

# San Antonio 2010

M. Espié

Centre des maladies du sein


Hôpital Saint Louis APHP



CTRC-AACR  
**SAN ANTONIO  
 BREAST CANCER  
 SYMPOSIUM**


### SABCS ABSTRACT REVIEW COMMITTEE

- Kathy Albain, Loyola University Health Center, Maywood, IL
- William Anderson, National Cancer Institute, Rockville, MD
- Mark Arredondo, Texas Tech Health Science Center, Amarillo, TX
- Carlos L. Arteaga, Vanderbilt-Ingram Cancer Ctr., Nashville, TN
- Banu Arun, UT M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX
- Christopher Benz, Buck Institute for Age Research, Novato, CA
- Kimberly Blackwell, Duke University Comprehensive Cancer Center, Durham, NC



### SABCS ABSTRACT REVIEW COMMITTEE

- Kathy Albain, Loyola University Health Center, Maywood, IL
- William Anderson, National Cancer Institute, Rockville, MD
- Mark Arredondo, Texas Tech Health Science Center, Amarillo, TX
- Carlos L. Arteaga, Vanderbilt-Ingram Cancer Ctr., Nashville, TN
- Banu Arun, UT M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX
- Christopher Benz, Buck Institute for Age Research, Novato, CA
- Kimberly Blackwell, Duke University Comprehensive Cancer Center, Durham, NC




CTRC-AACR  
**SAN ANTONIO  
 BREAST CANC  
 SYMPOSIUM**



### SABCS ABSTRACT REVIEW COMMITTEE

- Kathy Albain, Loyola University Health Center, Maywood, IL
- William Anderson, National Cancer Institute, Rockville, MD
- Mark Arredondo, Texas Tech Health Science Center, Amarillo, TX
- Carlos L. Arteaga, Vanderbilt-Ingram Cancer Ctr., Nashville, TN
- Banu Arun, UT M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX
- Christopher Benz, Buck Institute for Age Research, Novato, CA
- Kimberly Blackwell, Duke University Comprehensive Cancer Center, Durham, NC

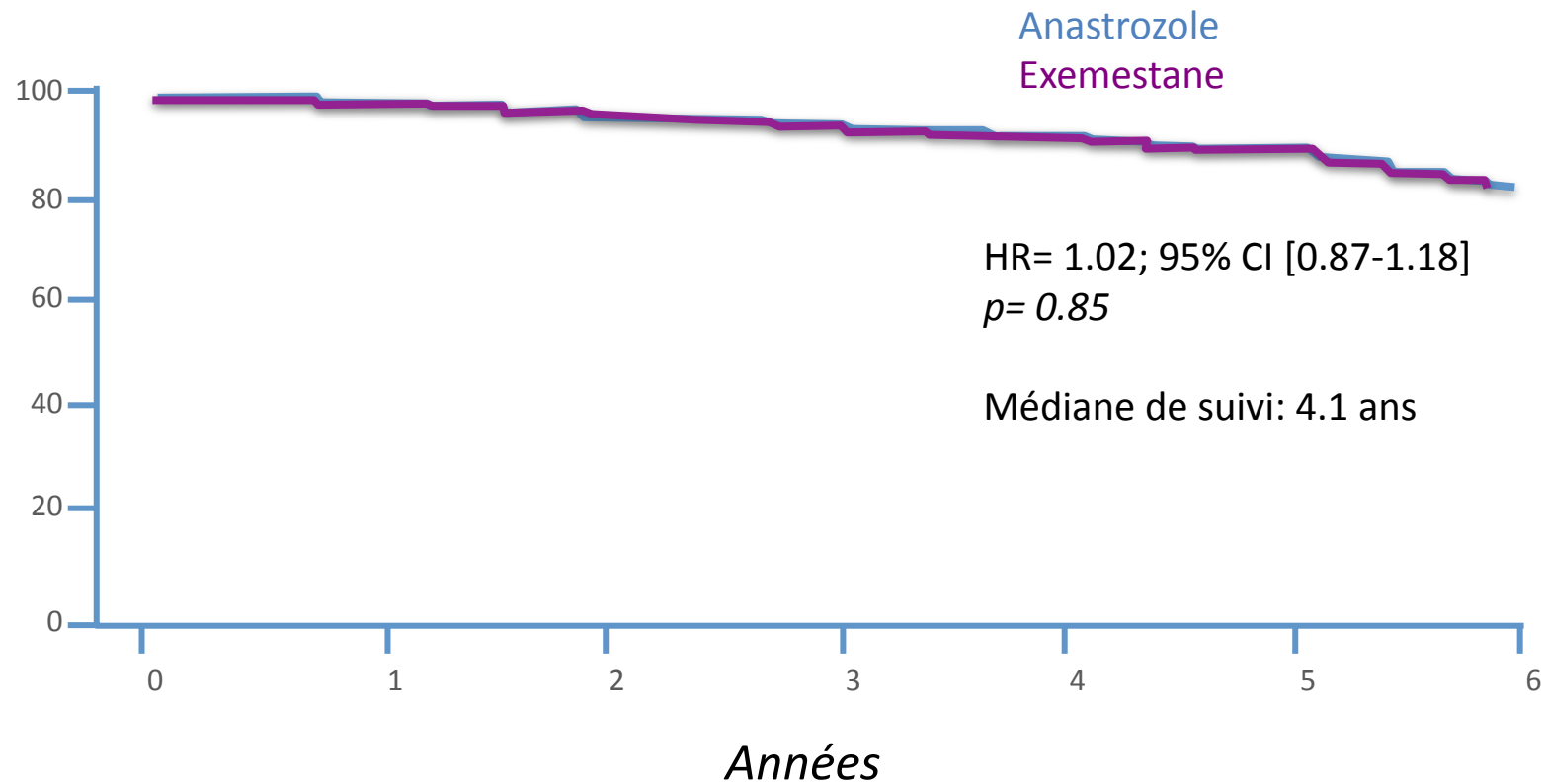
# Hormonothérapie



# Exemestane versus Anastrozole étude MA 27

- 7576 patientes ménopausées RH+ randomisées , majoritairement T1 (72%) N0 (71%) 30% traitées par chimiothérapie
- SSE: HR = 1,02 (0,81-1,18)
- SG: HR = 0,93 (0,77-1,13)
- Résultats identiques  $\forall$  les sous groupes
- 91% de SSR à 4 ans
- Même % d'arrêt de traitement dans les deux bras
- Plus d'ostéoporose et d'hypercholestérolémie sous anastrozole

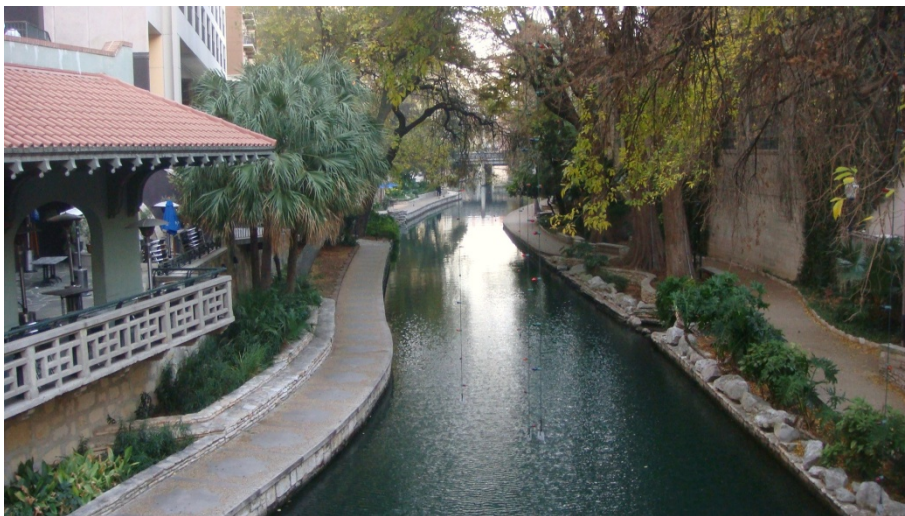
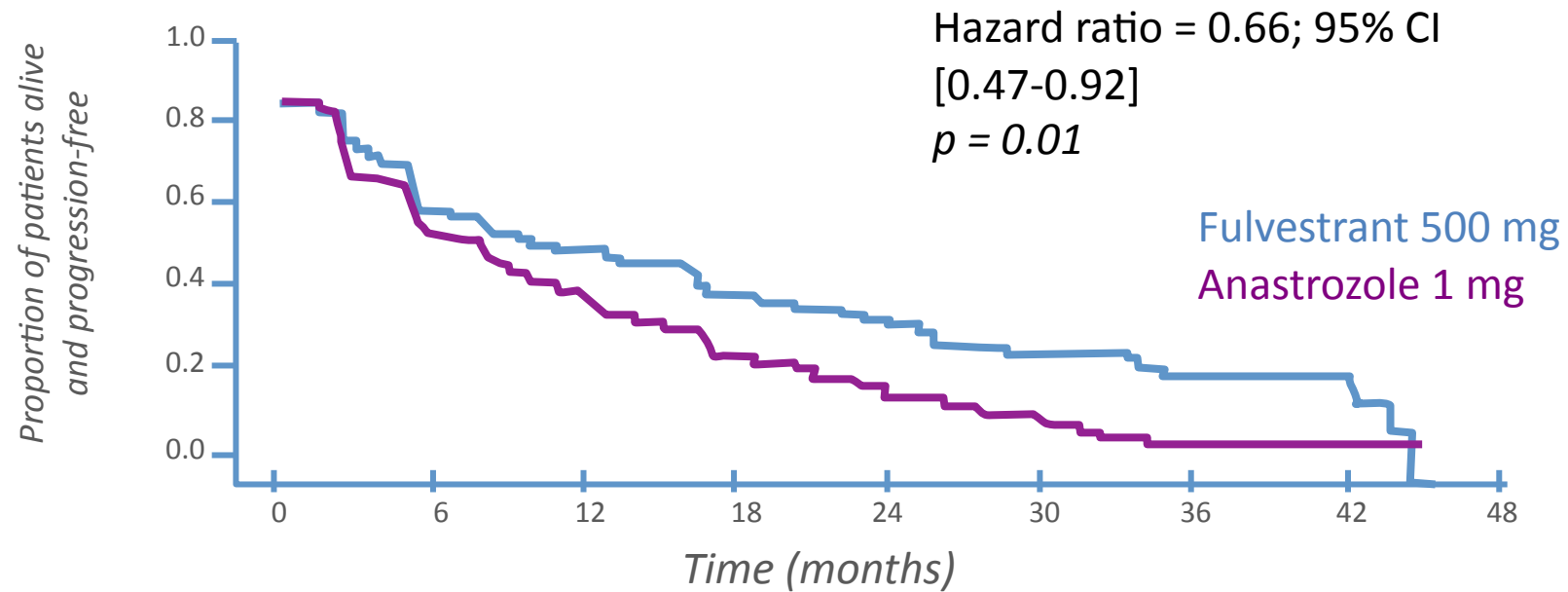
# MA.27 – Survie sans évènement



# Fulvestrant vs Anastrozole en première ligne métastatique (étude FIRST)

- Fulvestrant 500 mg vs Anastrozole, phase II randomisée
- 205 patientes
- Temps jusqu'à progression: 23,4 mois versus 13,1 mois. HR = 0,66 (0,47-0,92) p= 0,01
- Bénéfice dans tous les sous-groupes
- Taux de réponse: 36% versus 35,5%
- Bénéfice clinique: 72,5% versus 67%

# Temps jusqu'à progression



Robertson JFR *et al.* SABCS 2010. Abs S1.3

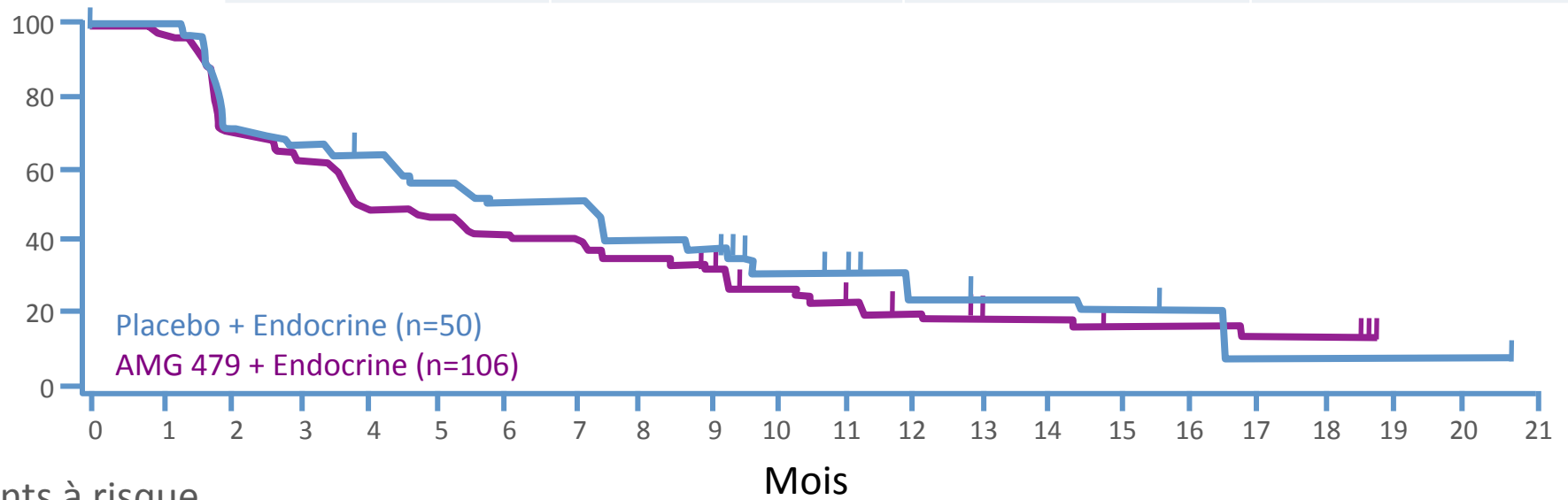
# Hormonothérapie ± Ac anti IGF dans les cancers du sein m+

- Patientes préalablement traitées, RH+, randomisées entre exemestane ou fulvestrant ± AMG 479
- Pas de bénéfice, SSP: HR = 1,17 (0,91-1,50)
- 3,9 mois versus 5,7 mois
- Pas de différence en fonction de l'hormonothérapie
- RC: 0, RP: 8% versus 13% (ns)
- Bénéfice clinique: 35% versus 31%
- EI: fatigue, hyperglycémie, thrombopénie, neutropénie, élévation des transaminases



# Survie sans progression

	AMG 479 + Endocrine (n=106)	AMG 479 + Endocrine (n=50)	AMG 479 vs Placebo
Médiane SSP, mois	3.9	5.7	HR= 1.17
IC	3.6 to 5.3	4.4 to 7.4	0.91 to 1.50 P <sup>b</sup> = 0.435

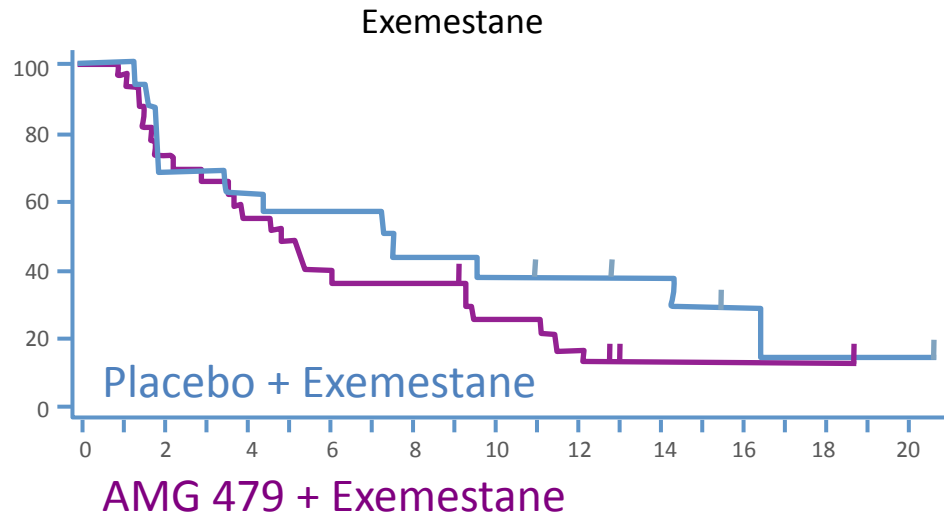


No de patients à risque

50	50	36	33	30	27	24	24	19	18	11	9	6	5	5	4	3	1	1	1	1
106	102	72	64	50	47	42	40	35	30	20	15	12	8	8	4	4	3	3	0	0

Kaufman PA *et al.* SABCS 2010. Abs S1.4

# SSP en fonction du type d'hormonothérapie

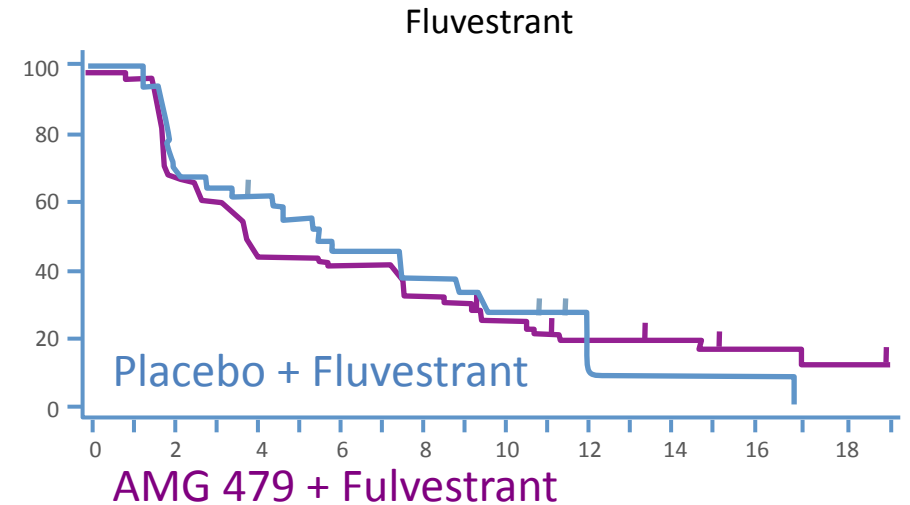


Médiane SSP mois

AMG 479 + Exemestane : 4.8 (3.6-6.0)

Placebo + Exemestane : 7.3 (3.4-14.1)

HR (80% CI) : 1.31 (0.83-2.06)



Médiane SSP mois

AMG 479 + Fluvestrant : 3.7 (3.4-5.5)

Placebo + Fluvestrant : 5.4 (4.3-7.3)

HR (80% CI) : 1.11 (0.82-1.50)

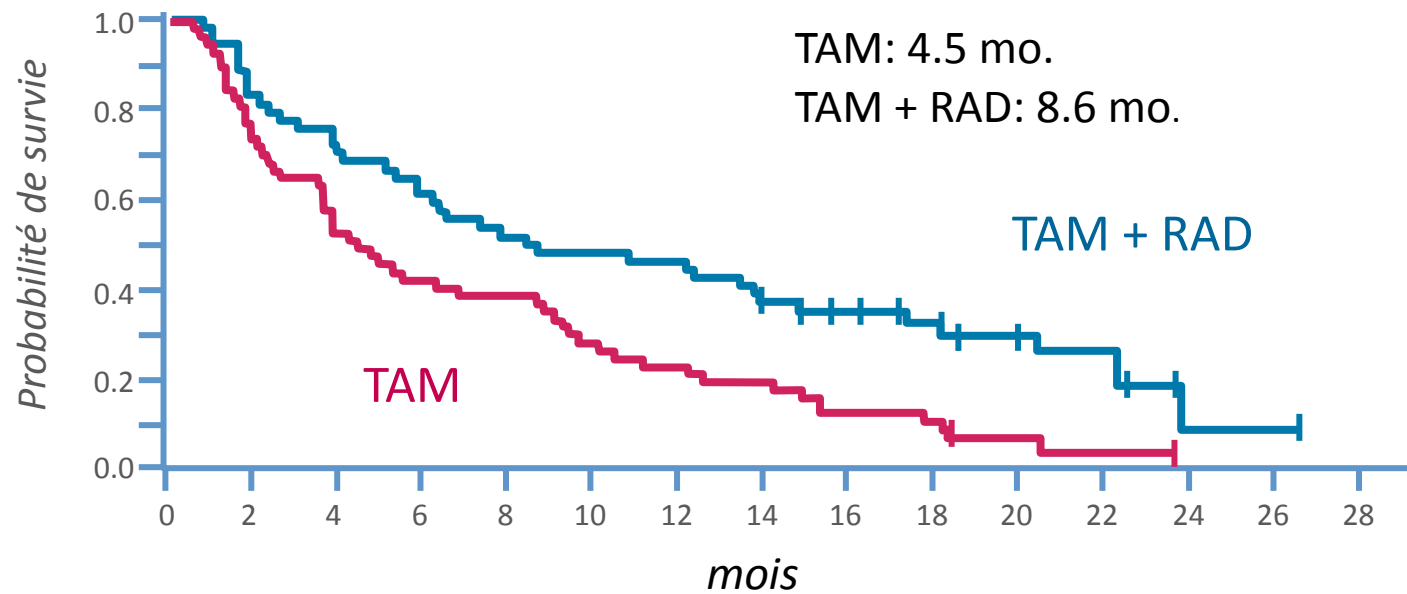
# Tamoxifène versus Tamoxifène + Everolimus (inhibiteur de M-TOR)

- Étude de phase II randomisée: 111 patientes métastasées en deuxième ligne, préalablement traitées par inhibiteurs de l'aromatase
- 22 mois de médiane de suivi
- Bénéfice clinique: 42,1% vs 61,1%
- Temps jusqu'à progression: 4,5 mois vs 8,6 mois ( $p = 0,008$ ) HR = 0,53 (0,35-0,81)
- Survie globale: HR = 0,32 ( 0,15-0,68)  $p = 0,0019$
- Fatigue, stomatite, rash, diarrhée, douleurs
- 5% d'arrêt pour toxicités, 28% de réduction de dose

# Temps jusqu'à progression

Hazard Ratio (HR) = 0.53; 95% CI (0.35-0.81)  
 $p = 0.0026$

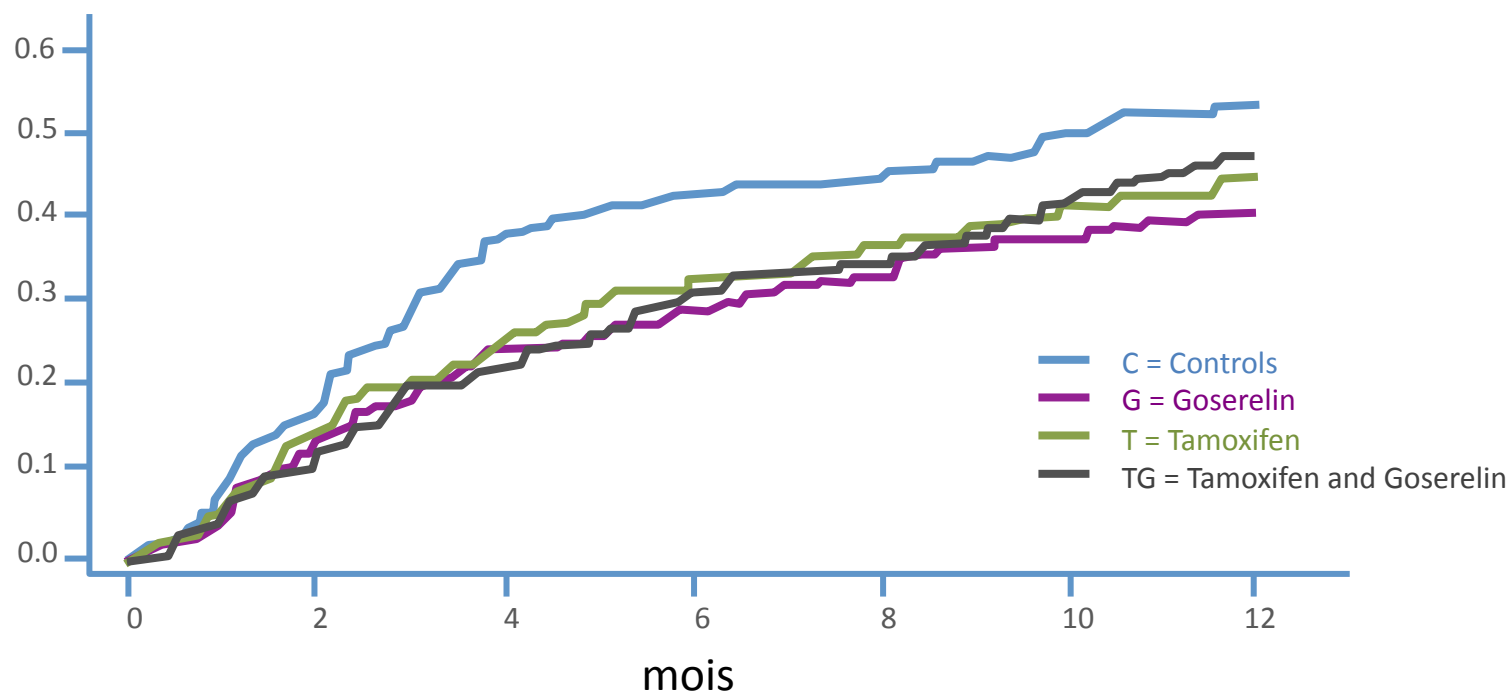
TAM: 4.5 mo.  
TAM + RAD: 8.6 mo.



# Tam vs Gosereline vs Tam + Gosereline

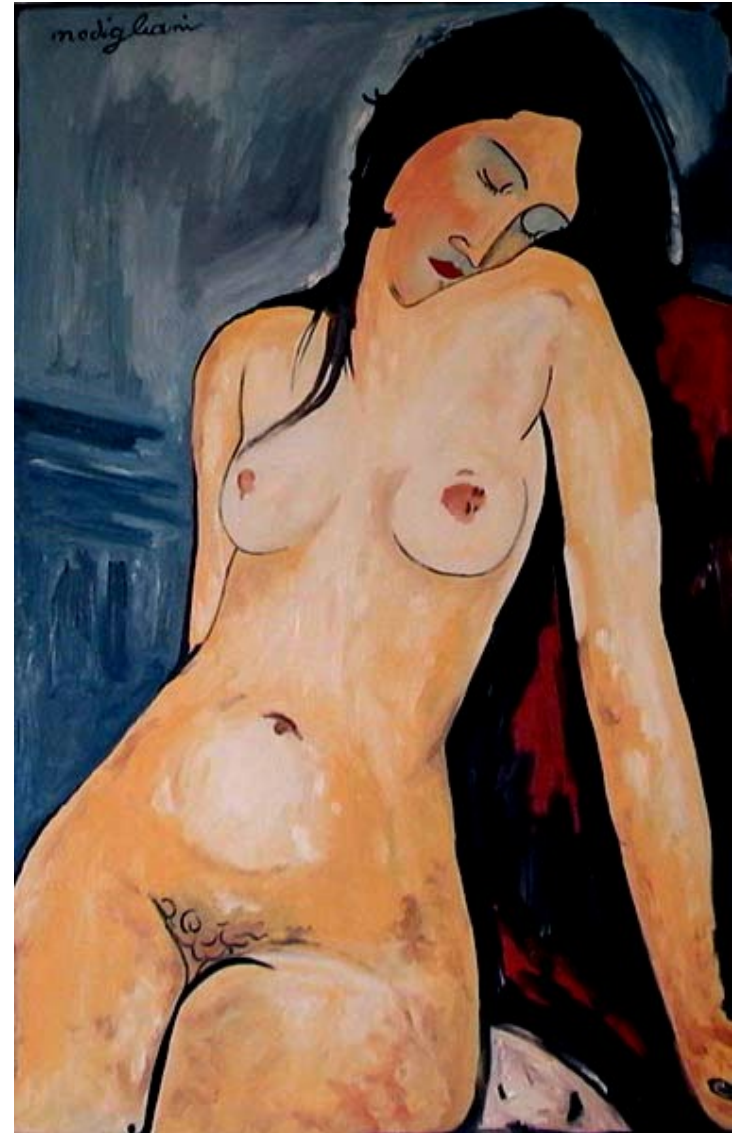
- 927 patientes, médiane de suivi de 12,3 ans
- Réduction du risque de survenue d'événements:
  - Goséréline: 32% p= 0,005
  - Tamoxifène: 27% p= 0,018
  - Tamoxifène + Goséréline: 24% p = 0,021
- Pas de bénéfice à l'association Tamoxifène + analogues LHRH par rapport au tamoxifène seul
- Tendence si RE > 60 fmol

# Survie sans évènement en fonction du traitement



	À risque						
	0	2	4	6	8	10	12
C	234	191	141	129	122	102	53
G	231	199	172	159	147	125	70
T	231	194	166	152	140	113	64
TG	229	200	176	155	147	117	67

# Traitements néo-adjuvants



# Traitements néo-adjuvants : Essai Geparquinto

- 620 patientes HER2+ traitées par 4 EC-4T et randomisées entre trastuzumab ou lapatinib simultané
- Après 60 patientes:
  - Neutropénies grade 3-4 : 82% → G-CSF
  - Arrêt du traitement : 34,5% → dose de lapatinib diminuée de 1250 à 1000 mg/jour
  - Diarrhées de grade 3-4 : 6,9% → lopéramide



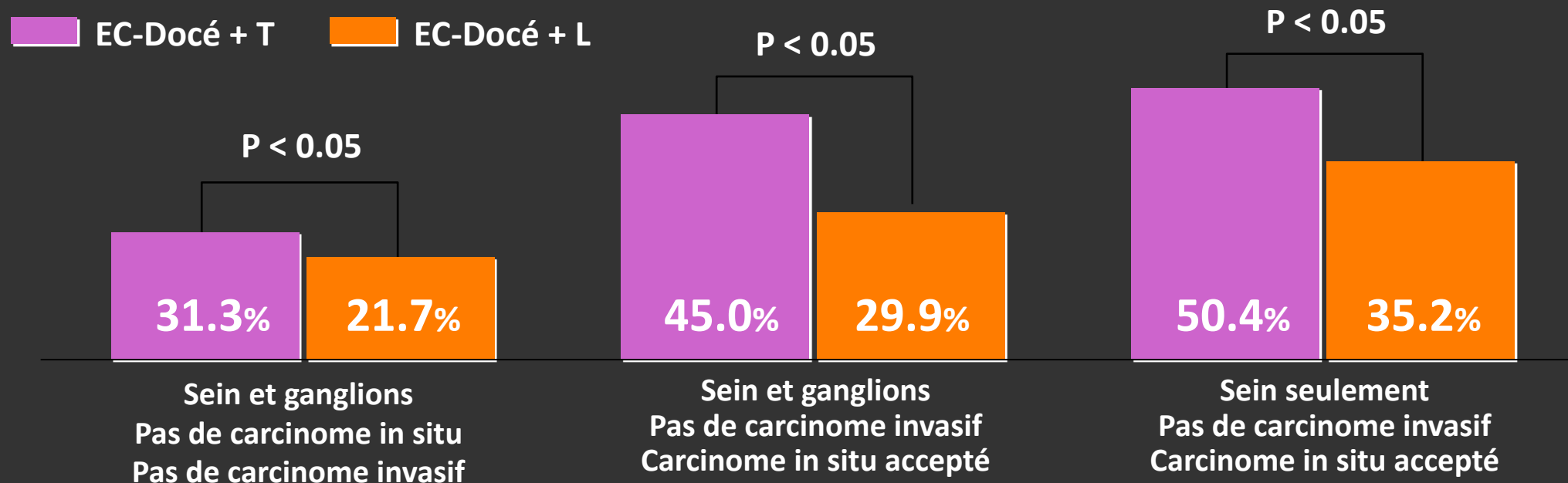
# Geparquinto: arrêts thérapeutiques

	EC-Docé + T	EC-Docé + L
<b>Patients randomisés (n)</b>	<b>309</b>	<b>311</b>
<b>Arrêt de la CT + TC</b>	<b>10 %</b>	<b>16 %</b>
<b>Arrêt de la thérapie ciblée</b>	<b>3,1 %</b>	<b>7,0 %</b>

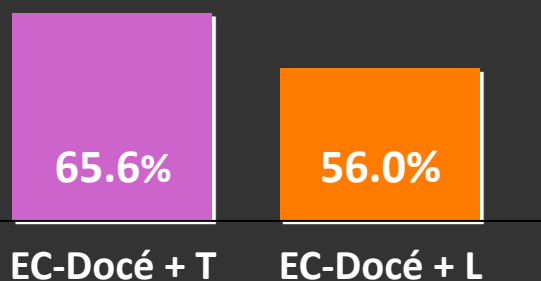


Untch M S3-1 Cancer Res, 2010: 70 (24 suppl)

# GEPARQUINTO : Réponse thérapeutique



## Conservation mammaire



## Conclusion

- Meilleure RCH avec T qu'avec L
- Meilleure conservation mammaire avec T qu'avec L
- Moindre observance avec le lapatinib qu'avec le trastuzumab

# Essai Néosphère

HER2+  
Formes opérables ou localement avancées ou inflammatoires (10%)  
(n = 400)

Trastuzumab  
Docétaxel

Trastuzumab  
Pertuzumab  
Docétaxel

Trastuzumab  
Pertuzumab

Pertuzumab  
Docétaxel

Chirurgie après 4 cures

FEC  
Trastuzumab

FEC  
Trastuzumab

Docétaxel  
Trastuzumab

FEC  
Trastuzumab

FEC  
Trastuzumab

**Objectifs :**  
réponse complète histologique  
et analyse des biomarqueurs

Docetaxel 75 -> 100 mg/m<sup>2</sup>  
Trastuzumab /3s (8/6 mg/ kg)  
Pertuzumab /3s (840/420 mg)  
FEC

# NEOSPHERE : Réponse histologique

HER2+

Formes opérables ou localement avancées ou inflammatoires (10%) (n = 400)

Trastuzumab  
Docétaxel

N=107

Trastuzumab  
Pertuzumab  
Docétaxel

N=107

Trastuzumab  
Pertuzumab

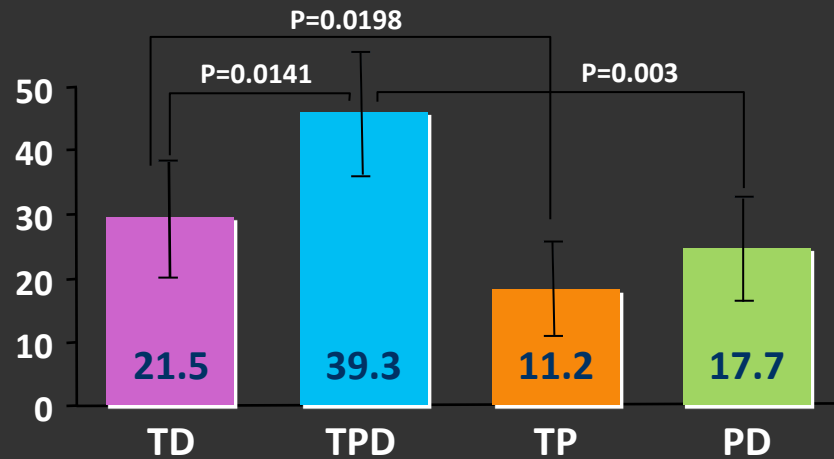
N=107

Pertuzumab  
Docétaxel

N=96

Chirurgie après 4 cures

Taux de RCH Sein + GG

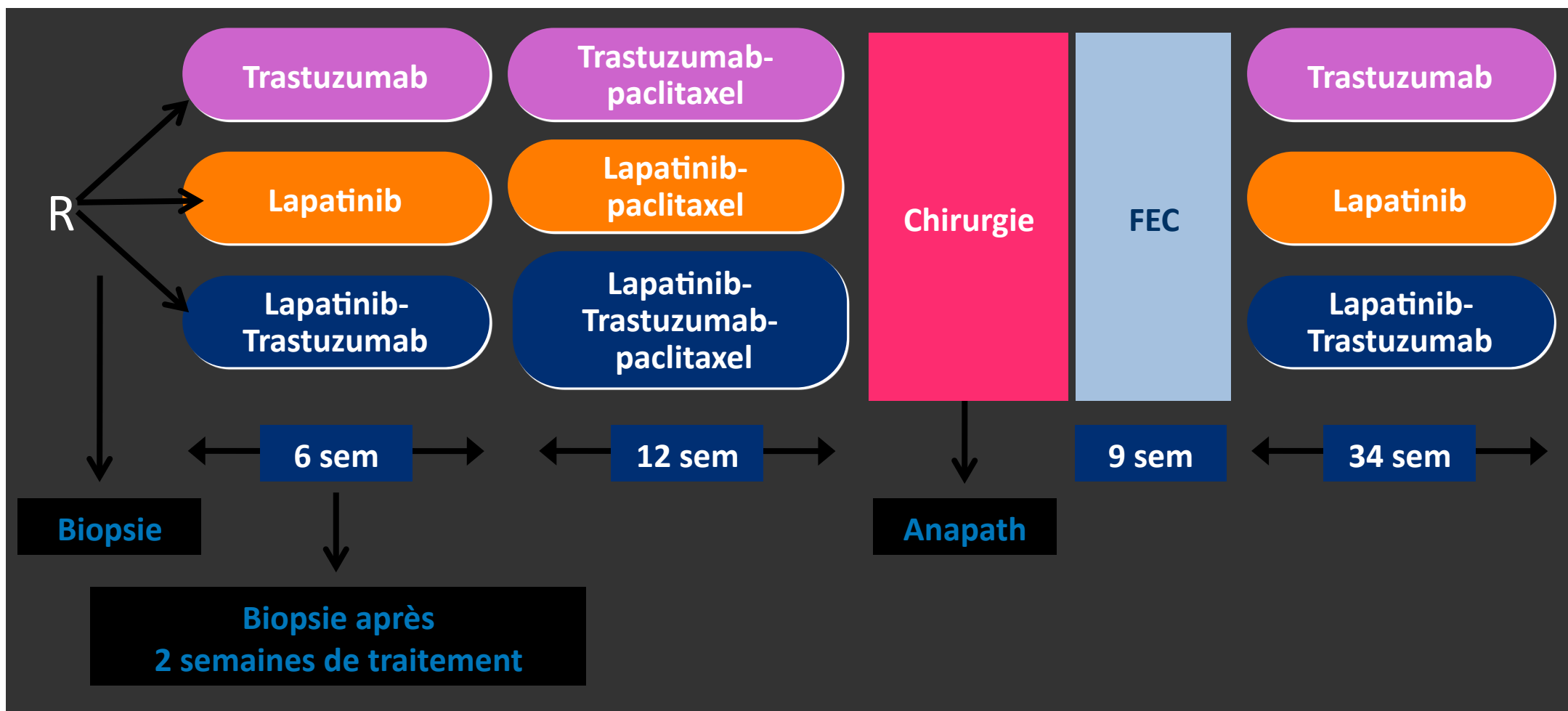


## Conclusion

- Excellent profil de toxicité
- Pas de baisse significative de la FEVG
- Amélioration de la RCH
- Pas de données sur la conservation

# NéoALTTO : Schéma de l'essai

450 patientes HER2+, >2cm



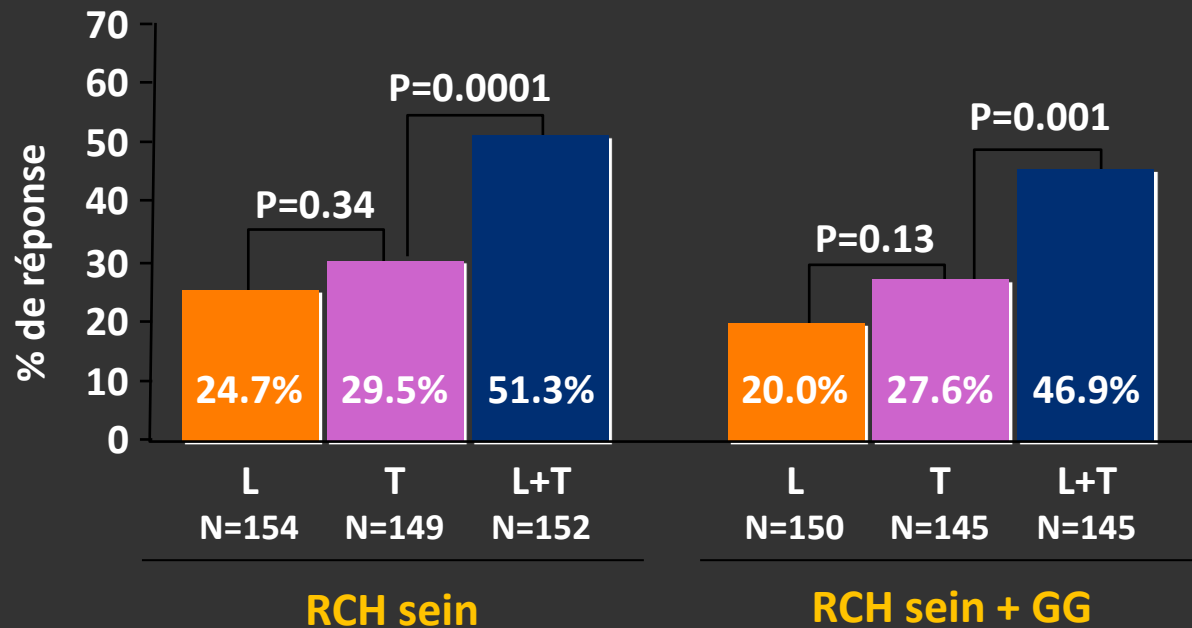
Lapatinib seul: 1500 mg, 1000 mg en association  
paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire

Baselga J. *et al.* SABCS 2010. Abstract S3-3

# NéoALTTO : Tolérance

	<b>Lapatinib (n=154)</b>	<b>Trastuzumab (n=149)</b>	<b>Lapa + Tras (n=152)</b>
<b>Schéma thérapeutique respecté</b>	<b>102 (66%)</b>	<b>137 (92%)</b>	<b>92 (61%)</b>
<b>Diarrhée</b>	<b>36 (23%)</b>	<b>3 (2%)</b>	<b>32 (21%)</b>
<b>Toxicité hépatique</b>	<b>20 (13%)</b>	<b>2 (1%)</b>	<b>13 (9%)</b>
<b>Neutropénie</b>	<b>24 (16%)</b>	<b>4 (3%)</b>	<b>13 (9%)</b>
<b>Toxicité cutanée</b>	<b>10 (7%)</b>	<b>4 (3%)</b>	<b>10 (7%)</b>

# NéoALTTO : Efficacité



## Conclusion

La combinaison L + T associée au paclitaxel

- Augmente la RCH
- Augmente la toxicité (+ de 30% de diarrhée)
- Pas de bénéfice en conservation
- Lapatinib ramené à 750 mg

	L	T	L + T
Conservation	42.9%	38.9%	41.4%

# GEPARQUINTO – HER-2 négatif: Schéma de l'étude

HER2 négatif

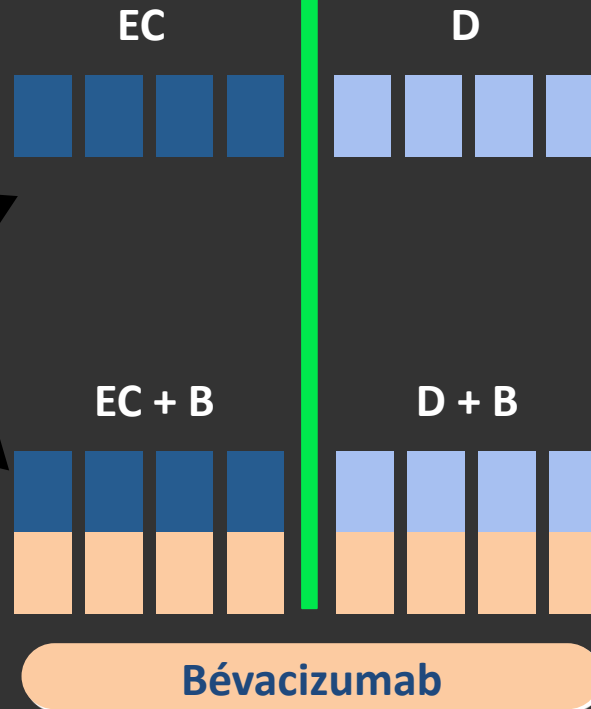
Tumeur  $\geq 2$  cm clinique  
ou 1 cm  
à l'écho

Stade M0

- cT4 ou cT3
- cT2 si HR- ou cN+
- cT1 si HR- ou pN<sup>+</sup><sub>SLN</sub><sup>+</sup>

FEVG  $\geq 55$  %

Biopsie



Evaluation : en l'absence de réponse à 4 EC : traitement par paclitaxel hebdomadaire randomisé avec ou sans RAD-001

**Objectif principal** : réponse histologique complète  
(ni infiltrant, ni in situ, ni dans le sein, ni dans les ganglions)

E : Epirubicine : 90 mg/m<sup>2</sup>, J1 - J21, 4 cycles)  
C : Cyclophosphamide : 600 mg/m<sup>2</sup>, J1 - J21, 4 cycles)  
D : Docétaxel : 100 mg/m<sup>2</sup>, J1 - J21, 4 cycles)  
B : Bévacizumab : 15 mg /Kg, J1 – J 21



# Geparquinto HER2 négatif: efficacité

1948 patientes randomisées, taille tumorale médiane 40 mm

	EC-Doce	EC-Doce + Beva	
pCR sein + gg	15%	17,5%	ns
pCR + in situ sein + gg	18,5%	20,3%	ns
pCR + in situ sein	21,3%	23,9%	ns
Conservation	66%	65,8%	ns

**Sous EC-D Arrêt du traitement : 36,1 % :24,2 % pour non réponse après 4 EC, 12% pour toxicité**

**Sous EC-D-Bévacizumab: 30,5 % d'arrêt dont 16,9 % pour non réponse après 4 EC + Béva et 14% pour toxicité**

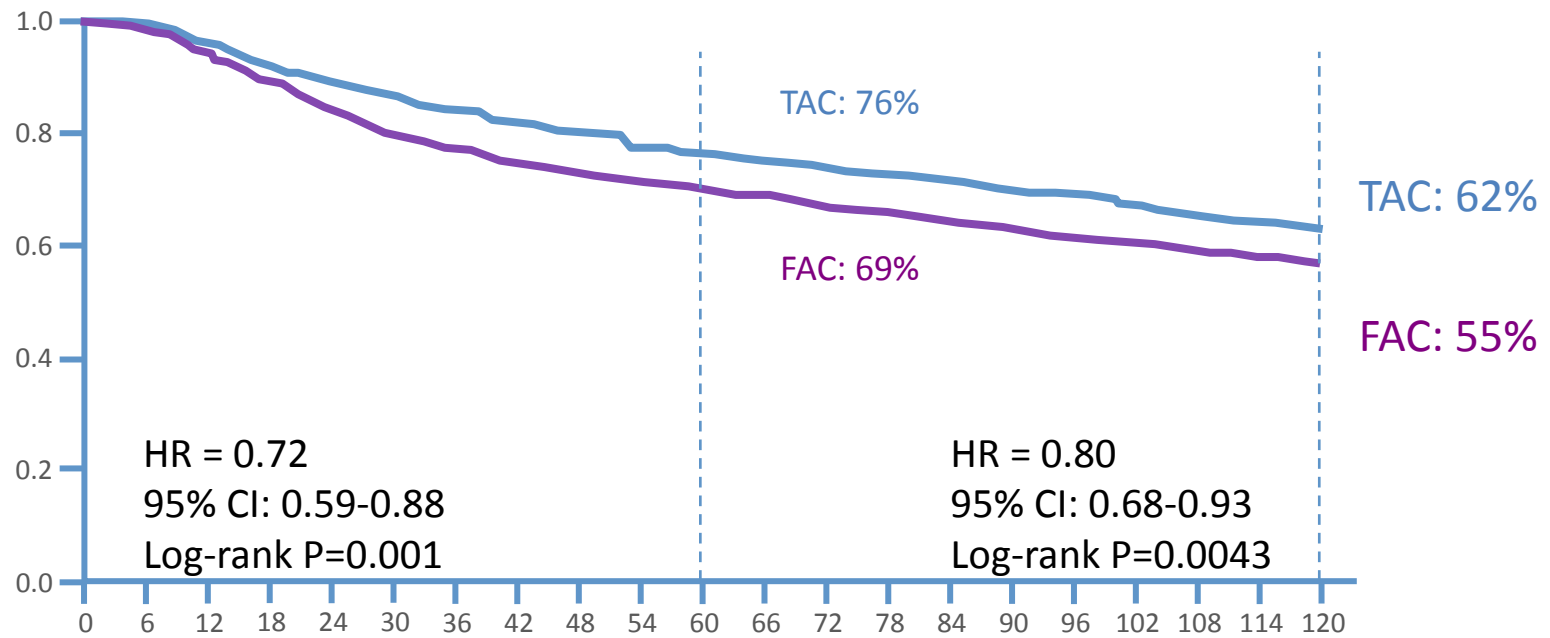
# Traitements adjuvants



# Essai BCIRG 001: TAC versus FAC N+

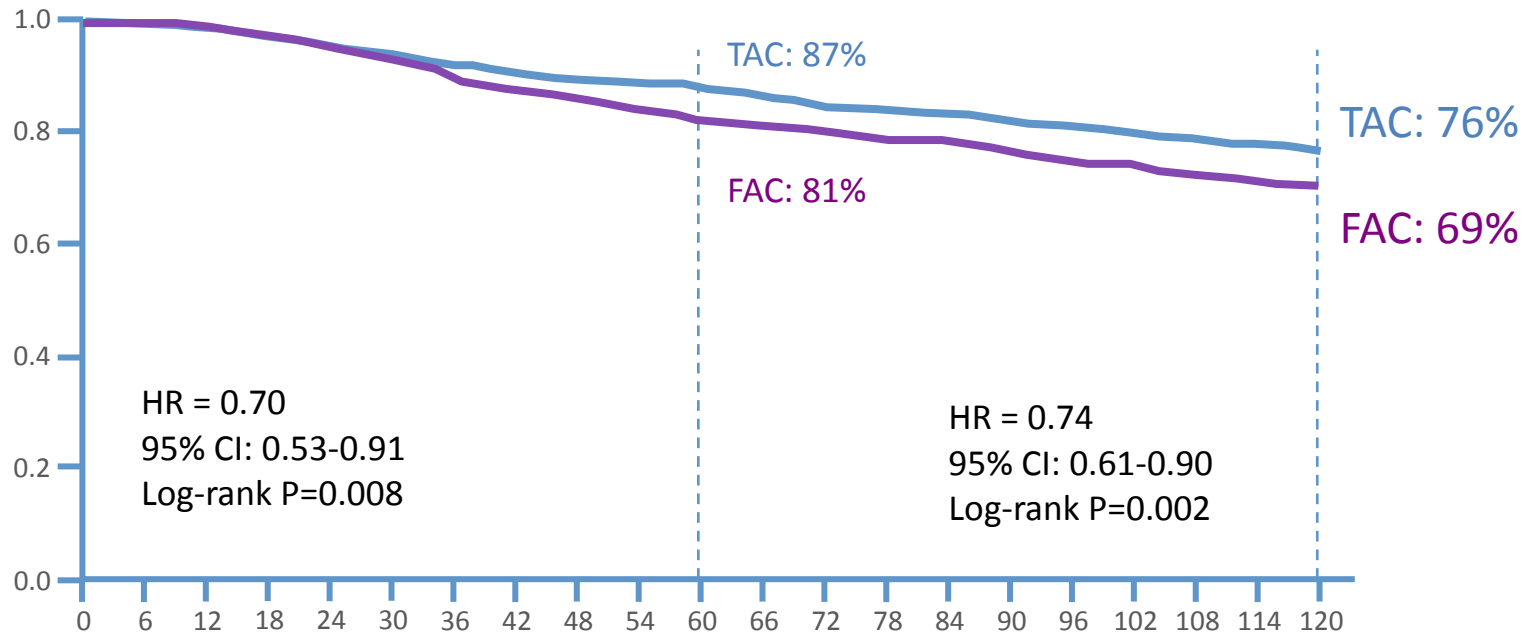
- 1191 patientes randomisées
- 10 ans de suivi
- SSR: 62% versus 55%, HR = 0,80 (0,68-0,93)
- SG: 76% versus 69%, HR =0,74 (0,61-0,90)
- Toxicité cardiaque: 3,5% versus 2,3%, 10% de chute de la FEVG en dessous de la normale (majoration au cours du temps)
- 6 LA ou dysmyelopoïèse versus 3
- 47% d'aménorrhée versus 30%

# BCIRG 001: Survie sans rechute à 10 ans



Martin M *et al.* SABCS 2010. Abs S4,3

# BCIRG 001: Survie globale à 10 ans



429 décès: 188 TAC; 241 FAC

# Essai AZURE

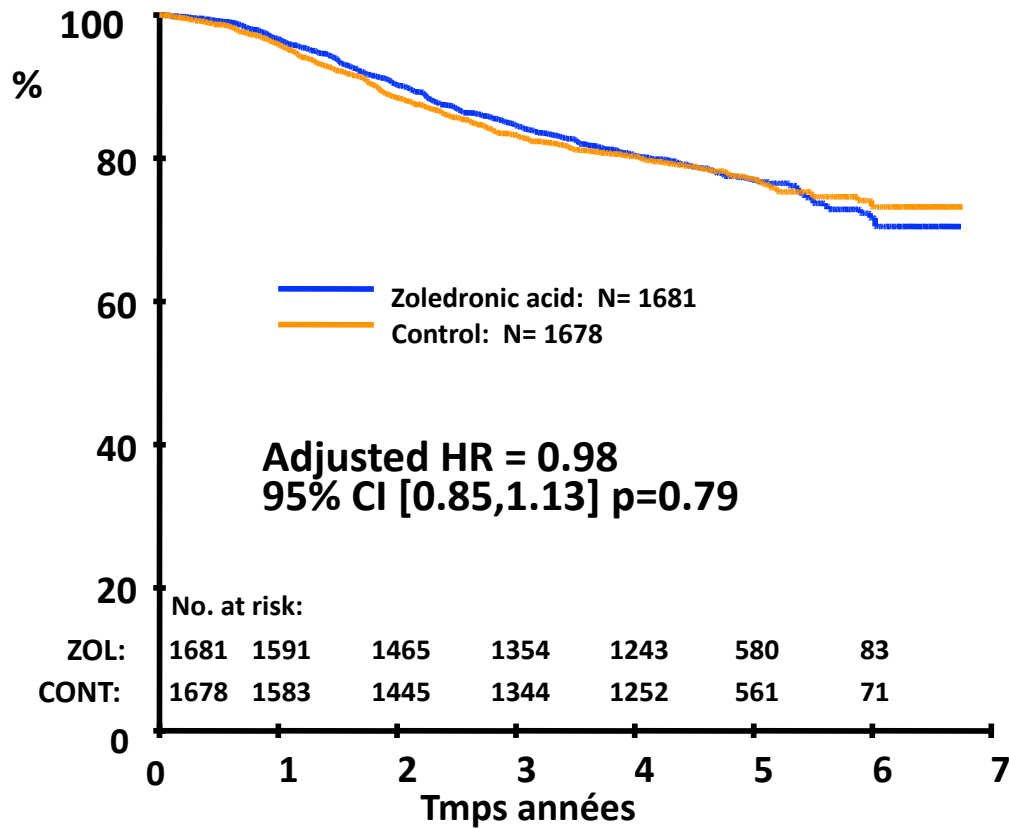
- 3360 patientes randomisées entre un bras chimiothérapie conventionnelle ou chimiothérapie conventionnelle plus zoledronate 4 mg pendant 5 ans (une administration toutes les 3 semaines 6 mois, 8 administrations tous les 3 mois, 5 administrations tous les 6 mois)
- 58,6 mois de médiane de suivi
- 1,16% d'ostéonécrose de la mâchoire

# AZURE Résultats: évènements

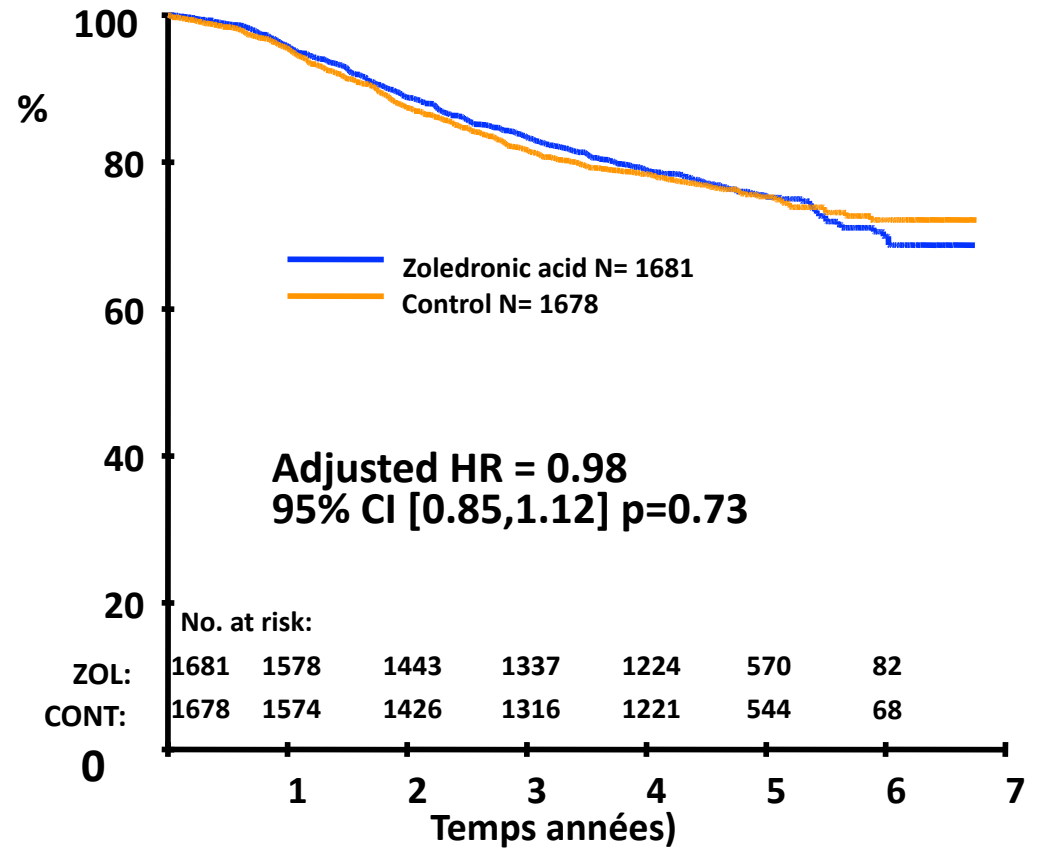
Type d'évènements	Témoins	Zoledronate
Rechutes loco-régionales	<b>66 (16.4%)</b>	<b>66 (16.3%)</b>
Rechutes à distance	<b>265 (65.8%)</b>	<b>266 (65.8%)</b>
• métastases osseuses	<b>122 (46%)</b>	<b>108 (41%)</b>
Décès (premier évènement)	<b>27 (6.7%)</b>	<b>26 (6.4%)</b>
Rechute locale	<b>20 (5.0%)</b>	<b>28 (6.9%)</b>
Cancer controlatéral	<b>14 (3.5%)</b>	<b>12 (3.0%)</b>
Nouveau primitif	<b>30 (7.4%)</b>	<b>23 (5.7%)</b>
Total	<b>403</b>	<b>404</b>

# AZURE: Survie sans rechute et sans rechute infiltrante

## SSR



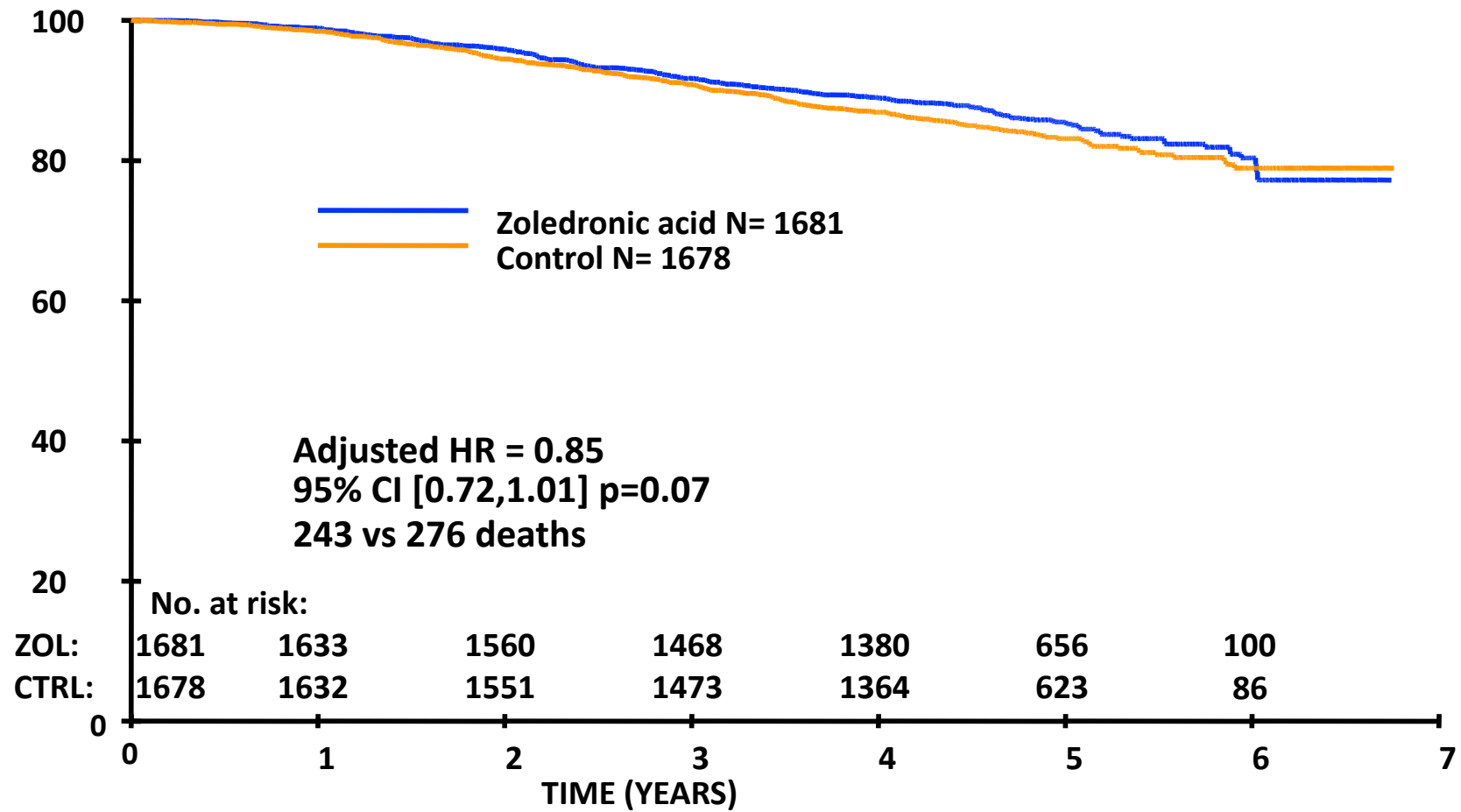
## SSRI





# AZURE: Survie globale

% Surviving



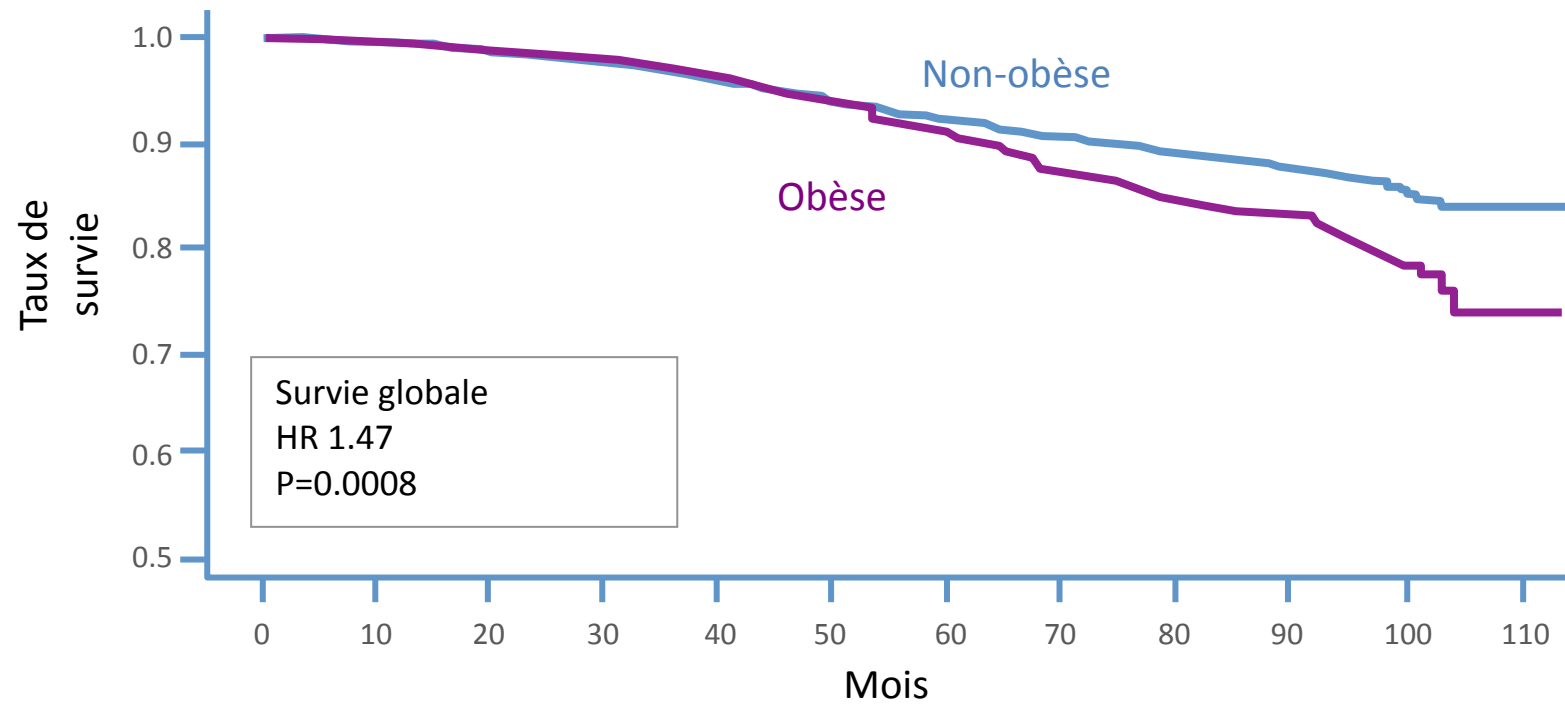
**OBÉSITÉ ET  
CANCER DU  
SEIN**



# Obésité et cancers RH+

- Essai adjuvant incluant 3484 patientes
- Obésité définie par  $IMC > 30\text{kg/m}^2$
- Les patientes obèses sont plus âgées et plus souvent ménopausées (58 vs 50%)
- Survie globale et survie sans rechute sont significativement inférieures chez les patientes obèses ( $HR=1,47$  et  $1,27$ ) dans la population RH +HER2-
- Pas de différence significative pour les patientes HER2+ ou triple négatives
- La survie en situation métastatique semble inférieure chez les patientes obèses RH+HER2-
- Quel que soit l'IMC, la dose intensité de la chimiothérapie est comparable (sauf pour le paclitaxel), les patientes obèses ne semblent donc pas traitées de façon sous-optimale

# Relation entre obésité et survie globale chez les patientes RH+, HER2-négatif ou inconnu



Sparano JA *et al.* SABCS 2010. Abs S2.1

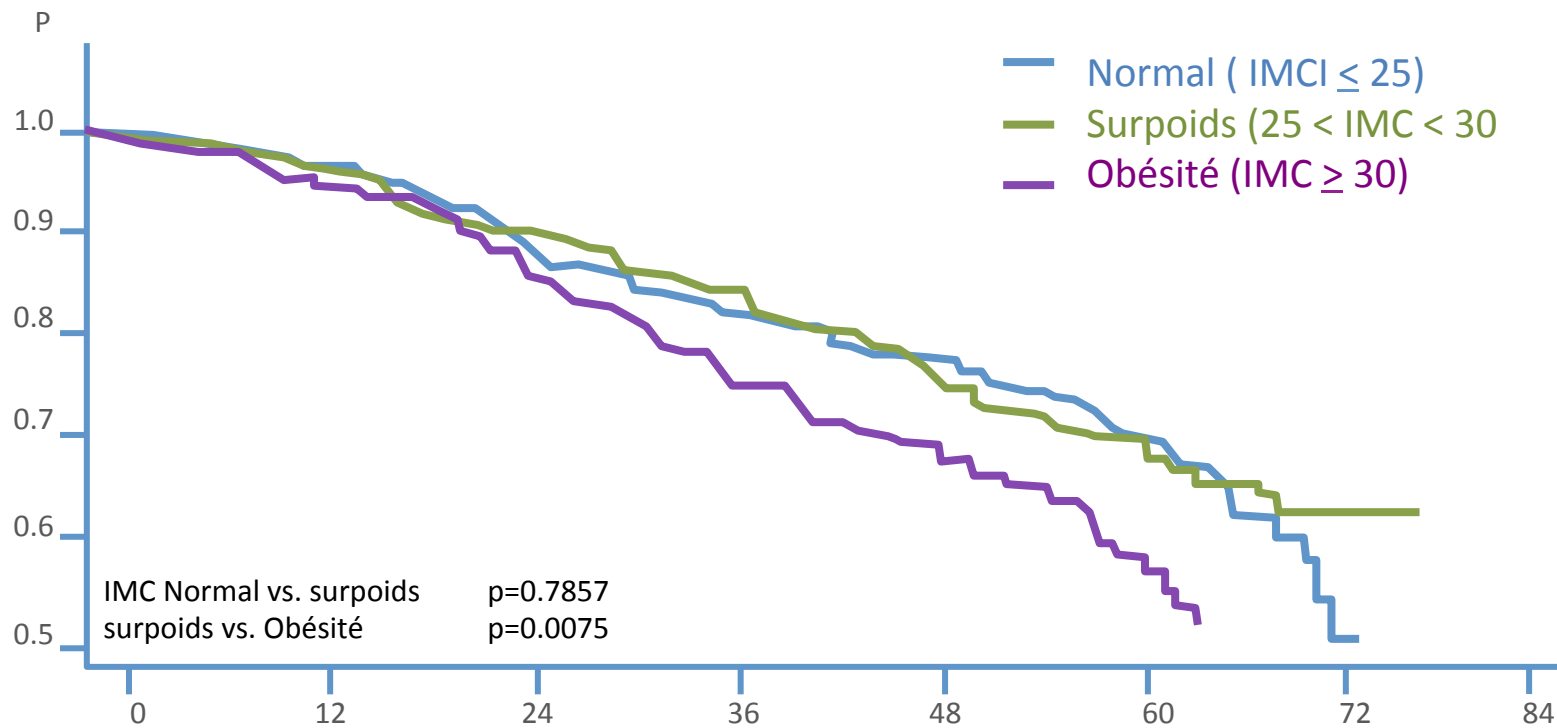
# Résultats : analyse multivariée

	Hazard Ratio SSR (95% IC.)	Hazard Ratio SG (95% IC.)
Toutes les patientes	1.10 (0.96 -1.26) p=0.14	1.13 (0.96-1.33) p=0.15
HR-Pos, HER2-Neg	1.23 (1.02-1.49) p=0.035	1.46 (1.15-1.85) p=0.002
HER2-Positifs	1.07 (0.77-1.47) p=0.70	0.89 (0.60-1.31) p=0.55
Triples négatifs	1.01 (0.77-1.33) p=0.93	1.05 (0.77-1.43) p=0.75

# Index de Masse Corporelle et pronostic des cancers du sein : étude ADEBAR

- 1502 patientes randomisées entre FEC120 et EC-T
- Diminution significative de la survie globale et de la survie sans rechute chez les obèses (par rapport aux femmes avec IMC normal ou en surpoids)
- Pas de différences d'efficacité de la chimiothérapie en fonction de l'IMC
- Perspective: essai SUCCESSc
  - Phase III d'intervention sur le mode de vie après traitement adjuvant
  - 2200 inclusions en 18 mois

# Survie sans rechute

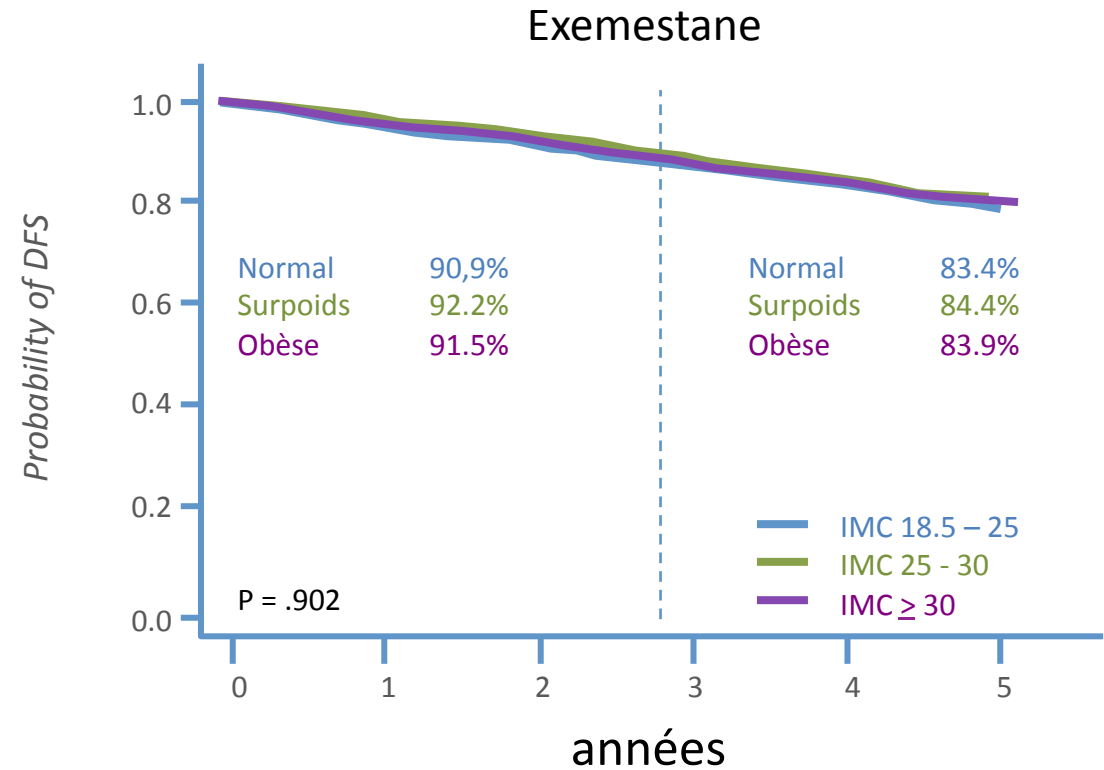
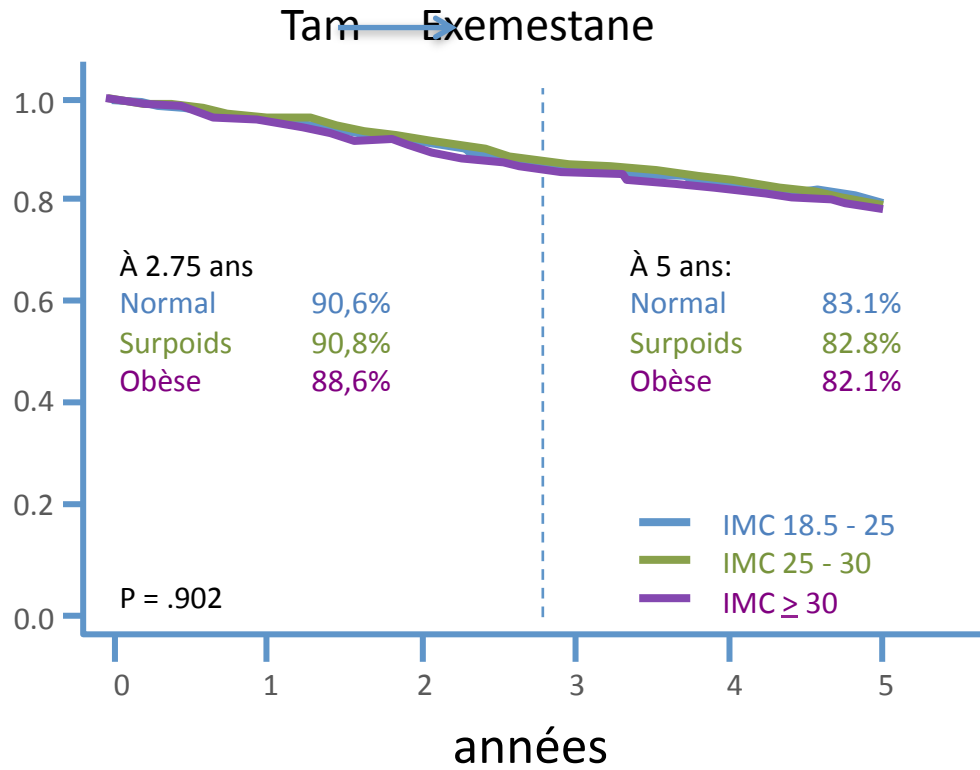


# Index de Masse Corporelle et pronostic des cancers du sein : Essai TEAM

- 9779 patientes randomisées entre hormonothérapie séquentielle TAM-Exemestane et Exemestane (5 ans)
- Pas de différence de survie chez les femmes en surpoids ou obèses par rapport aux femmes avec IMC normal
- Pas de différence de survie en fonction du type d'hormonothérapie
  - Résultats contradictoires avec ceux de l'essai ATAC montrant une perte d'efficacité de l'anastrozole chez les femmes en surpoids (Sestak, J Clin Oncol 2010)



# Survie sans rechute en fonction de l'IMC et du traitement reçu



**MERCI POUR  
VOTRE  
ATTENTION**

