

Nancy, 13 juin 2013

# Stratégie thérapeutique devant une tumeur HER2 surexprimé en phase adjuvante

Dr Mathilde Deblock (ICL, Nancy)

Dr Marc Spielmann (IGR, Villejuif)

# Madame H. 51 ans.

- ATCD personnels:

4 grossesses, cholécystectomie, chirurgie hernie discale,  
Périménopause.

TS:100 C

- Pas d'ATCD familial carcinologique.

- [Mammographie de dépistage septembre 2011:](#)

1. Mammographie: masse à contours spiculés 19 mm, sans microcalcifications associées, du sein Dt.
2. Echographie: plage hypoéchogène du sein Dt de 25 mm, sur le rayon de 11h, à 3 cm du mamelon.

Madame H. 51 ans.

Prise en charge à l'ICL:

**-Examen clinique:**

Densification supéro-externe du sein D, QSE, de 3 cm.  
Pas d'ADP palpable.

**- Contrôle sénologique:**

ACR 5 à droite et ACR 3 à gauche

- Cytoponction à G: fibroadénome

- Microbiopsie à D: **CCI grade II (322), RH positifs (RE 95%, RP 25%), HER2 positif (3+ en IHC et SISH positif (HER2/ch17 >3))**

- IRM mammaire?:

Sein D: masse ARC6 associée à des micronodules satellites sur 28 mm grand axe.

# Madame H. 51 ans.

- RCP octobre 2011: prise en charge chirurgicale première.

- Bilan d'extension:

*RP + écho abdo*: nodules hépatiques hyperéchogènes diffus

*Scanner CTAP*: micronodules pulmonaires aspécifiques

lésions hépatiques correspondant à des lésions d'HNF  
ou angiomes

*Morpho-Tep*: pas d'argument en faveur de lésions secondaires

- Novembre 2011: M..CA :

CCI de grade II, de 3 cm macroscopiquement, mais foyers tumoraux étendus au total sur 5 cm.

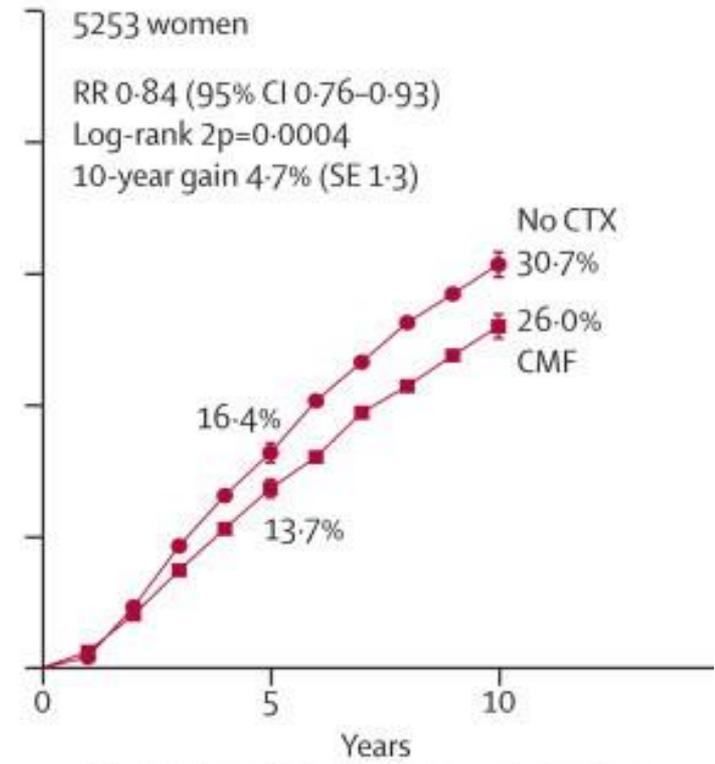
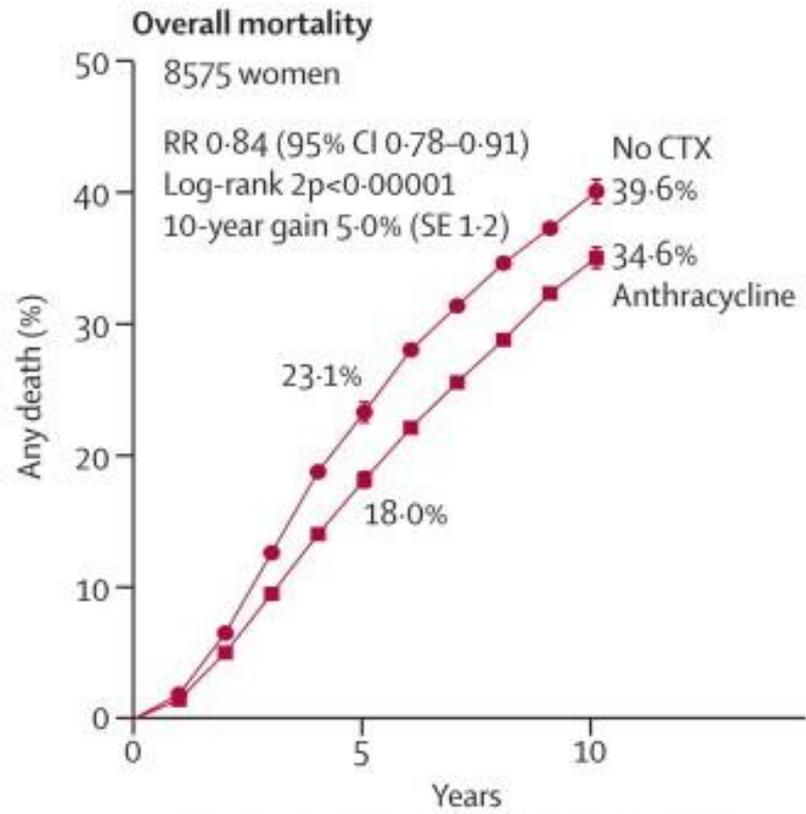
N-/22

HER2 positif (3+)

**Proposez-vous un traitement médical adjuvant ?**

**Quel est l'apport de l'herceptin en situation adjuvante ?**

# Méta-analyse EBCTCG 2011 : apport de la chimiothérapie adjuvante avec anthracyclines sur la survie globale



Death rates (%/year) and log-rank analyses

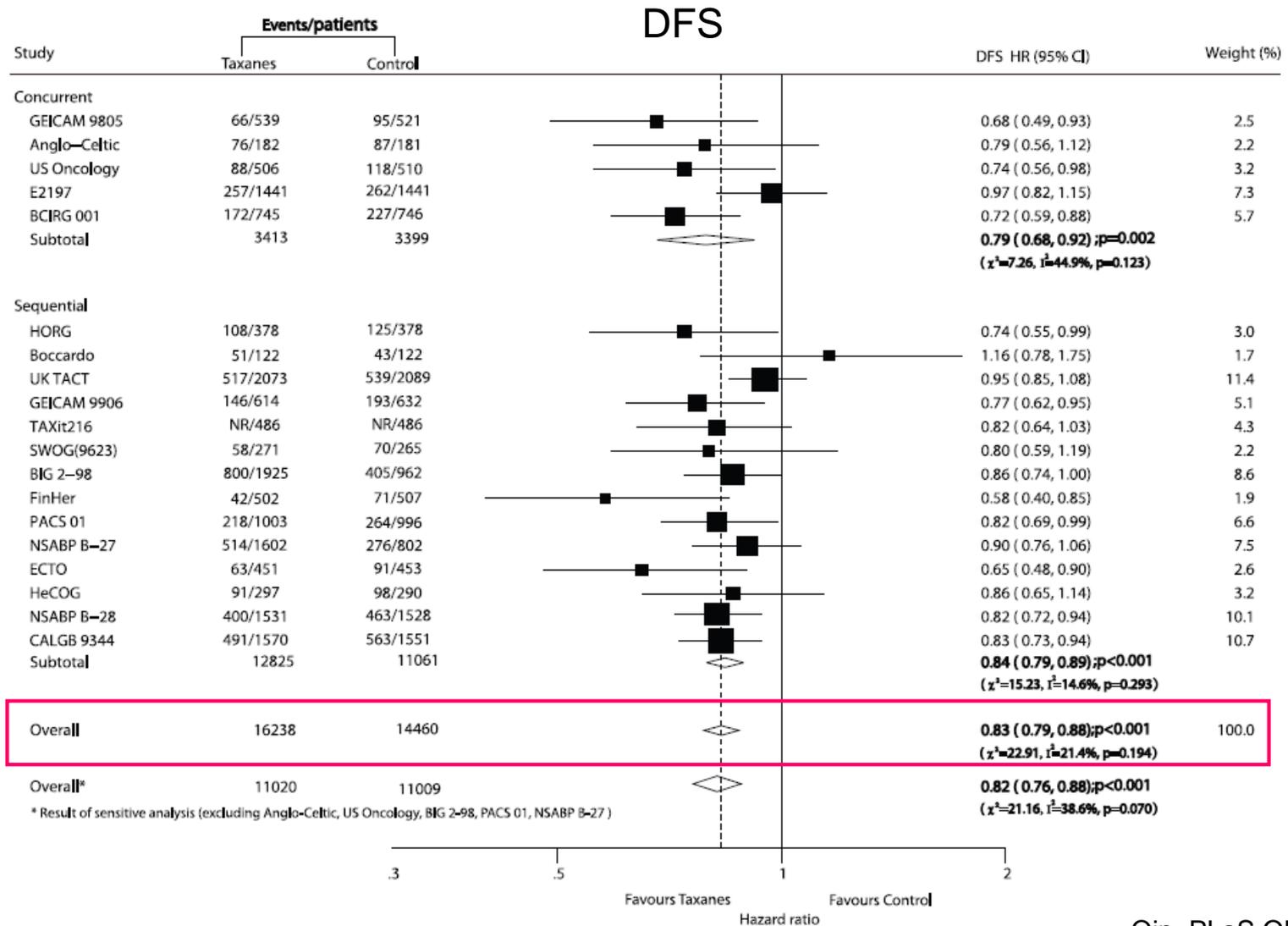
Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Year 10+
CTX	3.91 (811/20718)	4.62 (645/13969)	4.39 (337/7680)
No CTX	5.25 (834/15889)	4.93 (492/9975)	4.34 (259/5969)
Rate ratio	0.75 SE 0.05	0.92 SE 0.06	1.00 SE 0.09
(O-E)/V	-99.0/346.4	-19.1/234.6	-0.1/120.2

Death rates (%/year) and log-rank analyses

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Year 10+
No CTX	2.93 (357/12167)	3.15 (286/9091)	3.14 (230/7318)
CMF	3.49 (410/11756)	3.78 (326/8617)	3.39 (224/6612)
Rate ratio	0.82 SE 0.07	0.81 SE 0.08	0.91 SE 0.10
(O-E)/V	-33.6/170.7	-28.5/137.2	-8.8/96.2

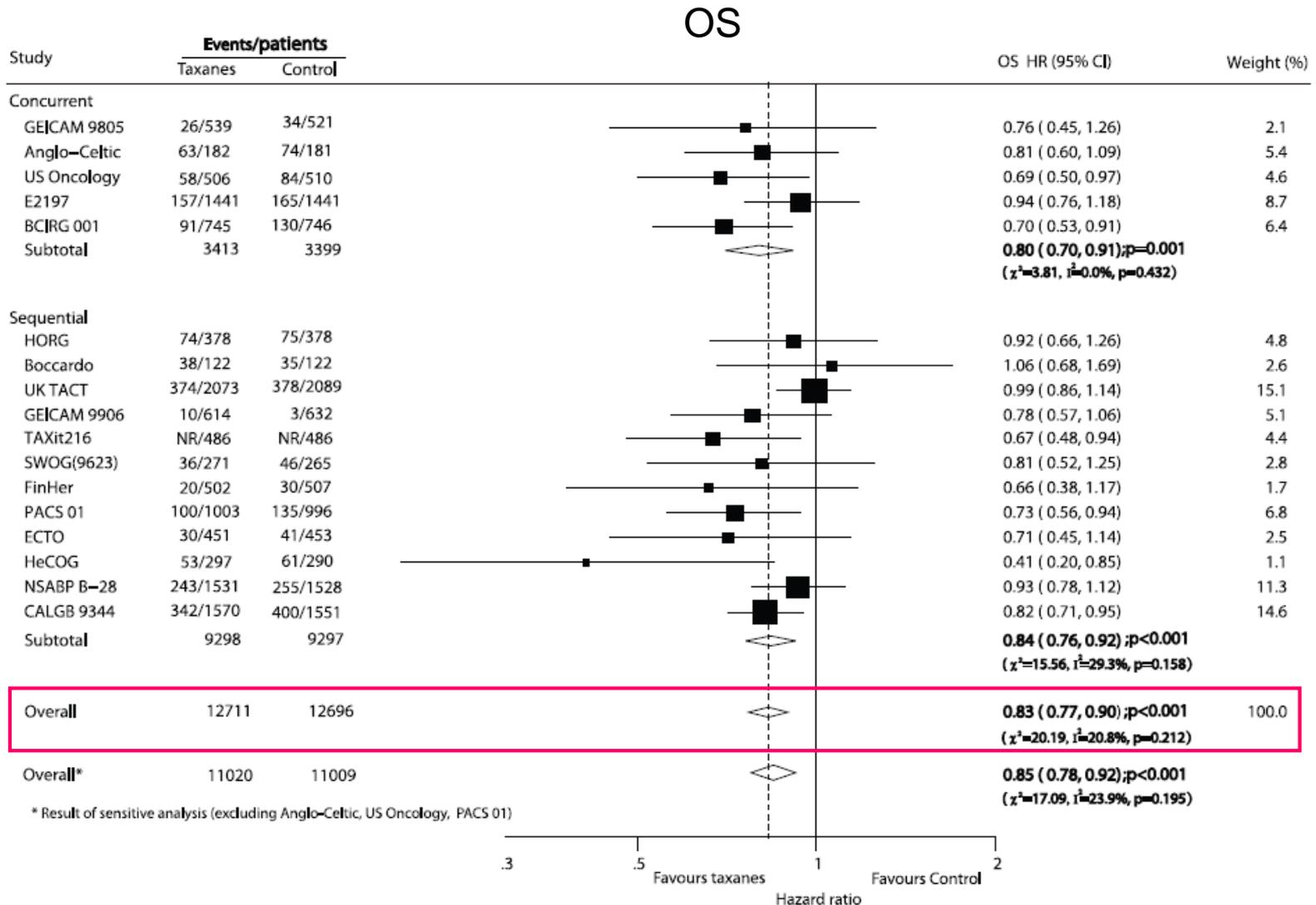
# Méta-analyse 19 études / 30698 patientes

## Chimiothérapie adjuvante avec ou sans taxanes



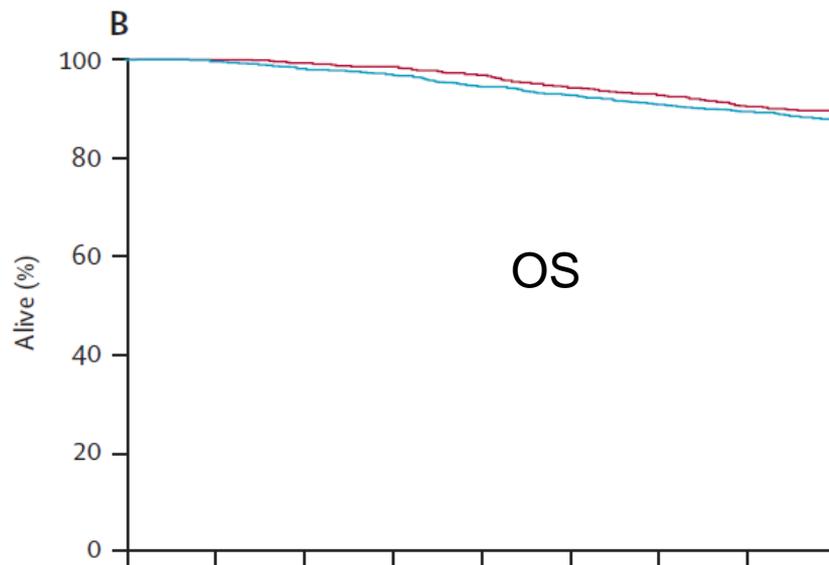
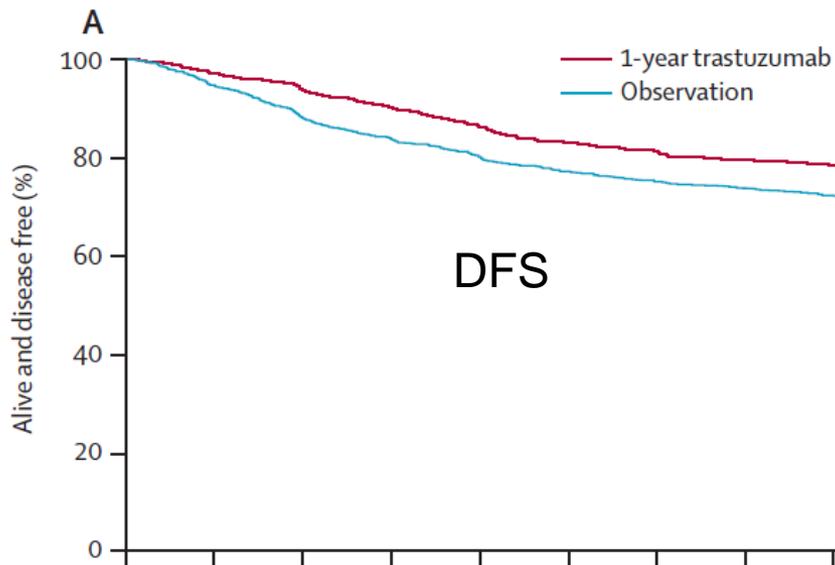
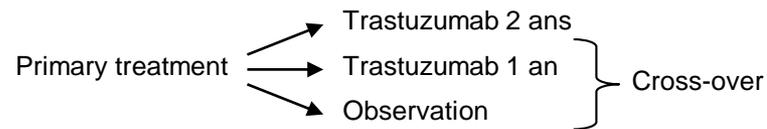
# Méta-analyse 19 études / 30698 patientes

## Chimiothérapie adjuvante avec ou sans taxanes



# Etude HERA

n: 3401



DFS 4 ans:

78.6% (herceptin) vs 72.2% (observation)

HR: 0.76 [0.66-0.87]

p < 0.0001

OS 4 ans:

89.3% (herceptin) vs 87.7% (observation)

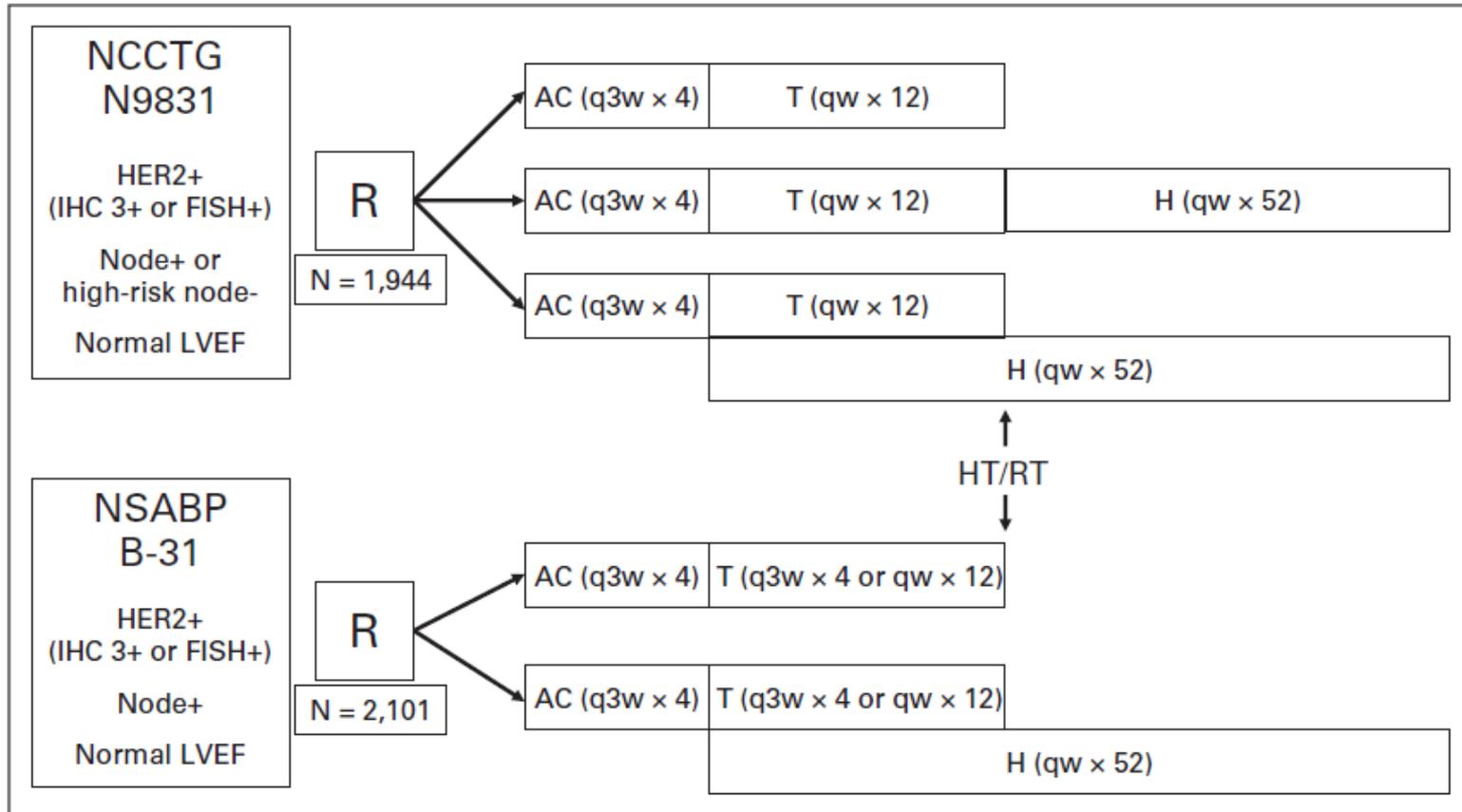
HR: 0.85 [0.70-1.04]

p: 0.11

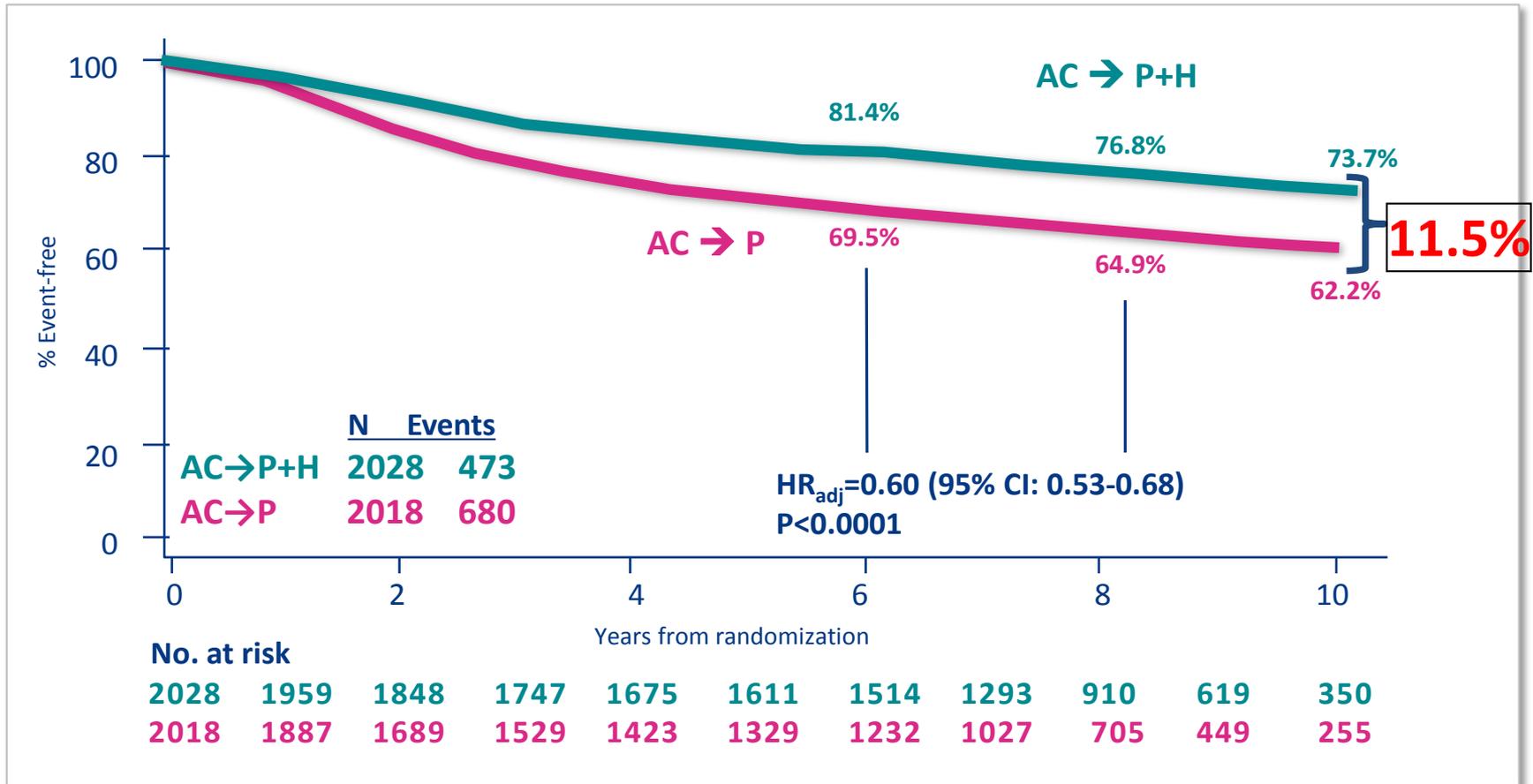
Mais cross-over pour 52% du bras observation

# Etudes NCCTG N9831 et NSABP B-31

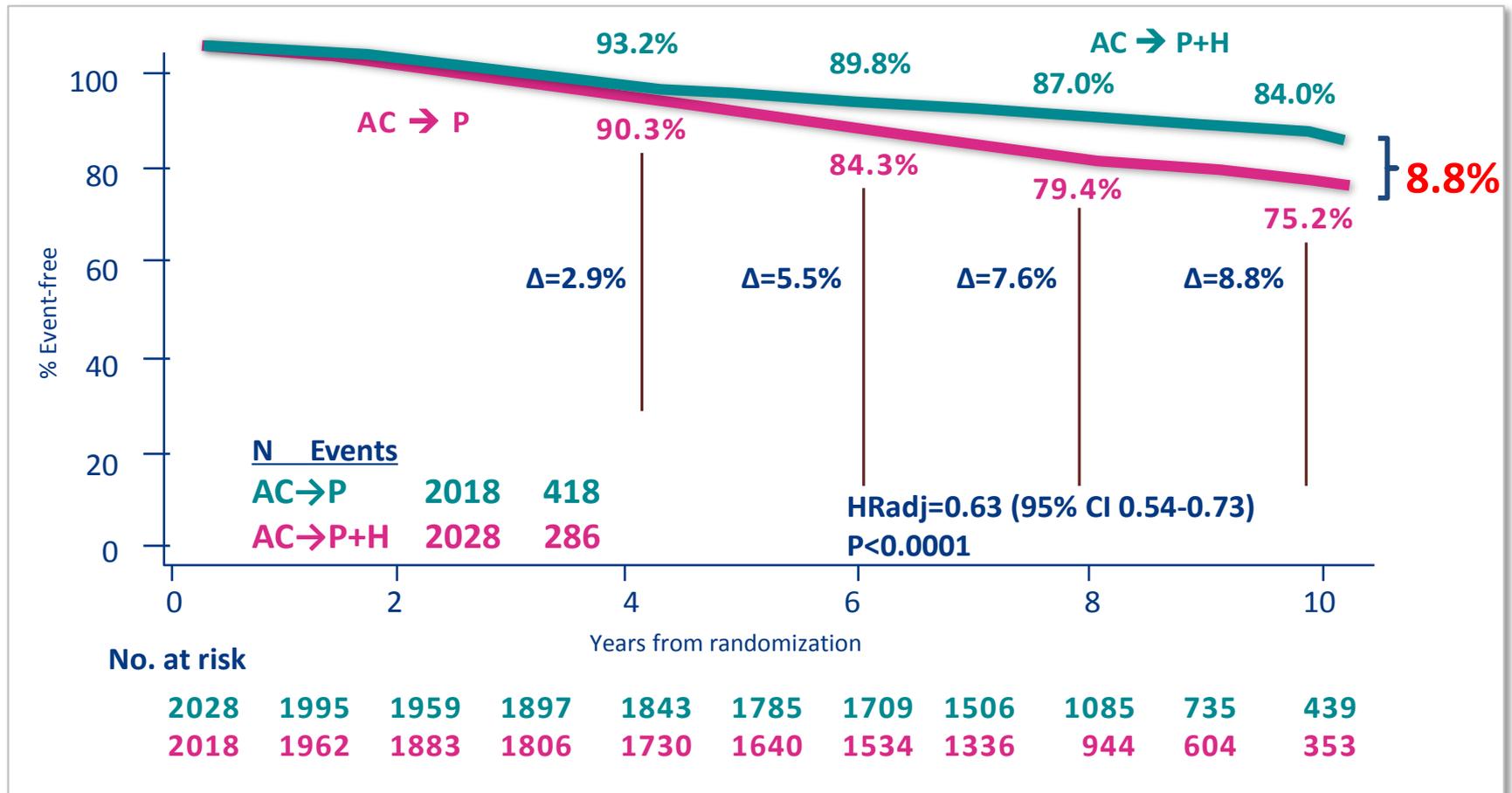
Suivi à 8 ans



# N9831/B-31 Disease-Free Survival



# B-31/N9831 Overall Survival



# Études N9831 et NSABP B31

## Analyse conjointe : AC→P *versus* AC→P+H

- Avec une durée médiane d'observation de 8,4 ans, la prescription d'un an de trastuzumab permet :
  - Une réduction de **40%** du risque de rechute
  - Une réduction de **37%** du risque de décès



Madame H. 51 ans.

- RCP post-chirurgical :

Chimiothérapie adjuvante + herceptin

Radiothérapie locorégionale

Hormonothérapie par Tamoxifene

- De décembre 2011 à avril 2012 :

3 FEC100 + 3 taxotère + herceptin

- Poursuite herceptin jusqu'à 18 cures

Quelle durée pour le Trastuzumab ?

1. 6 mois

2. 12 mois

3. 24 mois

# Etude PHARE

Herceptin 6 mois vs 12 mois

En traitement adjuvant

Carcinome mammaire HER2 positif

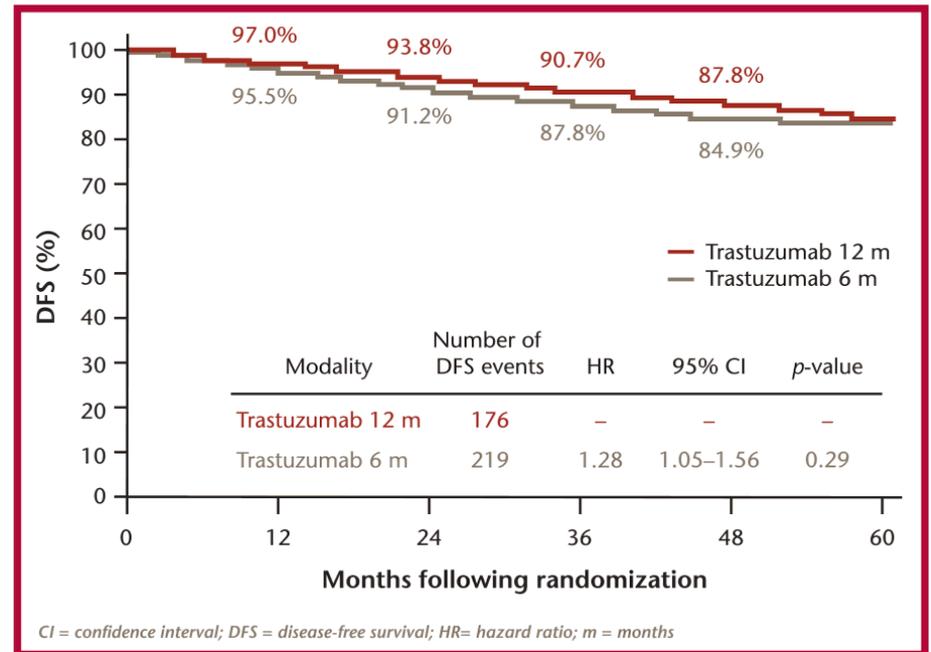
Hypothèse de non infériorité avec HR: 1.15

qui ne doit pas être compris dans IC

n: 3380

Median FU: 42.5 mois

**Figure 1. Disease-free survival rates for six and 12 months of trastuzumab**



DFS

87.8% (12 mois) vs 84.9% (6 mois)

HR: 1.28 [1.04-1.56]

p: 0.29

OS

95% (12 mois) vs 93.1% (6 mois)

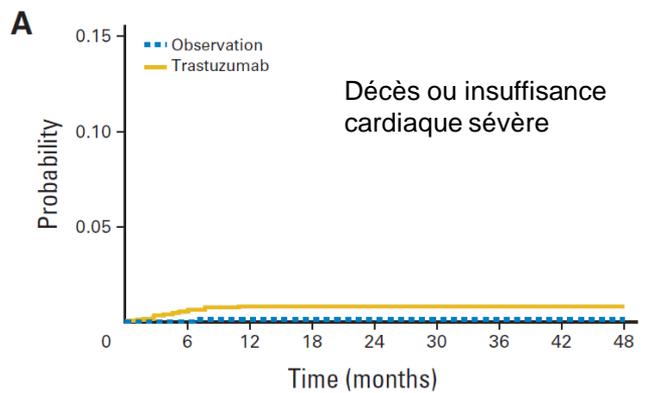
HR: 1.47

## Risque cardiaque ? Que connait on exactement ???

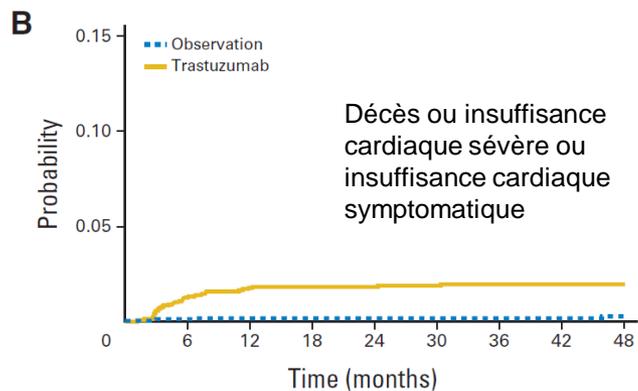
- Toxicité au TRASTUZUMAB non dose dépendante
- Réversibilité fréquente, mais pas toujours
- le + souvent asymptomatique
- Toxicité probablement multifactorielle
- Mécanismes encore mal voire pas connus à ce jour
- Risque aggravé avec anthracyclines

Survient en début de traitement

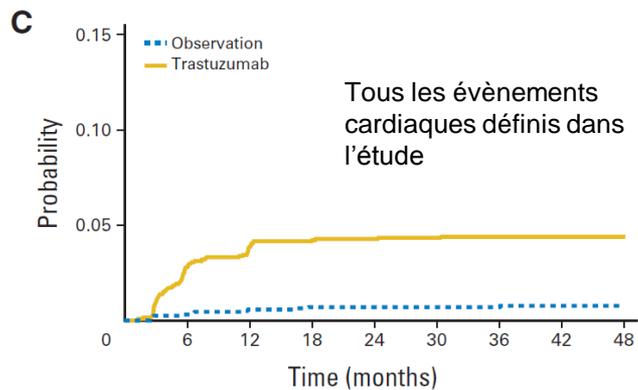
# Etude HERA



No. at risk	1,698	1,554	1,363	1,085	835	614	418	237	166
Observation	1,698	1,554	1,363	1,085	835	614	418	237	166
Trastuzumab	1,703	1,610	1,540	1,476	1,400	1,312	1,166	679	553



No. at risk	1,698	1,553	1,362	1,084	834	613	418	237	165
Observation	1,698	1,553	1,362	1,084	834	613	418	237	165
Trastuzumab	1,703	1,598	1,526	1,461	1,387	1,298	1,153	669	545



No. at risk	1,698	1,549	1,355	1,075	827	606	411	233	163
Observation	1,698	1,549	1,355	1,075	827	606	411	233	163
Trastuzumab	1,703	1,574	1,493	1,426	1,351	1,266	1,121	650	532

**Table 2.** Summary of Cardiac End Points for Safety Analysis Populations

End Point	Analysis by Population				Incidence in Trastuzumab v Observation	
	Observation Only (n = 1,719)		Trastuzumab for 1 Year (n = 1,682)		Difference	95% CI
	No.	%	No.	%		
Cardiac death	1	0.1	0	0.0	-0.1	-0.2 to 0.1
Severe CHF	0	0	13	0.8	0.8	0.3 to 1.2
Symptomatic CHF	2	0.1	32	1.9	1.8	1.1 to 2.5
Confirmed significant LVEF decrease	11	0.6	60	3.6	2.9	1.9 to 3.9
Any type of cardiac end point	12	0.7	73	4.3	3.6	2.6 to 4.7
At least one significant LVEF decrease	49	2.9	164	9.8	6.9	5.2 to 8.6

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction.

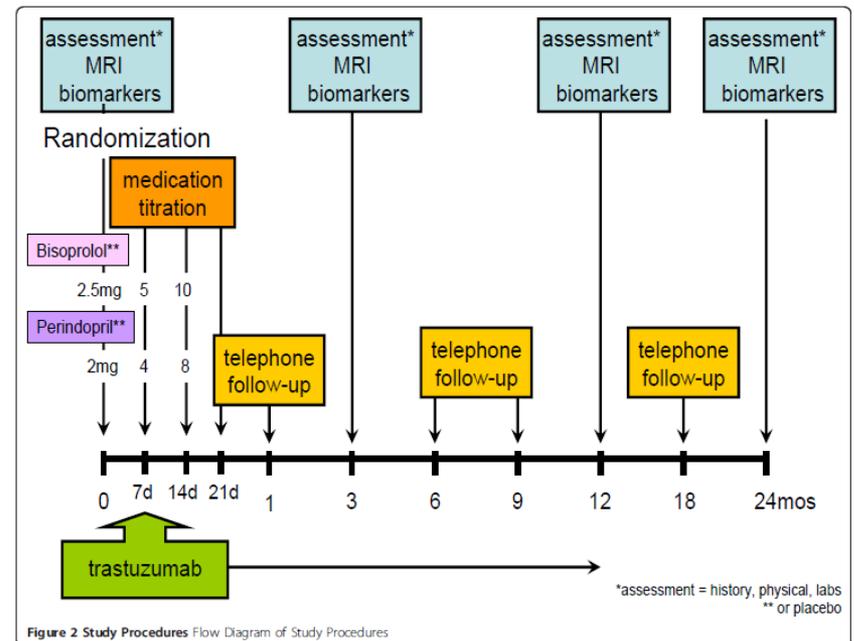
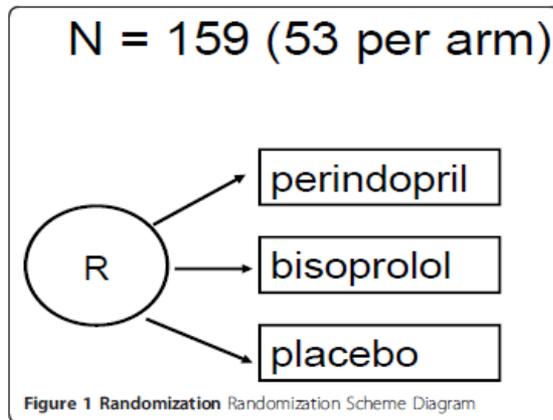
# Surveillance

Recommandations canadiennes: **OUI**

- LVEF à baseline
- Puis tous les 3 mois pendant traitement par herceptin

Prévention cardiaque?

Pas de recommandation à ce jour, mais études en cours



Madame H. 51 ans.

Après la chimiothérapie adjuvante :

RTE paroi thoracique D: 50 Gy / 25fr

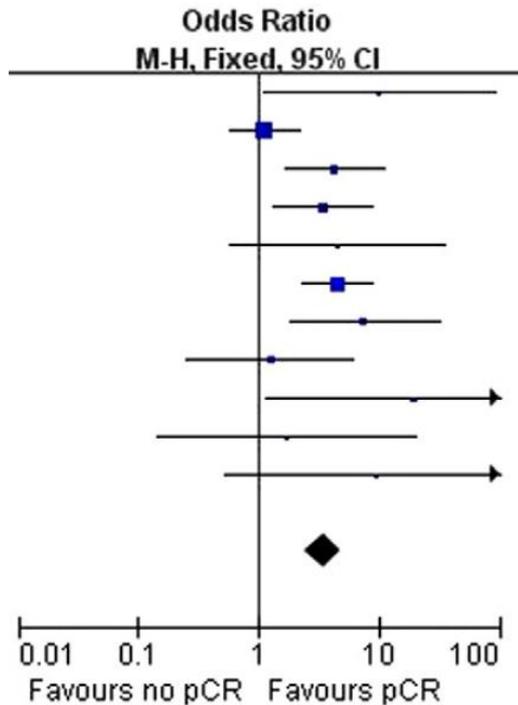
Puis début hormonothérapie par tamoxifène.

Aurait-on pu lui proposer Trastuzumab  
en traitement néoadjuvant ?

# Méta-analyse chimiothérapie néoadjuvante:

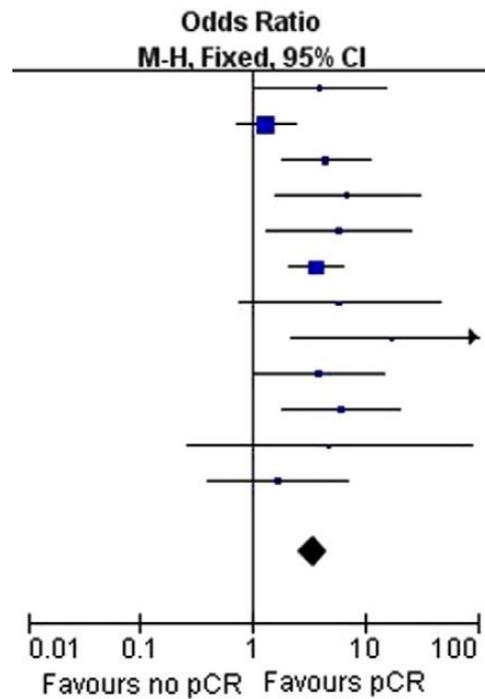
## Corrélation pCR / pronostic

n: 3776



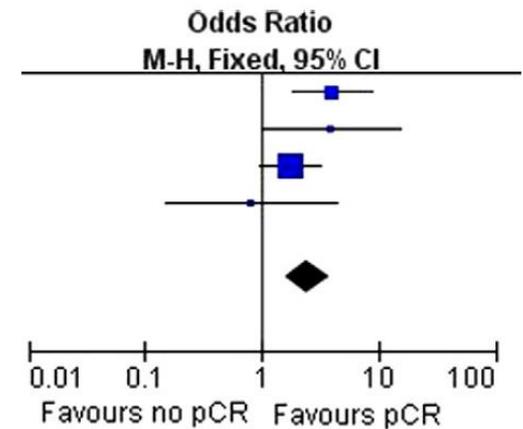
OS

HR: 3.44 [2.45-4.84]



DFS

HR: 3.41 [2.54-4.58]

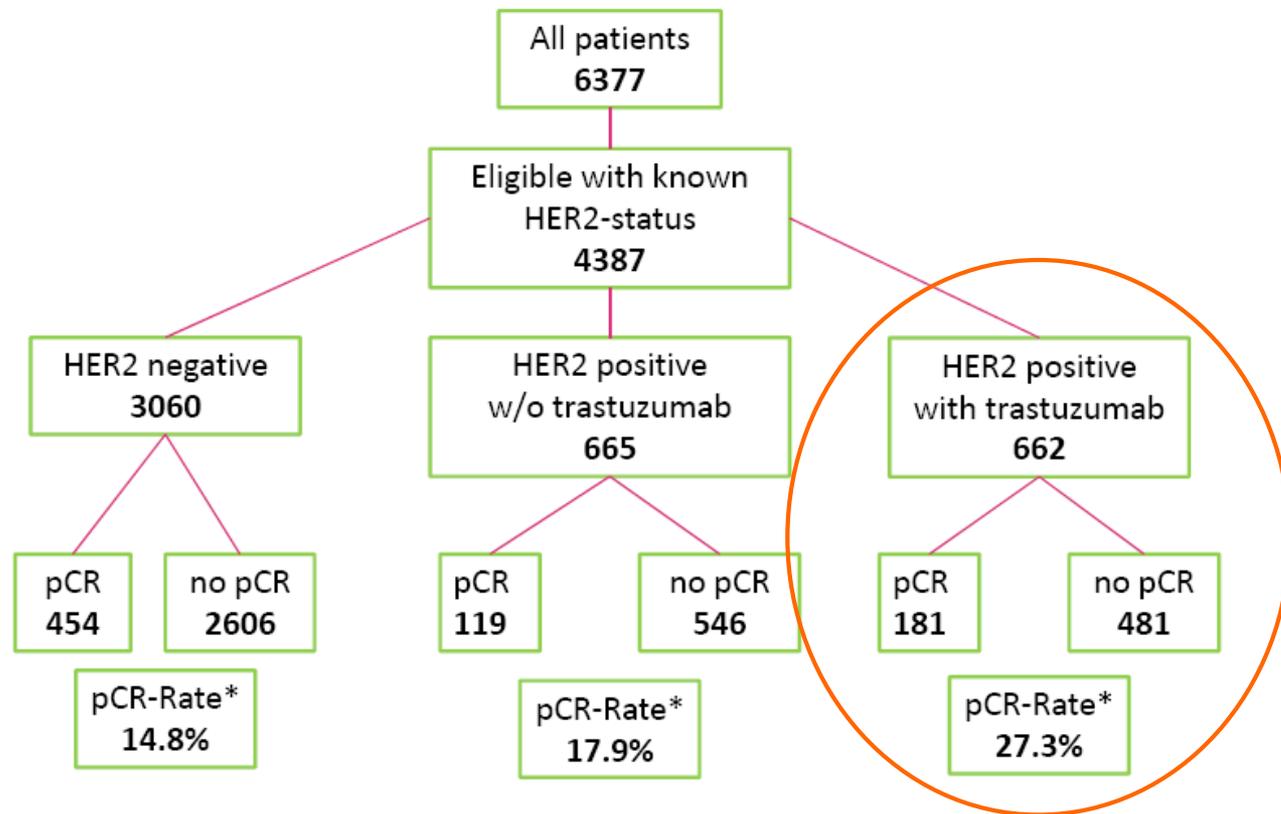


RFS

HR: 2.45 [1.59-3.80]

# Trastuzumab en néoadjuvant : pCR comme surrogate marker

Méta-analyse du GBG sur 7 études randomisées (n: 6377)

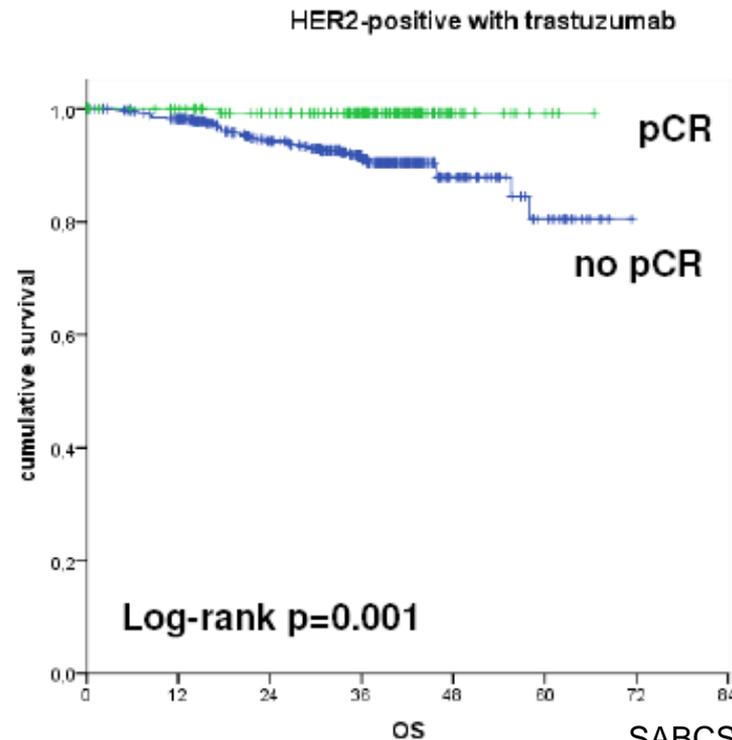
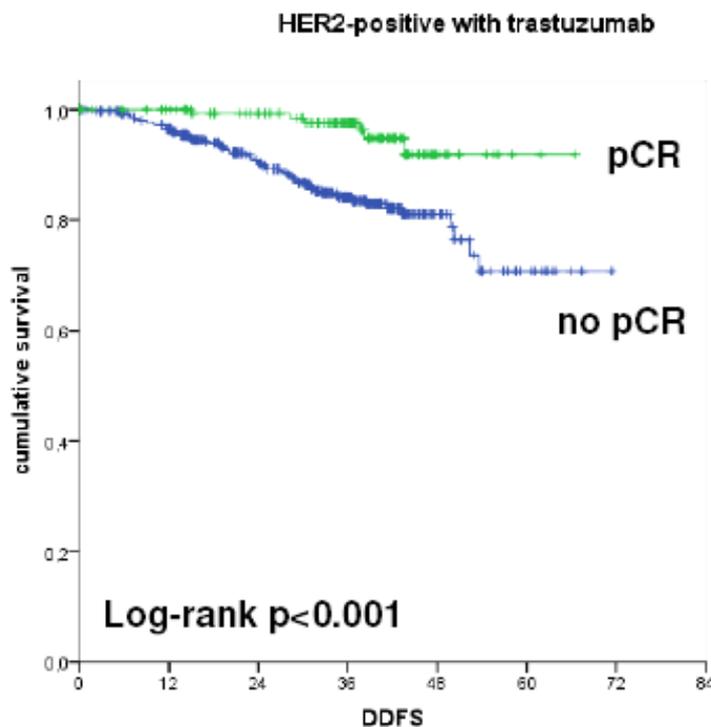


# Trastuzumab en néoadjuvant : pCR comme surrogate marker

Méta-analyse du GBG sur 7 études randomisées (n: 6377)

Survie sans rechute à distance et survie globale selon pCR

groupe HER2 ⊕ avec herceptin



Différence de l'ordre de 20%

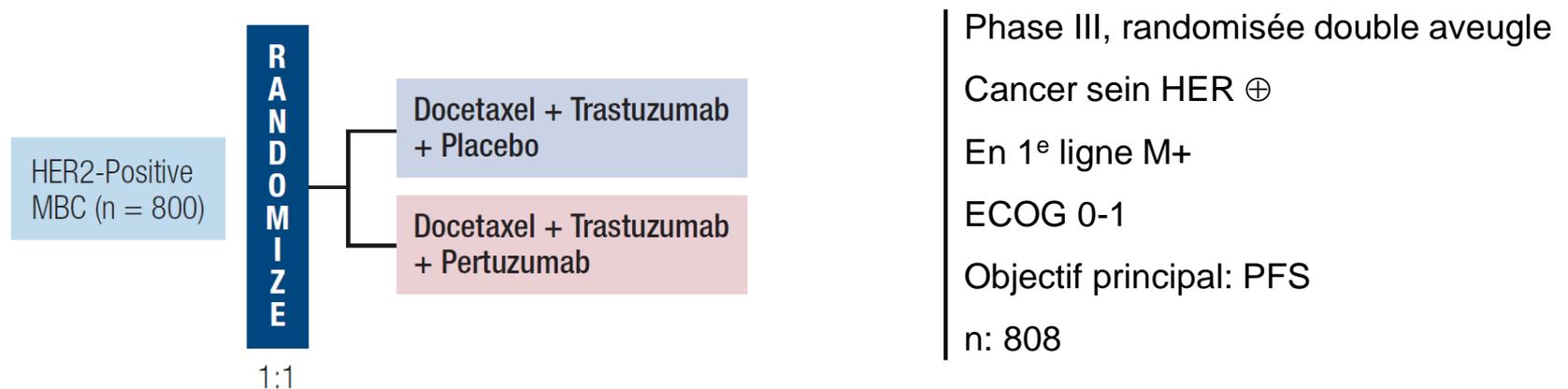
Dans les années à venir, comment s'améliorer ?

Thérapeutique ayant démontré efficacité en situation métastatique

## Etude CLEOPATRA

Y-a-t-il un bénéfice à additionner 2 thérapies anti-HER2 ?

## PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

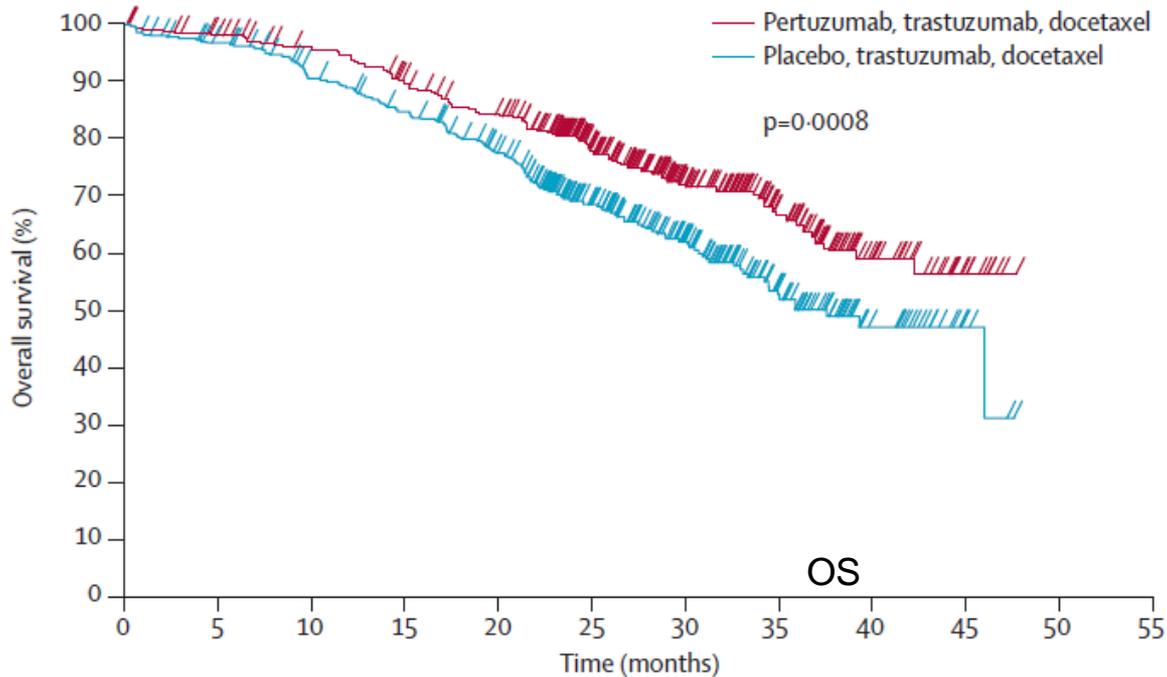


Thérapeutique ayant démontré efficacité en situation métastatique:

## Etude CLEOPATRA

### PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB

Median FU: 30 mois



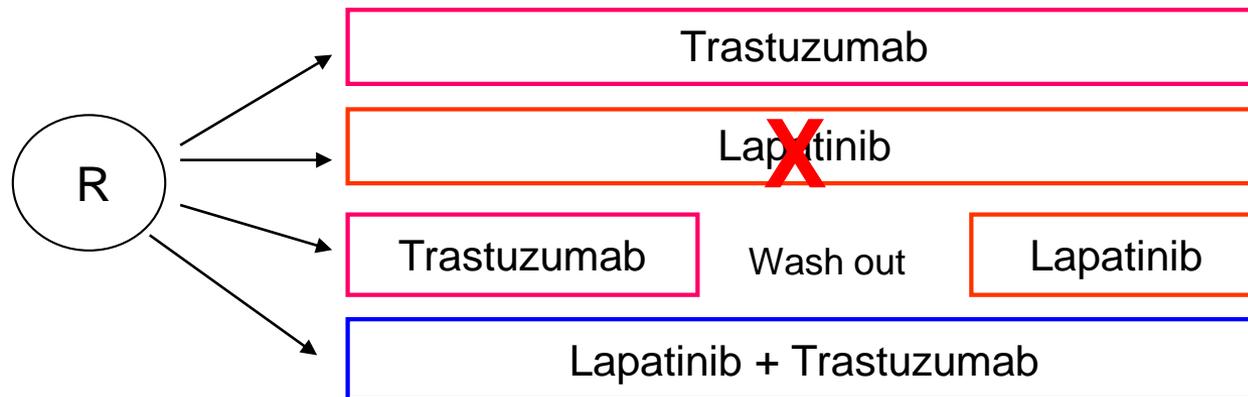
Pas de majoration des effets secondaires cardiaques

HR: 0.66 [0.52-0.84]

## Etudes en cours en situation adjuvante

LAPATINIB en adjuvant :

Étude ALTTO

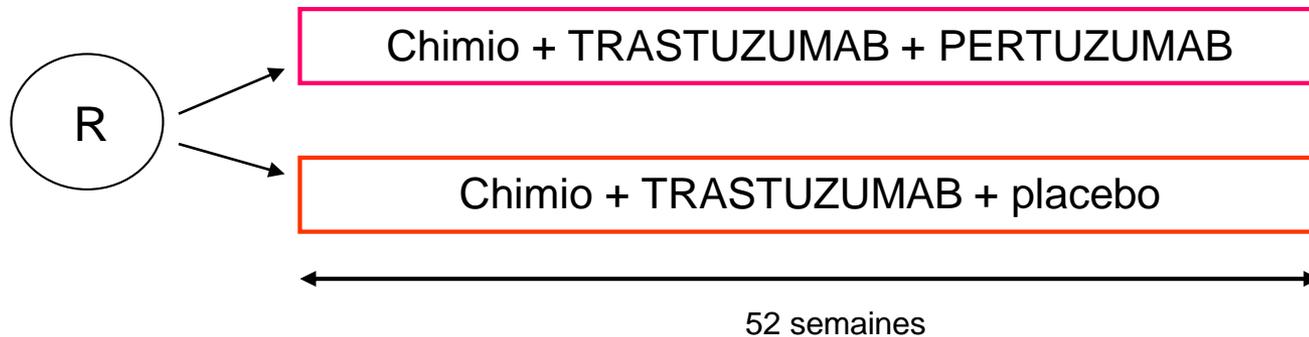


- Pas de résultats disponibles.
- Mais bras lapatinib seul fermé et proposition à introduire trastuzumab.

# Etude en cours en situation adjuvante

**PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB**

Étude IBCSG 39-11 / BIG 4-11 **APHINITY**



**Merci**