



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE SÉNOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE  
MAMMAIRE

**9 Mars 2018 – Sainte-Foy-Lès-Lyon**  
**RCP de la SFSPM – 7<sup>ième</sup> édition**

**Quelle stratégie thérapeutique adjuvante  
pour une tumeur HER2 surexprimée ?**

**Jean-Dominique Tigaud**  
**Hospices Civils de Lyon**



## Etat civil – Antécédents familiaux

- **42 ans, née à Bordeaux, domiciliée à Lyon, Intendante d'un Collège de l'Education Nationale, mariée**
- **Père en BSH à 71 ans - infarctus du myocarde à 65 ans**
- **Mère en BSH à 68 ans - diabète sucré non insulino-dépendant depuis 64 ans**
- **1 sœur en BSH à 38 ans – sclérose en plaque depuis 29 ans**
- **2 frères en BSH à 40 et 43 ans**
- **Mari en BSH à 45 ans**
- **2 filles en BSH à 13 et 15 ans**
- **Pas d'antécédent connu de cancer du sein ou de l'ovaire parmi les grand-mères, tantes ou cousines germaines**
- **Un oncle paternel décédé à 64 ans de cancer bronchique**
- **Une tante maternelle suivie à 70 ans pour métastases hépatiques d'un cancer colique**



## Antécédents personnels

- **Traumatique:**
  - Fracture de Pouteau-Colles à 12 ans (bicyclette), chirurgie du genou gauche pour rupture d'un ligament croisé à 24 ans (ski)
- **Chirurgical:**
  - Adénoïdectomie dans la petite enfance, appendicectomie à 9 ans
- **Gynécologique:**
  - PR à 14 ans, non ménopausée, contraception par DIU
- **Obstétrical:**
  - 2 grossesses conduites à terme sans problème particulier avec 2 APVN
- **Médical:**
  - Migraines, reflux gastro-oesophagien
- **Habitudes toxiques:**
  - Tabac: 0, Alcool: RAS
- **Allergie:**
  - Pas d'allergie connue
- **Traitement Médical au long cours:**
  - Aucun, antimigraineux en cas de crise, alginate de sodium/bicarbonate de soude en cas de reflux



# Histoire de la maladie et son diagnostic

- **Perception par la patiente elle-même**, au cours de la douche, d'une tuméfaction du QSE du sein droit
- **Consultation auprès du Médecin de Famille:**
  - masse de 20 mm, bien mobile, dans le QSE du sein droit
  - une ADP mobile perceptible en axillaire droit, pas d'ADP en sus-claviculaire droit,
  - RAS à gauche, RAS par ailleurs
- **Mammographie - échographie:**
  - opacité arrondie sans microcalcification se projetant en regard de la tumeur palpable sans autre anomalie à droite ou à gauche, classée ACR 4
  - formation nodulaire hypoéchogène: 24 x 28 x 25 mm – 2 ADP axillaires: 14 & 10 mm
- **Microbiopsie sous échographie:**
  - adénocarcinome canalaire infiltrant (NOS), nombreuses mitoses, SBR = 3 (3 + 2 + 3 = 8), rares emboles vasculaires
  - ER- (pas de cellule marquée), PgR- (pas de cellule marquée)
  - score de HER2 à 3 (fort marquage membranaire à +++ de 70 % des cellules tumorales)
- **Cytoponction axillaire:**
  - infiltration tumorale du ganglion par des cellules adénocarcinomateuses



## Etape chirurgicale

- **CS auprès du Médecin de famille et du Gynécologue traitant:**
  - patiente adressée à un confrère chirurgien gynécologique
- **Examen clinique:**
  - pas d'information nouvelle
- **Pet-scan:**
  - formation nodulaire du QSE droit intensément hypermétabolique (SUV = 12,8) avec foyer hypermétabolique axillaire homolatéral (SUV = 8,4)
  - pas d'anomalie du sein gauche ou en territoire axillaire gauche
  - pas de signe évocateur d'une localisation à distance
- **Bilan biologique:**
  - hémogramme, bilan de coagulation, créatininémie, calcémie, ASAT, ALAT, gammaGT, Ph. Alcal. et bilirubine, ACE et CA 15-3 sans anomalie
- **Tumorectomie et curage ganglionnaire axillaire:**
  - Adénocarcinome canalaire infiltrant peu différencié, 35 mm, SBR 3 (3 +3 +3= 9), présences d'embolies vasculaires, pas d'engainement périnerveux, berges non infiltrées (marge < 1 mm), ER- (0 %), PgR- (0 %), HER2: score 3 (marquage fort et complet de 90 % des cellules tumorales), Ki67 = 60 %, pas de contingent in situ
  - 3 N+/14 (9 mm – 4 mm – 3 mm) sans rupture capsulaire



## Résumé de l'observation pour la RCP

- **42 ans, non ménopausée, 2 enfants, sans antécédent familial ou personnel significatif**
- **Masse palpée dans le QSE droit avec ADP palpable**
- **PET-scan sans anomalie autre que la tumeur et les ganglions axillaires, bilan biologique normal**
- **Mastectomie-curage ganglionnaire axillaire**
- **CCI, 35 mm, SBR 3, ELV +, EPN -, Ki67 = 60 %, RH-, HER2 surexprimé: score 3, in sano, pas d'in situ, 3 Macro N+ / 14 sans RC**



## Question n° 1

- **Ni chimiothérapie ni trastuzumab**
- **Chimiothérapie et trastuzumab**



## Question n° 2

- **Chimiothérapie avec anthracycline**
  - 3 FEC100 + 3 docétaxel (+ trastuzumab)
  - 3 FEC 100 + 9 paclitaxel hebdo(+ trastuzumab)
  - 4 AC + 4 docétaxel (+ trastuzumab)
  - 4 AC + 12 paclitaxel hebdo (+ trastuzumab)
- **Chimiothérapie sans anthracycline**
  - 6 docétaxel-carboplatine-trastuzumab
  - 4 docétaxel-cyclophosphamide (+ trastuzumab)
  - 12 paclitaxel hebdo (+ trastuzumab)



# chimiothérapie & thérapeutique ciblée (1)

Etude	N	Traitement	Survie sans récurrence (HR)		Survie globale (HR)	
HERA Résultats à 5 ans	5102	Chimio	72,2 %	0,76 (p<0,0001)	0,76 (p < 0,0005)	
		Chimio + Tr (1 an)	78,6 %			
		Chimio + Tr (2 ans)	2 ans vs 1 an: SSR & SG identiques Toxicité cardiaque majorée: 7,2 % vs 4,1 %			
NCCTG N9831 NSABP B-31 Résultats à 4 ans	4045	AC + paclitaxel	0,52 (p<0,001)		0,61 (p<0,001)	
		AC + paclitaxel + Tr				
BCIRG 006 Résultats à 5 ans	3222	AC + docétaxel	75 %	0,64 (p<0,001)	87 %	0,63 (p<0,001)
		AC + docétaxel + Tr	84 %		92 %	
		docétaxel + carboplatine + Tr	81 %		91 %	
			Moindre toxicité cardiaque: 0,4 vs 2 % (p<0,0001)			

Perez, Romond Suman & al. J Clin Oncol 2011;29:3366-3373

Gianni, Dafni, Gelber & al. Lancet Oncol 2011;12:236-244

Goldhirsch, Gelber, Piccart-Gebhart & al. Lancet 2013;382:1021-1028

Slamon, Eiermann, Robert & al. N Engl J Med 2011;365:1273-1283



## chimiothérapie & thérapeutique ciblée (2)

- HERA: suivi médian à 11 ans (IQR: 10,09 – 11,53) – N = 5102 – 39 pays – après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie – FEVG > 55% avant randomisation - 3 reprises de consentement

**FU médian: 11 ans – résultats en ITT (882/1697 = 52 % des patientes sans Tr: cross-over pour Tr)**

Bras de ttt	Critère	HR	95 % CI	DFS	Tox Cœur Sévère	Toute Tox Coeur
Pas de Tr				63 %	2 (0,1 %)	15 (0,9 %)
T: 1 an				69 %	18 (1 %)	74 (4,4 %)
T: 2 ans				69 %	17 (1 %)	122 ( 7,3 %)
Tr: 1 an vs Pas de Tr	rechute	0,76	0,68 – 0,96			
	décès	0,74	0,64 – 0,86			
Tr: 1 an vs Tr: 2 ans	rechute	1,02	0,89 – 1,17			



## chimiothérapie & thérapeutique ciblée (3)

- **BCIRG 006: suivi médian de 10,3 ans - N = 3222 – 511 décès – 1817 en vie à 10,3 ans – 508 perdues de vue – 162 reprises de consentement – 224 patientes avec données manquantes préalablement au suivi à 10,3 ans**

FU médian: 10,3 ans – résultats en ITT							
Critère	Bras de ttt	HR	95 % CI	HR FU = 5 ans	Tox Cœur		↘ FEVG > 10 %
DFS	AC-TTr vs AC-T	0,70	0,60 – 0,83 P < 0,001	0,64			
	TCTr vs AC-T	0,76	0,65 – 0,90 P < 0,001)	0,75			
OS	AC-TTr vs AC-T	0,64	0,52 – 0,79 (p < 0,001)				
	TCTr vs AC-T	0,76	0,62 – 0,93 P = 0,0081				
AC-T					8 (0,8 %)	p = 0,0005	
AC-TTr					21 (2 %)		206
TCTr					4 (0,4 %)		97



# chimiothérapie & thérapeutique ciblée: place des anthracyclines

- Proximité de HER2 et TOP2A (topoisomérase II alpha, ciblée par les anthracyclines)
- HER2 en 17q11,2-12
- TOP2A en 17q21-22
- Amplification de TOP2A exceptionnelle sans amplification de HER2
- Amplification de TOP2A: 35 % si amplification de HER2 (coamplification)

TOP2A – BCIRG006							
	Non coamplifié N = 1904			Coamplifié N = 1044			Test d'interaction
Bras de ttt	HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p	p
AC-TTr vs AC-T	0,53	0,40-0,69	<0,001	0,80	0,51-1,25	0,34	0,117
TCTr vs AC-T	0,57	0,44-0,74	<0,001	0,92	0,60-1,42	0,65	0,063
AC-TTr + TCTr vs AC-T	0,55	0,44-0,68	<0,001	0,85	0,59-1,25	0,41	0,045



## Question n° 3

- **Trastuzumab après la chimiothérapie conventionnelle**
- **Trastuzumab dès la fin de l'anthracycline, en commençant le taxane**
- **Trastuzumab dès la première cure de chimiothérapie, qu'elle comporte ou non une anthracycline**



# chimiothérapie & thérapeutique ciblée: introduction du trastuzumab (1)

- Essai NCCTG N 9831 – 3 bras de traitement
  - AC puis paclitaxel
  - AC puis paclitaxel puis trastuzumab
  - AC puis (paclitaxel & trastuzumab)

NCCTG N 9831 (FU médian: 6 ans)						
Bras de ttt	DFS à 5 ans			OS		
	%	HR	p	%	HR	p
AC → (paclitaxel & trastuzumab) N = 949	84,4 %	0,77	0,0216	91,9 %	0,78	0,102
AC → paclitaxel → trastuzumab N = 954	80,1 %			89,7 %		

Perez, Suman, Davidson & al. J Clin Oncol 2011;29:4491-4497



## chimiothérapie & thérapeutique ciblée: introduction du trastuzumab (2)

- **Analyse rétrospective – stades I à III – HER2+++ - traitement comportant trastuzumab**
- **Diagnostic: date de la biopsie**
- **Objectif principal: Relapse-free survival (temps du début du traitement jusqu'à la rechute)**
- **N = 592 de 09.2001 à 03.2013 dont 452 avec un FU minimal de 36 mois**
- **95 Néoadjuvant / 357 Adjuvant**
- **233 N+ / 211 N- / 8 N?**
- **282 ER+ / 167ER- / 3 ER?**
- **Docé-Carbo-Trastu: 251 / AC-Docé-trastu: 84**
- **FU médian: 70,1 mois (5,5 à 169,6)**
  
- **Temps médian diagnostic→trastuzumab: 11,9 semaines**
- **RFS: 90,5 %**
- **Risque relatif de rechute si trastuzumab débuté > 12 semaines après le diagnostic: significativement élevé avec HR = 2,55 (95 % CI 1,3-4,98, p = 0,006)**
- **p = 0,0069 si ER-, p = 0,0197 si N+**



## Question n° 4

- **Trastuzumab pendant 6 mois**
- **Trastuzumab pendant 12 mois**
- **Trastuzumab pendant 24 mois**



# chimiothérapie & thérapeutique ciblée: durée du traitement par trastuzumab (1)

- Etude PHARE: phase 3 - ITT - non infériorité de la DFS (marge prédéfinie de 1,15) – randomisée - multicentrique (156 centres, France) -  $\geq 4$  cures de chimio, chirurgie T & N, au plus 6 mois de trastuzumab

	PHARE	
bras de traitement	12 mois	6 mois
N	1691	1693
N (ITT)	1690	1690
FU médian	42,5 mois (IQR: 30,1- 51,6)	
évènements	175	229
DFS à 2 ans	93,8 %	91,1
95 % CI	92,6 - 94,9	89,7 – 92,4
HR	1,28 (95 % CI: 1,05 – 1,56, p = 0,29)	
évènements cardiaques	96 (5,7 %)	32 (1,9 %)
<b>PHARE ne permet pas de conclure que 6 mois de trastuzumab ne sont pas inférieurs à 12 mois</b>		



## chimiothérapie & thérapeutique ciblée: durée du traitement par trastuzumab (2)

- Etude HORG – N+ & N- à haut risque – chimio dose-dense J1-J15 avec G-CSF: 4 cures de F<sub>700</sub>E<sub>75</sub>C<sub>700</sub> puis 4 cures de docétaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> - trastuzumab: 6 mois vs 12 mois – randomisation avant l'initiation de la chimiothérapie – objectif principal: DFS à 3 ans

HORG: N = 481		
Bras de traitement	12 mois	6 mois
N	241	240
Chimio administrée	99 %	98 %
Trastuzumab administré	100 %	96 %
FU médian	47 mois	51 mois
Rechutes	17 (7,1 %)	28 (11,7 %)
	p = 0,008	
DFS à 3 ans	95,7 %	93,3 %
	HR = 1,57 (95 % CI: 0,86 – 2,10, p = 0,137)	

**HORG ne permet pas de conclure que 6 mois de trastuzumab ne sont pas inférieurs à 12 mois**



## **chimiothérapie & thérapeutique ciblée: durée du traitement par trastuzumab (3)**

- **Etude SOLD (Synergism Or Long Duration) – N = 2176 – Docétaxel: 80 ou 100 mg/m<sup>2</sup> - durée du traitement par trastuzumab: randomisation 9 semaines vs 12 mois**
- **DFS: 88 % vs 90,5 %**
- **Distant DFS à 5 ans: 94,2 % vs 93,2 %**
- **OS à 5 ans: 95,9 % vs 94,7 %**
- **Bénéfice en DFS pour le bras 12 mois pour le sous-groupe recevant 80 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel mais pas pour le groupe recevant 100 mg/m<sup>2</sup>**

Joensuu & al. SABCS 2017 abstract GS3-04

- **NCT00712140: 6 mois vs 12 mois**
- **NCT00629278: 3 mois vs 12 mois**
- **Etude HERA - 6 mois vs 12 mois: pas meilleur – plus toxique**



## Question n° 5

- **Trastuzumab seul**
- **Trastuzumab & pertuzumab**
- **Pertuzumab seul**



## chimiothérapie & thérapeutique ciblée: double ciblage trastuzumab-pertuzumab

- **APHINITY – N = 4805 - N+ ou N- à haut risque – 63 % N+ - 36 % RH-**
- **chimiothérapie + trastuzumab +/- pertuzumab**

APHINITY		
Bras de traitement	pertuzumab	placebo
N	2400	2405
Rechutes	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
	HR = 0,81 (95 % CI: 0,66 – 1,00, p = 0,045)	
Invasive DFS à 3 ans	94,1 %	93,2 %
Invasive DFS à 3 ans, N+	92 %	90,2 %
	HR = 0,77 (95 % CI: 0,62 – 0,96, p = 0,02)	
Invasive DFS à 3 ans, N-	97,5 %	98,4 %
	HR = 1,13 (95 % CI: 0,68 – 1,86, p = 0,64)	
Diarrhée de grade 3	9,8 %	3,7 %

Von Minckwitz, Procter, de Azambuja & al. N Engl J Med 2017;377:122-131



## Question n° 6

- **Et après un an de trastuzumab: 1 an de pertuzumab**
- **Et après un an de trastuzumab: 1 an de TDM-1**
- **Et après un an de trastuzumab: 1 an de nélatinib**



# chimiothérapie & thérapeutique ciblée: relai du trastuzumab par le nératinib

- Neratinib: ITK irréversible - inhibiteur de HER1, HER2 et HER4 - petite molécule - per os
- ExteNET: phase 3 randomisée en double aveugle vs placebo – I à IIIC puis II à IIIC
- N = 2840 de 07.2009 à 10.2011, 40 pays

ExteNET – FU Médian: 5,2 ans (IQR: 1 – 5,3)		
Bras de traitement	Nératinib 240 mg/j	placebo
N	1420	1420
Rechutes	116	163
	HR = 0,73 (95 % CI: 0,57 – 0,92, p = 0,0083)	
Invasive DFS à 5 ans	90,2 % (95 % CI: 88,3 – 91,8)	87,7 % (95 % CI: 85,7 – 89,4)
Diarrhée de grade 3	561 (40 %)	23 (2 %)
Diarrhée de grade 4	1 (< 1 %)	//
Vomissements	47 (3 %)	5 (<1 %)
Nausées grade 3	26 (2 %)	2 (< 1 %)
SAE	103 (7 %)	85 (6 %)



## Question n° 6

- **Et après la RTE: 5 ans de tamoxifène**
- **Et après la RTE: 10 ans de tamoxifène**
- **Et après la RTE: 5 ans d'un analogue de la LHRH & inhibiteur de l'aromatase**



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE SÉNOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE  
MAMMAIRE

---

**Je vous remercie  
pour votre attention.**