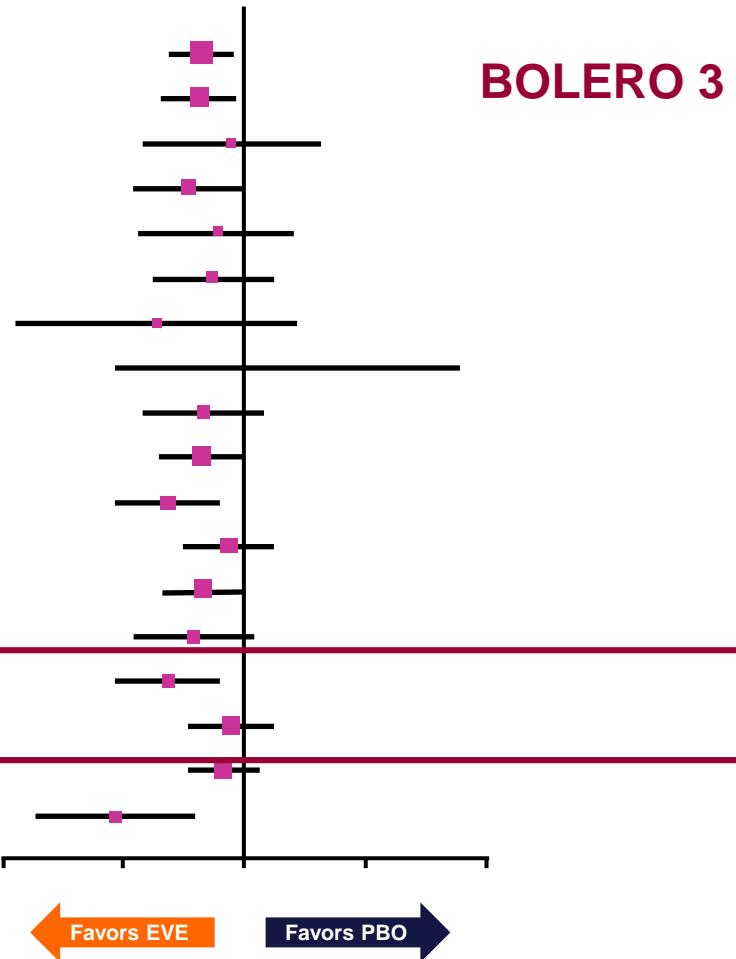
Biomarqueurs et traitements anti-Her2

- Système immunitaire
- Voie PI3K/AKT/mTOR
- Récepteurs oestrogènes

L'efficacité des petites molécules est-elle
différente en fonction du statut RH

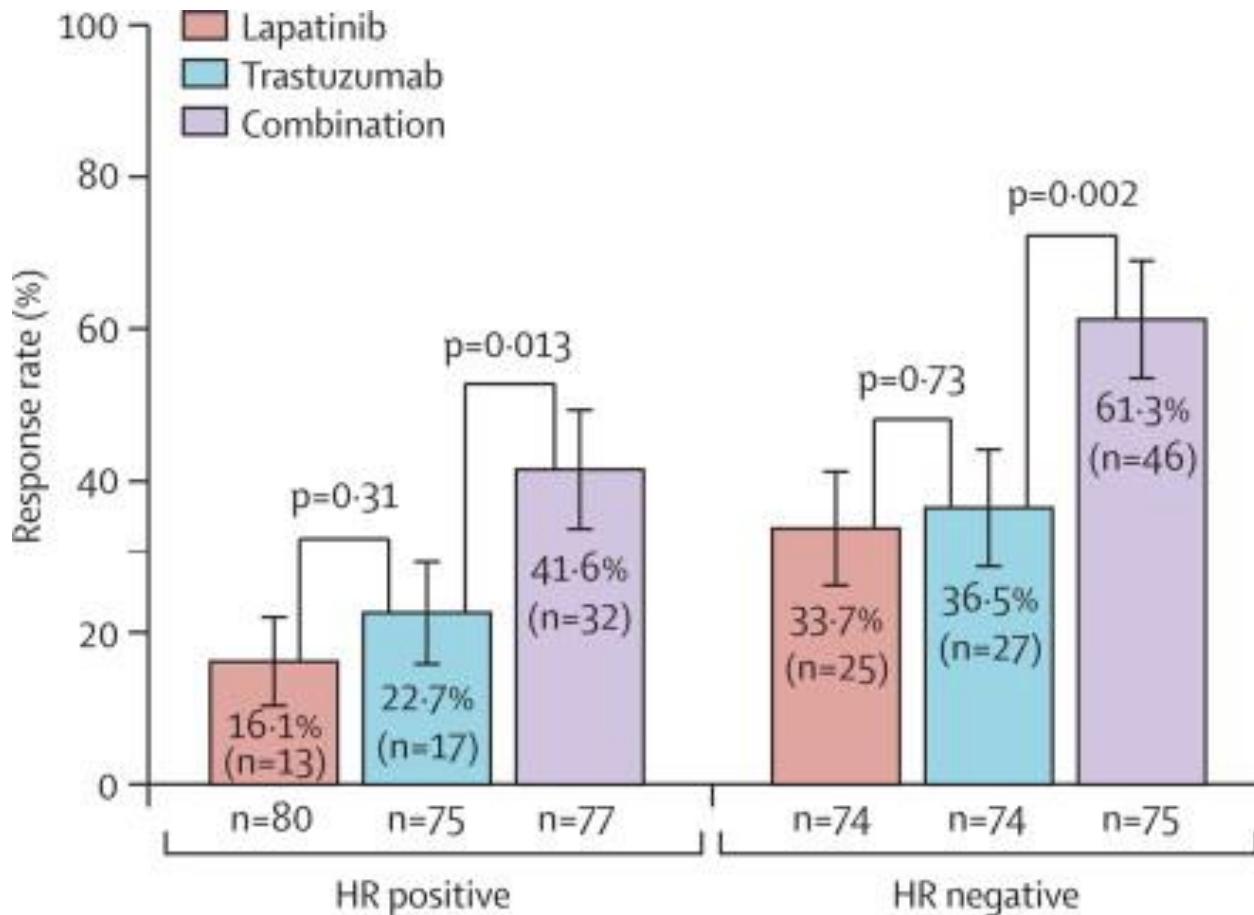
Efficacité everolimus et récepteurs hormonaux

| Subgroup | | N |
|----------------------------|----------------|-----|
| All | | 569 |
| Age | <65 years | 472 |
| | ≥65 | 97 |
| Region | Europe | 223 |
| | North American | 123 |
| | Asia | 166 |
| | Latin America | 36 |
| | Other | 21 |
| Prior lapatinib | Yes | 161 |
| | No | 408 |
| Prior adj/ neo trastuzumab | Yes | 251 |
| | No | 318 |
| Baseline ECOG PS | 0 | 382 |
| | 1 or 2 | 186 |
| Hormonal status | ER-/PgR- | 250 |
| | ER+/PgR+ | 317 |
| Visceral involvement | Yes | 439 |
| | No | 130 |



BOLERO 1:
efficacité dans les RH- = co-primary endpoint

Efficacité lapatinib neoadj et récepteurs hormonaux



Conclusion

- L'efficacité du trastuzumab semble être lié à la présence d'une immunité locale préexistante
- L'efficacité des inhibiteurs de mTOR pourrait être prédite par l'activation de la voie
- Les mutations de PIK3CA sont associées à une résistance au blocage double par trastuzumab et lapatinib
- L'expression des récepteurs hormonaux pourrait être associée à une moindre sensibilité aux thérapies ciblées