

# La chimiothérapie néo-adjuvante n'a d'intérêt que pour permettre un traitement conservateur

Jean-Yves Pierga

Département d'Oncologie médicale

Institut Curie



# Chimiothérapie néo adjuvante

- Réduire le volume de la Tumeur
  - Augmenter la chirurgie conservatrice
- Commencer plus tôt le traitement systémique
  - Pas d'avantage démontré en survie globale/adjuvant
- Contrôler l'efficacité du protocole de chimiothérapie
  - Traitement de rattrapage?
- Evaluer précocement une nouvelle thérapeutique
  - Enregistrement d'une nouvelle molécule

Adjuvant trial:



Neoadjuvant trial:



BCS, breast-conserving surgery; pCR, pathological complete response.

1. Fisher B, et al. *J Clin Oncol* 1997; **15**:2483–2493;
2. Wolmark N, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; **(30)**:96–102;
3. Kaufmann M, et al. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**:1508–1516;
4. Kaufmann M, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**:1940–1949;
5. Amos KD, et al. *Int J Breast Cancer* 2012; **2012**:385978;
6. Buzdar AU. *Cancer* 2007; **110**:2394–2407.

# Chimiothérapie néo adjuvante

- Réduire le volume de la Tumeur
  - Augmenter la chirurgie conservatrice
- Commencer plus tôt le traitement systémique
  - Pas d'avantage démontré en survie globale/adjuvant
- Contrôler l'efficacité du protocole de chimiothérapie
  - Traitement de rattrapage?
- Evaluer précocement une nouvelle thérapeutique
  - Enregistrement d'une nouvelle molécule

Adjuvant trial:



Neoadjuvant trial:



BCS, breast-conserving surgery; pCR, pathological complete response.

1. Fisher B, et al. *J Clin Oncol* 1997; **15**:2483–2493;
2. Wolmark N, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; **(30)**:96–102;
3. Kaufmann M, et al. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**:1508–1516;
4. Kaufmann M, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**:1940–1949;
5. Amos KD, et al. *Int J Breast Cancer* 2012; **2012**:385978;
6. Buzdar AU. *Cancer* 2007; **110**:2394–2407.

# Stratégie néoadjuvante Rationnel

- Données cliniques : (années 80)
- Cancer du sein localement avancé (stade  $\geq$  III)
  - Downstaging, opérable
  - ↗ survie ( $\leq 25\%$  vs traitement locorégional seul)



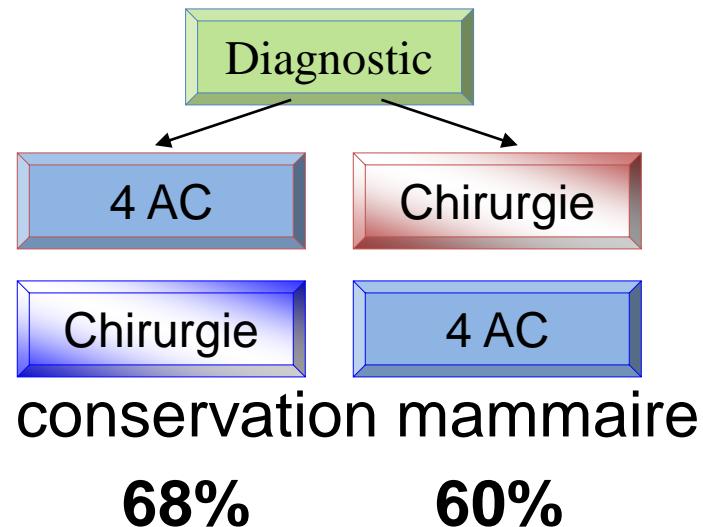
# Taux de conservation mammaire

**NSABP B18**, Fisher, JCO, 1997

1523 patientes

médiane T = 3.5 cm

néoadjuvant / adjuvant : :



## Autres essais\*

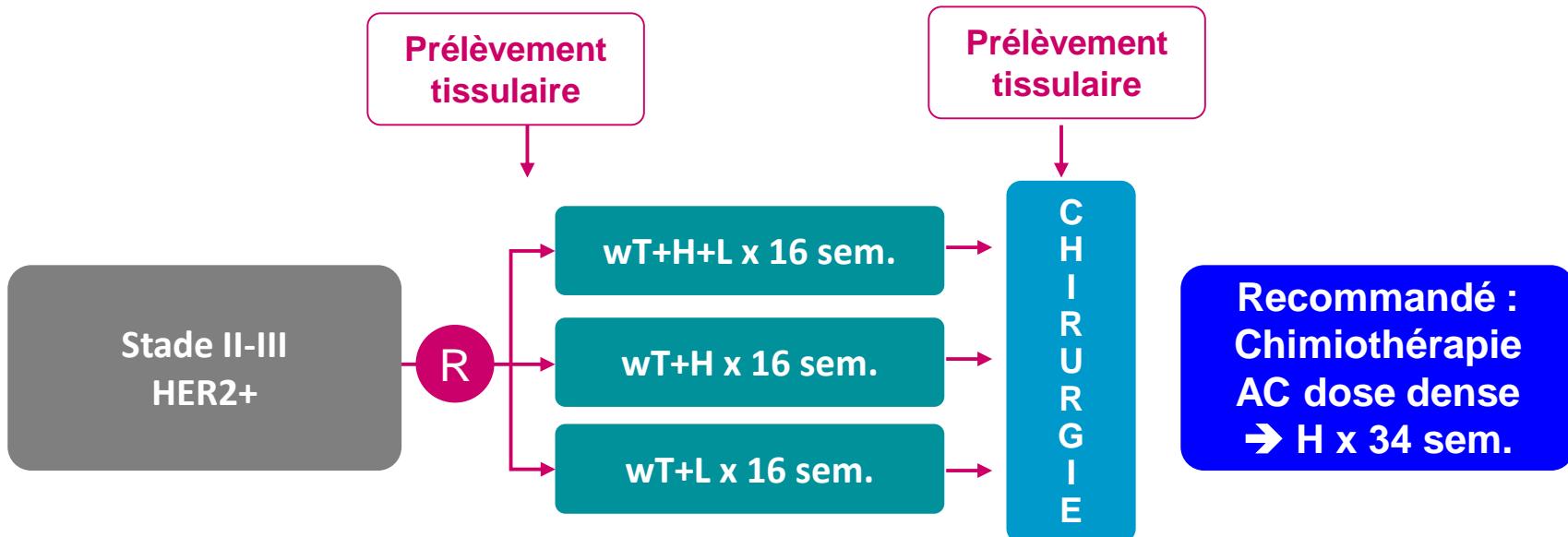
conservation mammaire : 60 à 80%

**Avantage global ~ 15%** (dépend de nbx critères, éval à baseline++)

\* : Bonadonna, JCO, 1998; Wolmark, JNCI, 2001, van der Hage, JCO, 2001...

# Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II-III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance).

## Schéma de l'étude



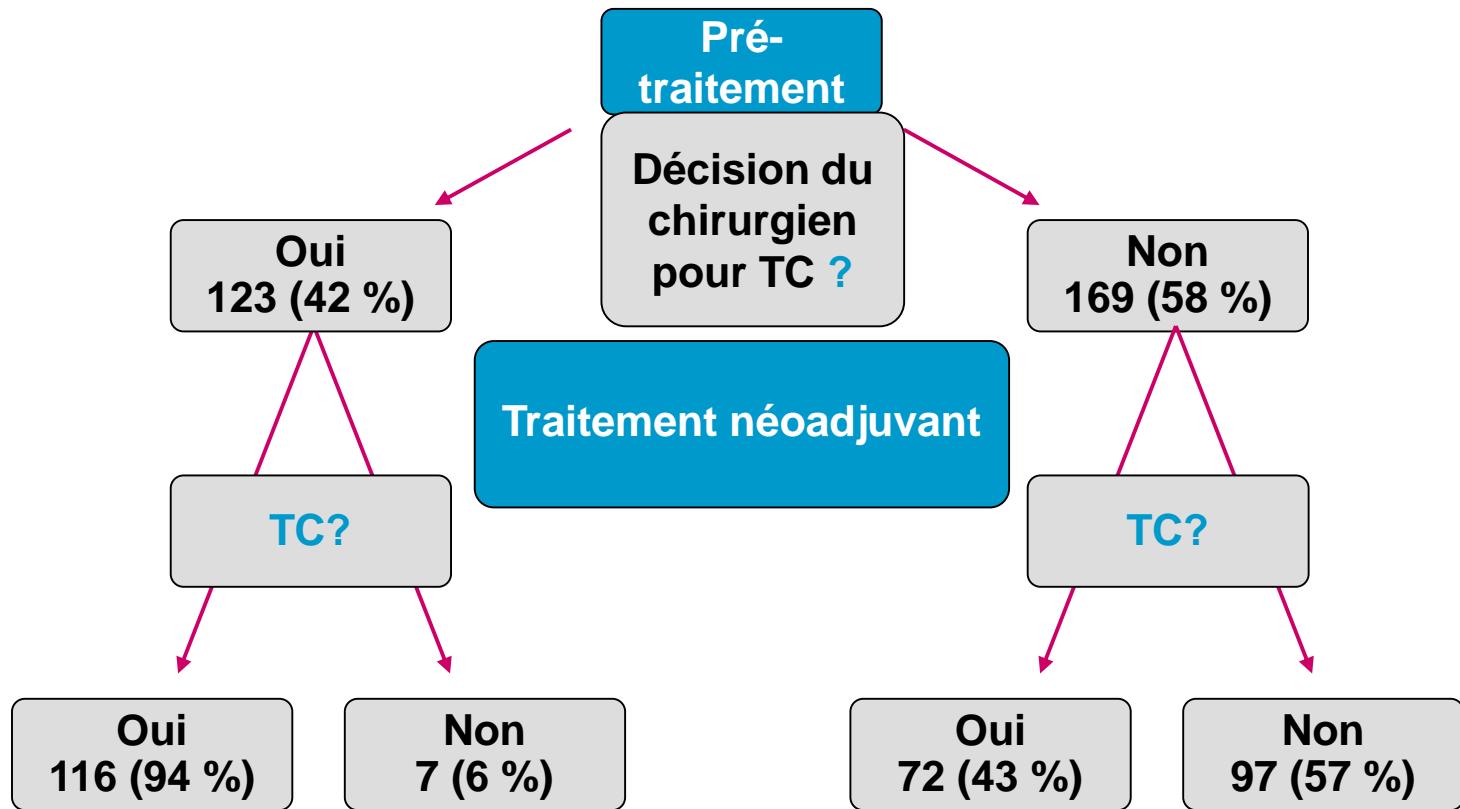
\*wT = paclitaxel hebdomadaire, H = trastuzumab, L = lapatinib

- Critère principal : réponse complète histologique sein
- Critères secondaires :
  - Cliniques : RC histologique sein et ganglions\*, tolérance\*, survie sans récidive, survie globale
  - Recherche translationnelle\*

# C40601

## Eligibilité à la chirurgie conservatrice mammaire (CCM)

305 patientes, 292 évaluables pour TC (traitement conservateur)



# Chimiothérapie néo adjuvante

- Réduire le volume de la Tumeur
  - Augmenter la chirurgie conservatrice
- Commencer plus tôt le traitement systémique
  - Pas d'avantage démontré en survie globale/adjuvant
- Contrôler l'efficacité du protocole de chimiothérapie
  - Traitement de rattrapage?
- Evaluer précocement une nouvelle thérapeutique
  - Enregistrement d'une nouvelle molécule

Adjuvant trial:



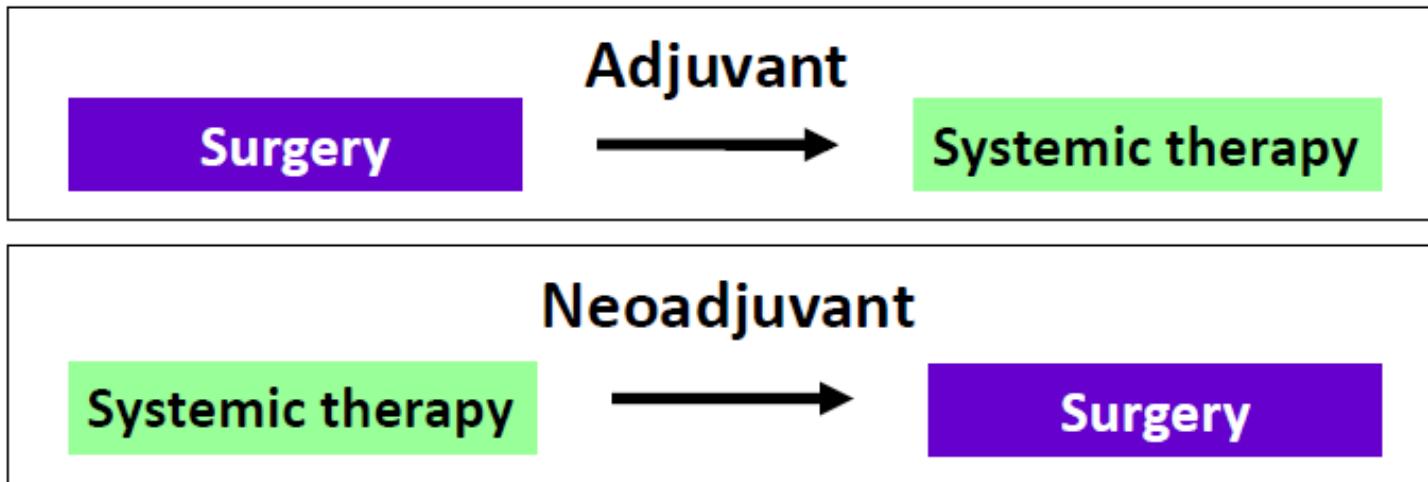
Neoadjuvant trial:



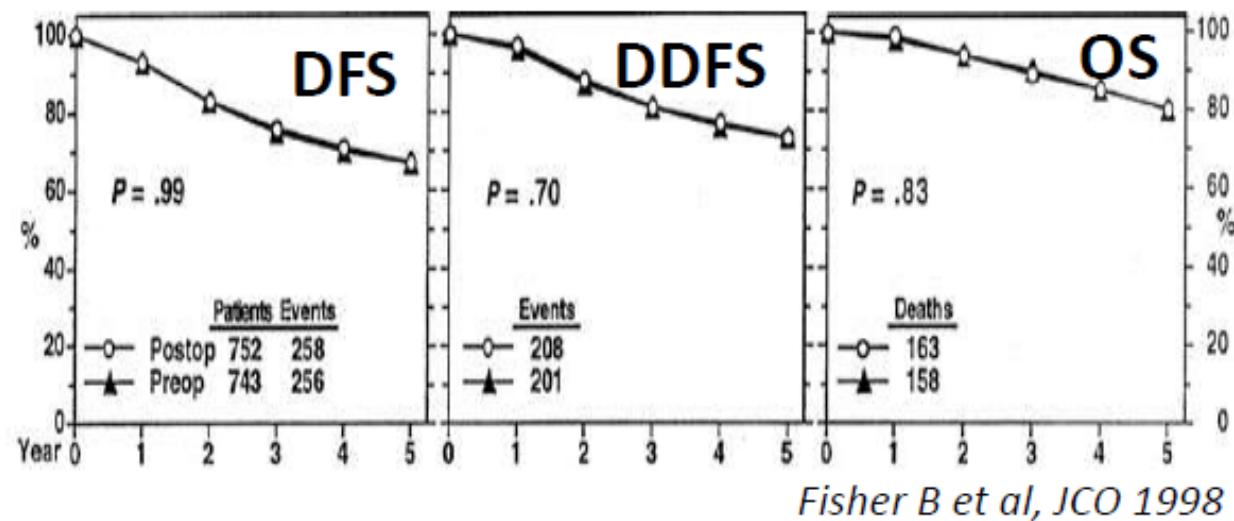
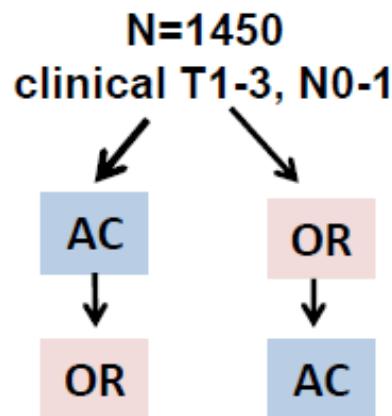
BCS, breast-conserving surgery; pCR, pathological complete response.

1. Fisher B, et al. *J Clin Oncol* 1997; **15**:2483–2493;
2. Wolmark N, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; **(30)**:96–102;
3. Kaufmann M, et al. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**:1508–1516;
4. Kaufmann M, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**:1940–1949;
5. Amos KD, et al. *Int J Breast Cancer* 2012; **2012**:385978;
6. Buzdar AU. *Cancer* 2007; **110**:2394–2407.

# Neoadjuvant (Preoperative) Therapy

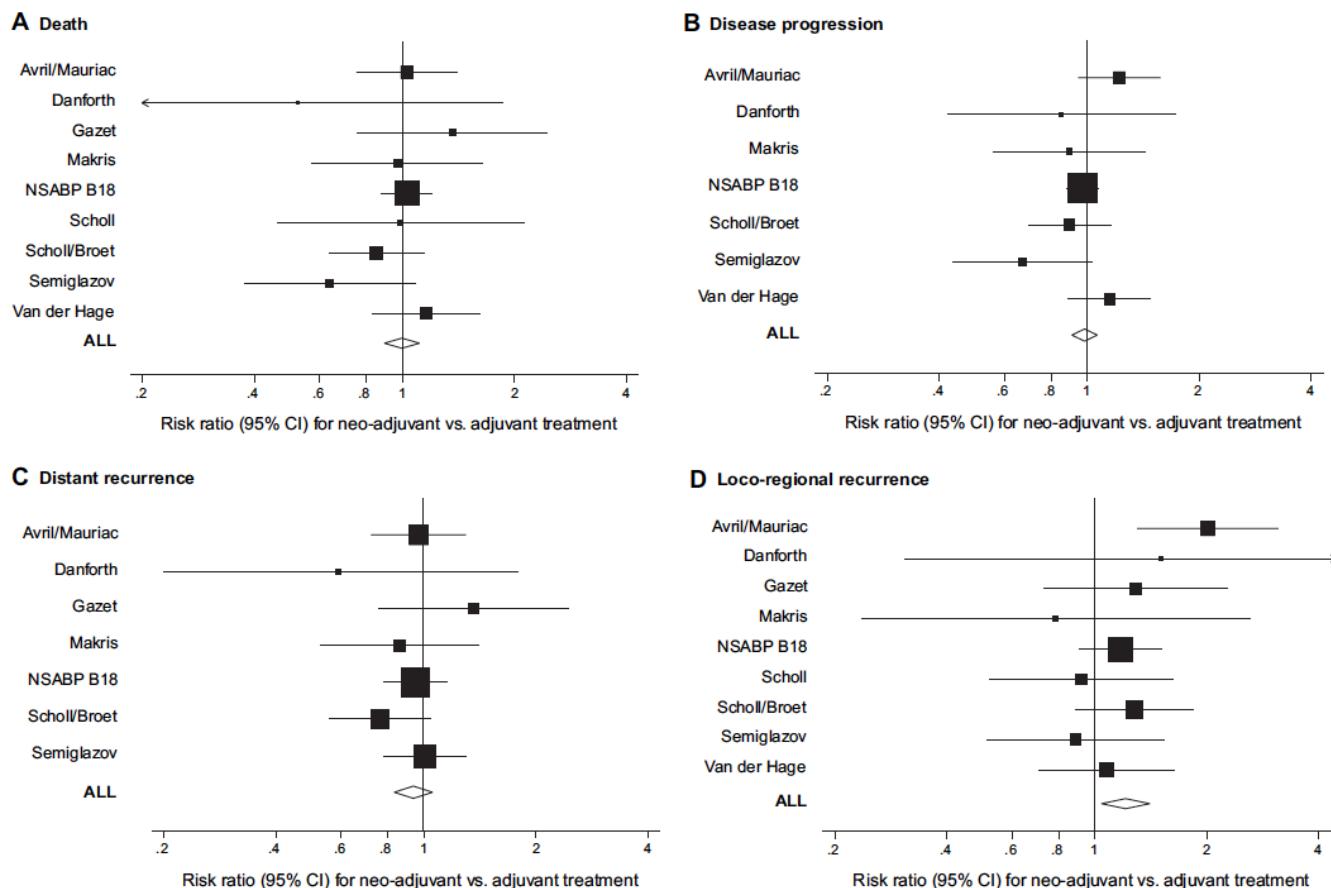


## NSABP B-18: Preoperative versus postoperative AC



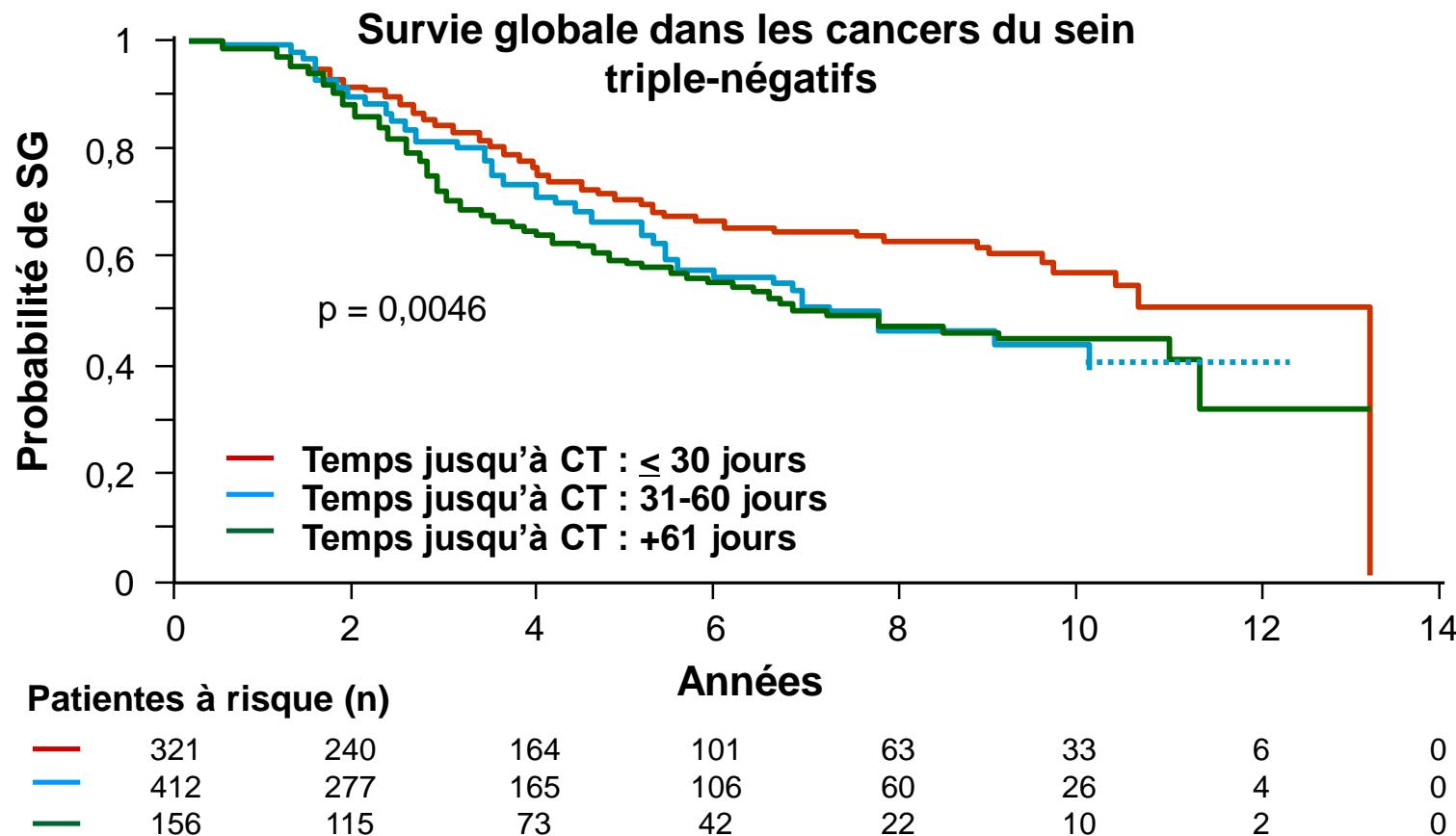
# Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis

3946 patients Comparison of neoadjuvant therapy with adjuvant therapy  
no statistically or clinically significant difference with death, disease progression or distant disease recurrence



# Analyse rétrospective de la survie selon le délai de mise en route de la chimiothérapie adjuvante

Série du MDACC : 6 827 patientes traitées de 1997 à 2011



# Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer

- The relationship between time to chemotherapy (TTC) and outcomes for subgroups of 24,000 patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy were determined.
- Compared with patients receiving adjuvant chemotherapy within 31 days of surgery, there was no evidence of adverse outcomes among patients who received chemotherapy 31 to 90 days after surgery.
- Patients treated 91 or more days from surgery experienced worse overall survival (hazard ratio [HR], 1.34; 95% CI, 1.15-1.57) and worse breast cancer-specific survival (HR, 1.27; 95% CI, 1.05-1.53).
- **Among patients with triple-negative breast cancer, longer TTC had a significant effect on overall survival (HR, 1.53; 95% CI, 1.17-2.00) and breast cancer-specific survival (HR, 1.53; 95% CI, 1.17-2.07)**

# Chimiothérapie néo adjuvante

- Réduire le volume de la Tumeur
  - Augmenter la chirurgie conservatrice
- Commencer plus tôt le traitement systémique
  - Pas d'avantage démontré en survie globale/adjuvant
- Contrôler l'efficacité du protocole de chimiothérapie
  - Traitement de rattrapage?
- Evaluer précocement une nouvelle thérapeutique
  - Enregistrement d'une nouvelle molécule

Adjuvant trial:



Neoadjuvant trial:



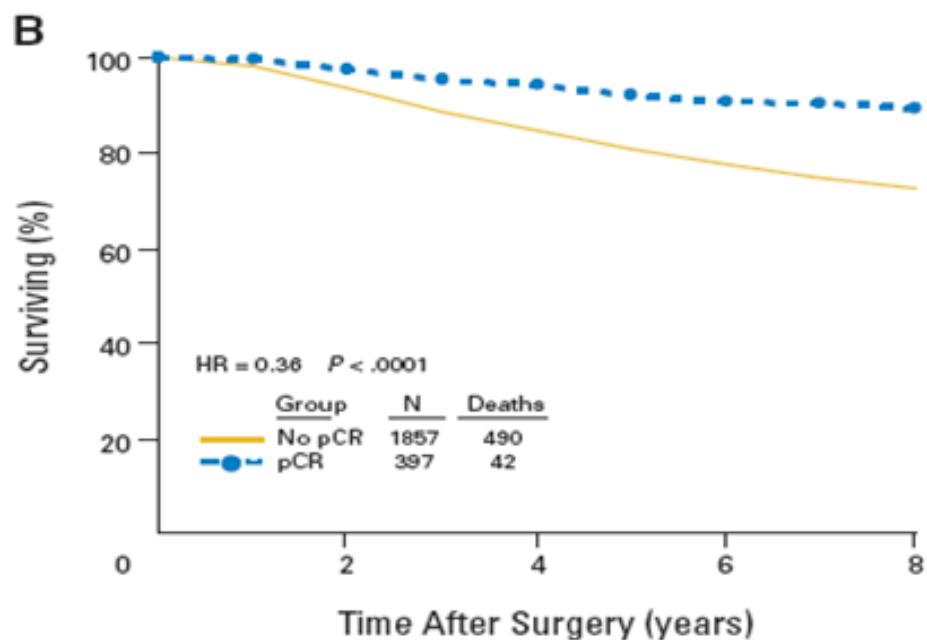
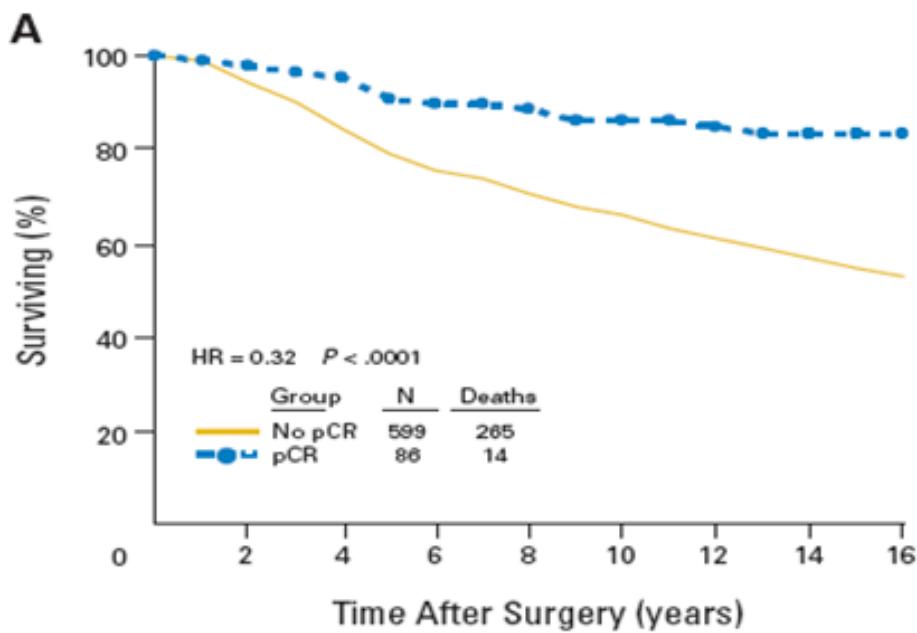
BCS, breast-conserving surgery; pCR, pathological complete response.

1. Fisher B, et al. *J Clin Oncol* 1997; **15**:2483–2493; 2. Wolmark N, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; **(30)**:96–102;
3. Kaufmann M, et al. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**:1508–1516; 4. Kaufmann M, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**:1940–1949;
5. Amos KD, et al. *Int J Breast Cancer* 2012; **2012**:385978; 6. Buzdar AU. *Cancer* 2007; **110**:2394–2407.

# Impact majeur de la réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale

NSABP B18

NSABP B27



# Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglavov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz



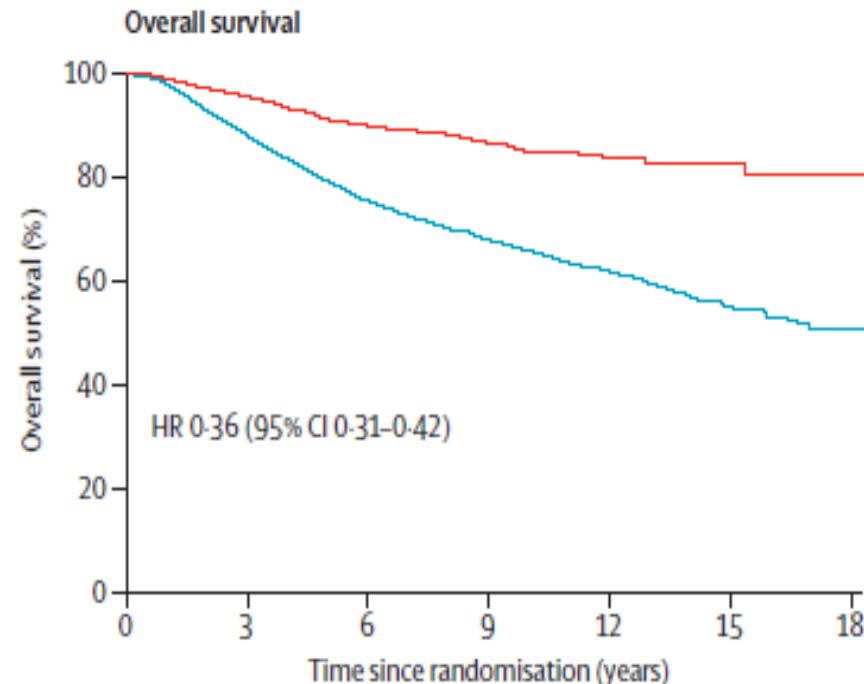
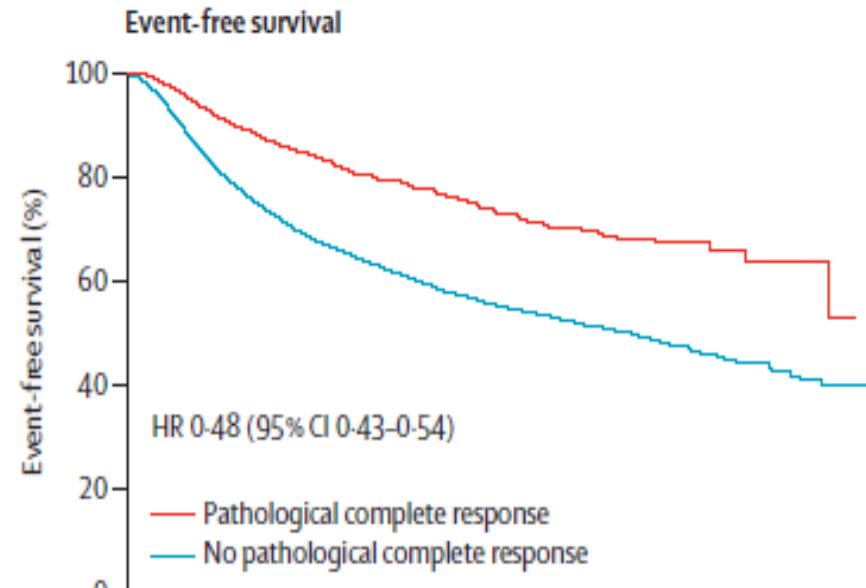
## CTNeoBC Selected Trials

- 12 neoadjuvant randomized controlled trials
- pCR clearly defined with all necessary data collected
- Long-term follow-up EFS and OS data collected

TRIALS	Patients (n)
GBG/AGO: 7	6377
NSABP: 2	3171
EORTC/BIG: 1	1856
ITA: 2	1589
Total # patients	12993

# Méta-analyse des essais randomisés néo-adjuvants

## Survie en fonction de la pCR



Number at risk							
Pathological complete response	2131	1513	583	337	124	35	2
No pathological complete response	9824	6169	2674	1523	525	165	1

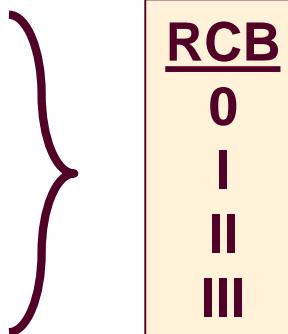
	2131	1618	640	383	145	43	3
Pathological complete response	2131	1618	640	383	145	43	3
No pathological complete response	9824	7119	3173	1859	659	209	3

# Residual Cancer Burden

- 2 cohortes : T-FAC (241) et FAC (141) néoadjuvant
- RCB = indice composite

Tumeur résiduelle

Taille  
Cellularité  
**Ganglions**  
Taille  
Nombre

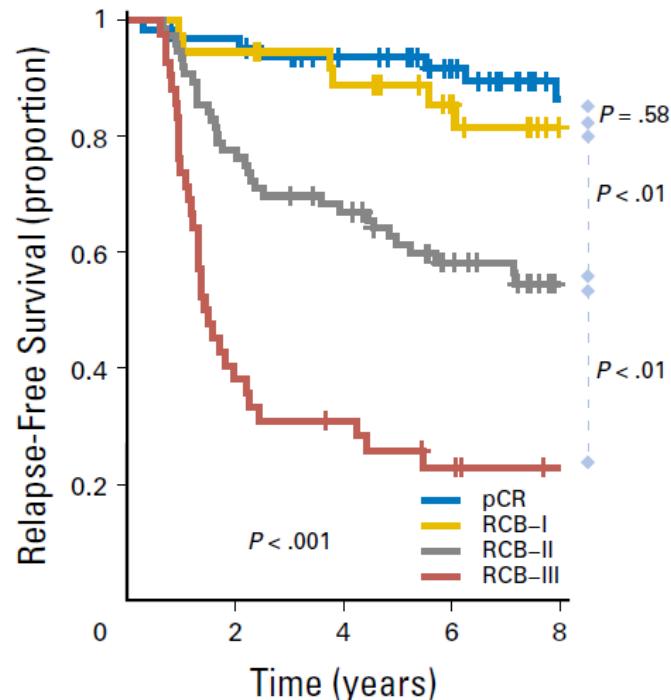


- Analyse multivariée de la rechute métastatique  
Âge, TN initial, RH, HT, RCB  
**RCB indépendant :**  
**RCB 0 = RCB I : HR rechute = 2.5, p<0.001**

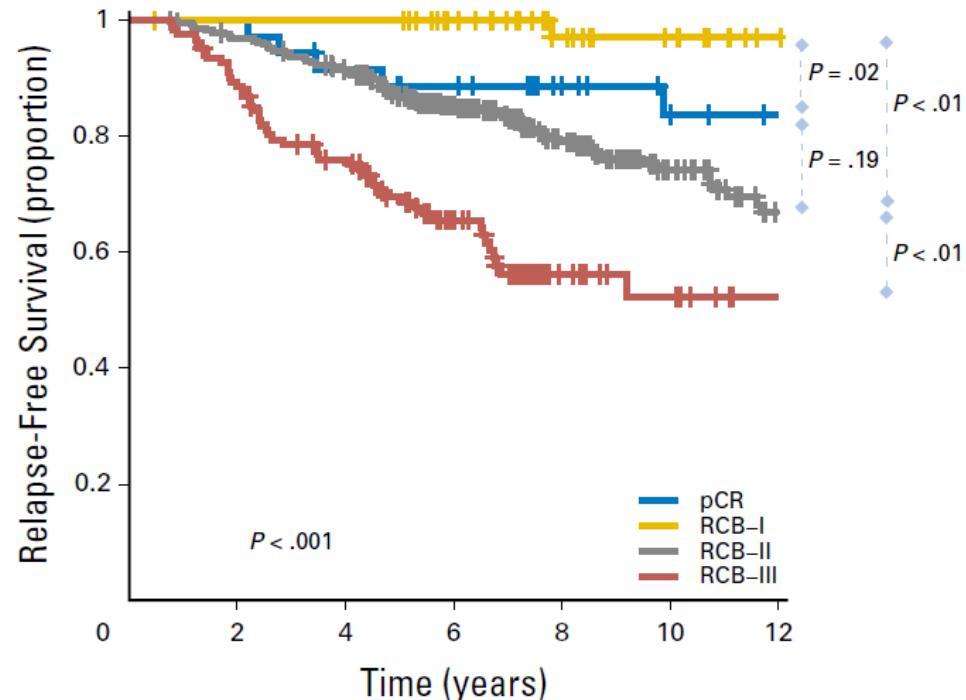
(Symmans, JCO, 2007)

# Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype

triple-negative N= 219



HR-positive/HER2-negative N= 501



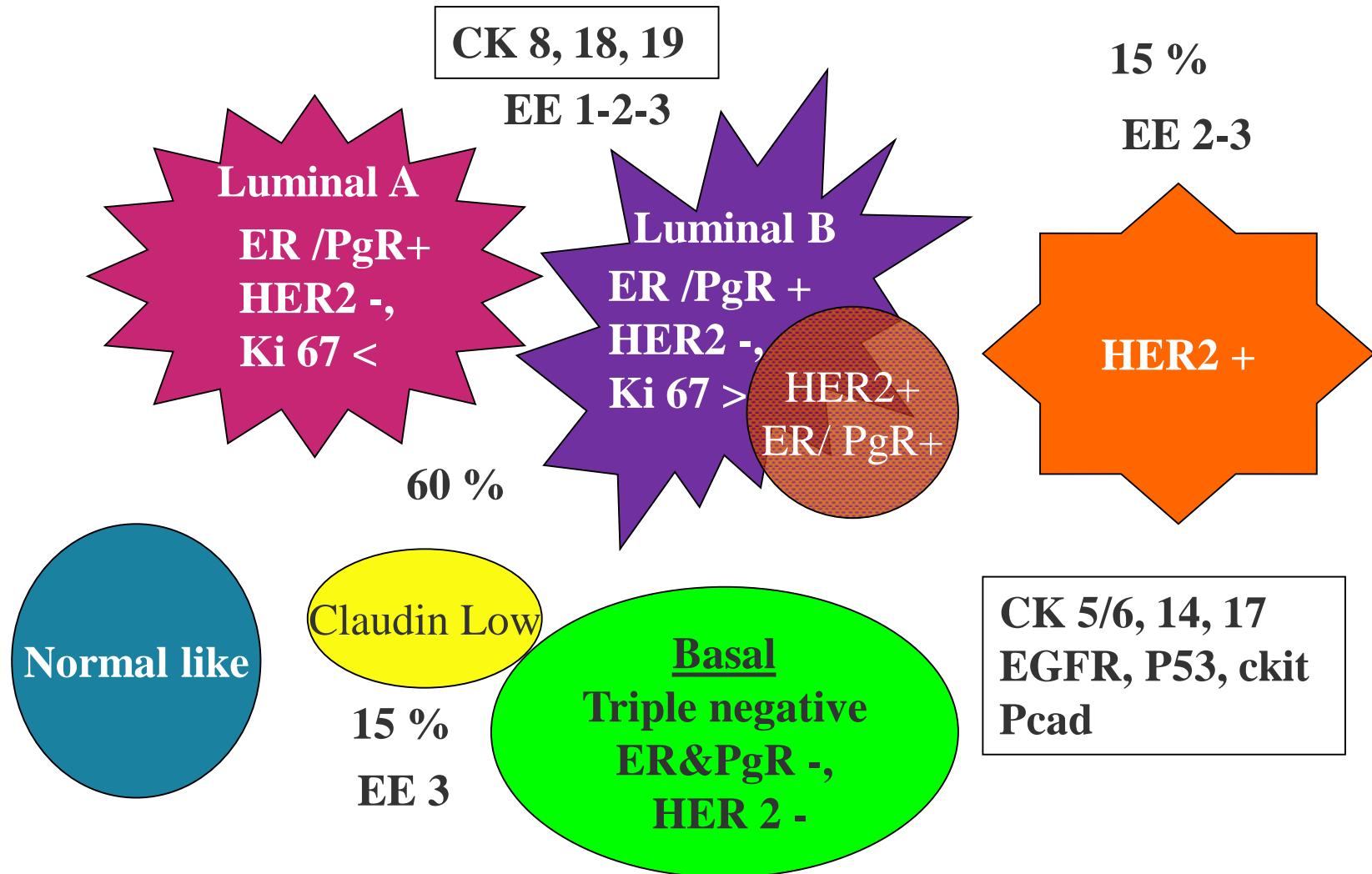
No. at risk:

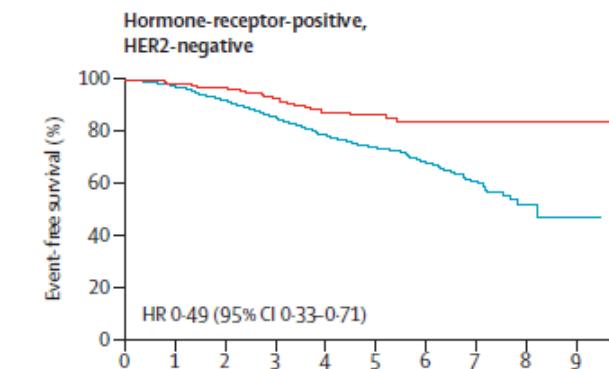
pCR	64	61	53	43	29
RCB-I	37	35	31	23	13
RCB-II	76	59	49	36	23
RCB-III	42	16	12	8	5

No. at risk:

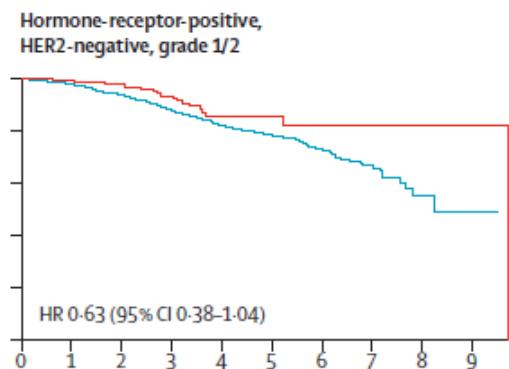
pCR	36	36	32	29	21	17	14
RCB-I	52	51	51	44	32	26	15
RCB-II	290	278	258	199	127	73	48
RCB-III	123	108	88	55	22	13	5

# Classification intrinsèque du cancer du sein et sa traduction en immunohistochimie (IHC)

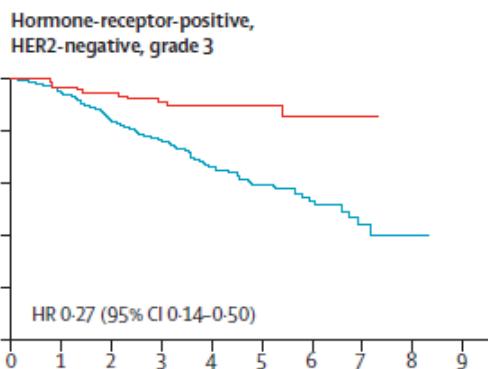




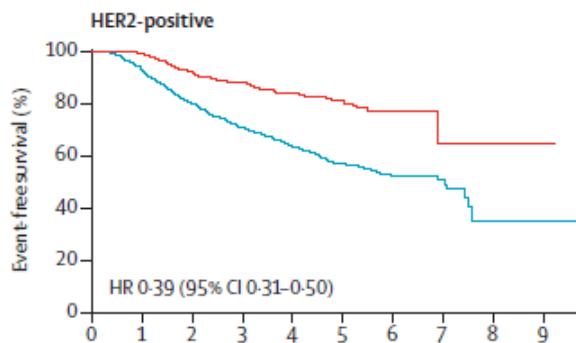
Number at risk											
pCR	270	244	224	184	113	69	21	6	2	2	1
No pCR	2491	2226	1978	1616	1017	658	247	84	20	1	



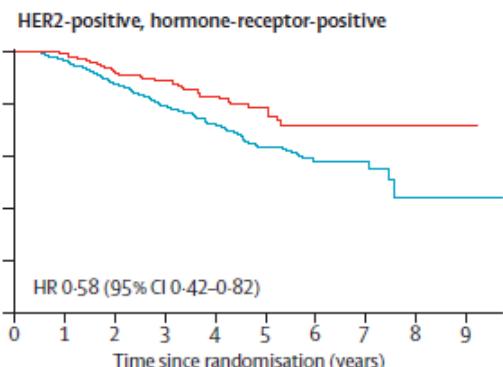
148	134	123	102	55	33	10	5	2	2	
1838	1653	1493	1236	790	517	198	68	15	1	



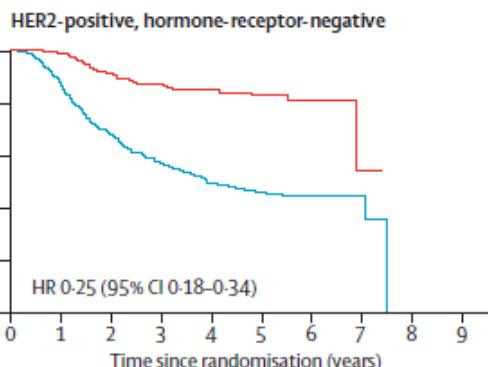
102	92	83	71	49	30	9	1	0	
528	458	376	290	173	111	38	14	5	



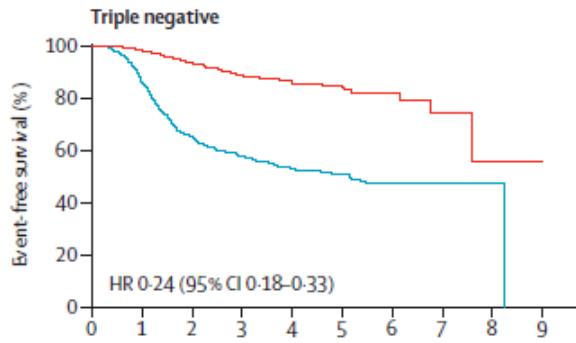
Number at risk											
pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1	
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1	



247	224	194	157	91	50	17	2	2	1	
839	723	617	484	306	198	79	24	3	1	



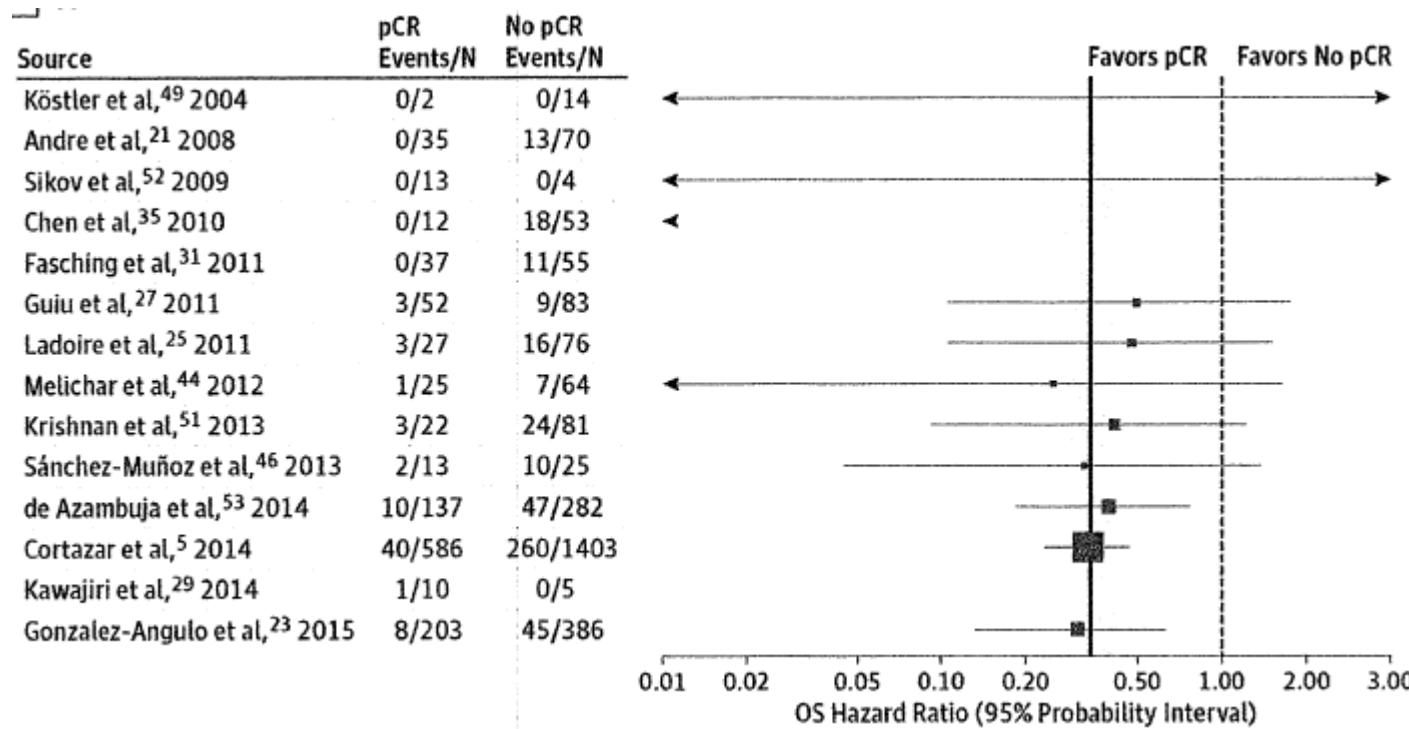
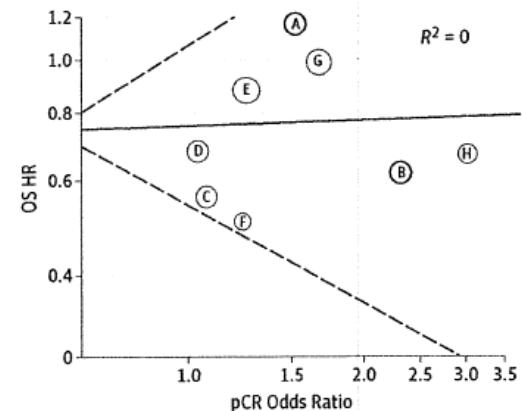
325	293	250	205	115	65	19	2	
510	392	269	200	111	59	22	6	



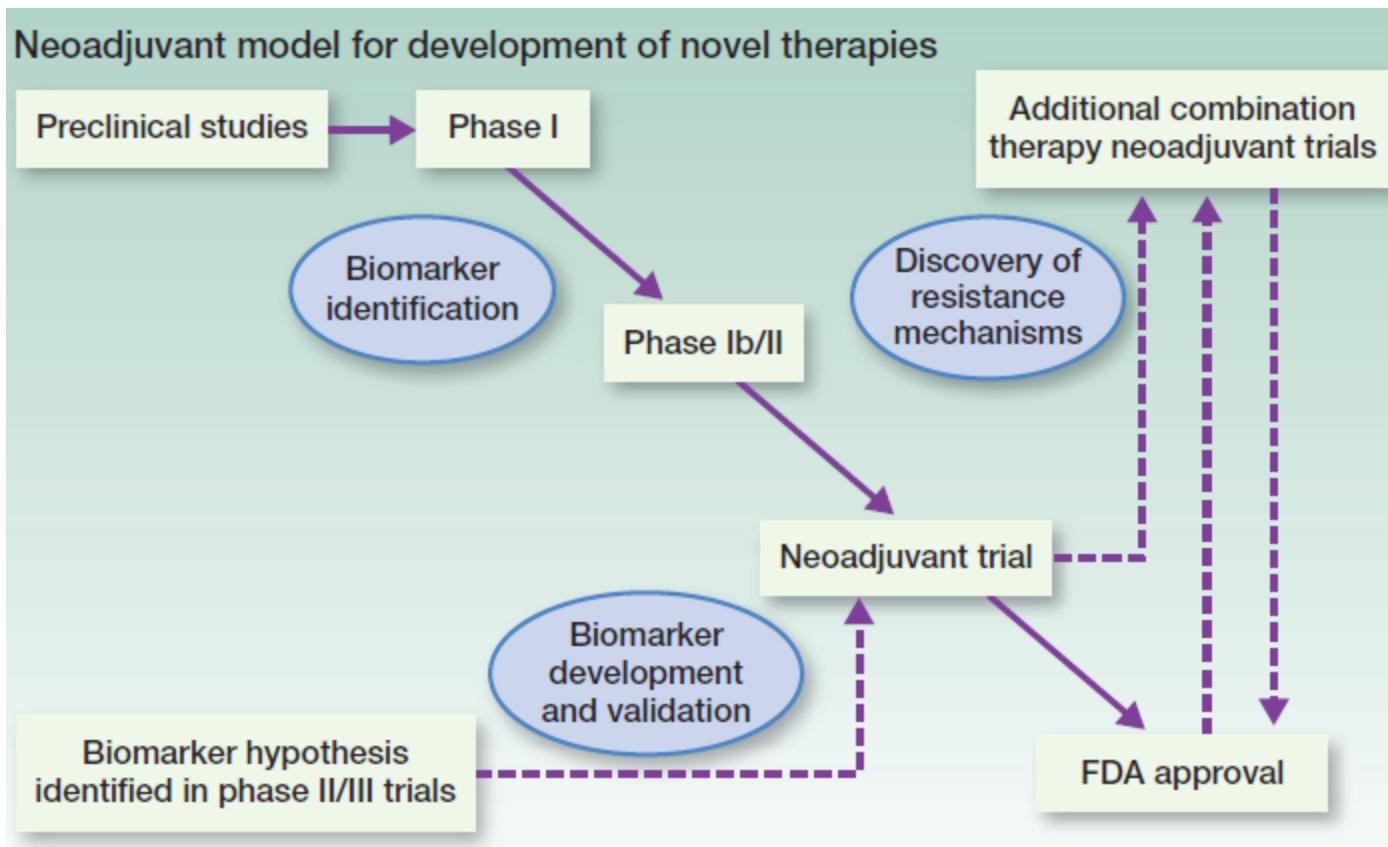
Number at risk									
pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1

— pCR  
— No pCR

# Tumeur HER2+ Relation pCR et OS

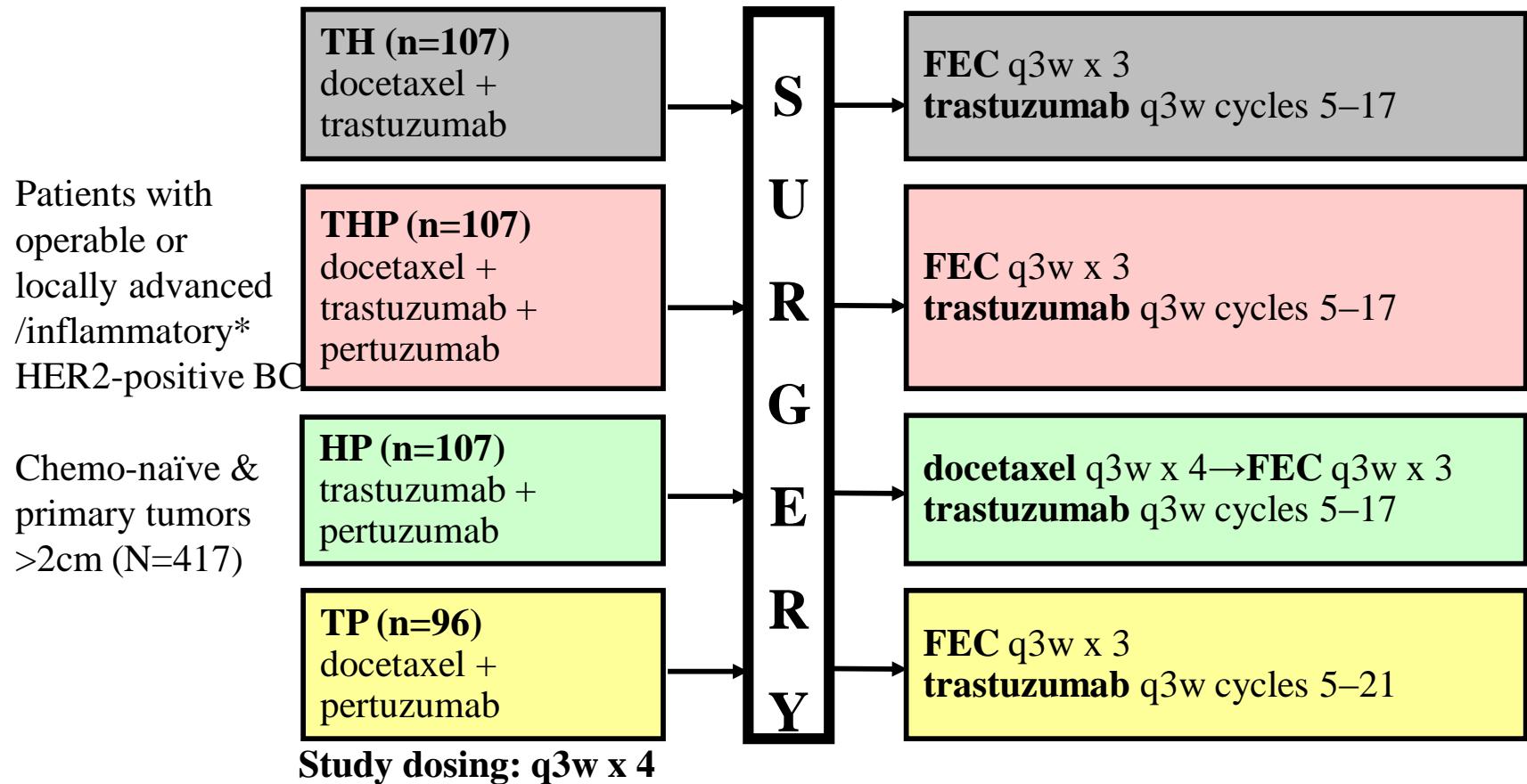


# Le Modèle Néo-adjuvant



Bardia, CCR 2013

# NeoSphere: design de l'étude



BC, breast cancer; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide

\*Locally advanced=T2–3, N2–3, M0 or T4a–c, any N, M0; operable=T2–3, N0–1, M0; inflammatory = T4d, any N, M0  
H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

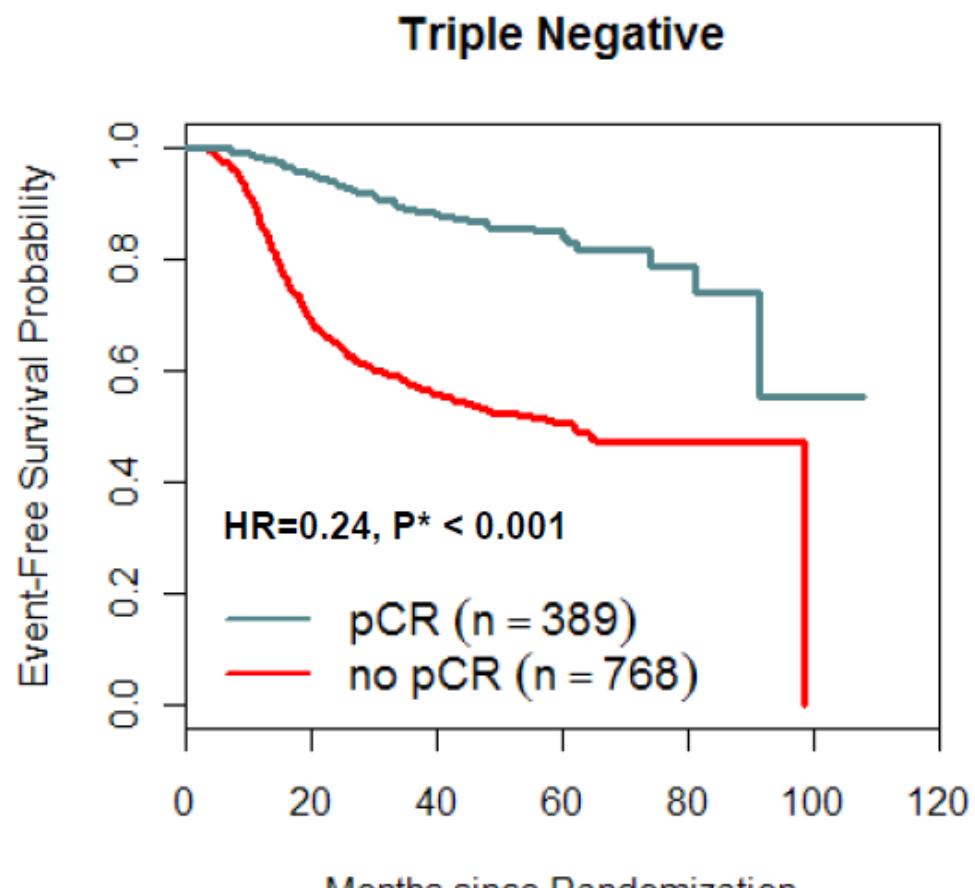
Gianni L Lancet 2012

## NeoSphere: pCR dans le sein et les ganglions

	Patients, %			
	TH (n=107)	THP (n=107)	HP (n=107)	TP (n=96)
pCR in the breast, %	29.0	45.8	16.8	24.0
pCR and N- at surgery, %	21.5	39.3	11.2	17.7
pCR and N+ at surgery, %	7.5	6.5	5.6	6.3

Pertuzumab first FDA-approved drug for the neoadjuvant treatment of BC based on pCR as the primary outcome

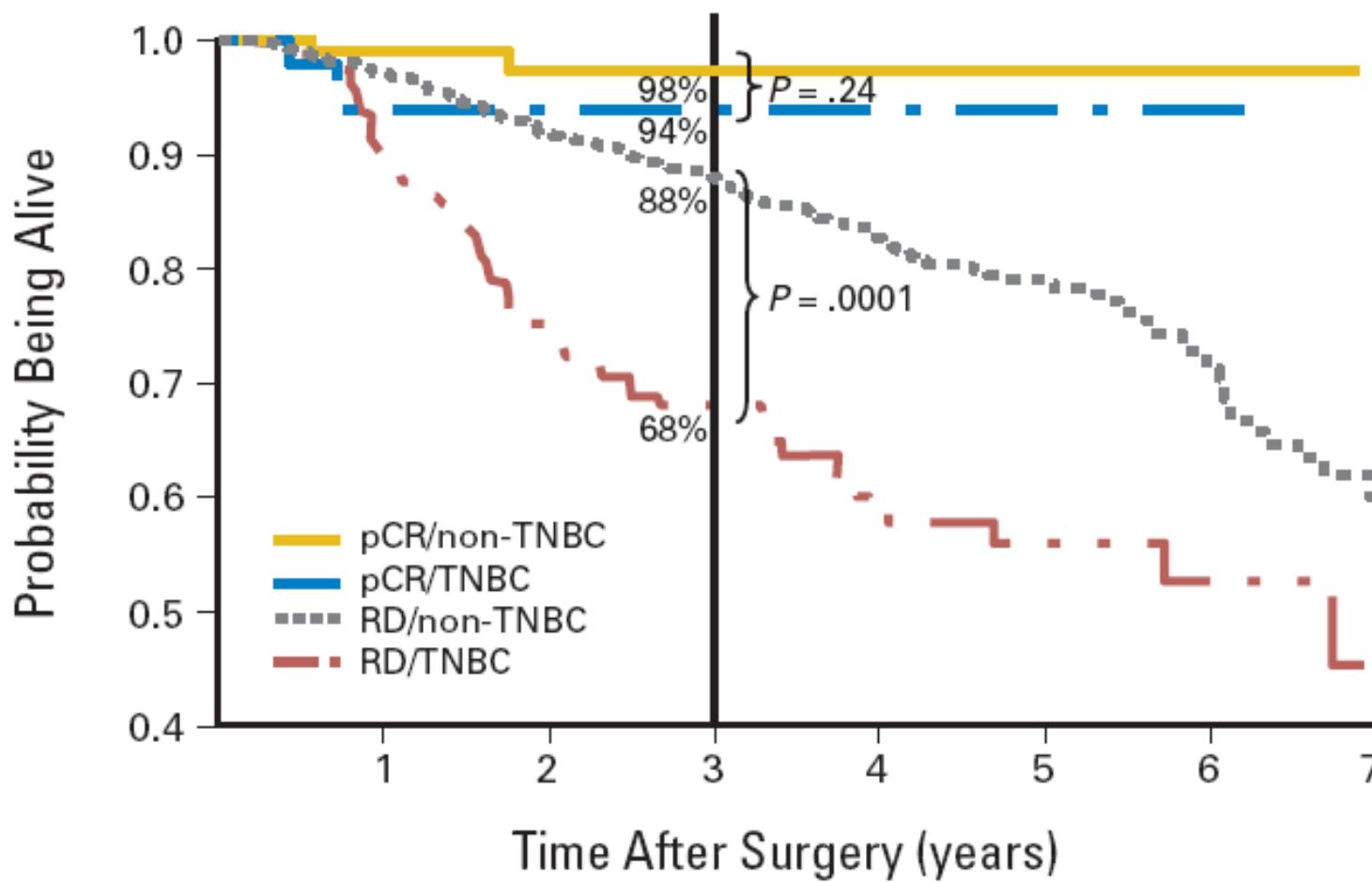
## Association of pCR with EFS in Triple Negative Subtype



pCR=ypT0/is ypN0

\* Nominal p-value

# Impact majeur de la réponse histologique complète après chimiothérapie néoadjuvante sur la survie globale Paradoxe des cancers du sein triple négatifs



NSABP B27

Liedkte C et al J Clin Oncol 26:1275-1281. 2008

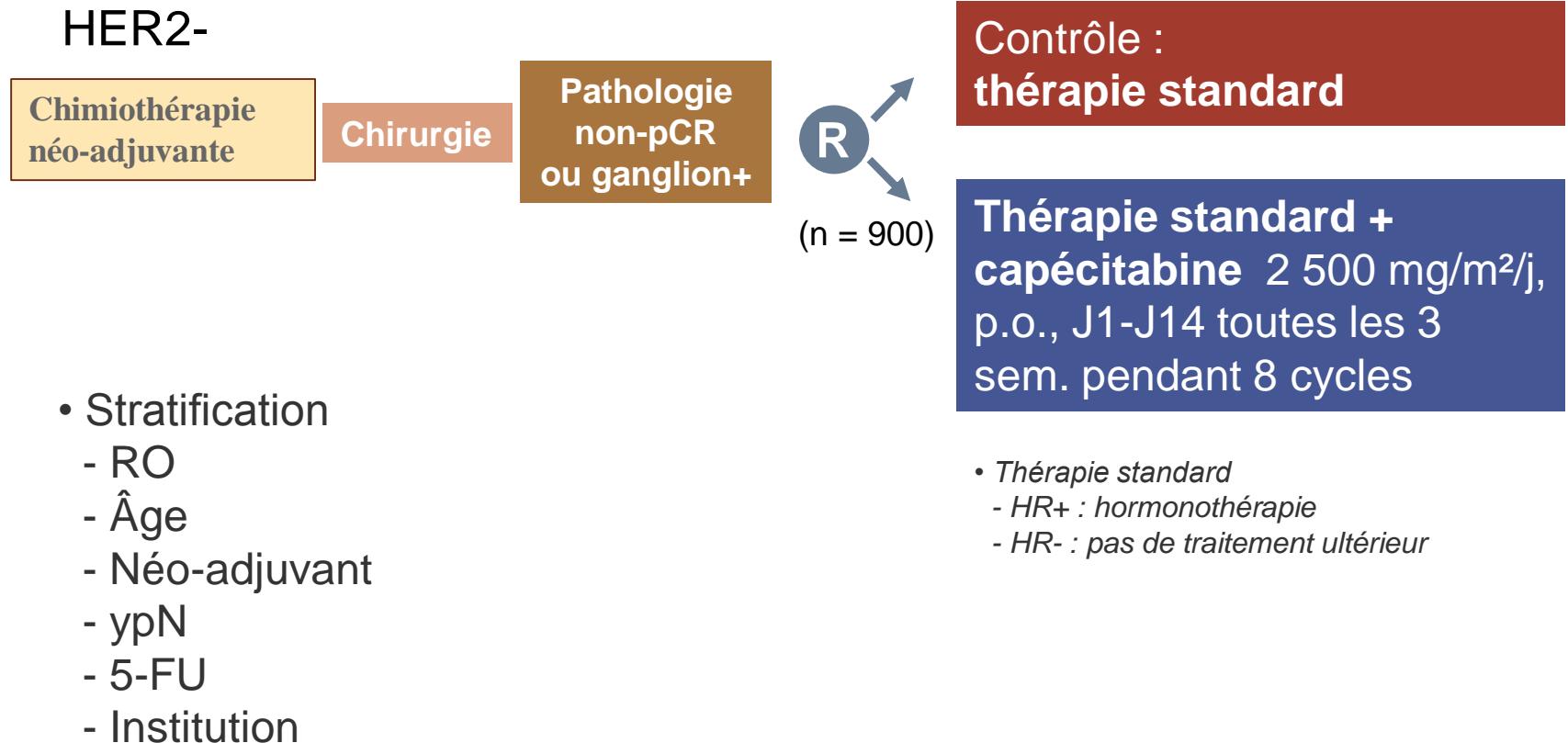
# Impact pronostique de la pCR

Proposition d'une surveillance adaptée?

Grossesse post cancer?

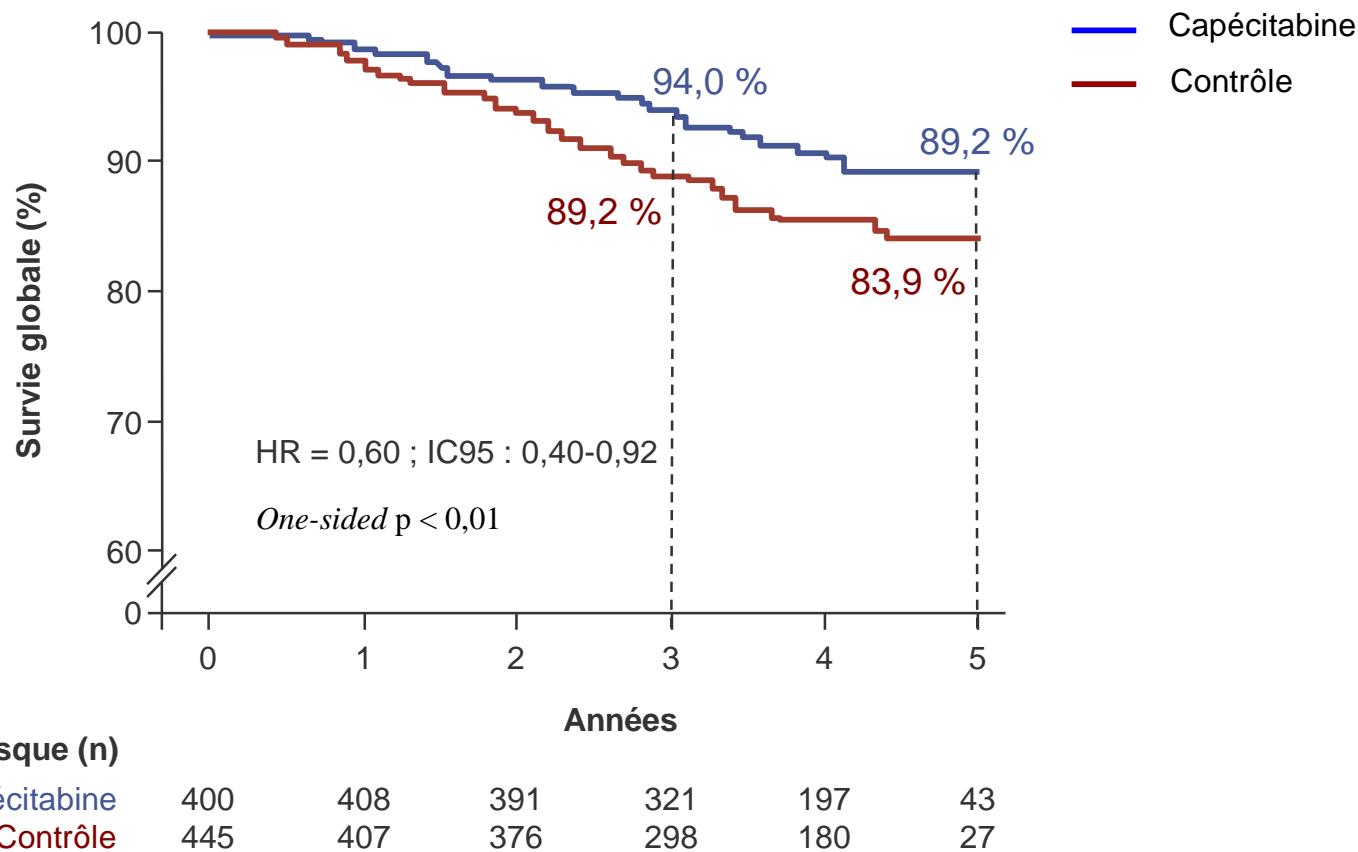
Traitements de rattrapage

# Essai CREATE-X/JBCRG-04 (1)



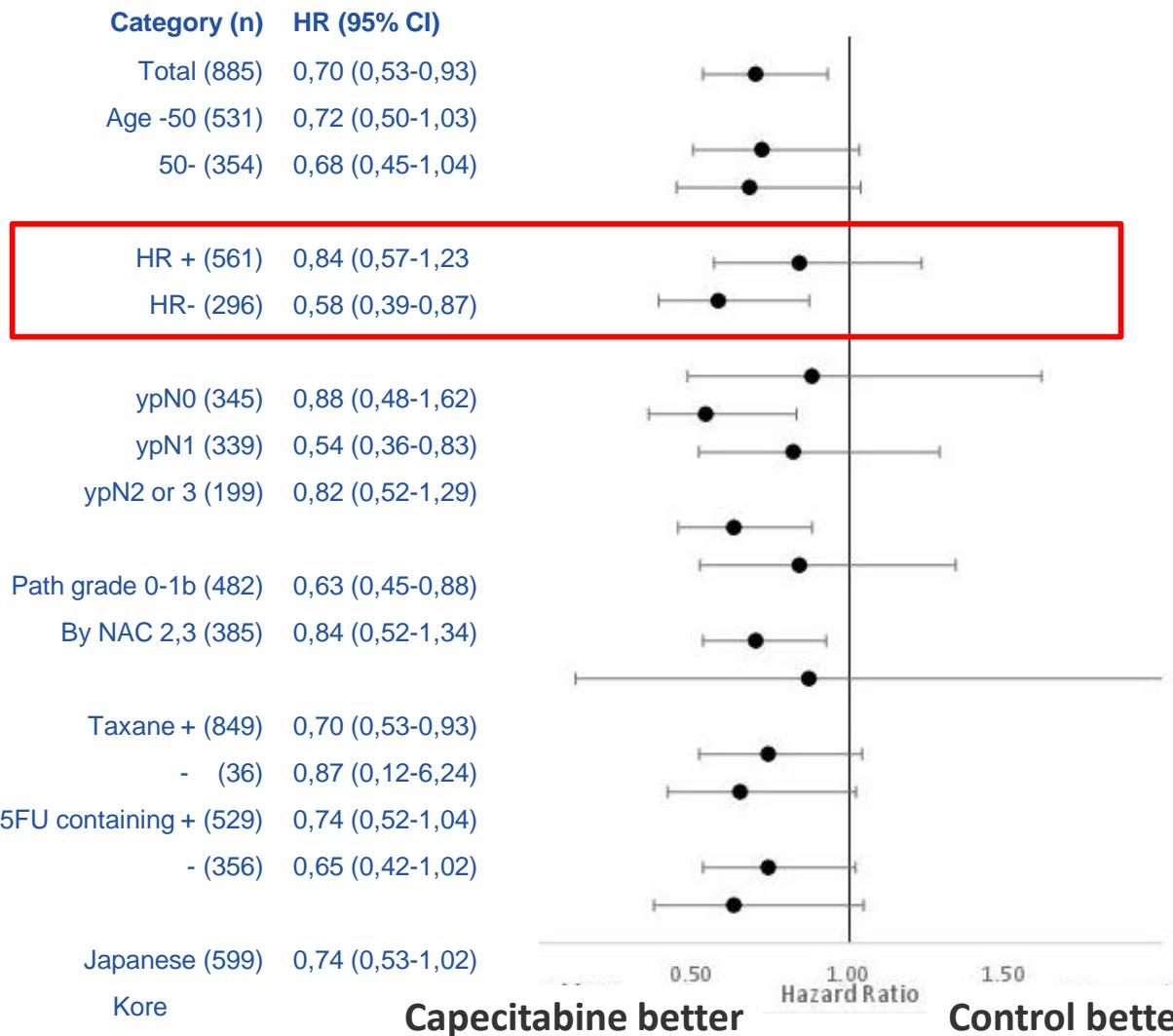
# Essai CREATE-X/JBCRG-04 (3)

## Survie globale



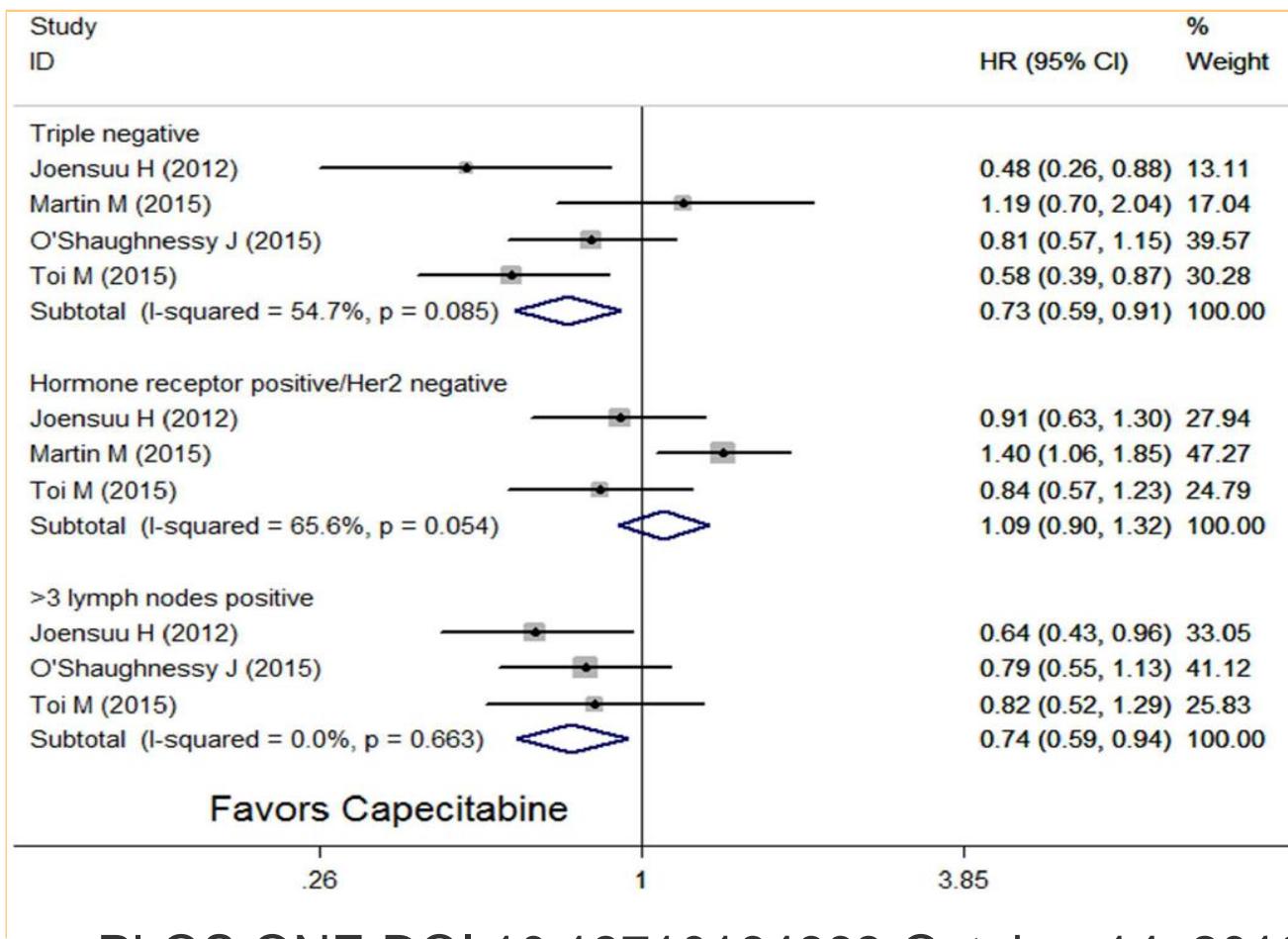
# Etude de phase III CREATE-X

## Analyse de la SSP par sous-groupes



# Capecitabine in Combination with Standard (Neo)Adjuvant Regimens in Early Breast Cancer: Survival Outcome from a Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials

## Survie globale



# Développement de nouvelles molécules en rattrapage

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

N=1100 pts. with  
HR+/HER2- breast cancer  
no pCR and  
CPS-EG score  $\geq 3$  or score 2 and ypN+

Neoadjuvant Chemotherapy → Surgery +/- Radiotherapy → R

### Stratification criteria:

- CPS-EG score  $\geq 3$  vs. score 2 and ypN+
- ypN 0-1 vs ypN2-3
- age at first diagnosis ( $\leq 50$  vs  $> 50$  yrs)
- Ki-67  $\leq 15\%$  vs  $> 15\%$
- Asian vs non Asian of participating site  
(not incl. in stratified log-rank test)

### Palbociclib

125 mg once daily p.o.  
d1-21, q29 for 13 cycles

### Placebo

d1-21, q29 for 13 cycles

All patients will receive  
concomitantly endocrine therapy  
according to local standards

# NCT01772472 (KATHERINE) (CLINICAL TRIAL/ ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE)

This 2-arm, randomized, open-label study will evaluate the efficacy and safety of *ado-trastuzumab emtansine* (T-DM1, Kadcyla®; Genentech, Inc.) versus *trastuzumab* (Herceptin®; Genentech, Inc.) as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor present in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy.

Eligible patients will be randomized to receive either trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg or trastuzumab 6 mg/kg intravenously every 3 weeks for 14 cycles. Radiotherapy and/or hormone therapy will be given in addition if indicated.

# **De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017**

Supporting a paradigm change in EBC, there was 94.1% approval for neoadjuvant therapy being the preferred option in stage II–III HER2+ disease and 92.5% approval for neoadjuvant therapy being the preferred option in stage II–III disease TNBC.

# Faut-il privilégier la chimiothérapie néoadjuvante par rapport à un traitement adjuvant dans les cancers du sein triple négatifs en cas de tumeur relevant d'un traitement conservateur en cas de chirurgie première?

- 1/ Indication de chimiothérapie adjuvante à partir d'une taille supérieure à 1 cm
- 2/ Pas d'effet délétère du néoadjuvant par rapport à l'Adjuvant
- 3/ Discussion chirurgicale sur l'amélioration du résultat de la conservation mammaire (esthétique, berges)
- 4/ Précocité de la mise en route du traitement systémique
- 5/ Augmentation des possibilité de participation à un essai clinique en néoadjuvant ou post- néoadjuvant en cas mauvaise réponse
- 6/ Adaptation d'un traitement adjuvant au résultat histologique

# Conclusions

Corrélation entre pCR et survie mais différence de valeur de la pCR selon le sous-type histologique

pCR marqueur intermédiaire d'efficacité d'un traitement (Validation FDA)

- Indications « larges » de chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancer du sein HER2+ ou triple négatif
  - L'utilisation en préopératoire permet une évaluation *in vivo* de l'efficacité du traitement (évaluation de la pCR)
  - Indication de chimiothérapie adjuvante à partir du T1bN0
- Indication dans les tumeurs luminales B
  - En fonction de la prolifération
  - Développement d'outils prédictifs
  - Objectifs de conservation mammaire
  - Hétérogénéité tumorale et problème de fiabilité de la biopsie