



Thérapeutiques ciblées et cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint-Louis

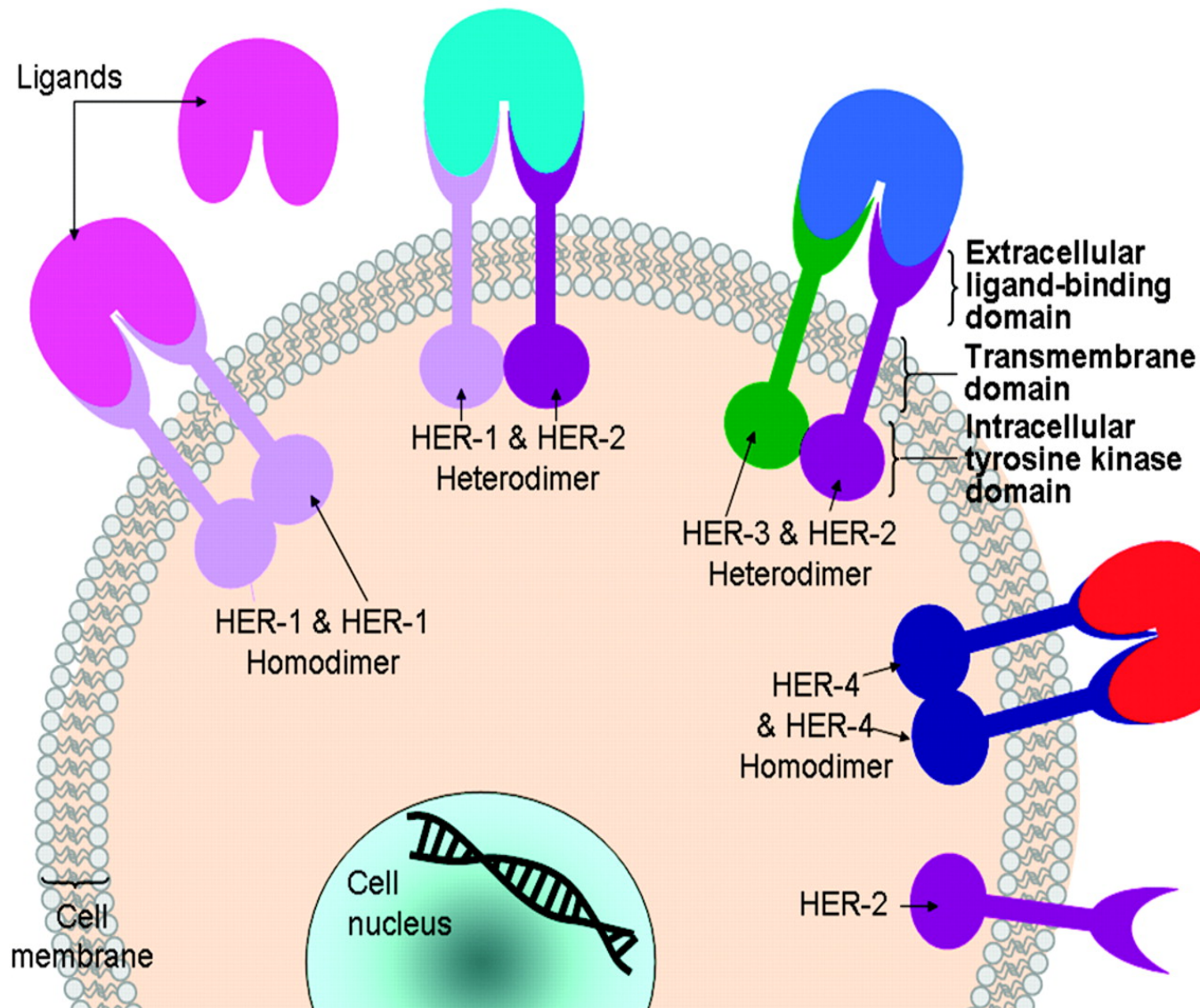
Thérapeutiques ciblées

- Traitement dirigés contre des anomalies moléculaires relativement spécifiques des cellules cancéreuses
- Molécules ciblant la famille des récepteurs de facteurs de croissance épidermique (EGF) et le récepteur du facteur de croissance endothélial (VEGF) ainsi que de l'IGF
- Ces agents ciblés sont des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinase
- La fréquence de surexpression d'au moins un des membres des récepteurs de la famille EGF dans les tumeurs solides est élevée

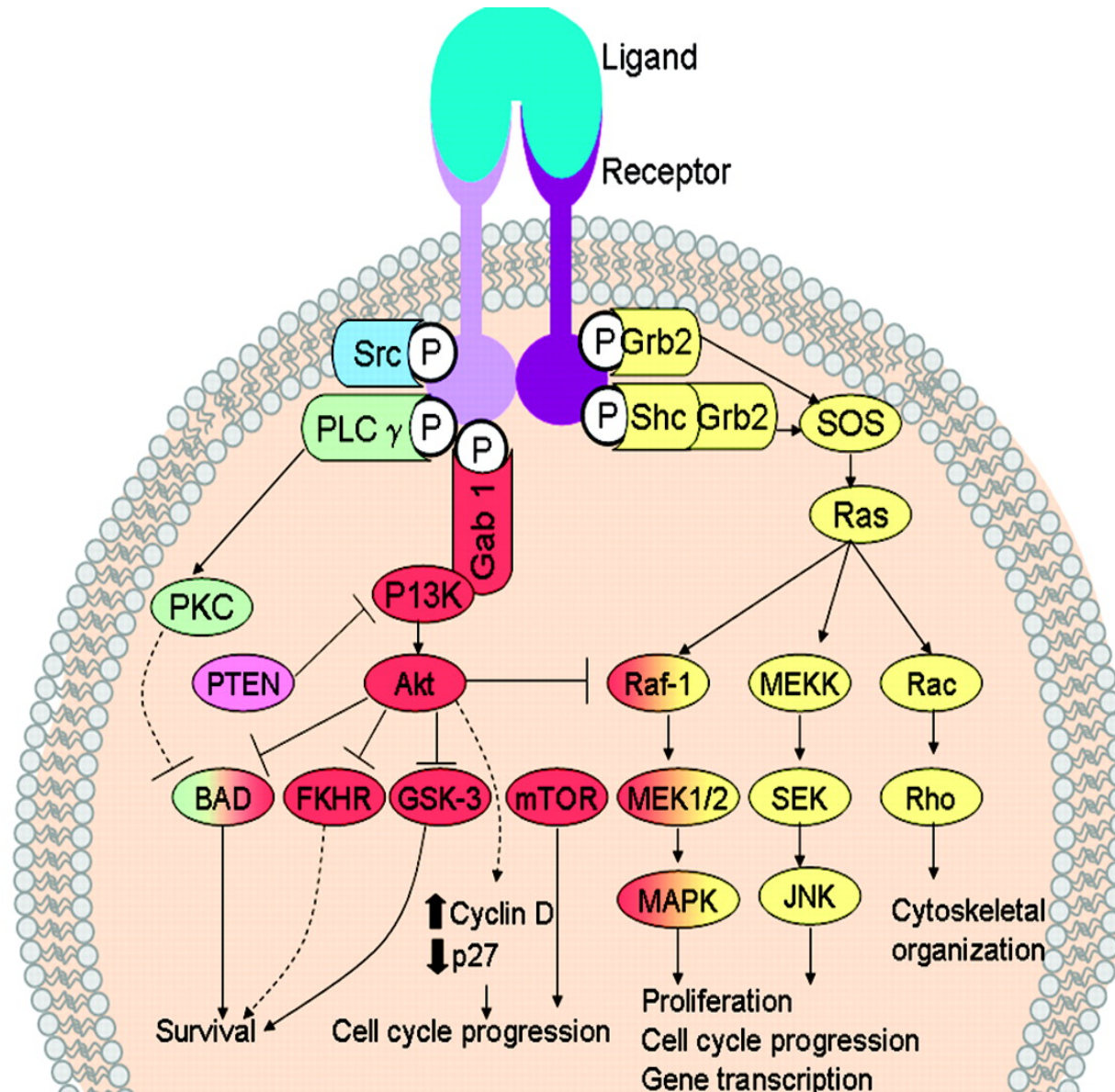
Thérapeutiques ciblées

- On développe:
 - Des anticorps monoclonaux qui reconnaissent le domaine extracellulaire du récepteur ou qui reconnaissent le ligand du récepteur et les bloquent
 - Des molécules qui bloquent en intracellulaire la fonction du récepteur souvent par inhibition enzymatique: inhibition de la tyrosine kinase
 - Des agents qui interfèrent avec la cascade de transduction

Récepteurs de l'EGF



Cascades après activation du récepteur



Her-2/neu

- Her-2/neu est un proto-oncogène localisé sur le chromosome 17 q qui code pour la production d'une glycoprotéine trans-membranaire appelée protéine ou récepteur HER-2
- Le récepteur HER-2 est composé d'un récepteur extracellulaire, d'un segment trans-membranaire et d'une partie intracellulaire avec une activité tyrosine kinase

Her-2/neu

(Human Epidermal Growth Factor Receptor)

- HER-2 fait partie de la famille des récepteurs de facteurs de croissance incluant l'EGFR (HER 1 ou c-erbB-1), HER-2 (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) et HER-4 (c-erbB-4)
- L'amplification ou la sur-expression de C-erbB2 a été mise en évidence dans 10 à 30% des cancers du sein

Her-2/neu et facteurs pronostiques

- La sur-expression de HER-2/neu est souvent associée à des facteurs de mauvais pronostiques:
 - La taille tumorale
 - Le grade
 - La négativité des récepteurs hormonaux
 - L'envahissement ganglionnaire
- Elle est fréquemment retrouvée avec une composante in situ de haut grade

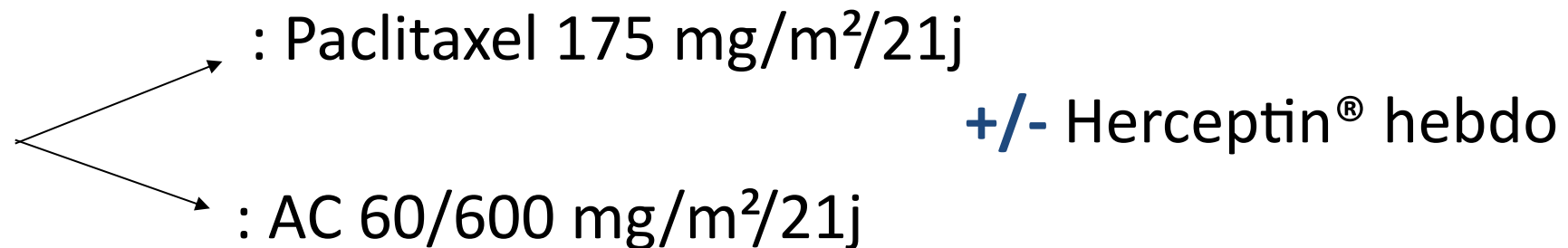
Herceptin[®] : étude randomisée

Slamon, NEJM, 2001

- Inclusion

- première ligne métastatique
- Surexpression de HER2 cotée 2+ ou 3+ sur plus de 10% des cellules
- IK > 60

- Traitement



Herceptin[®] : étude randomisée

Slamon, NEJM, 2001

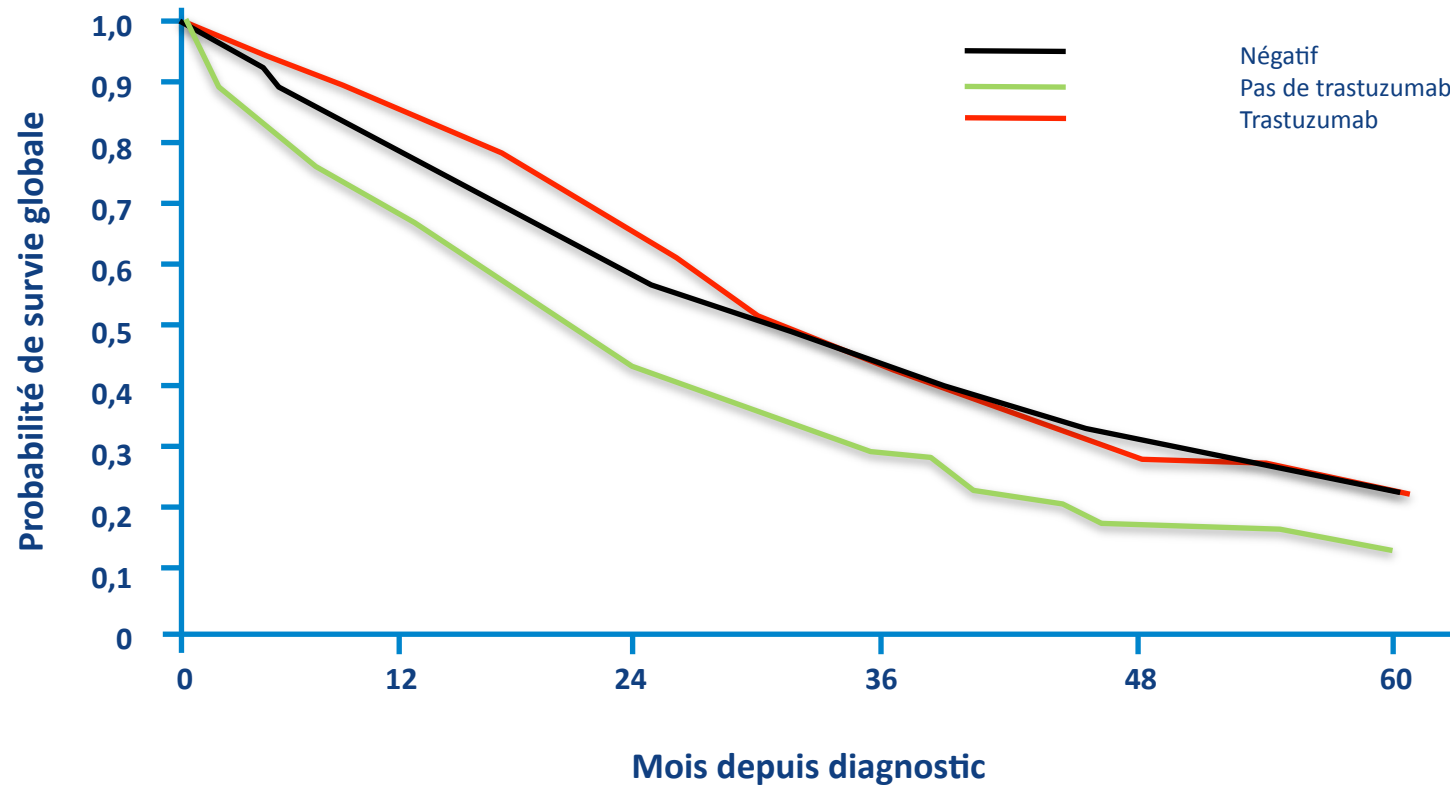
	HER2+AC (143)	AC (138)	HER2+T (92)	T (96)	HER2+CT (235)	CT (234)
TTP	7.8	6.1	6.9	3.0	7.4	4.6
TTF	7.2	5.6	5.8	2.9	6.9	4.5
TR	56	42	41	16	50	32
Durée Réponse	9.1	6.7	10.5	4.5	9.1	6.1
SG	26.8	21.4	22.1	18.4	25.1	20.3
RR décès	0.82 (0.61 - 1.09)		0.80 (0.56-1.11)		0.80 (0.64 - 1.00)	
	P=0.16		P=0.17		P=0.046	

Herceptin[®] : étude randomisée

Slamon, NEJM, 2001

- Toxicité générale majorée sous trastuzumab
 - Infection 47% vs 29%
 - leucopénie 41% vs 26%
 - toux 43% vs 26%
- Cardiotoxicité
 - revue par un comité d'évaluation indépendant
 - Épisode cardiaque chez 63/469 patientes (13.4%) dont 51/63 sous H (81%)
 - 39/143 sous AC+H (27%) et 12/91 sous P+H (13%)
- Décès toxiques
 - cardiotoxicité n=2 (1 sous AC+H), 1 par sepsis, 1 par hépatite B

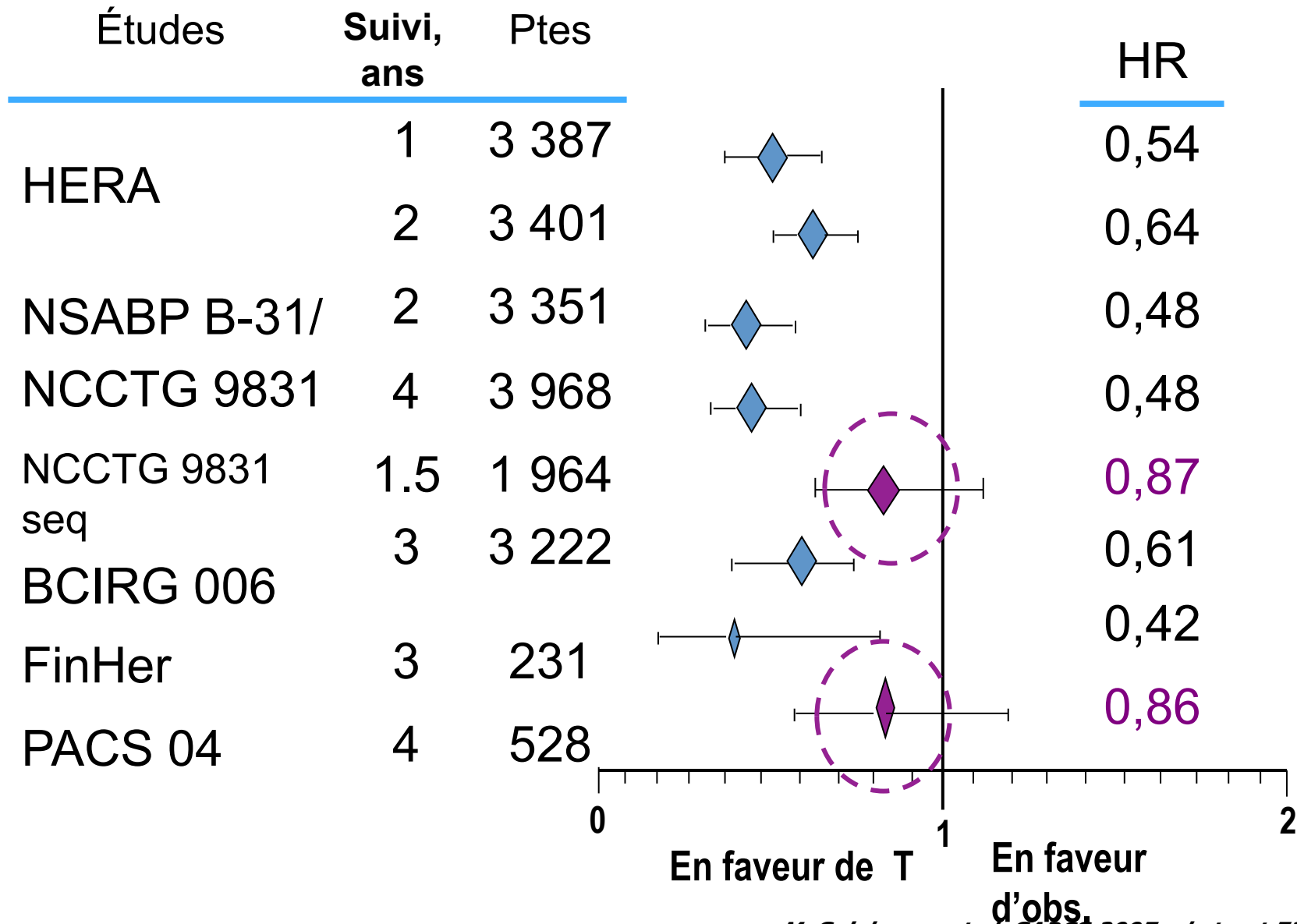
Prognostic des patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2+ traitées par trastuzumab



Herceptin en adjuvant

Études	Traitements	SSR HR	IC
HERA	Chimio \Rightarrow herceptin un an	0,54	0,43-0,67
NCCTG NSABP	AC \Rightarrow P \pm herceptin (après ou avec Paclitaxel	0,48	0,39-0,60
BCIRG	AC \Rightarrow TH vs AC \Rightarrow T versus TCH	0,49	0,37-0,65
		0,61	0,47-0,79
FINHER	T ou NVB \pm H \Rightarrow 3 FEC	0,42	0,21-0,83
PACS	FEC ou ET \Rightarrow H	0,86	0,61-1,22

Études en situation adjuvante avec trastuzumab



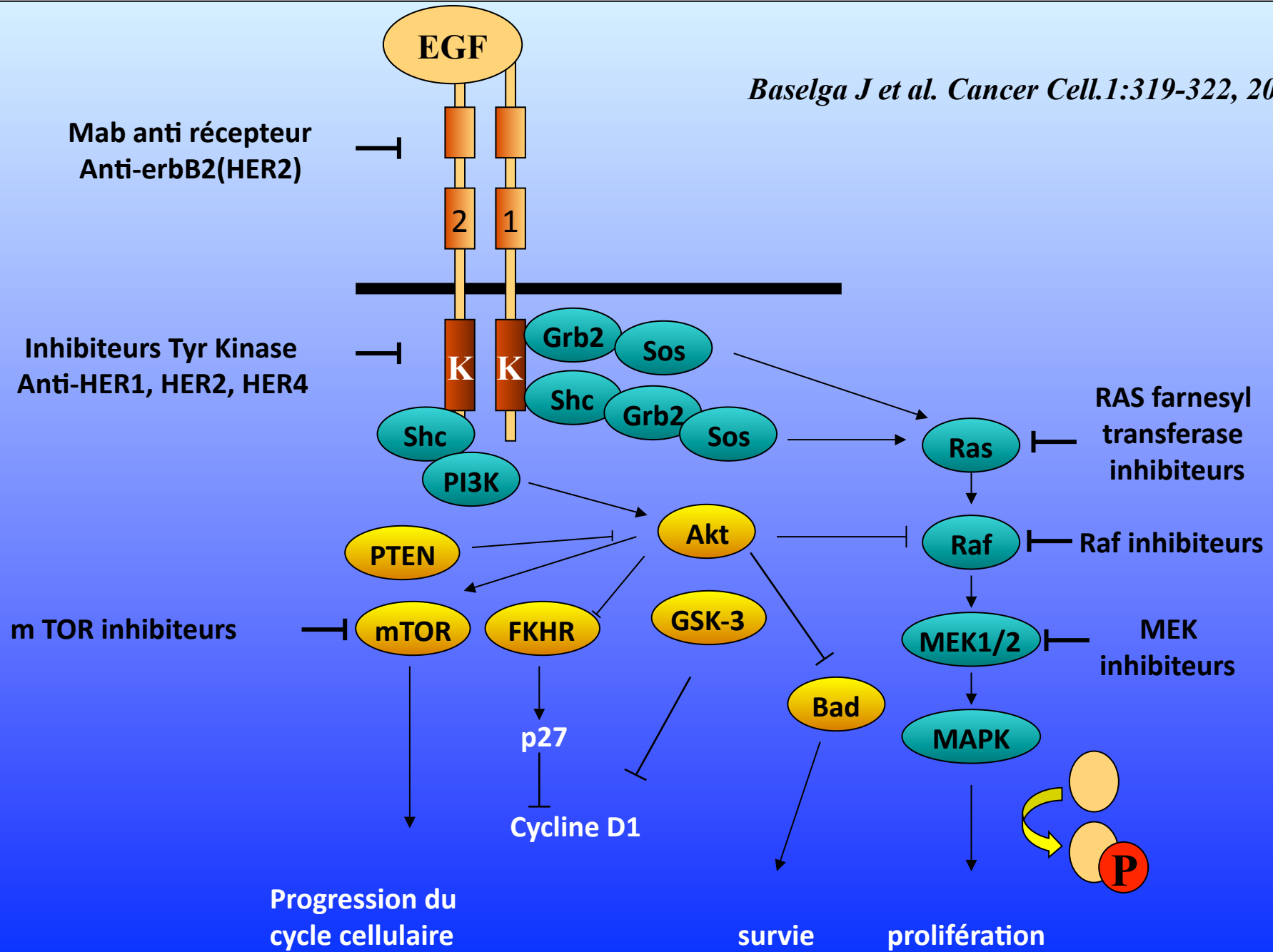
Herceptin: métaanalyse

- 5 essais randomisés:
- Réduction de mortalité: OR = 0,52 (0,44-0,62) soit en valeur absolue 6% de mortalité versus 8,5% $p < 0,0001$
- Réduction du risque de rechute: OR = 0,53 (0,46-0,60) soit en valeur absolue 8,2% de rechutes versus 15,3% $p < 0,00001$
- Taux de métastases: 6% versus 10,8% $p < 0,00001$
- Toxicité cardiaque (grades III/IV): OR = 2,45 (1,89-3,16) 4,5% versus 1,8%

Herceptin: métaanalyse (2)

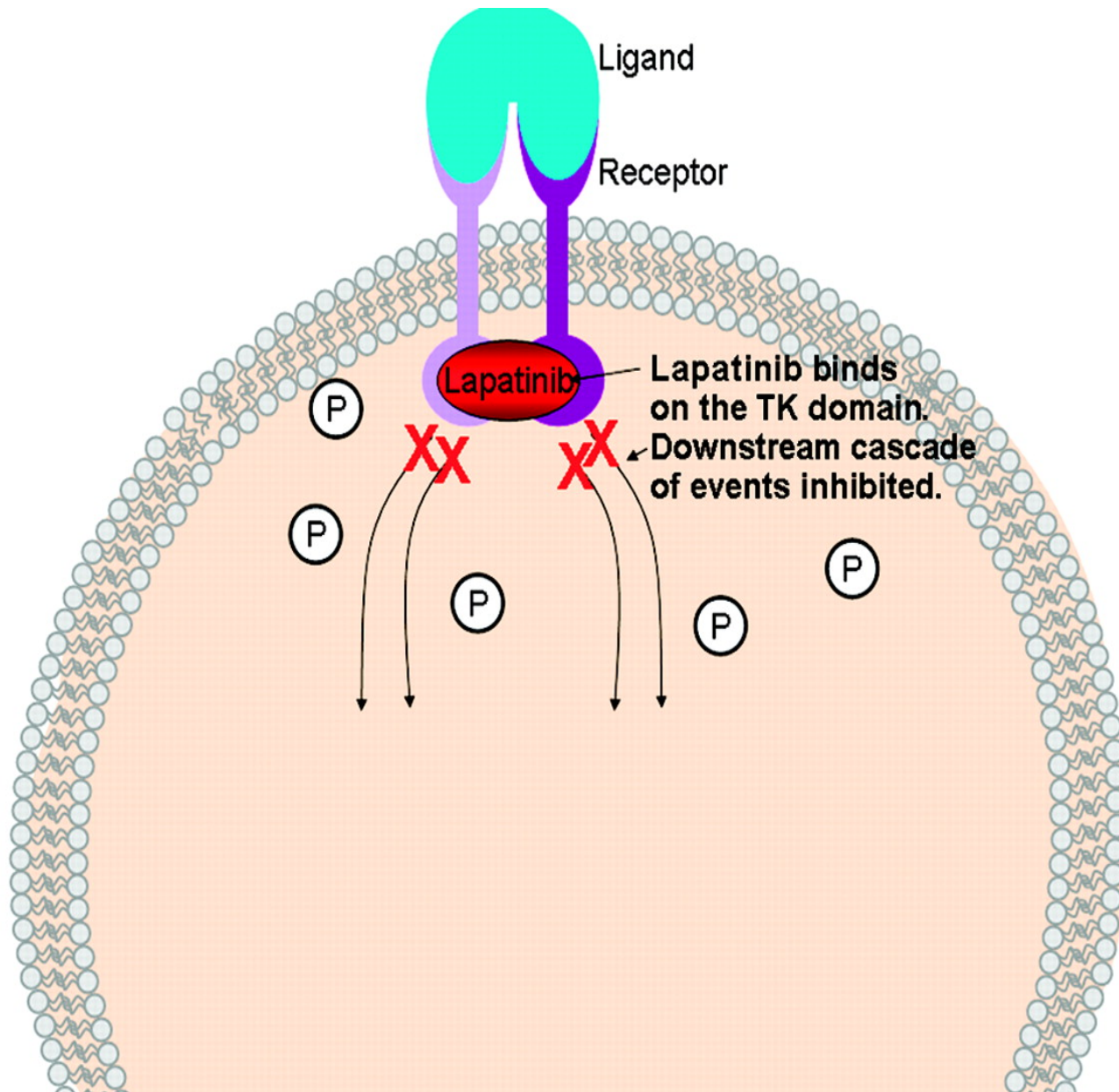
- Risque de métastases cérébrales: OR = 1,82 (1,16-2,85) $p = 0,009$
 - Explications? Risque accru de métas / SNC liée à la surexpression, l'amélioration de la survie permet aux métas d'apparaître , inefficacité du trastuzumab au niveau du SNC
- Risque de second cancer (autres que le sein): OR = 0,33 (0,15-0,74) $p = 0,007$

Baselga J et al. Cancer Cell.1:319-322, 2002



Lapatinib

- Cible Erb-1 et Erb-2, agit en intracellulaire au niveau du domaine tyrosine kinase et bloque l'activation du récepteur
- C'est une petite molécule
- Avantages théoriques:
 - Inhibe Erb1 et ERb2 (hétérodimères)
 - Inhibe les formes tronquées de CerbB2 (p95erbB2)
 - Franchissement de la barrière hémato-méningée



Ligand

Receptor

Lapatinib

Lapatinib binds on the TK domain.

Downstream cascade of events inhibited.

P

P

P

P

P

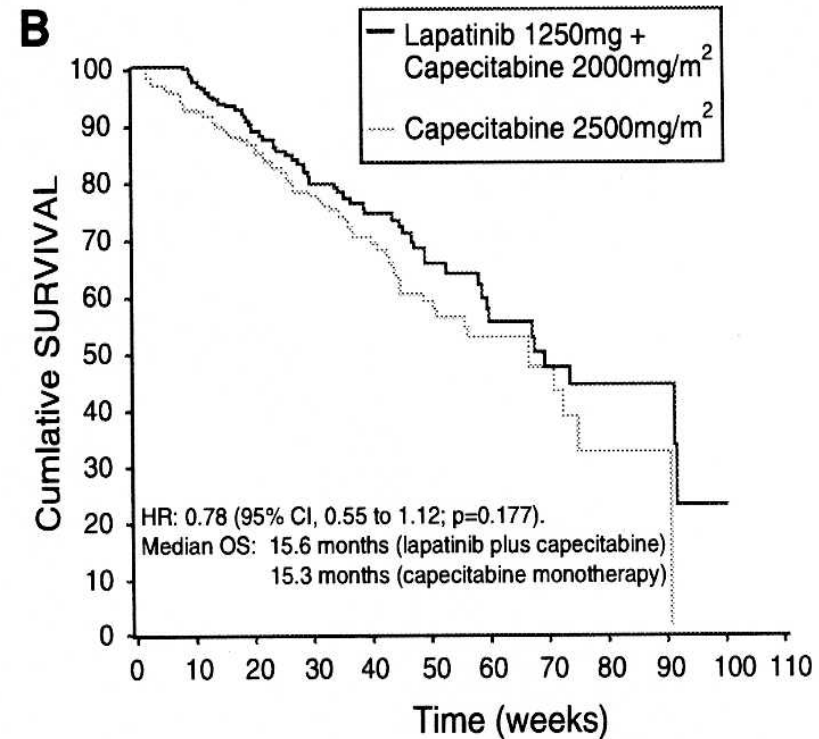
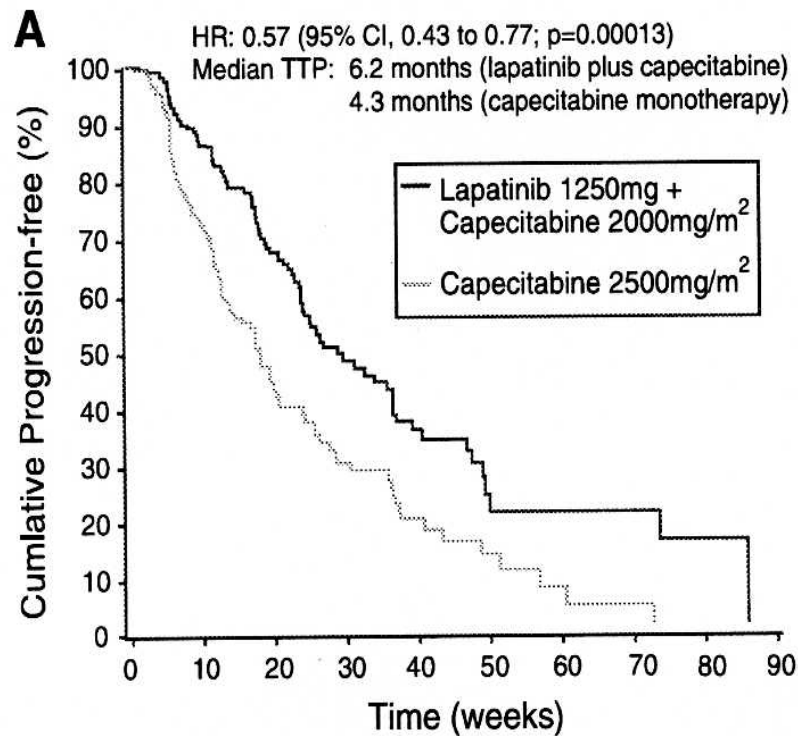
Lapatinib (Tykerb[®])

- Effets indésirables dans les phases I:
 - Diarrhées
 - Éruptions cutanées,
 - Nausées vomissements
 - Céphalées
- 1250 à 1500 mg/j en continu per os
- Taux de réponse en monothérapie: 5 à 10%
- En association avec la chimiothérapie 20 à 60%

LAPATINIB (Tykerb®)

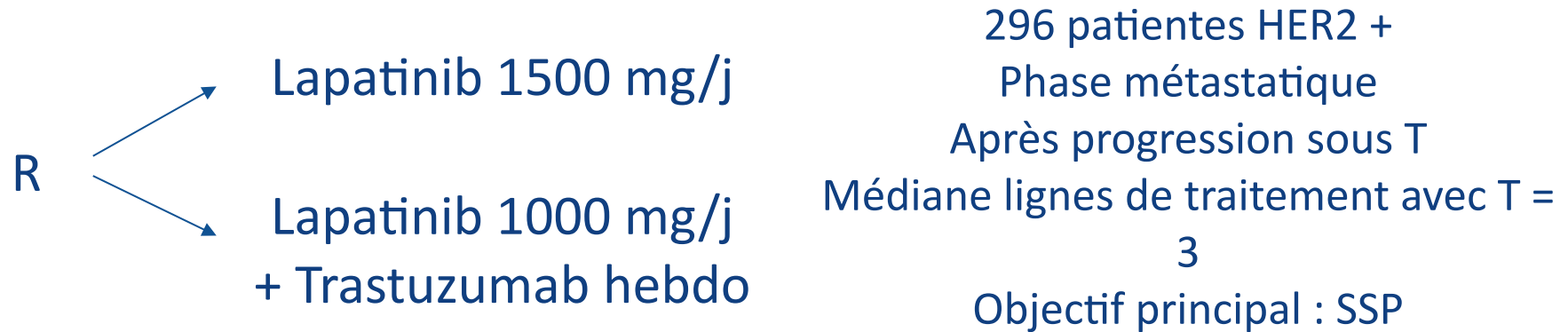
- Étude randomisée capécitabine (2000 mg/m² de J1 à J 14) + lapatinib (1250 mg) versus capécitabine seule (2500 mg J1 à J14 tous les 21j)
- 324 patientes métastasées CerbB2+++ antérieurement traitées (anthracyclines 97%, Taxanes 98%, herceptin 97%)
- Temps jusqu'à progression: 8,4 vs 4,4 m (p< 0,001)
- Taux de réponse: 22% vs 14% (p= 0,09)
- Diarrhée (58% vs 39%) Σ mains pieds (43% vs 34%) éruptions cutanées (35% vs 30%)
- 4 évènements cardiaques vs 1
- Diminution transitoire de la FEVG

Capecitabine + Lapatinib vs Capecitabine



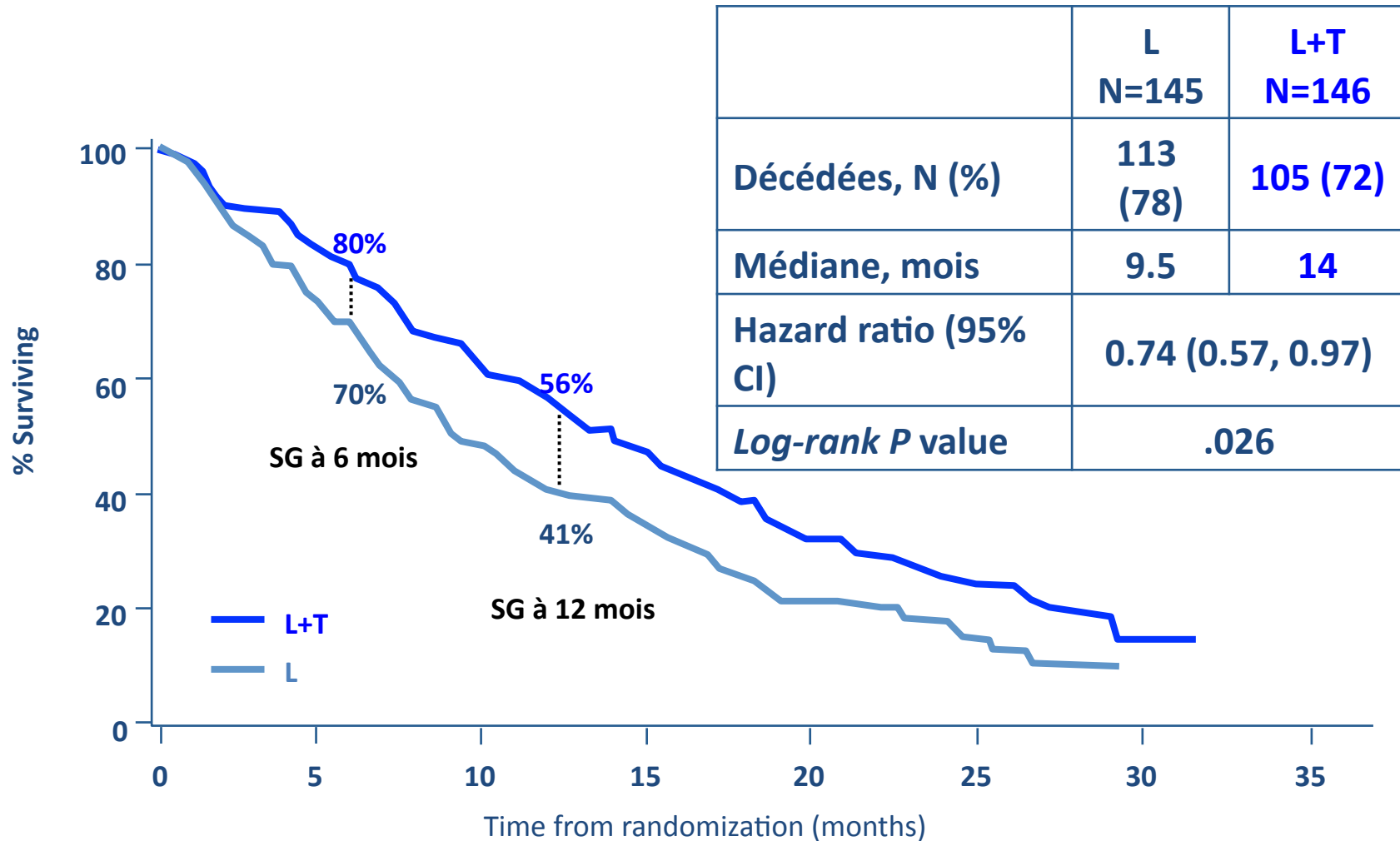
Lapatinib + Trastuzumab versus Lapatinib

(O'Shaughnessy J ; ASCO Abstract 1015)



	L	L + T	p
RO	6,9	10,3	0,46
RC + RP + Stable	12,4	24,7	0,01
SSP	8,1 semaines	12 semaines	0,008

Survie globale



Patients at risk

L+T	148	121	88	64	43	25	1
L	148	102	65	47	28	13	

Autres inhibiteurs de tyrosine kinase

- Gefitinib (Iressa[®]), erlotinib (Tarceva[®]) : (anti- EGFR spécifiques) études de phase I et II en association avec la chimiothérapie et avec l'hormonothérapie, effets indésirables: rash acnéiformes, diarrhée, nausées, qui en bénéficie?
- CI 1033, HK1-272...
- Sunitinib: qui cible le VEGFR, le PDGFR, KIT, FLT3: effets antiprolifératifs et antiangiogéniques
- Pazopanib: qui cible le VEGFR, le PDGFR, cKIT tyrosine kinase
- Sorafenib mêmes cibles

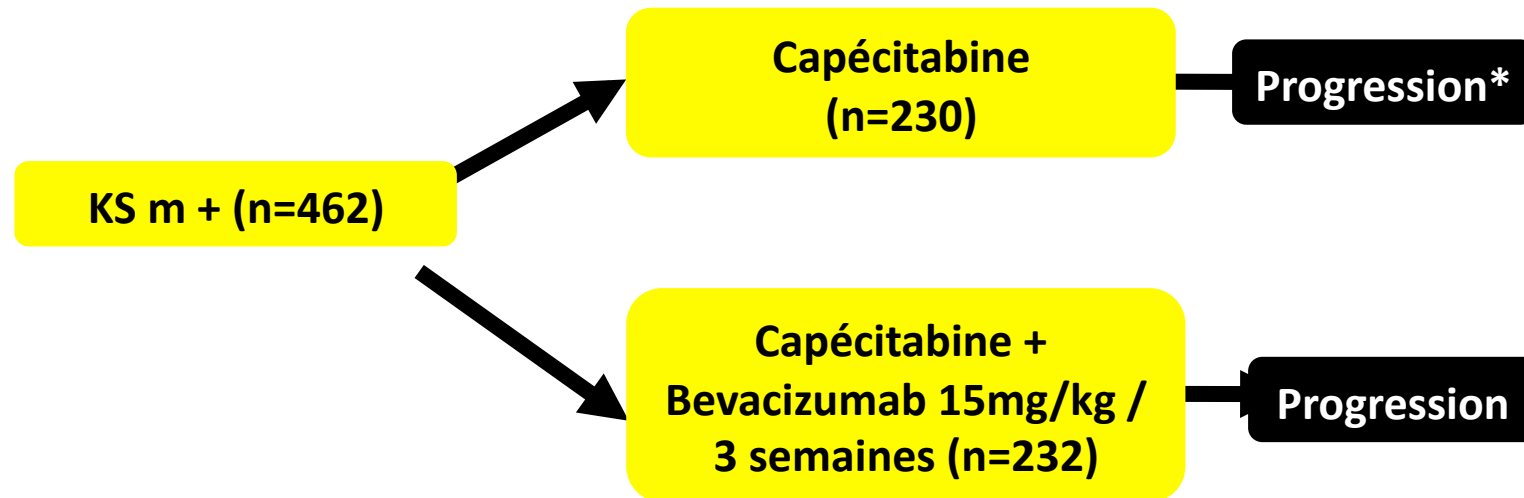
VEGF

- Promotion de l'angiogenèse
- Accroît la croissance et le mobilité des cellules endothéliales
- Inhibition de l'apoptose
- Inhibe les protéases qui remodelent la matrice extracellulaire
- Augmente la perméabilité vasculaire et la vasodilatation
- En cas de surexpression diminution de la SSR et de la SG
- Fonctions médiées par le VEGFR2 qui fait partie de la famille de la tyrosine kinase

Bevacizumab (Avastin®)

- Anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF
- 5 à 15 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines
- 9% de taux de réponse chez des malades métastasées antérieurement traitées
- Accidents thrombo-emboliques
- HTA
- Protéinurie
- Saignements (épistaxis, gastro-intestinaux...) différer le traitement en cas de chirurgie jusqu'à cicatrisation satisfaisante

Essai randomisé Capécitabine ± Bevacizumab



- Traitement
 - Avastin 15mg/kg i.v. toutes les 3 semaines
 - Xeloda 2,500mg/m² per os pendant deux semaines toutes les trois semaines

*Pas de cross over autorisé

Miller KD, et al. JCO 2005;23:792–9

Xeloda ± Avastin: efficacité

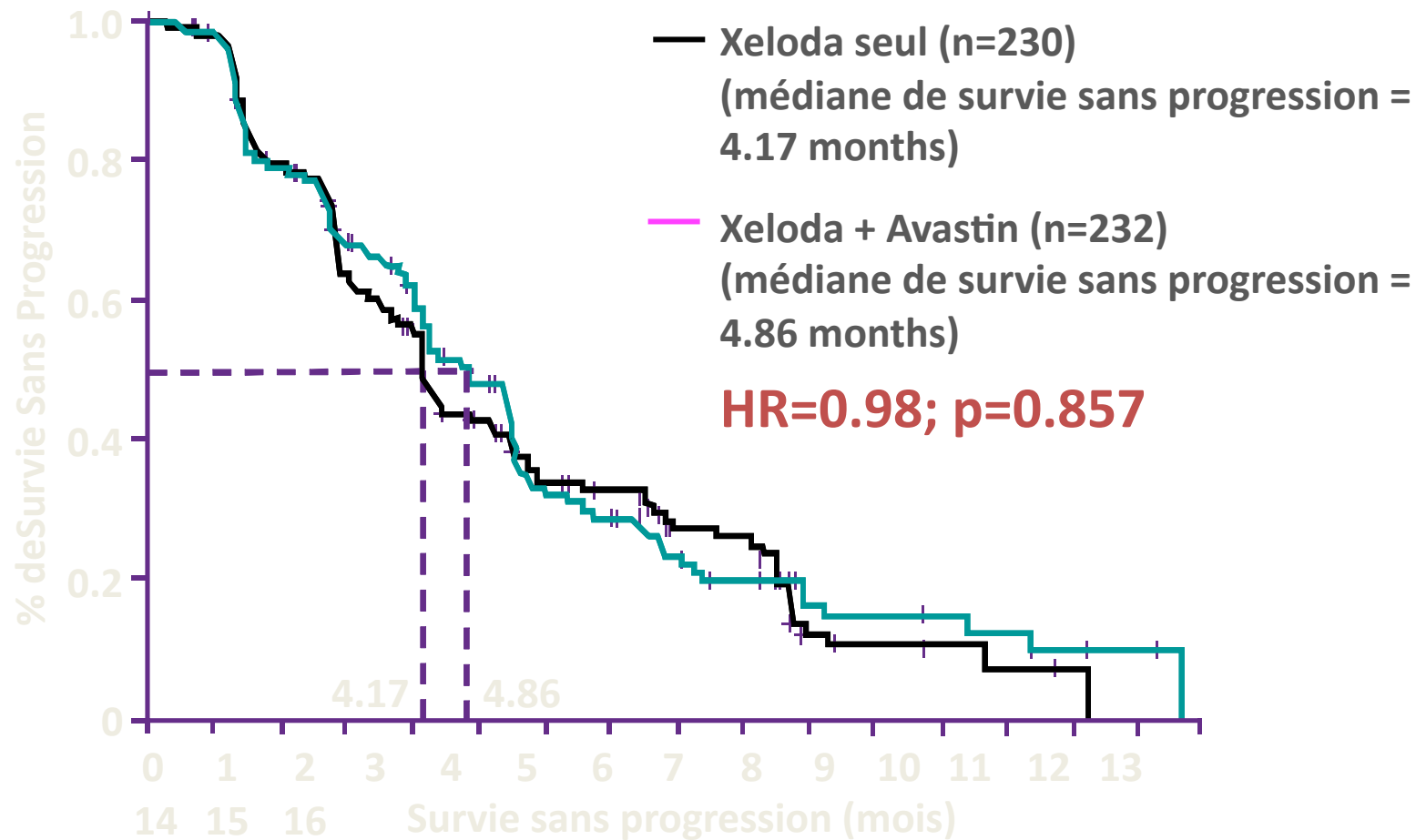
	Taux (%)	
	Xeloda (n=230)	Xeloda + Avastin (n=232)
Réponse globale (Inv)	19.1	30.2 (p=0.006)
Réponse globale (Ind)	9.1	19.8 (p=0.001)

Inv = investigateurs

Ind = relecteurs indépendants

Miller KD, et al. JCO 2005;23:792-9

Xeloda ± Avastin: survie sans progression

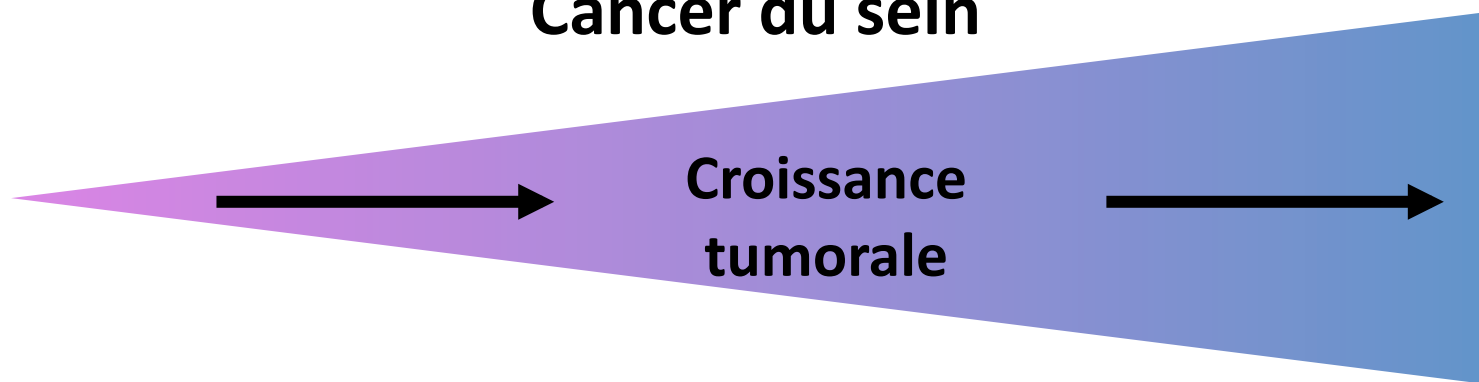


HR = hazard ratio

Miller KD, et al. JCO 2005;23:792-9

Progression de l'activité angiogénique tumorale

Cancer du sein



VEGF

VEGF

VEGF

VEGF

VEGF

bFGF

bFGF

bFGF

bFGF

TGF β -1

TGF β -1

TGF β -1

TGF β -1

PIGF

PIGF

PIGF

PD-ECGF

PD-ECGF

Pleiotrophin

bFGF = basic fibroblast growth factor

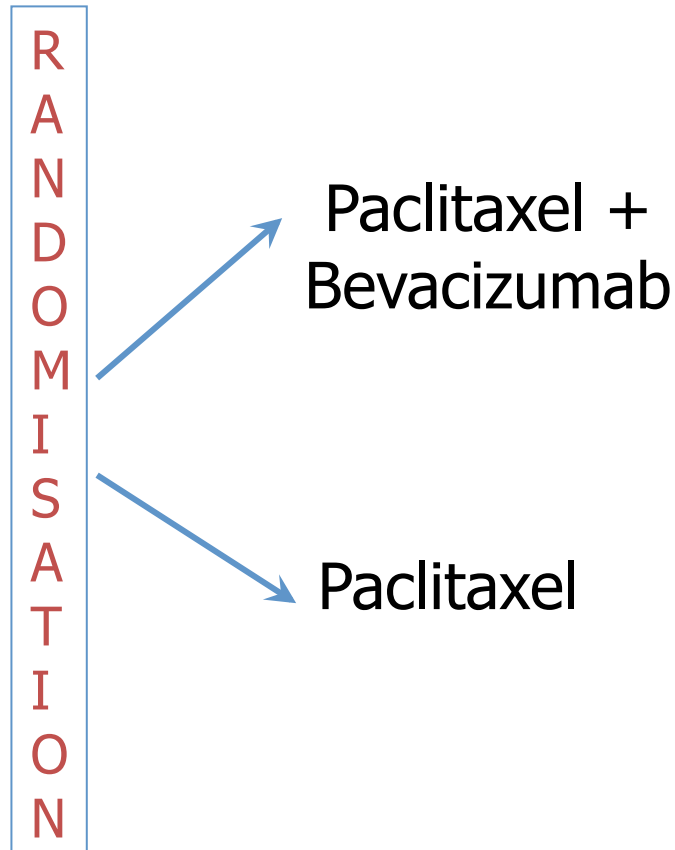
TGF β -1 = transforming growth factor beta-1

PIGF = placental growth factor

PD-ECGF = platelet-derived endothelial cell growth factor

Adapté de Relf M, et al.
Cancer Res 1997;57:963-9

Cancer du sein en première ligne m +: (essai Paclitaxel ± Bevacizumab)

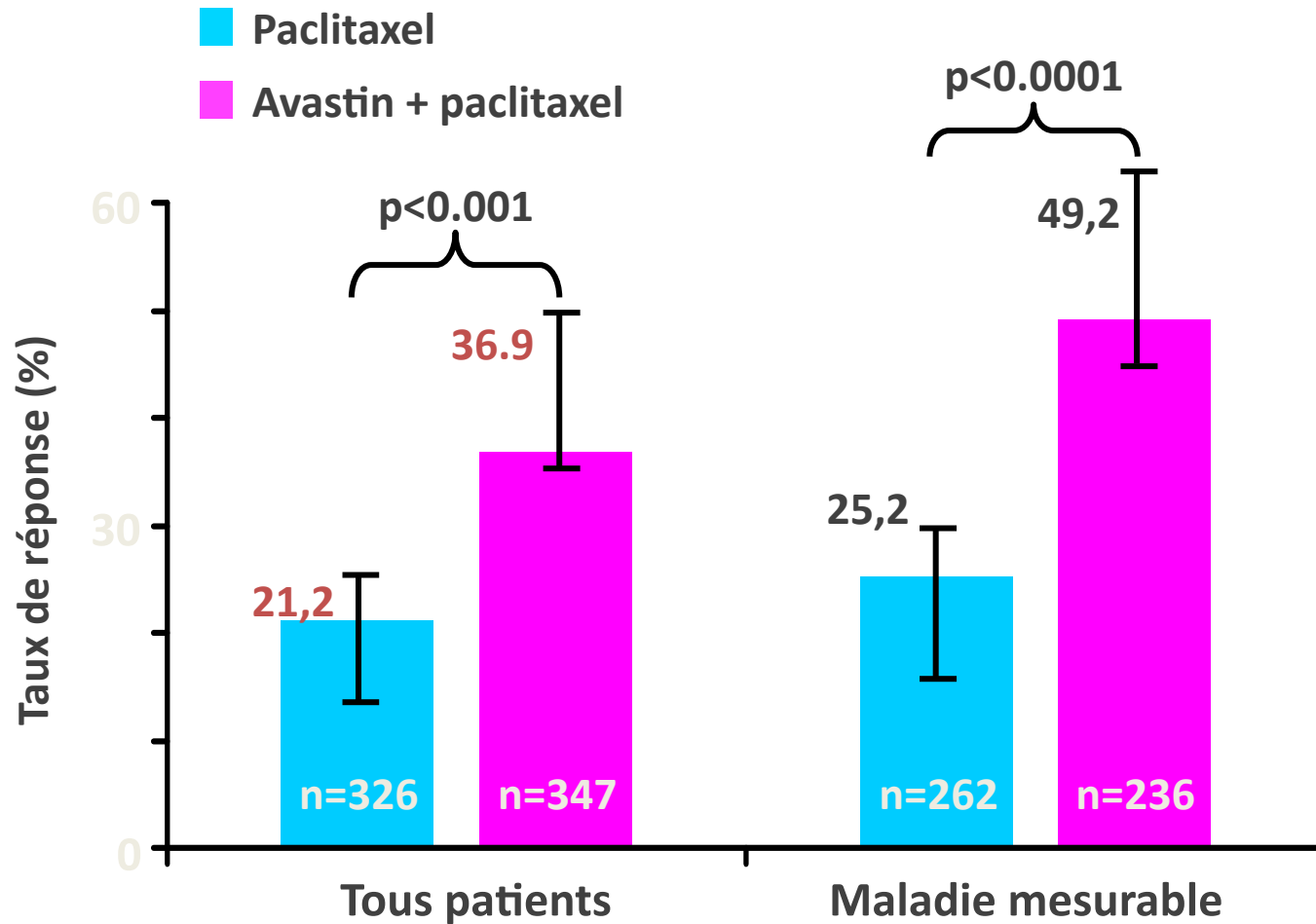


cycle de 28j:

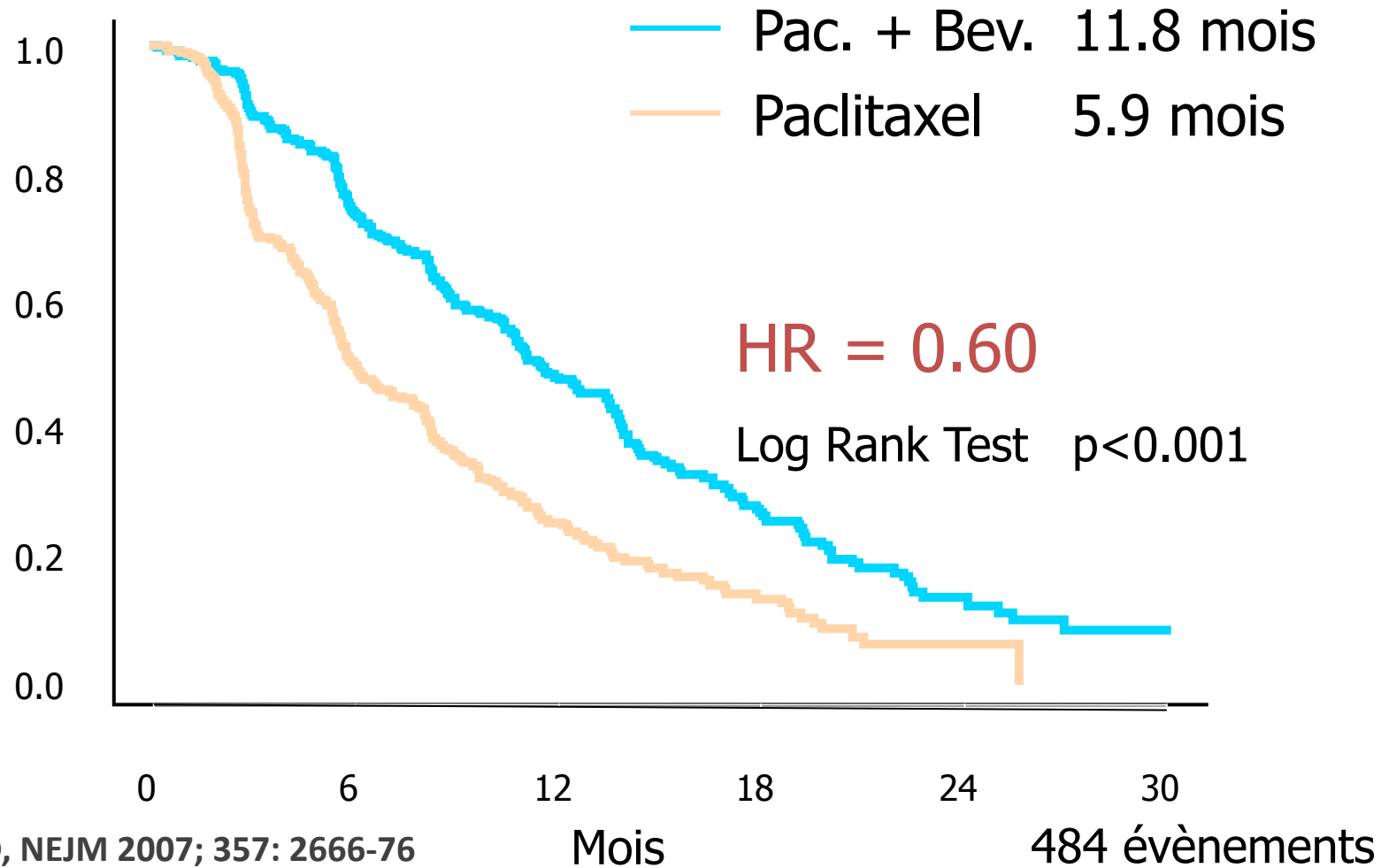
Paclitaxel 90 mg/m² D1, 8 and 15

Bevacizumab 10 mg/kg D1 and 15

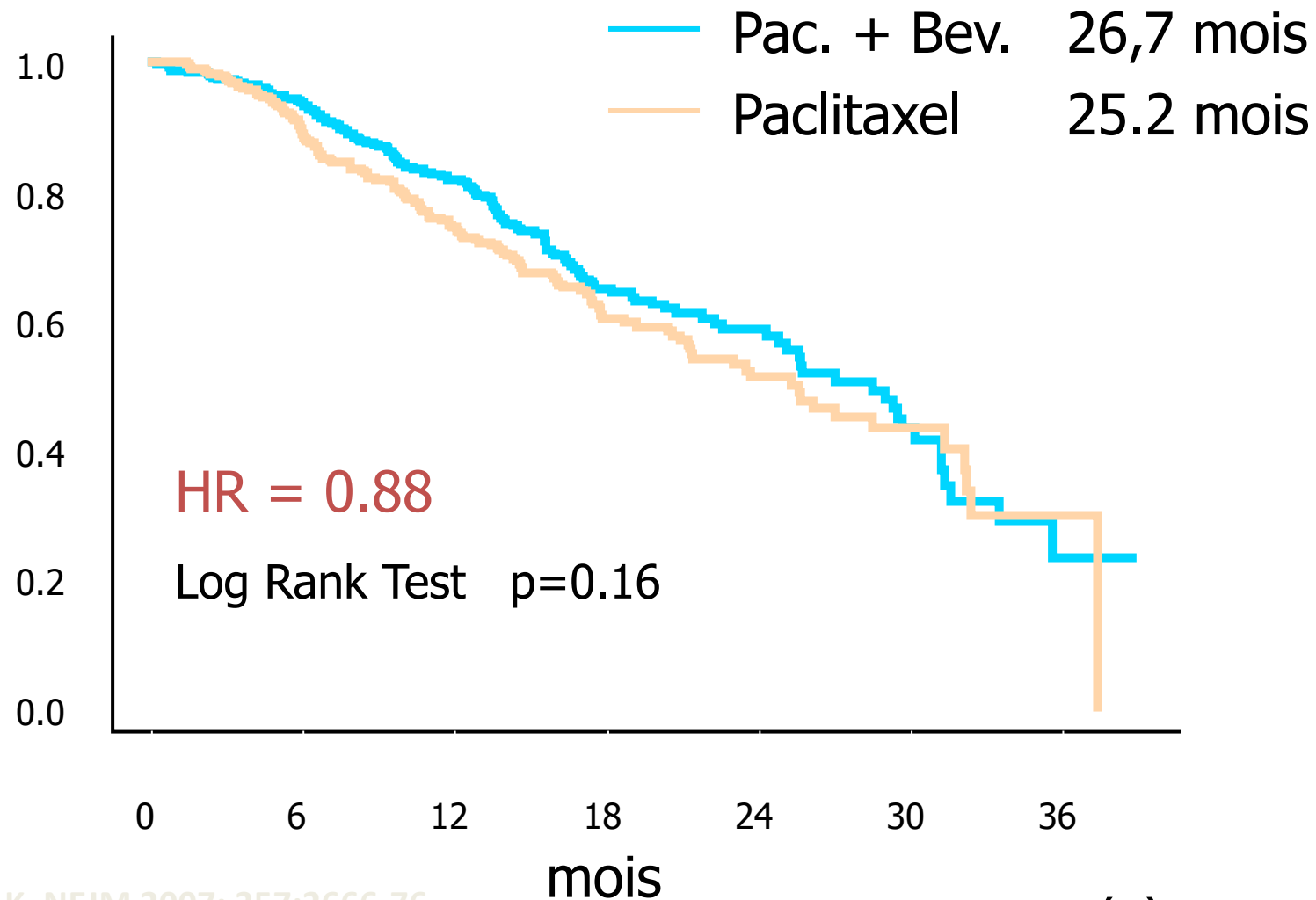
Paclitaxel ± Avastin: Taux de réponse



Survie sans Progression



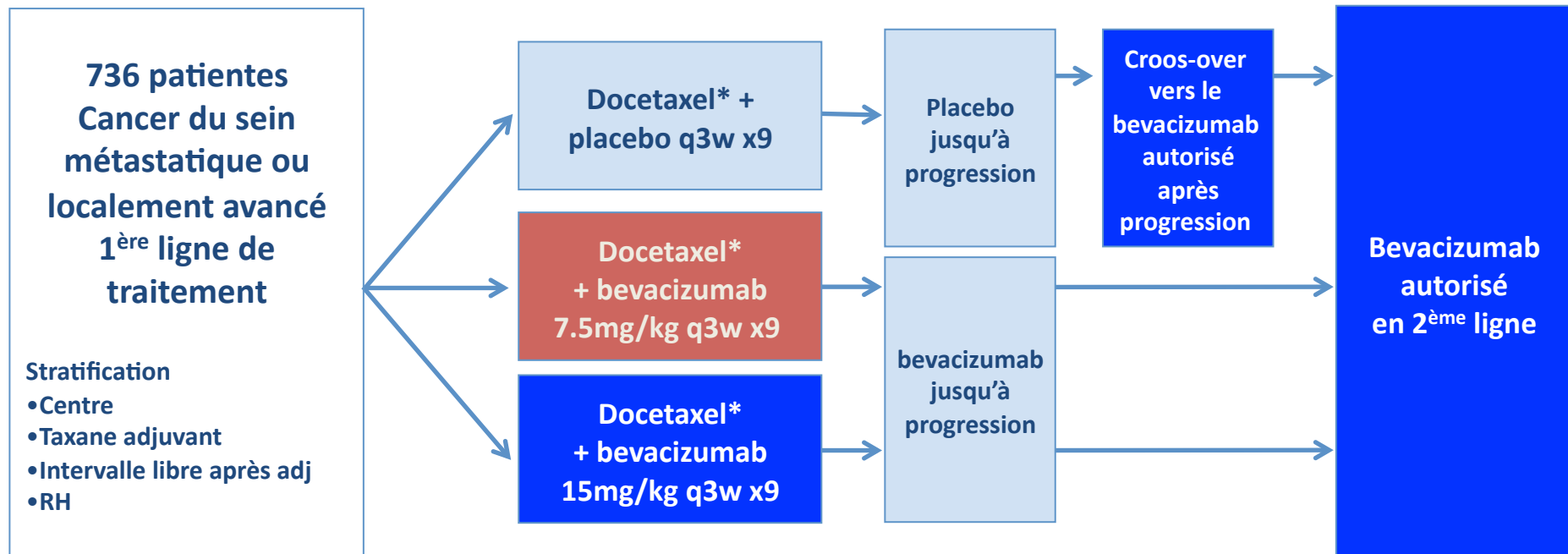
Survie globale



Effets indésirables grade 3/4

Effets	Paclitaxel + Bevacizumab	Paclitaxel	p
Infections	9,3%	2,9%	<0,001
Fatigue	9,1%	4,9%	0,04
Neuropathies	23,5%	17,7%	0,05
HTA	14,8%	0%	<0,001
AVC	1,9%	0%	0,02
Céphalées	2,2%	0%	0,008
Protéinurie	3,5%	0%	<0,001

Etude randomisée de phase III: AVADO



- **Objectif principal : SSP**
- **Objectifs secondaires : Taux de réponse, Survie à 1 an, SG, durée de réponse, temps jusqu'à progression, qualité de vie, toxicités**

*Docetaxel: 100mg/m² q3w

Miles DW, *et al.* SABCS 2009, abs 41

Etude AVADO: Caractéristique des patientes

	Placebo + docetaxel (n=241)	Bev 7.5* + docetaxel (n=248)	Bev 15* + docetaxel (n=247)
Age Extrêmes	55.0 (29–83)	54.0 (26–83)	55.0 (27–76)
ECOG PS 0/1	62/38	61/39	61/39
RO/RP positif	78	78	76
Intervalle libre ≥12 mois	81	75	82
CT adjuvante	65	65	68
Taxane	15	15	17
Anthracycline	55	53	55
Sites M+ ≥3	41	49	49
Sites			
Os	59	60	55
Foie	50	40	46
Poumon	38	42	48
Maladie mesurable	86	81	83

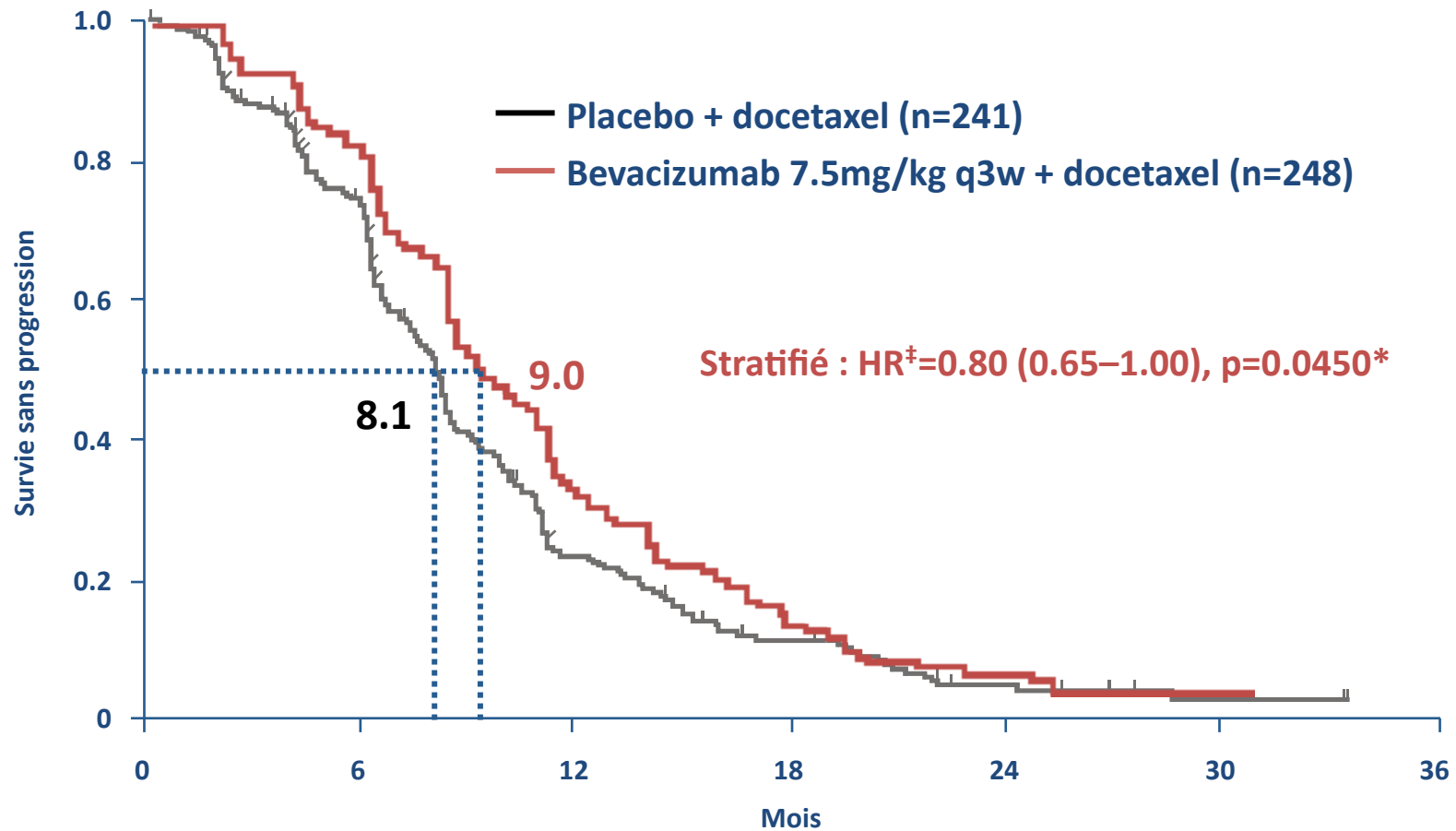
Etude AVADO: Efficacité

	Placebo + docetaxel	Bev 7.5* + docetaxel	Bev 15* + docetaxel
Patientes avec une maladie mesurable	n=207	n=201	n=206
TR %	46.4	55.2	64.1
Difference vs placebo		8.8	17.7
p value vs placebo		0.0739[‡]	0.0003[‡]
Population (ITT)	n=241	n=248	n=247
Taux de survie à 1 an, %	76	81	84
Difference vs placebo		4.9	8.5
p value vs placebo		0.198[‡]	0.02[‡]

*mg/kg q3w

[‡]p values are of exploratory nature

AVADO : Survie sans progression Bevacizumab 7.5mg/kg

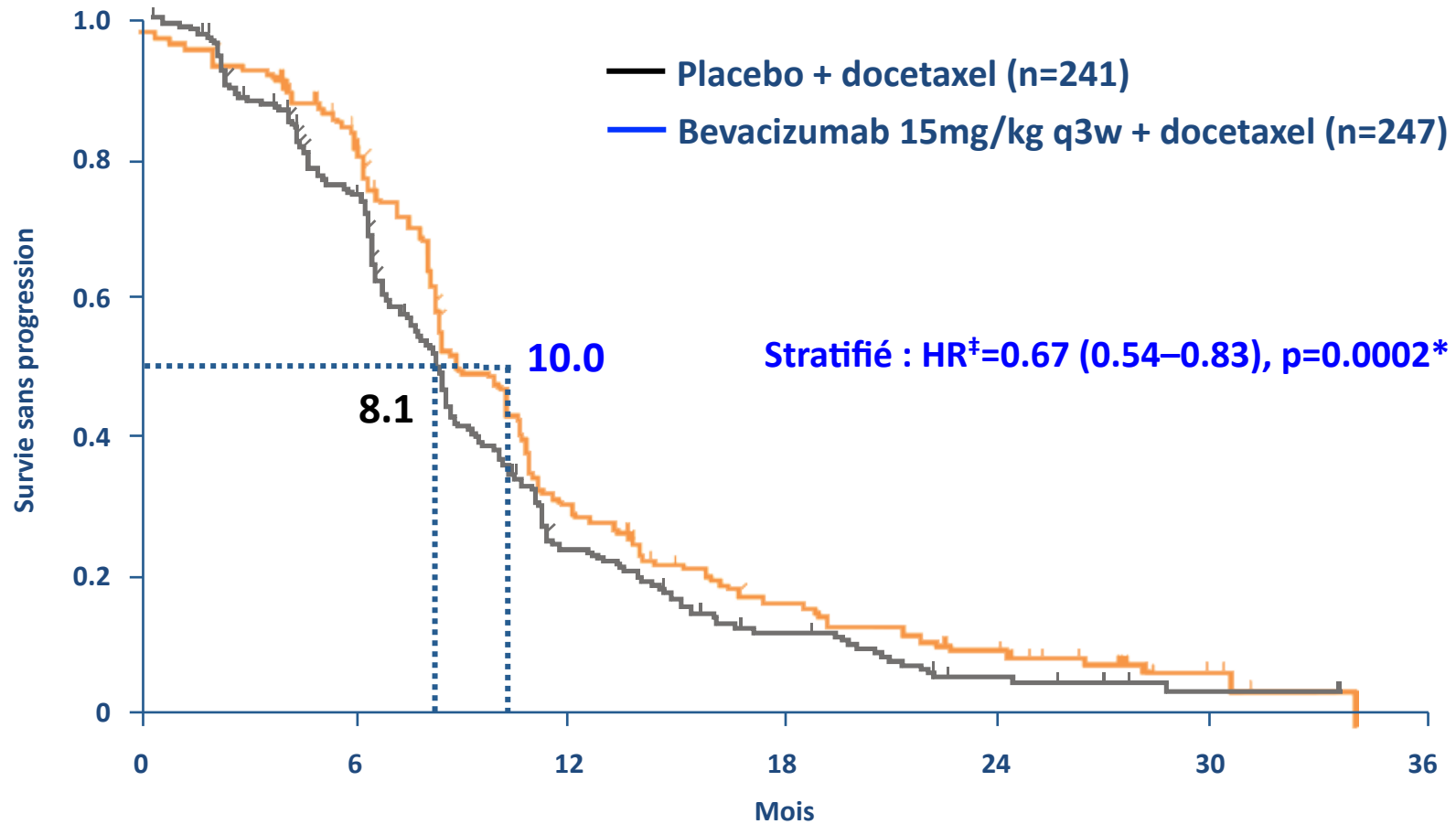


Intent-to-treat analysis; *p values are of exploratory nature

[‡]censored for non-protocol therapy prior to progressive disease

Miles DW, *et al.* SABCS 2009, abs 41

AVADO : Survie sans progression Bevacizumab 15mg/kg

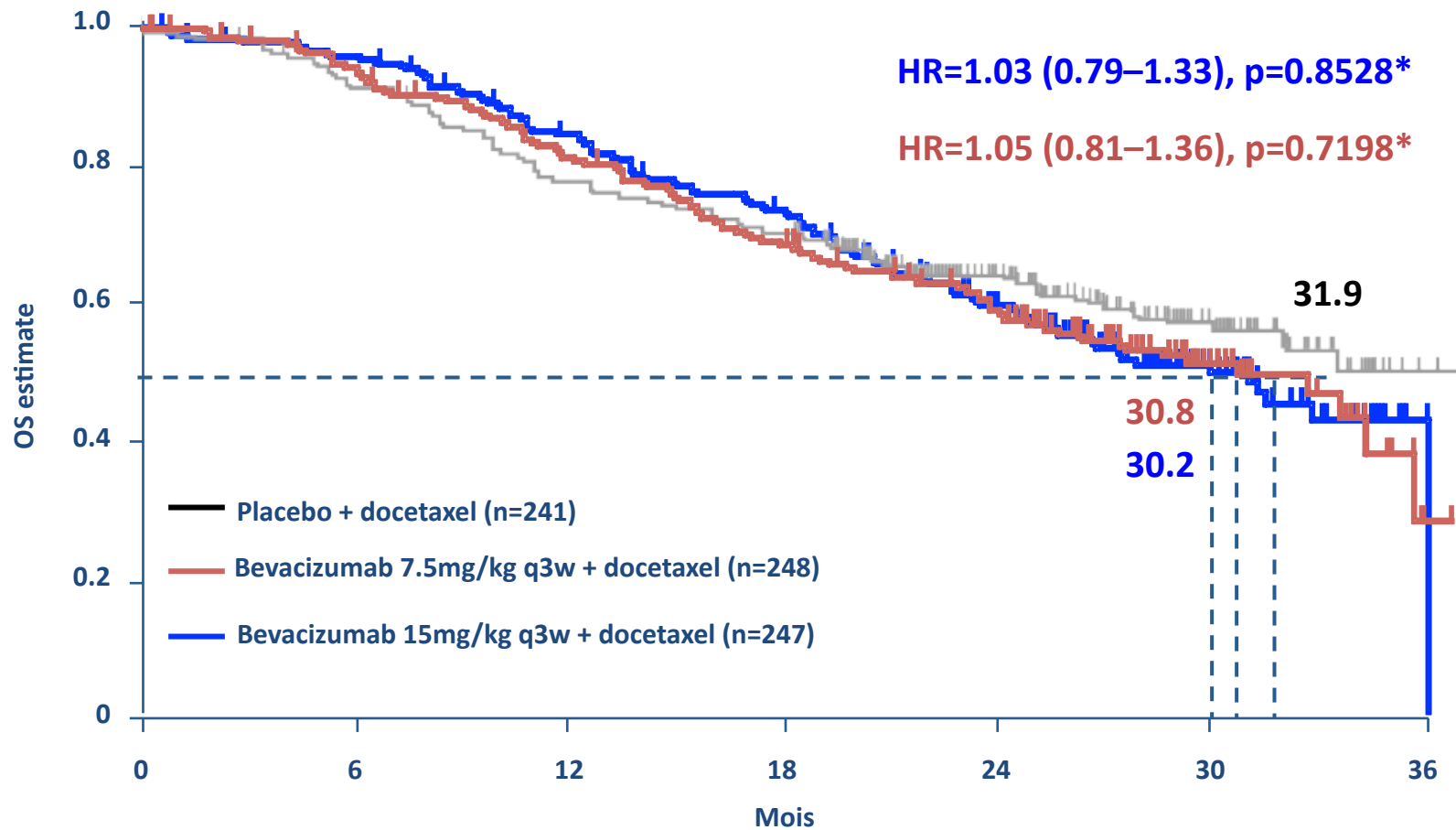


Intent-to-treat analysis; *p values are of exploratory nature

[‡]censored for non-protocol therapy prior to progressive disease

Miles DW, et al. SABCS 2009, abs 41

AVADO : Survie globale suivi médian = 25 mois



Unstratified analysis; *p values are of exploratory nature

Miles DW, et al. SABCS 2009, abs 41

Etude AVADO: Toxicités

Effets secondaires, %	Placebo + docetaxel (n=231)	Bev 7.5 + docetaxel (n=252)	Bev 15 + docetaxel (n=247)
SAEs	32.5	37.3	42.9
Décès toxiques	2.6	1.6	1.6
Grade ≥3 %			
Neutropénie	17.3	19.8	19.8
Neutropenie fébrile	11.7	15.1	16.6
Thrombose veineuse	3.5	1.6	1.2
Hypertension	1.3	0.8	4.5
Saignement	0.9	1.2	1.2
Perforation intestinale	0.9	0.4	0.4
Retard de cicatrisation	0.9	0.4	0.4
Thrombose artérielle	0.4	0	0.8
Insuffisance cardiaque	0	1.2	0
Proteinurie	0	0.8	2.0

Etude AVADO: Conclusions

- L'addition du bevacizumab à la posologie de 15mg/kg toutes les 3 semaines augmente significativement le taux de réponse et la survie sans progression
- Il n'est pas constaté d'amélioration de la survie globale, mais 43% des patientes non traitées par bevacizumab en 1^{ère} recevaient ce traitement en 2^{ème} ligne

Cancer du sein métastatique: place du bevacizumab

	SSR	p
Capecitabine	0,98	0,857
Capecitabine+ bevacizumab		
Paclitaxel	0,60	<0,001
Paclitaxel + bevacizumab		
Docetaxel	0,61	<0,0001
Docetaxel + bevacizumab		
CT (capecitabine ou taxanes ou anthracyclines)	0,77	0,040
CT + bevacizumab		

ASCO 2009 : étude Ribbon I

RIBBON-1 schéma de l'étude

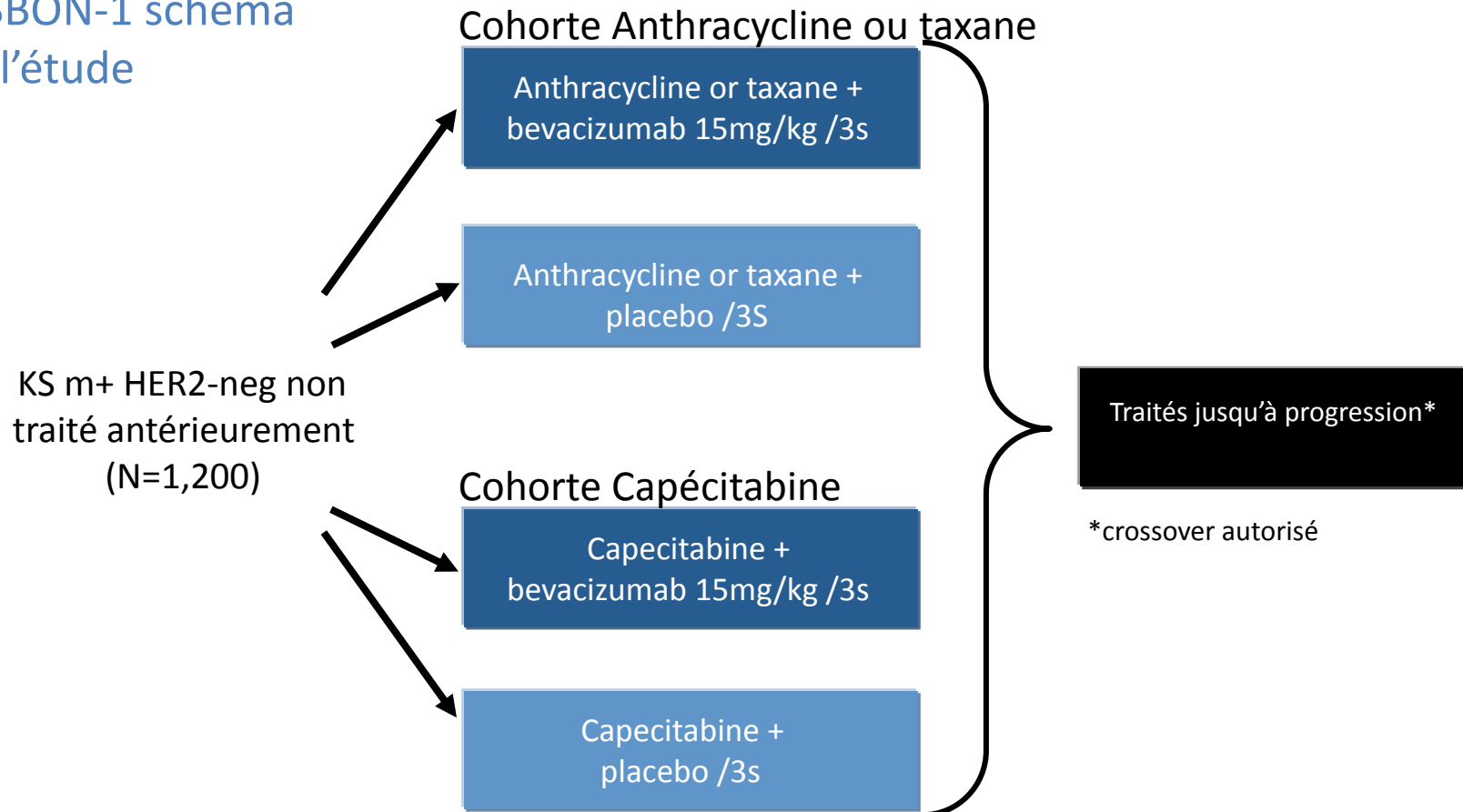


Schéma de l'étude RIBBON I

CSM non
précédemment
traité
(n = 1 237)

Facteurs de
stratification :

- Intervalle libre sans maladie
- Chimiothérapie adjuvante préalable
- Nombre de sites métastatiques
- Capé, T ou Anthra

CHOIX DE LA
CHIMIOTHÉRAPIE PAR
L'INVESTIGATEUR

Capécitabine
ou
Taxane
ou
Anthracycline

RANDOMISATION 2:1

Chimiothérapie +
bévacizumab
toutes les 3 sem

Chimiothérapie +
placebo
toutes les 3 sem

Traitement
jusqu'à
progressio
n

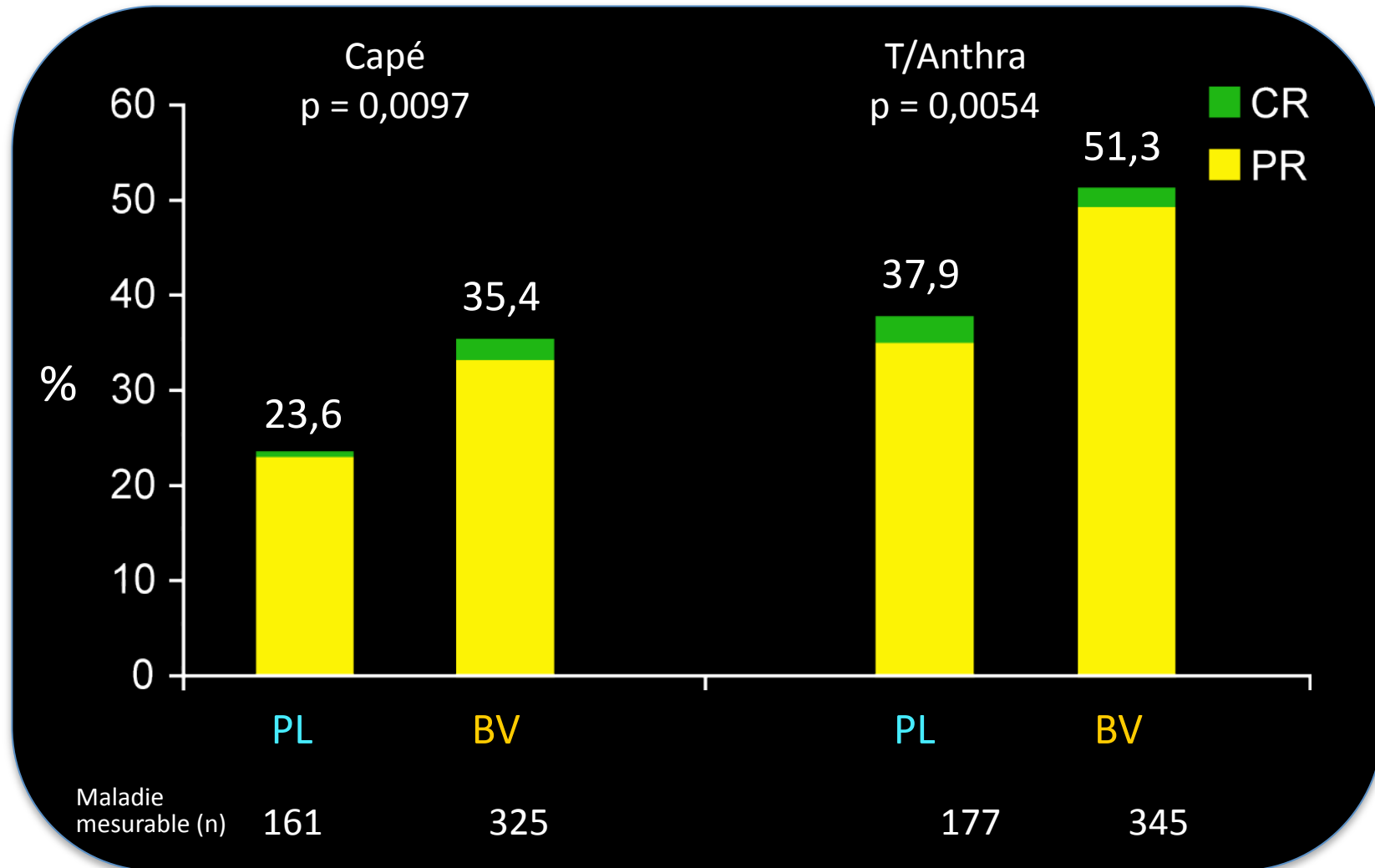
Optionnel:
En 2^e ligne
bévacizumab +
chimiothérapie

- Capécitabine (1000 mg/m² 2 ×/jour x 14 j)
- Taxane (docétaxel toutes les 3 sem paclitaxel lié à une protéine toutes les 3 sem)
- Chimiothérapie à base d'anthracyclines (AC, EC, FAC, FEC)
- Placebo ou bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 sem)

Caractéristiques des patientes

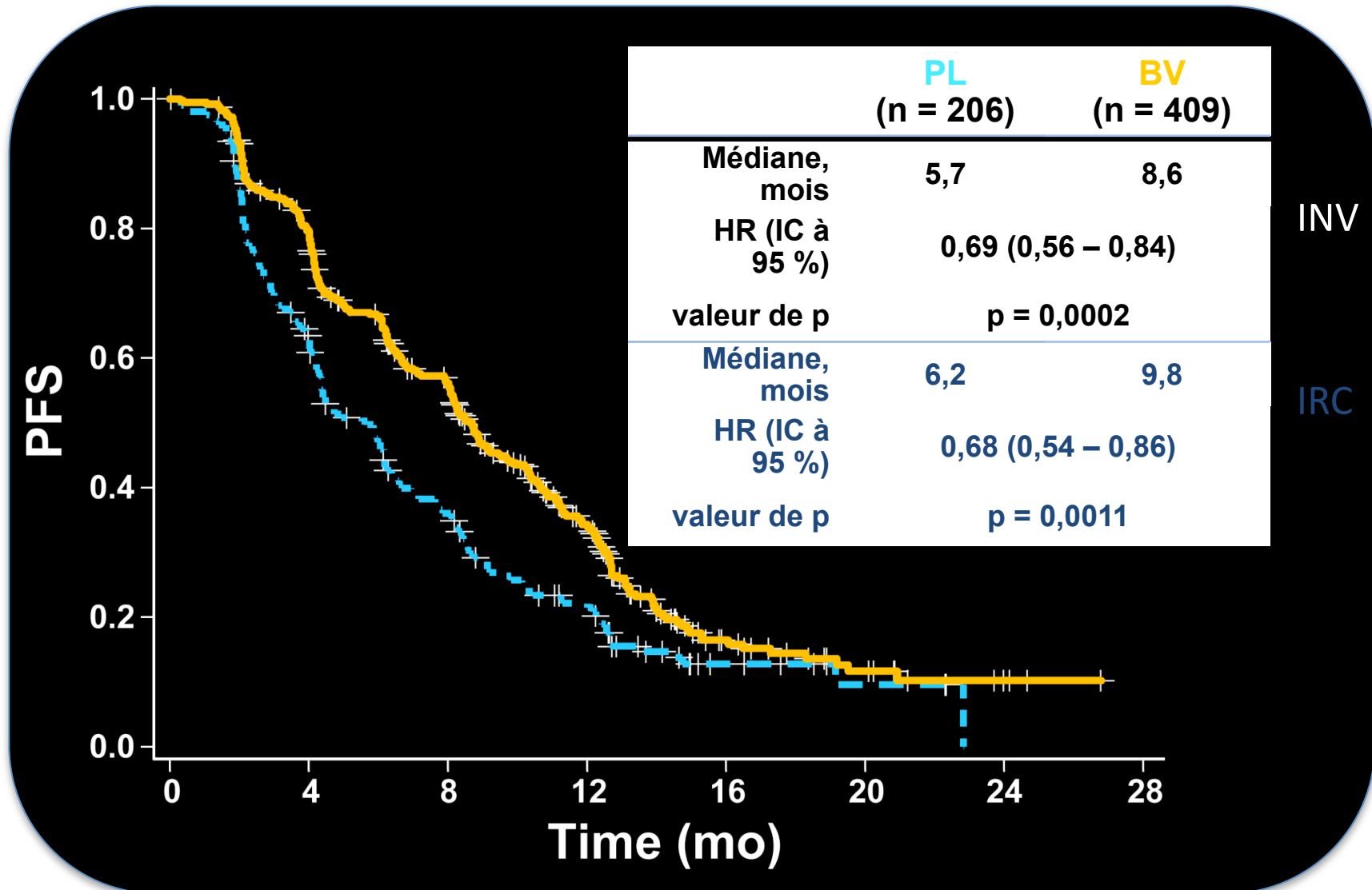
	Capé		T/Anthra	
	PL (n = 206)	BV (n = 409)	PL (n = 207)	BV (n = 415)
Âge médian, ans	57	56	55	55
ECOG 0	53	53	53	53
Récepteurs hormonaux positifs	74	77	77	76
Triple négatif	25	22	23	24
Intervalle libre sans maladie ≤12 mois	22	27	41	37
Chimiothérapie adjuvante	76	70	47	45
Taxane	41	39	15	15
Anthracycline	69	60	30	30
≥ 3 sites métastatiques	45	43	45	45
Maladie mesurable	79	80	86	83

Taux de réponse objective

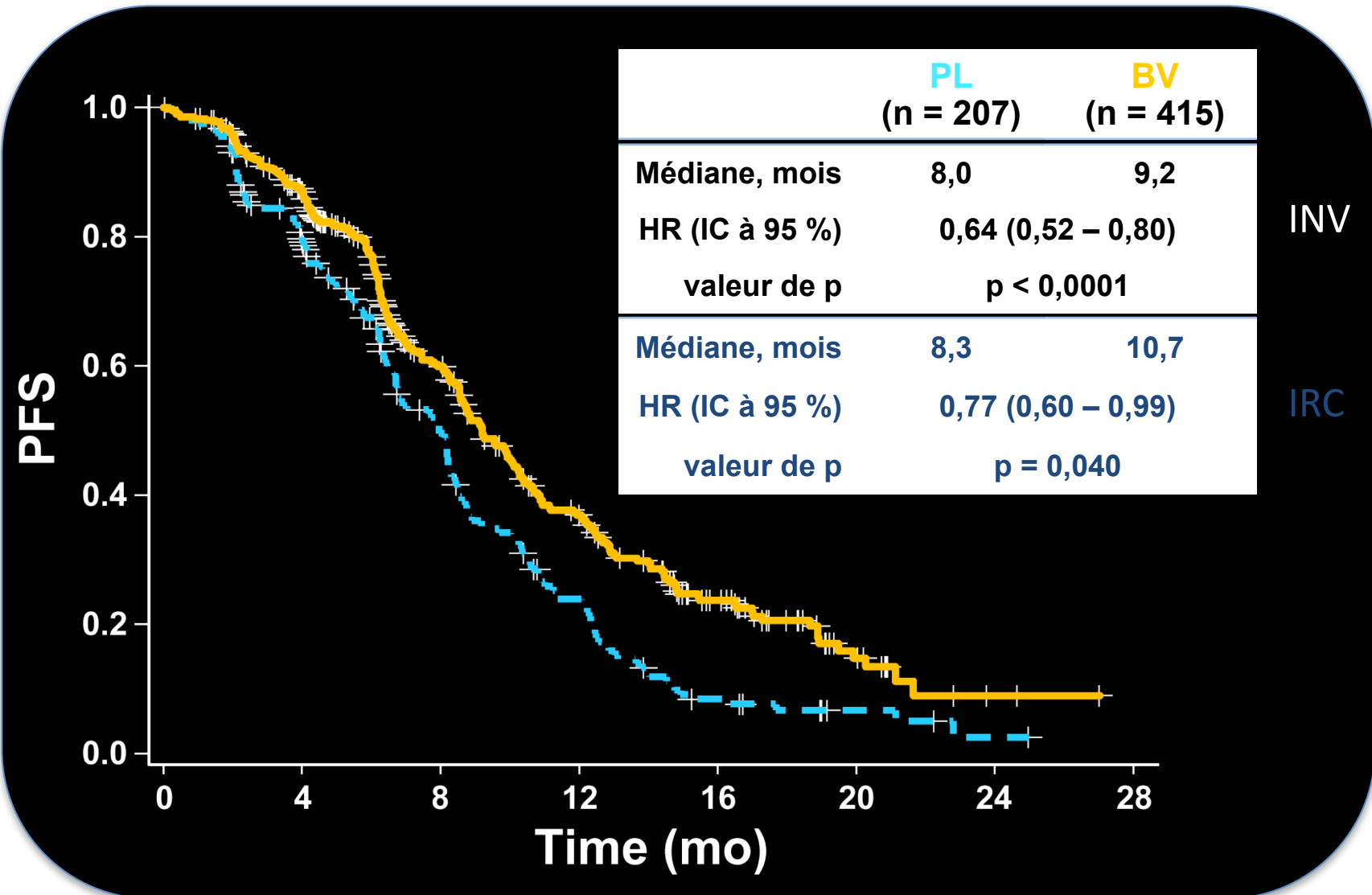


Ne comprend que les patientes présentant une maladie mesurable à l'inclusion.

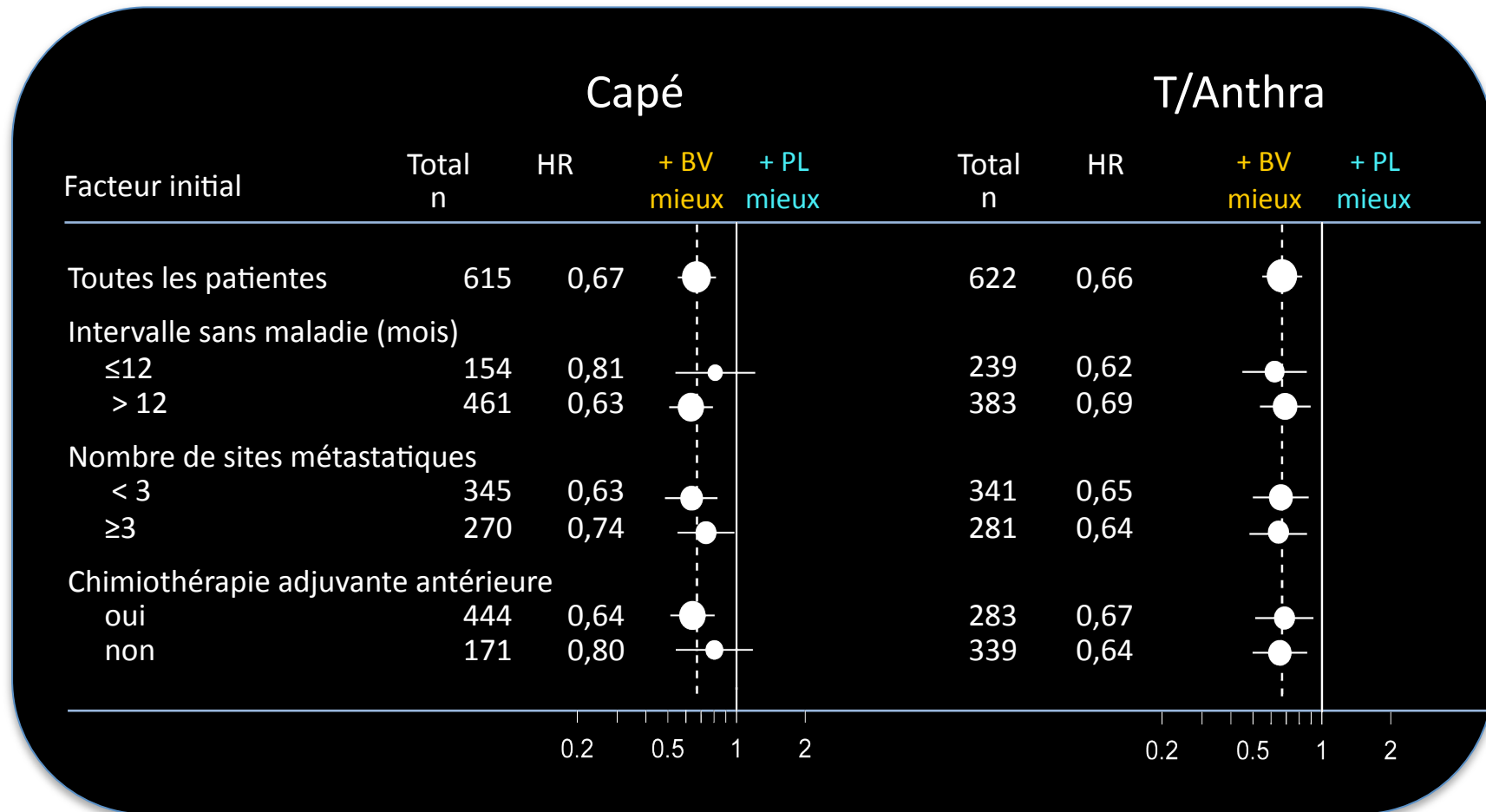
Capécitabine : SSP par l'investigateur



Taxane/Anthra : SSP par l'investigateur



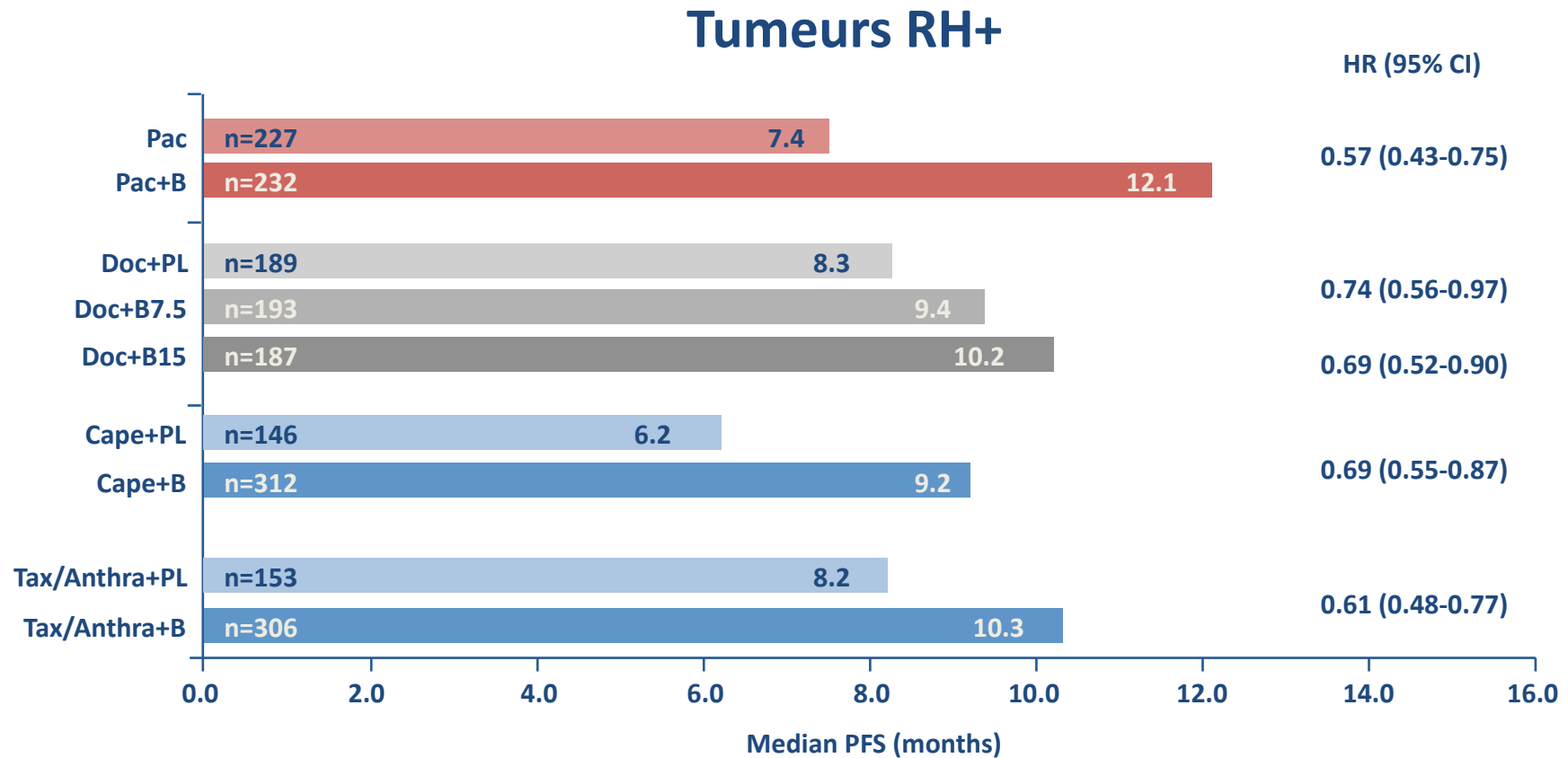
Analyse de la SSP selon les facteurs de stratification : Cohortes Capé et T/Anthra



Survie globale

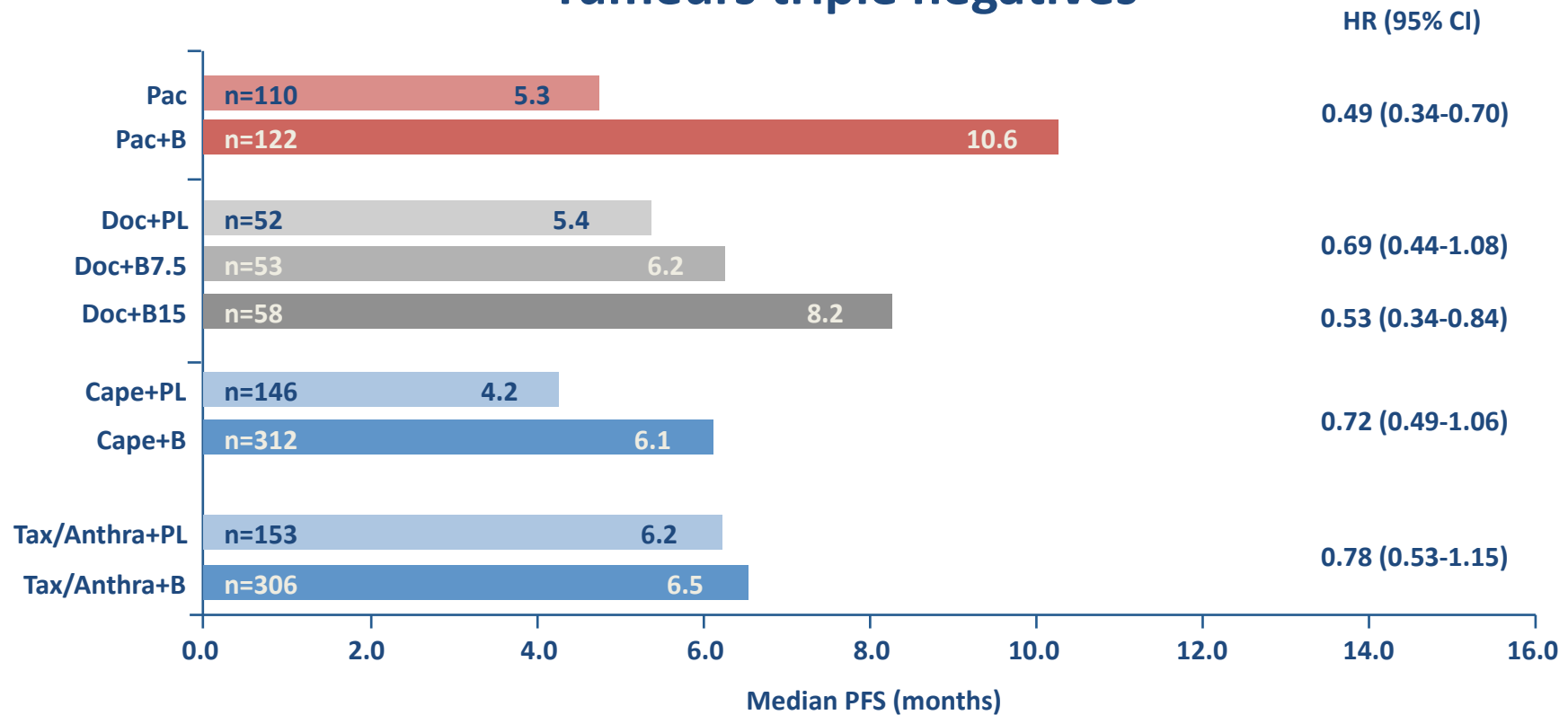
	Capé		T/Anthra	
	PL (n = 206)	BV (n = 409)	PL (n = 207)	BV (n = 415)
Taux mortalité (%)	35	30	35	34
SG médiane, mois	21,2	29,0	23,8	25,2
HR (IC à 95 %)	0,85 (0,63 – 1,14)		1,03 (0,77 – 1,38)	
valeur de p	0,27		0,83	
Taux de survie à 1 an (%)	74	81	83	81
valeur de p	0,076		0,44	

Analyse des sous-groupes dans les 3 études de phase III avec bevacizumab (E2100 , AVADO, RIBBON-1)

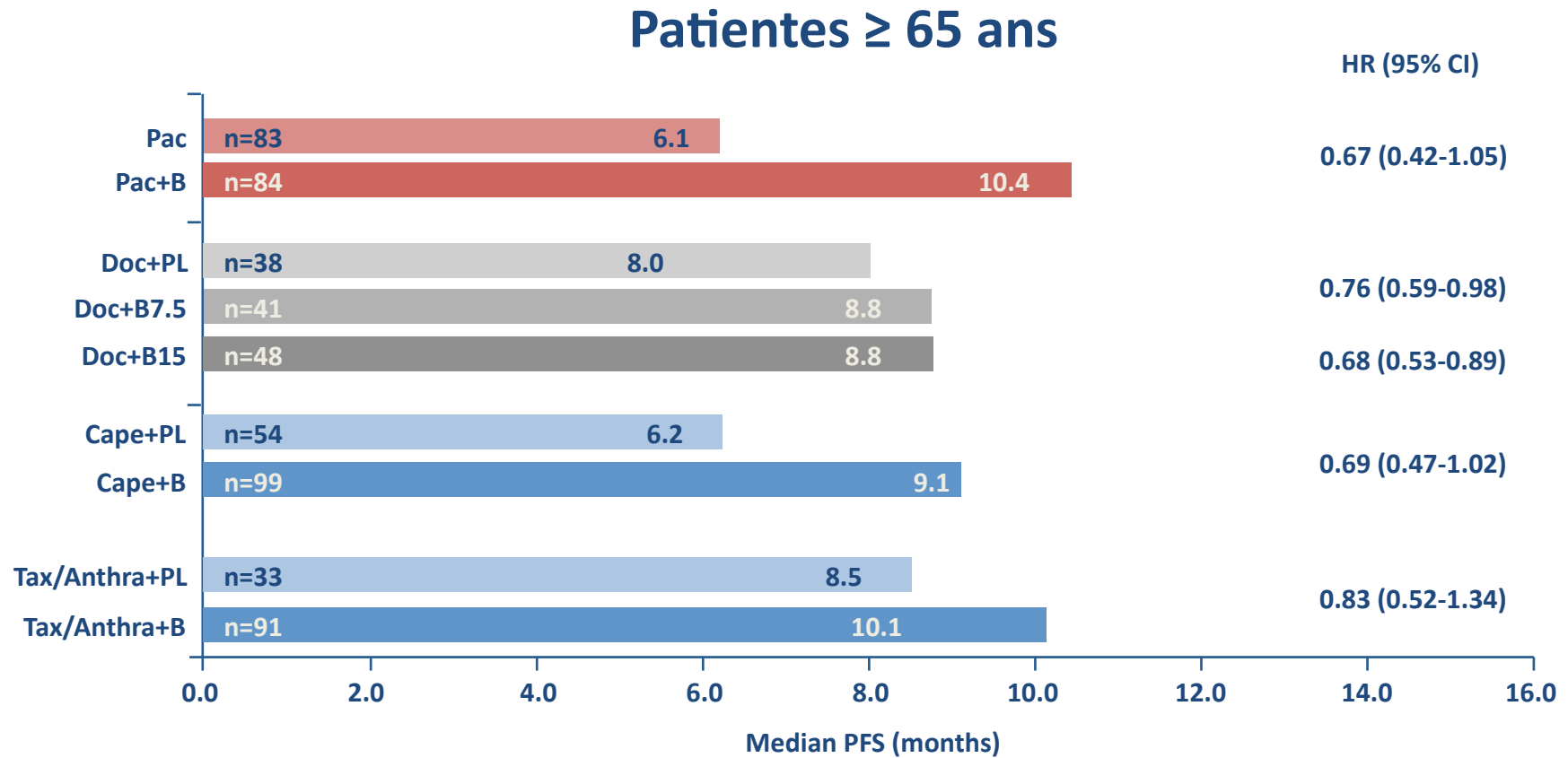


Analyse des sous-groupes dans les 3 études de phase III avec bevacizumab (E2100 , AVADO, RIBBON-1)

Tumeurs triple négatives



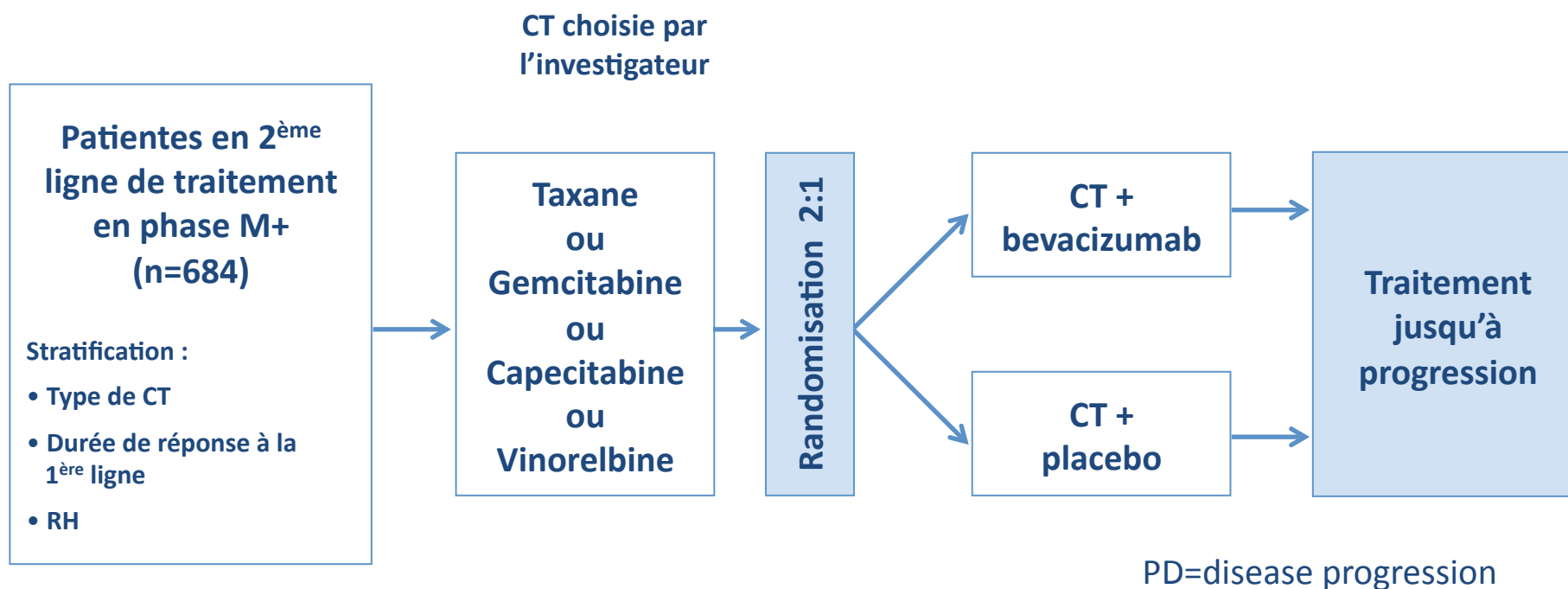
Analyse des sous-groupes dans les 3 études de phase III avec bevacizumab (E2100 , AVADO, RIBBON-1)



Analyse des sous-groupes dans les 3 études de phase III avec bevacizumab (E2100 , AVADO, RIBBON-1)

- L'addition de bevacizumab à la chimiothérapie permet une amélioration significative de la SSP chez :
 - Les patientes ≥ 65 ans
 - Les patientes avec une tumeur RH+
 - Les patientes avec une tumeur triple-négative

Etude randomisée de phase III: RIBBON-2



- Taxane (paclitaxel 90 mg/m²/wk for 3 of 4 wk; paclitaxel 175 mg/m², nab-paclitaxel 260 mg/m², or docetaxel 75–100 mg/m² q3w)
- Gemcitabine (1250 mg/m² on Days 1 and 8 q3w)
- Capecitabine (2000 mg/m² Days 1–14 q3w)
- Vinorelbine (30 mg/m²/wk)
- Bevacizumab or placebo (15 mg/kg q3w or 10 mg/kg q2w, depending on chemotherapy regimen)

Etude randomisée de phase III: RIBBON-2

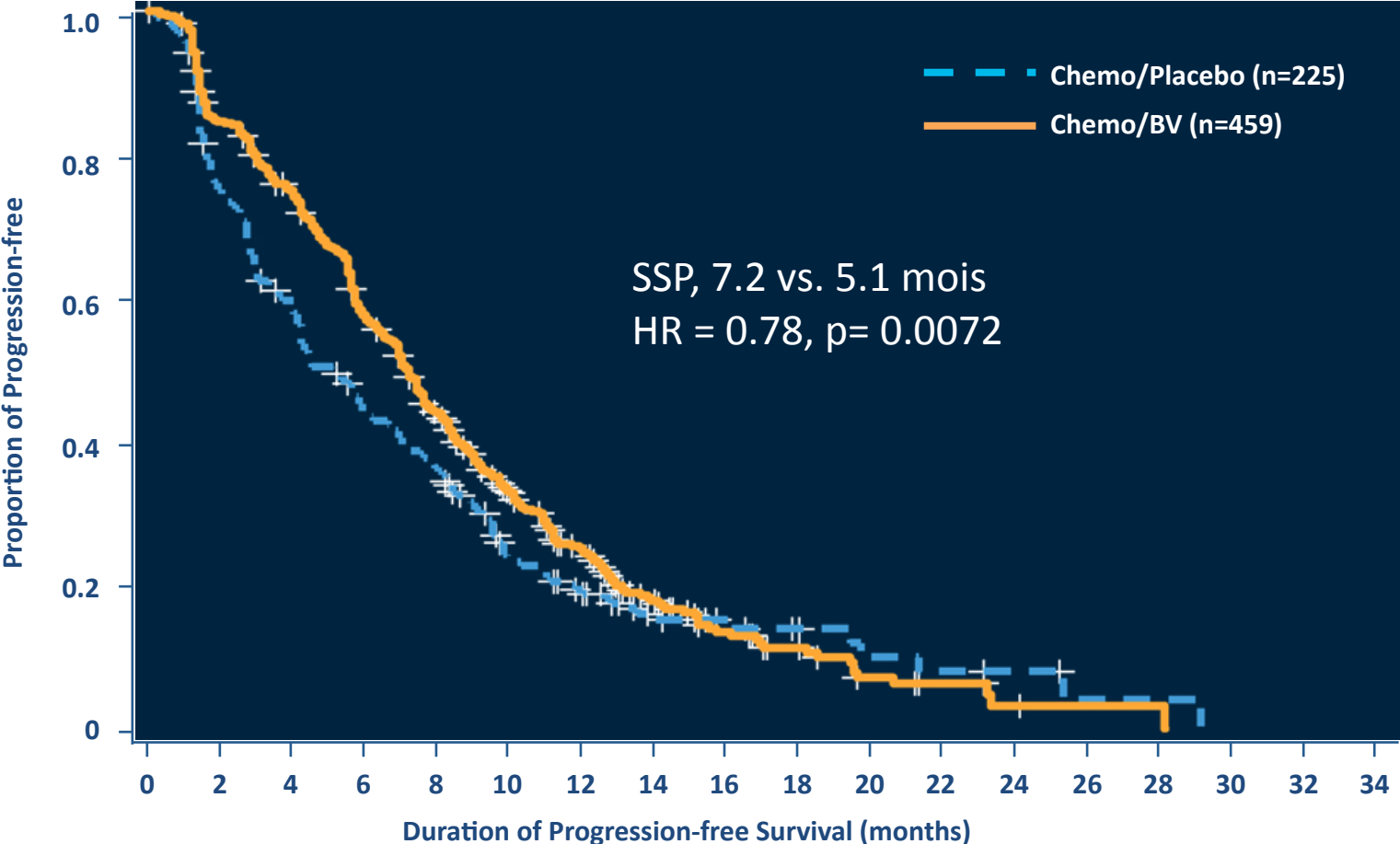
Protocoles de CT	Taxanes	Gemcitabine	Capecitabine	Vinorelbine
Patientes (%)	304(44.4)	160 (23.4)	144 (21.1)	76 (11.1)
Bevacizumab	201	108	97	53
Placebo	103	52	47	23

- **684 patientes incluses entre Février 2006 et Juin 2008**
- **Date de cutoff : 31 Mars 2009**
 - Analyse finale pour l'objectif principal SSP
 - Analyse finale pour l'objectif secondaire TR
 - Analyse intermédiaire pour l'objectif secondaire SG

Etude RIBBON-2: Caractéristiques des patientes

	CT/PL (n=225)	CT/BV (n=459)
Age, Median Moyen ≥65, %	55.0 55 (23–90) 19.6	55.0 55.6 (25–86) 22.0
ECOG PS 1, %	50.9	50.2
Nb. Sites métastatiques Moyenne ≥ 3 sites, %	2.5 (0–6) 47.1	2.5 (0–6) 44.5
Maladie osseuse exclusive, %	9.8	6.8
Maladie viscérale, %	25.3	26.8
RH+, %	73.3	71.7
Triple negative, %	20.9	24.4
Intervalle entre le diagn de la maladie M+ et la 1ère progression ≥6 mo, %	70.7	72.5
HER2-négatif, % -inconnu, %	85.3 13.8	83.9 14.6
Maladie mesurable, %	79.6	78.9

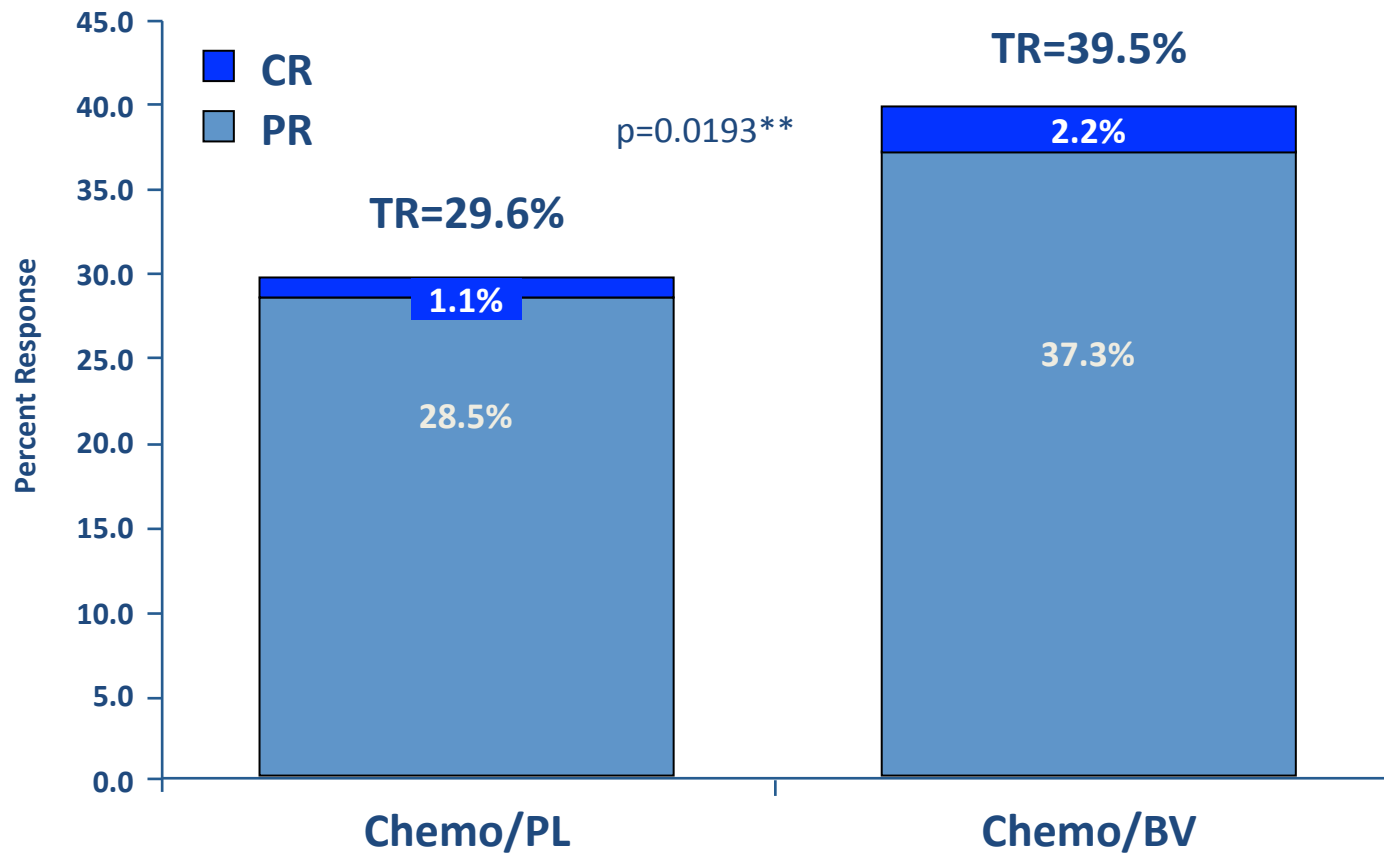
Etude RIBBON-2: Survie sans progression



Number at Risk:

Chemo/Placebo	225	165	129	93	77	44	33	19	12	8	5	4	3	1	1	0	0	0
Chemo/BV	459	381	334	254	190	130	87	47	27	18	9	5	2	1	1	0	0	0

Etude RIBBON-2: Taux de réponse



Etude RIBBON-2: Survie globale

	Chemo/PL (n=225)	Chemo/BV (n=459)
Nb. De décès, n (%)	109 (48.4)	206 (44.9)
SG (mo)		
Médiane (95% CI)	16.4 (14.6–20.2)	18.0 (17.1–20.2)
Analyse stratifiée HR (95% CI)	0.90 (0.71–1.14)	
p-value (log-rank)	0.3741	
Taux de survie à 1 an (%)	66.2	69.5

Etude RIBBON-2: Toxicités Grade ≥ 3

n (%)	Chemo/PL (n=221)	Chemo/BV (n=458)
Neutropénie	32 (14.5)	81 (17.7)
Hypertension	1 (0.5)	41 (9.0)
Neuropathie sensitive	13 (5.9)	30 (6.6)
Protéinurie	1 (0.5)	15 (3.3)
Neutropenie fébrile	6 (2.7)	10 (2.2)
Saignement	0 (0)	8 (1.7)
Toxicité cardiaque	0 (0)	4 (0.9)
Thrombose artérielle	3 (1.4)	3 (0.7)
Perforation intestinale	0 (0)	3 (0.7)
Troubles de la cicatrisation	0 (0)	3 (0.7)
Encéphalopathie	0 (0)	0 (0)

Etude RIBBON-2: Conclusion

- **Pour des patientes non préalablement traitées par bevacizumab, l'addition du bevacizumab à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne permet une augmentation significative du taux de réponse et de la survie sans progression**
- **L'analyse intermédiaire de la survie globale ne montre pas de différence**

Conclusion

- Les thérapeutiques ciblées représentent une avancée majeure
- La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein se complique
- On quitte l'ère du prêt à porter pour l'ère du sur mesure...

**JE VOUS
REMERCIE**



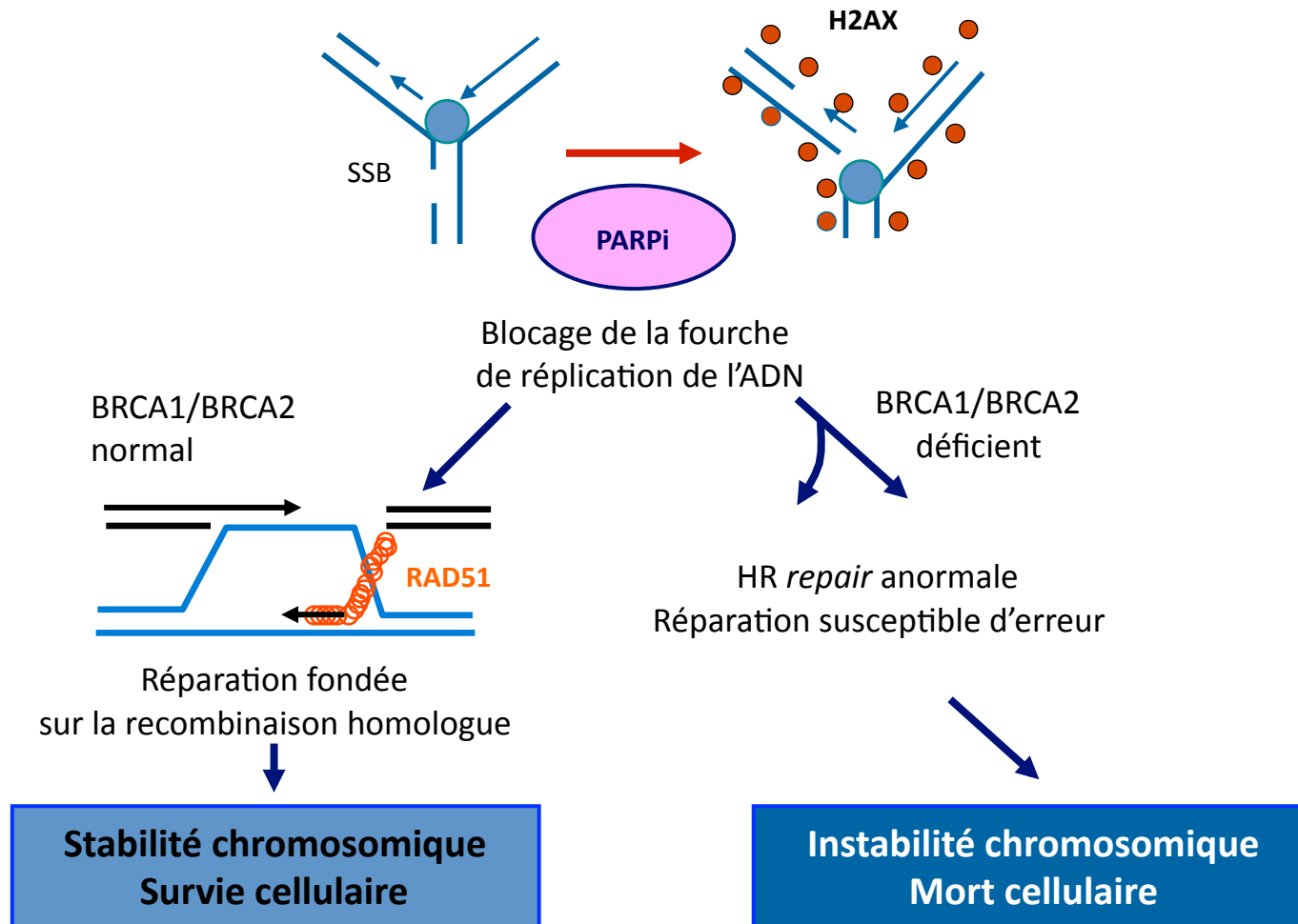
Thérapie ciblée des cancers triple négatifs ?

- Cancer triple Négatif
 - Défaut de la réparation de l'ADN
 - Cassure double brin
 - Lien avec BRCA1 (histologiquement et transcriptionnellement) suggère qu'un dysfonctionnement de BRCA1 ou des voies en relation avec BRCA1 seraient impliqués dans les TN sporadiques

Rakha et al; JCO, 15, 2008

Cancer du sein - PARP et PARPi

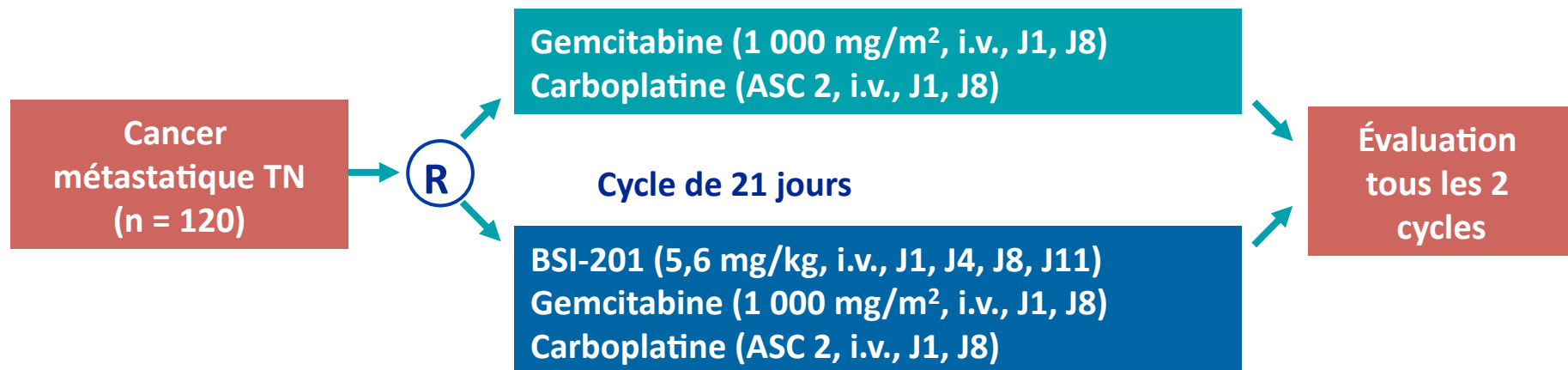
Inhibition de PARP et synergie létale spécifique de la tumeur



Cancer du sein métastatique : PARPi

Inhibiteur de PARP BSI-201 (1)

Phase II randomisée dans les tumeurs triple-négatives (TN)



Cancer du sein métastatique : PARPi

Inhibiteur de PARP BSI-201 (2)

Phase II randomisée dans les tumeurs triple-négatives (TN)

	Gemcitabine/ carboplatine (n = 44)	BSI-201 + gemcitabine/ carboplatine (n = 42)	p
Réponse objective n (%)	7 (16 %)	20 (48 %)	0,002
Bénéfice clinique n (%)	9 (21 %)	26 (62 %)	0,0002

Cancer du sein métastatique : PARPi

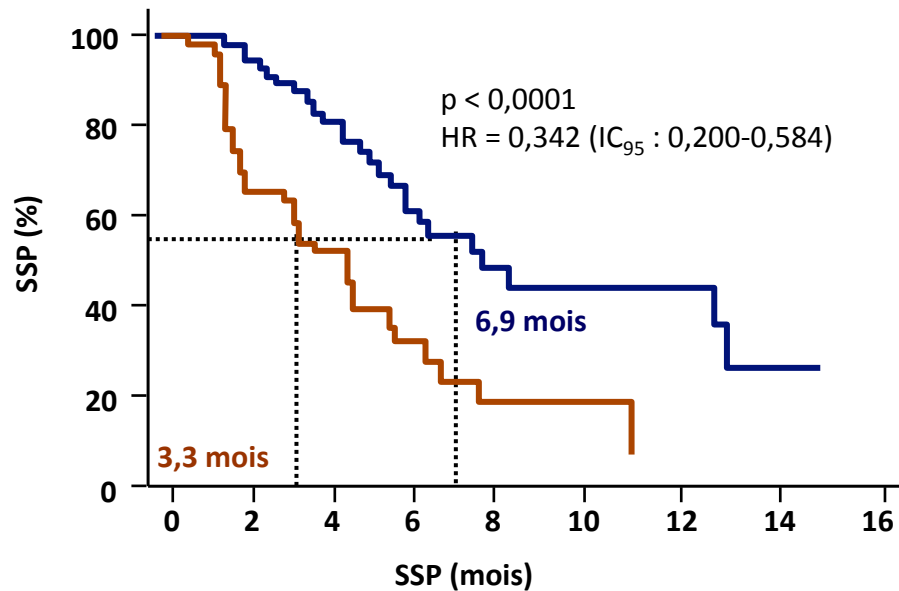
Inhibiteur de PARP BSI-201 (3)

Phase II randomisée dans les tumeurs triple-négatives (TN)

Survie sans progression (SSP)

BSI-201 + gem/carbo (n = 57)

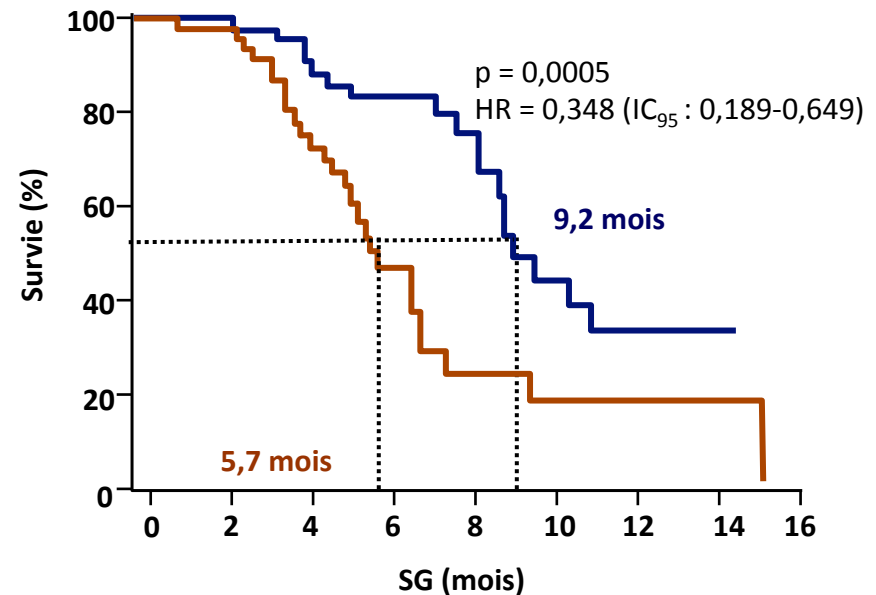
Gem/carbo (n = 59)



Survie globale (SG)

BSI-201 + gem/carbo (n = 57)

Gem/carbo (n = 59)



Effacité des inhibiteurs de PARP Inhibitors chez les femmes mutées pour BRCA1/2

En intention de traiter	Olaparib 400 mg bid (n=27)
Taux de réponse, n (%)	11 (41)*
Réponse complète (%)	1 (4)
Réponse partielle, n (%)	10 (37)