

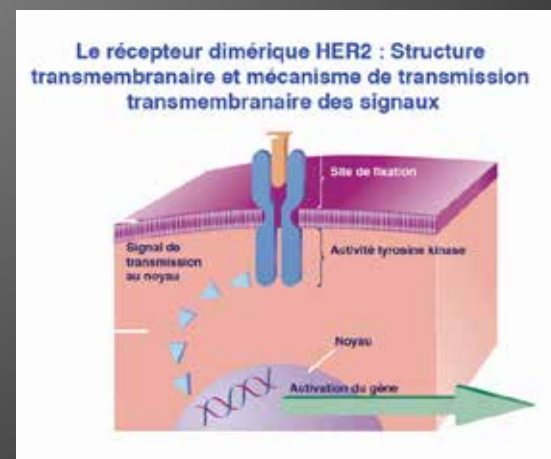
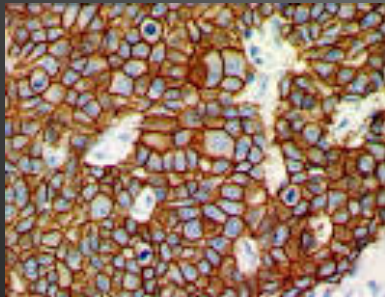
Cancer du sein Her2+ en situation précoce

XVII es Journées de sénologie
interactive; sept 2014

Caroline Cuvier

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Cancers HER2 + = 15-25% des cancers du sein
- 52 000 nouveaux cancers du sein par an en France \Rightarrow \approx 7 800 cancers HER2+.



« situation précoce »

- Non métastatique
- Non localement avancé
- Relevant de la chirurgie d'emblée

→ < 3 cm

N0-N1

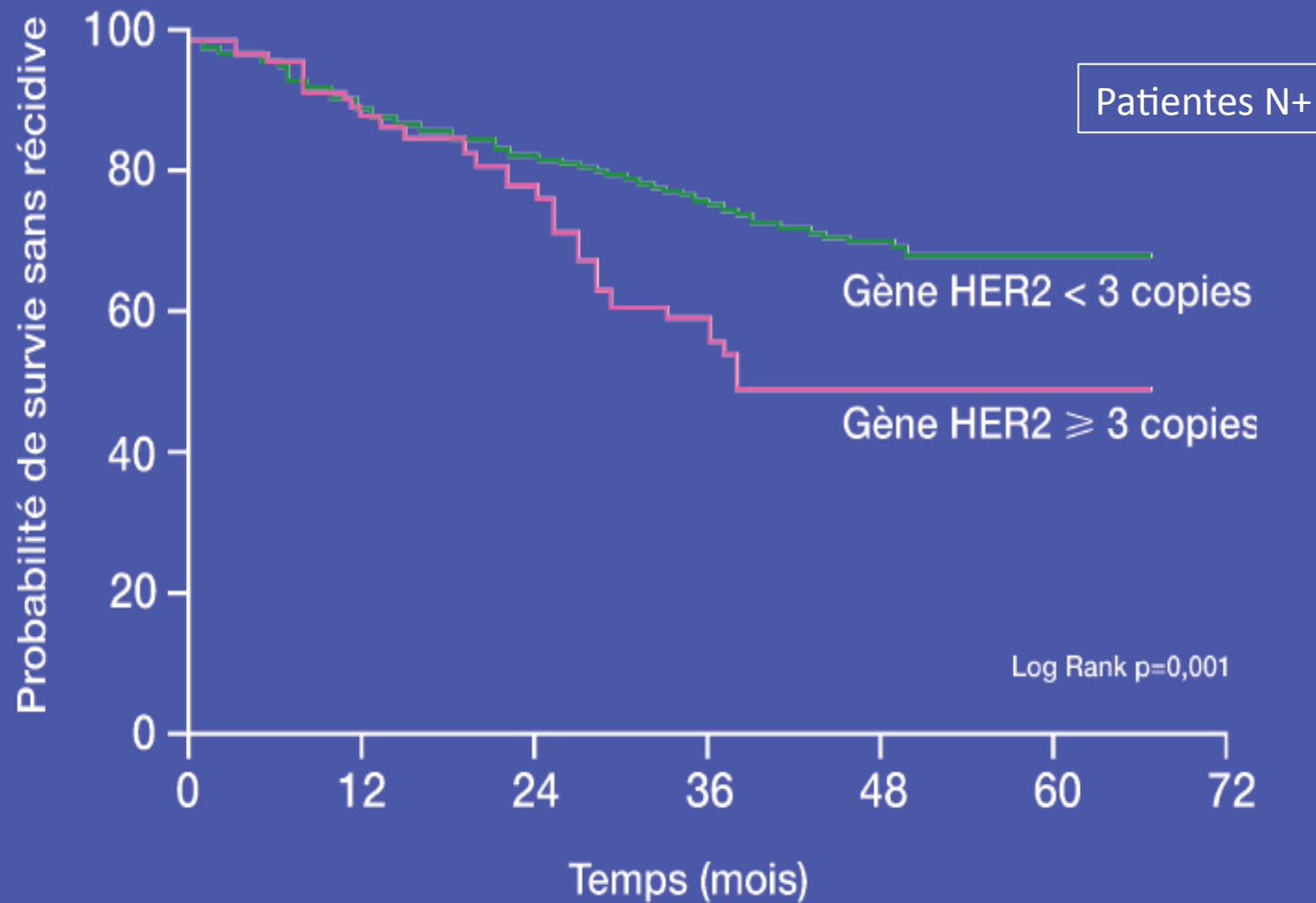
Rôle de HER2 (c erb B2)

- **HER2 est un oncogène impliqué dans les phénomènes de croissance cellulaire anormale**
- **L'amplification du gène HER2 ou la surexpression de la protéine transcrite produit une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire**

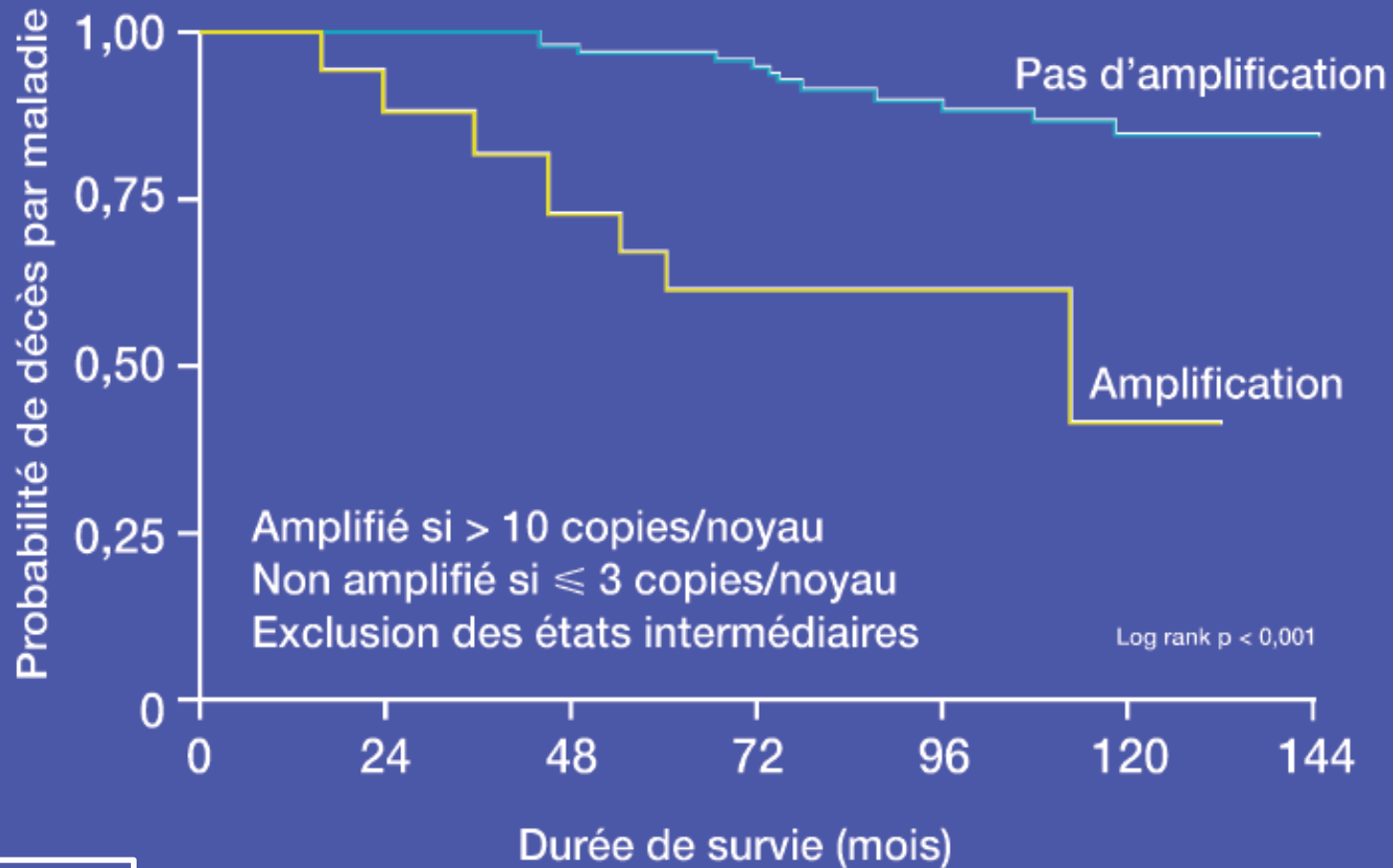
HER2 = c-erbB-2

- **Amplification de c-erbB-2 (Slamon et al, 1987)**
 - 187 pts N+ et N-
 - Une diminution de la survie sans rechute et de la survie globale
- **nombreuses études ..depuis**
 - **Amplification de c-erbB-2: facteur de mauvais pronostic chez les N+**
 - **Moins de valeur chez les N-**

Amplification Her2 = facteur pronostique



Amplification Her2 = facteur pronostique



Patientes N-

Ross JS. Fletcher JA. *Stern Cells* 1998; 16 : 413-428



HER2, facteur de mauvais pronostic

Patientes avec cancer du sein N0

- Etude multicentrique (US) rétrospective
 - 382 échantillons tumoraux sur pièces opératoires
 - Patientes avec cancer du sein N0 diagnostiquées avant 1990 et sans traitement adjuvant.
 - Analyse HER2 en FISH
- ➔ Une amplification du gène HER2 chez les patientes N0, sans traitement adjuvant, est un facteur de mauvais pronostic.

Press MF. et al. JCO 1997;15(8):2894-2904

HER2, facteur de mauvais pronostic

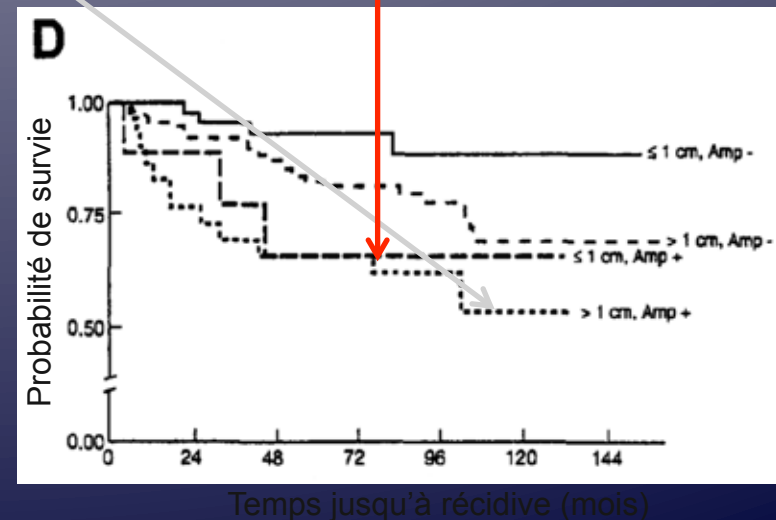


Clinical Outcome	Risk Groups*						
	Not Amplified, Small Tumors	Not Amplified, Large Tumors		Amplified, Small Tumors		Amplified, Large Tumors	
		RR	RR	95% CI	RR	95% CI	RR
Early recurrence	1.0	3.5	0.4-27.6	5.7	0.4-90.8	11.3	1.4-92.1
Recurrent disease	1.0	2.7	0.9-7.6	4.6	1.03-20.6	5.5	1.8-17.0
Disease-related death	1.0	4.7	0.6-36.3	11.1	1.01-122.8	17.8	2.3-138.0

*Results shown are for small tumors (≤ 1.0 cm in diameter) and large tumors (> 1.0 cm in diameter).

Interaction : Amplification HER-2 et taille de la tumeur.

- Une amplification HER2 est un facteur de mauvais pronostic quelle que soit la taille de la tumeur (y compris T1ab).



Press MF. et al. JCO 1997;15(8):2894-2904

HER2, facteur de mauvais pronostic:

N-

Méta analyse de 56 articles

Moyenne HER2+ : 23.14 %

**HER2 (IHC et FISH)
Facteur indépendant de survie
 $p < 0.05$**

Evaluation de la valeur pronostique de HER2+ sur 7 articles.

Survie sans récurrence

RR = 1.38 (1.07 – 1.80)

IHC = 1.16 (1.02 – 1.31)

FISH = 1.98 (1.56 – 2.52)

Survie globale

RR = 1.58 (1.16 – 2.14)

IHC = 1.37 (1.14 – 1.64)

FISH = 2.33 (1.45 – 3.75)

- ➔ La surexpression HER2 (IHC) ou l'amplification du gène HER2 (FISH) sont des facteurs prédictifs indépendants de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence et la survie globale.

HER2 facteur de mauvais pronostic

Tumeur N0, Méthodologie



- Série de 4 444 cancers du sein avancés diagnostiqués et référencés au *British Columbia Cancer Agency* entre 1986 et 1992.
- Sur les 2 026 tumeurs sans atteinte ganglionnaire, 70 % des patientes n'ont reçu aucune thérapie systémique adjuvante.

Chia et al. JCO 2008;26(35):5697-704

HER2 facteur de mauvais pronostic

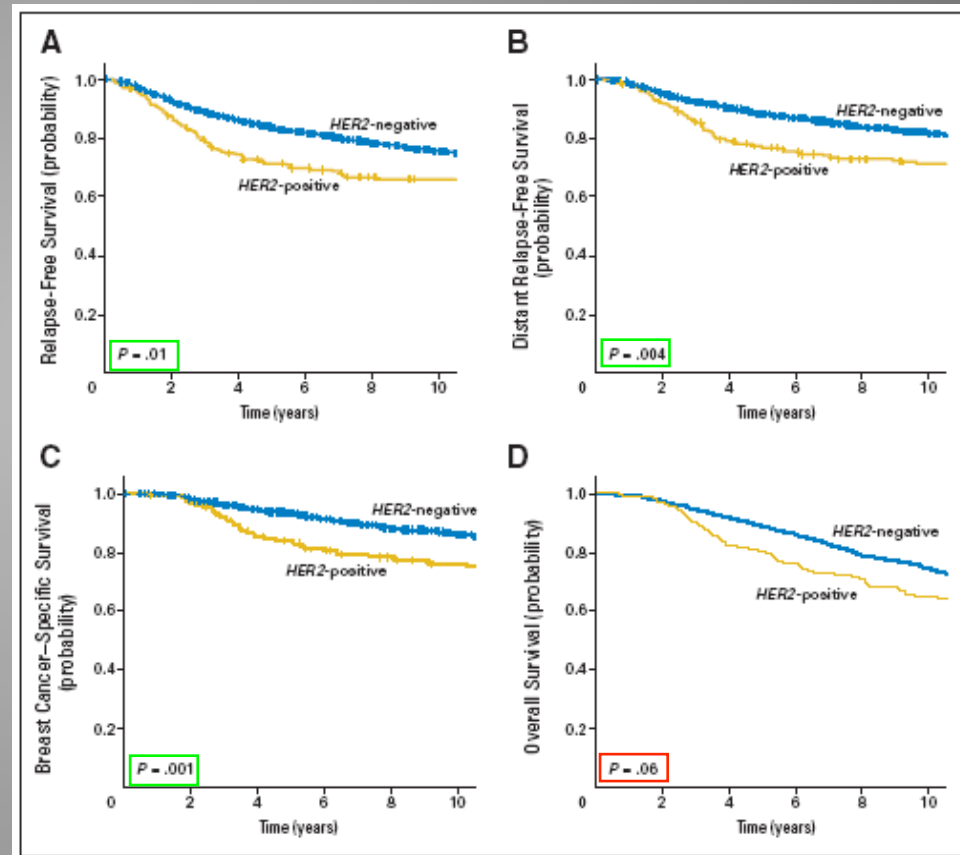


Cohorte N- (n = 2 026; 1 820 HER2-, 206 HER2+)

70% des patientes: pas de traitement adjuvant

- Courbes de Kaplan-Meier en fonction du statut HER2 :
 - RFS à 10 ans (HER2+ vs HER2-) : 65.9 % vs 75.5 %
 - DRFS à 10 ans (HER2+ vs HER2-) : 71.2 % vs 81.8 %
 - BCSS à 10 ans (HER2+ vs HER2-) : 75.7 % vs 86.3 %

➔ **La surexpression de HER2 est associée à un risque supérieur de récurrence, mais aussi à une détérioration de la BCSS et de la SG.**



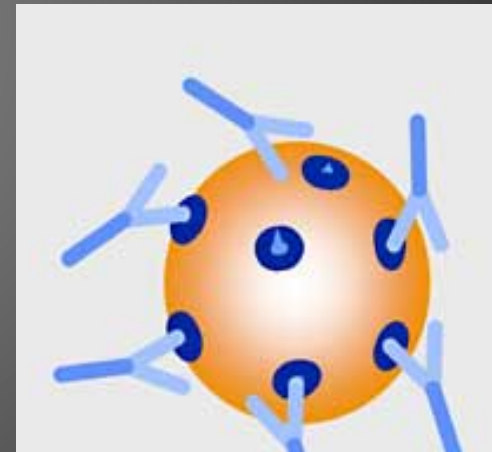
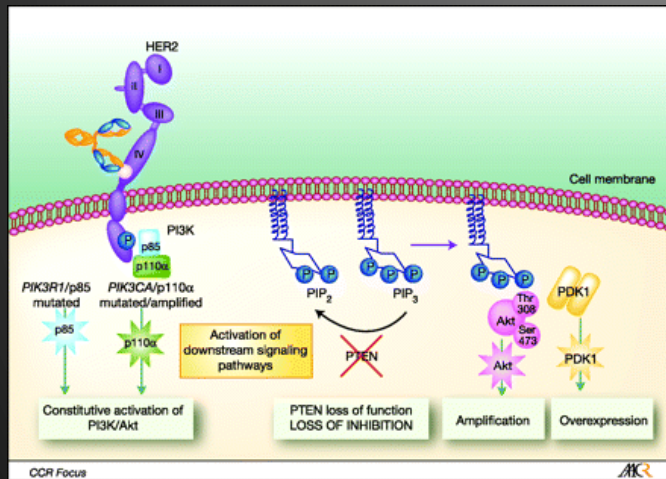
RFS, *Relapse-Free Survival* (survie sans récurrence) ; DRFS, *Distant Relapse-Free Survival* (survie sans récurrence à distance), BCSS, *Breast Cancer Specific Survival* (survie spécifique au cancer du sein)

Chia et al. JCO 2008;26(35):5697-704

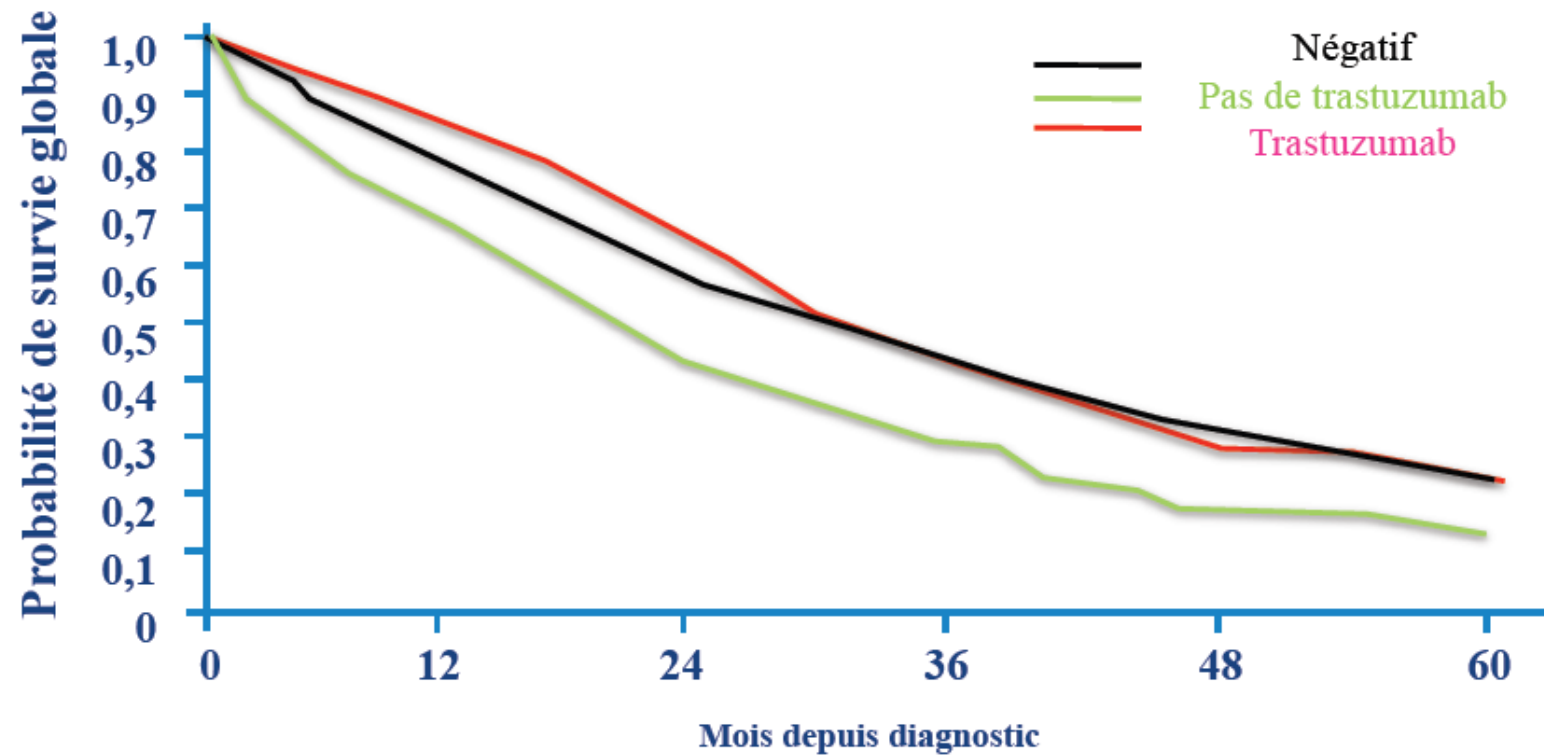
Trastuzumab



= Anticorps monoclonal anti Her2



Trastuzumab en situation métastatique



Dawood SS ; ASCO 2008 A: 1018

Adjuvant Herceptin trials

Trial	No. patients	Reference
HERA	5090	Piccart-Gebhart et al 2005 Smith et al 2007
NSABP B-31	2030	Romond et al 2005
NCCTG N9831	3505	Romond et al 2005
BCIRG 006	3222	Slamon et al 2006
FinHer	232^a	Joensuu et al 2006

^aHER2-positive subgroup

Pivotal adjuvant Herceptin trials: patient characteristics

- HER2 positive (IHC 3+ / FISH+)
- Invasive breast cancer resected by lumpectomy / mastectomy
- Nodal status
 - node positive (NSABP B-31)
 - node positive or high-risk node negative (NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006)
- Known hormone receptor status (ER / PgR or ER alone)
- No previous or current cardiac disease

ER, oestrogen receptor; IHC, immunohistochemistry;
FISH, fluorescence in situ hybridisation; PgR, progesterone receptor

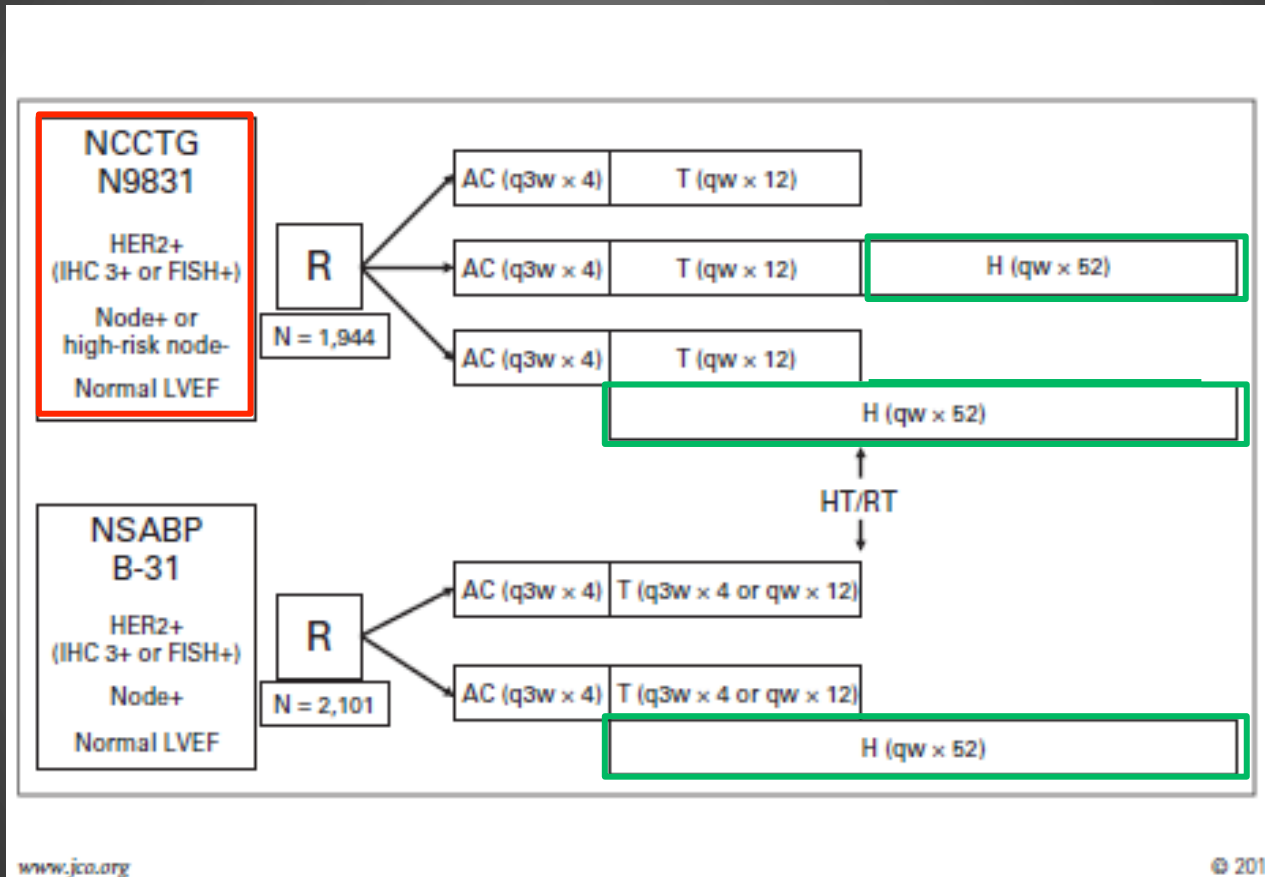
Herceptine: essais adjuvants:

- NCCTG N9831 (3406 patientes N+ ou N- à risque)
 - AC → Paclitaxel
 - AC → Paclitaxel → Herceptine (52 semaines)
 - AC → Paclitaxel + Herceptine
- NSABP B31 (2085 patientes N+)
 - AC → Paclitaxel
 - AC → Paclitaxel → Herceptine (52 semaines)
- Hera (5090 patientes N+ ou N- à risque)
 - Chimio → surveillance
 - herceptine 1 an (1703 patientes)
 - herceptine 2 ans

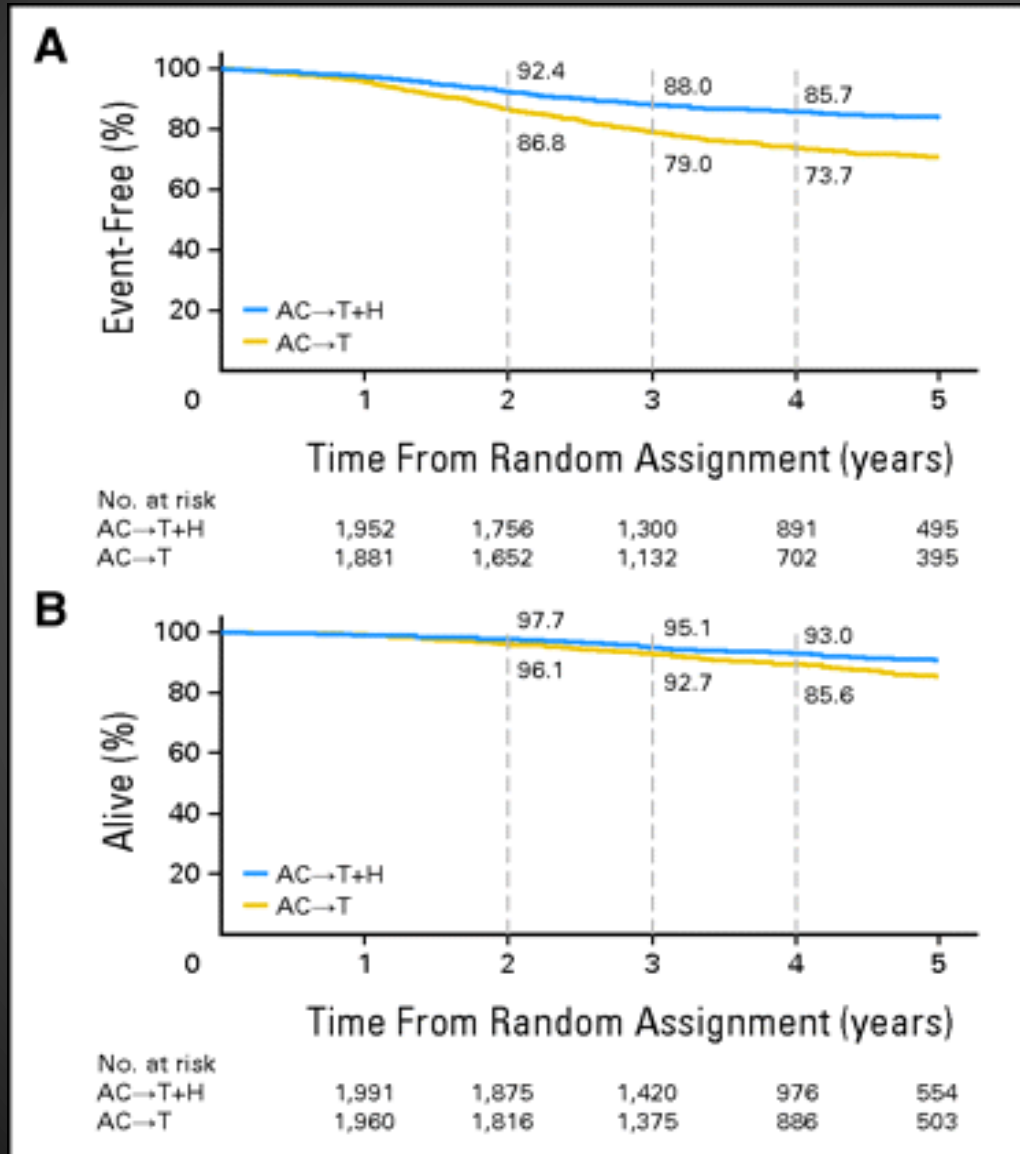
- **FinHer (1010 patientes / 232 Her +++)**
 - Taxotère → FEC
 - Navelbine → FEC
 - * HER +++ :+ herceptin hebdo x 9 ou rien

- **BCIRG 06 (3222 patientes HER 2 +++)**
 - AC → T
 - AC → TH
 - TCH

1. Essais américains



1. Essais américains: résultats groupés



Suivi médian = 4 ans

Table 4.

N9831/B-31 Joint Analysis

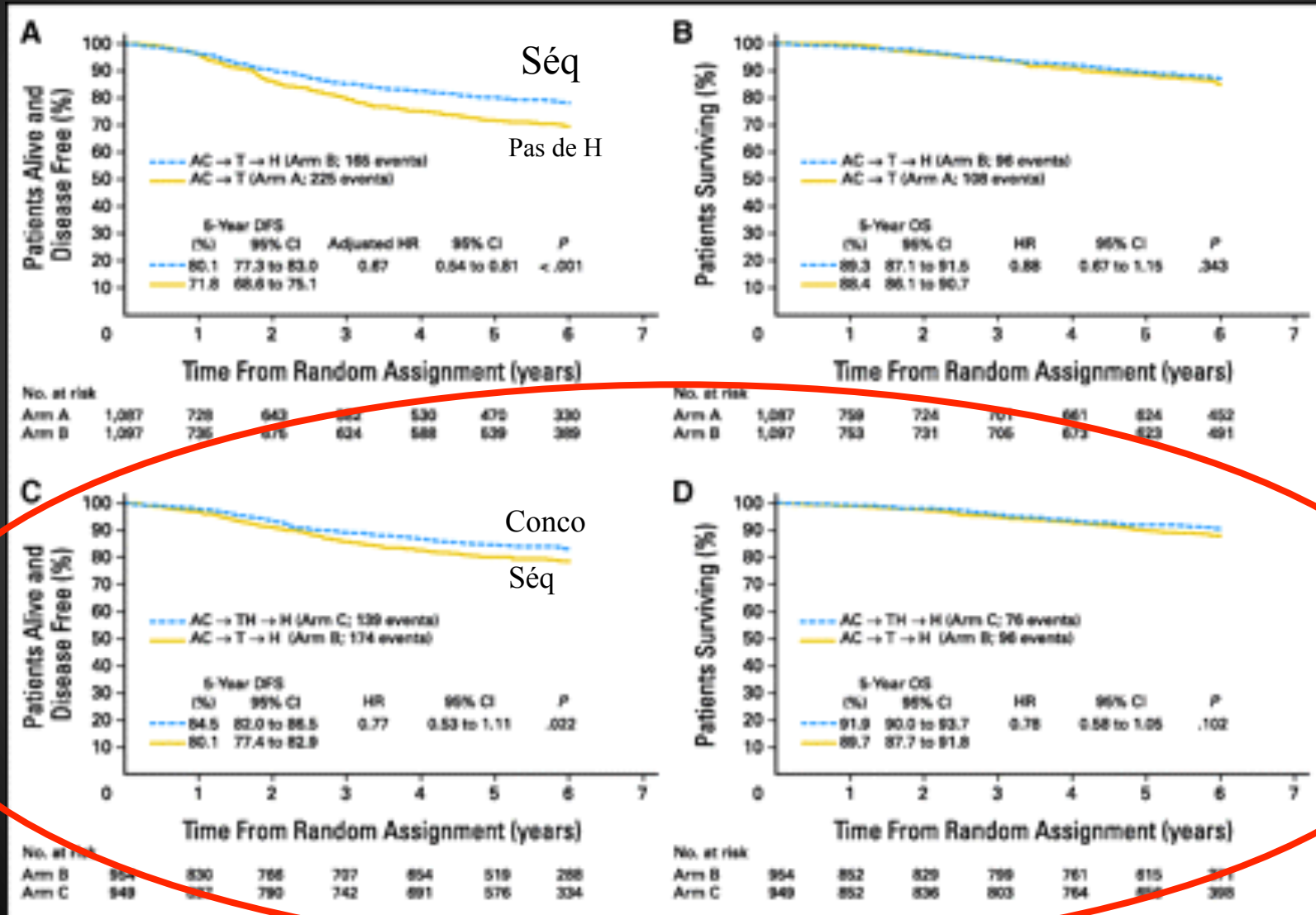
Factor	4-Year DFS Rate by Regimen (%)	
	Control Arm (n = 2,017)	Trastuzumab Arm (n = 2,028)
Age, years		
< 40	69.2	84.2
40-49	75.7	87.4
50-59	75.8	84.6
≥ 60	70.0	86.1
No. of positive nodes		
0	89.6	86.9
1-3	80.6	89.7
4-9	71.1	83.5
≥ 10	46.5	73.7
Hormone receptors		
ER and PR negative	69.4	81.6
ER and/or PR positive	77.2	89.4
Tumor size, cm		
0-2	81.6	90.9
2.1-5.0	70.3	83.2
> 5.0	52.0	78.2
Tumor grade		
Low/intermediate	77.0	88.5
High	72.0	84.4

1. Analyse groupée des essais américains:

- SSP à trois ans : 87% versus 75%
- SSP à quatre ans 85% versus 67%
- SG à quatre ans 91% versus 87%
- Approche concomitante supérieure à l'approche séquentielle (36% de réduction du risque de récurrence)
- Globalement risque de récurrence réduit de 52%

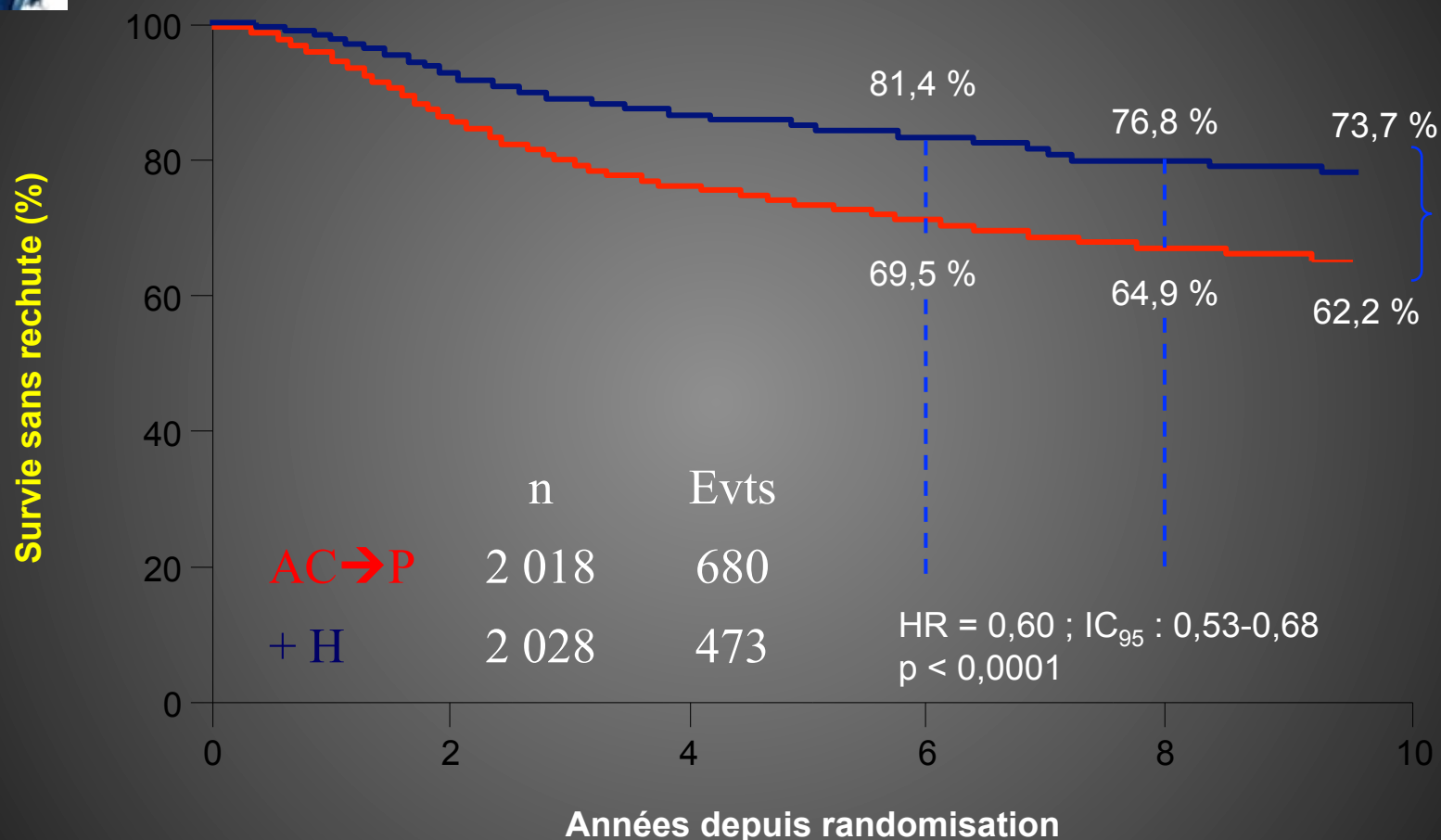
NCCTG: conço versus séquentiel

Perez EA, JCO





N9831/B-31: actualisation 10 ans



Survie sans rechute

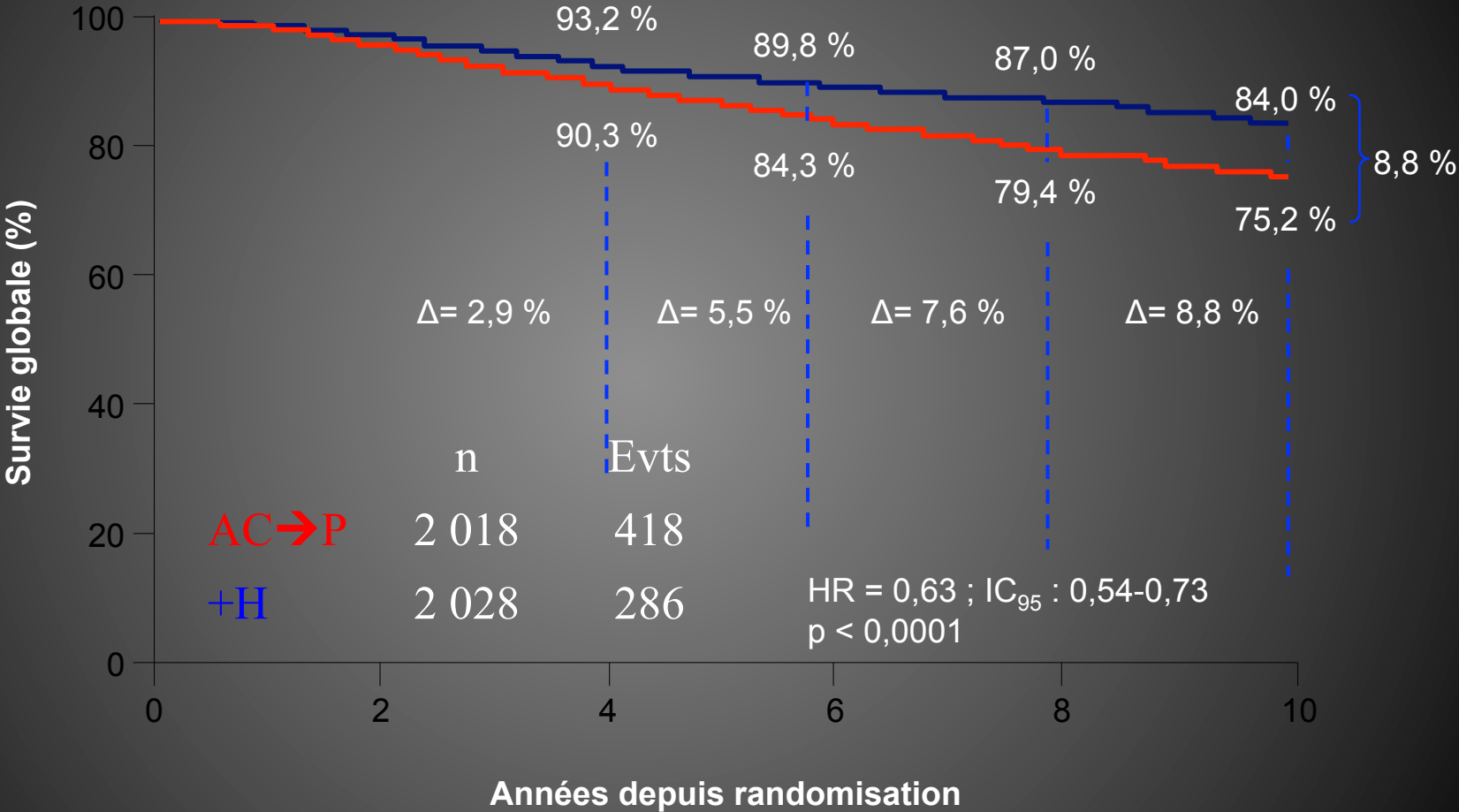


SABCS 2012, D Romond E et al., abstr. S5-5



N9831/B-31

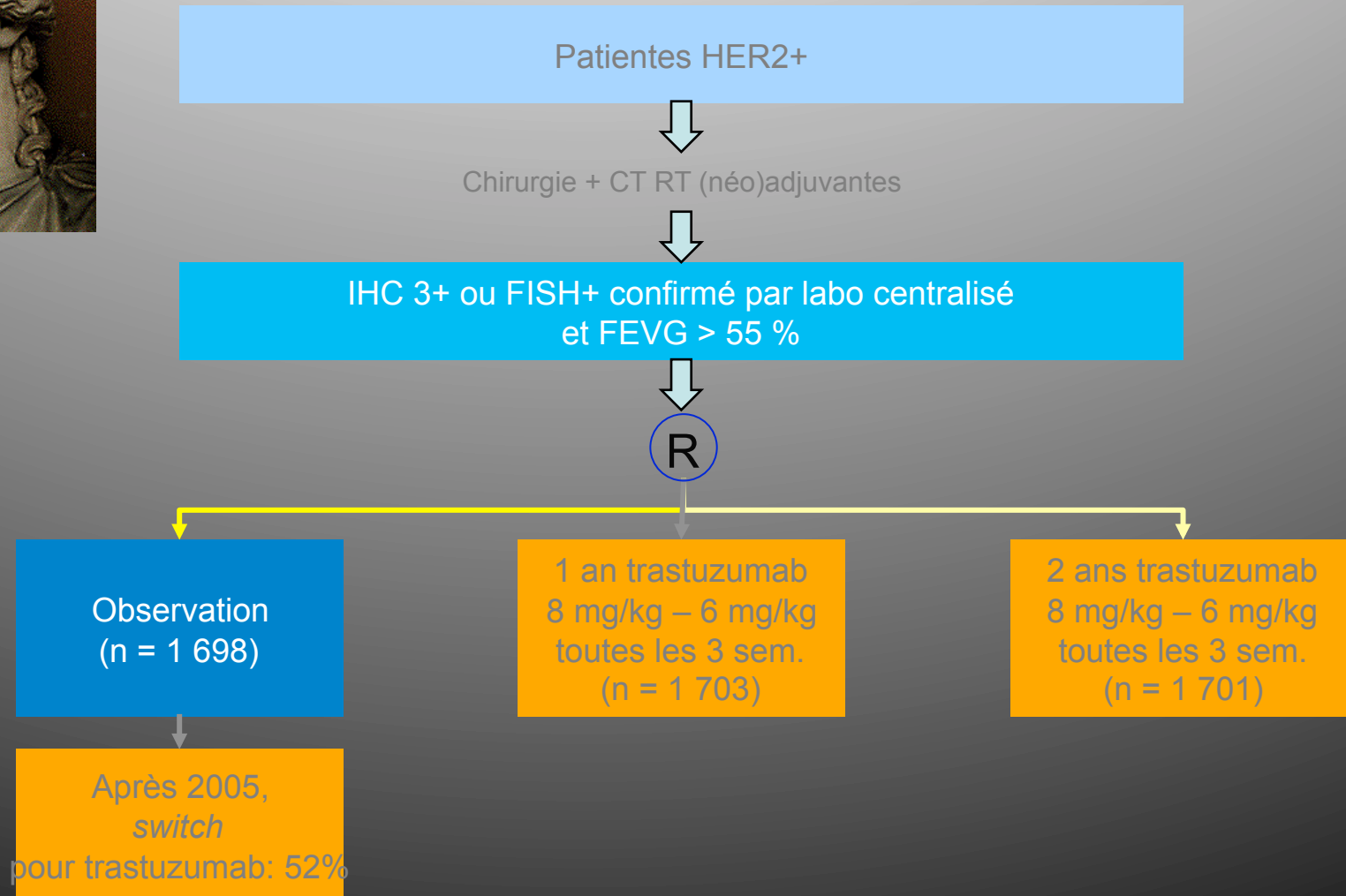
Survie globale



D'après Romond E et al., abstr. S5-5 actualisé



Inclusions 2001-2005 (n = 5 102)

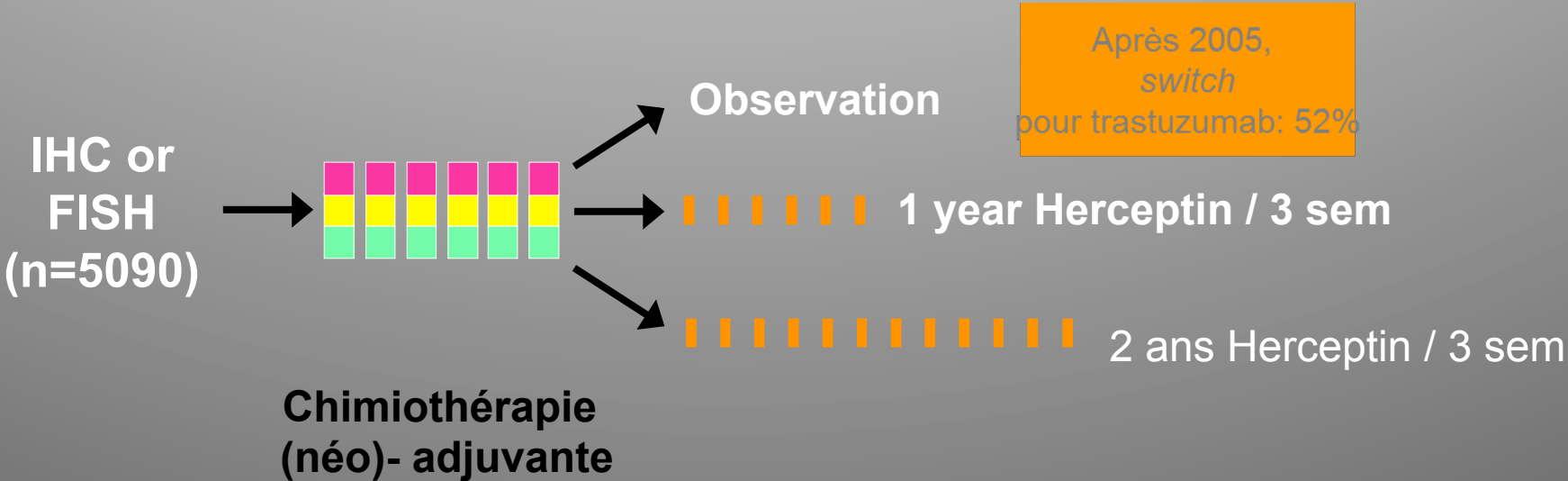




2.HERA

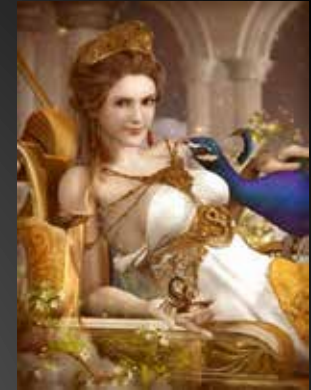


Inclusions 2001-2005



Goldhirsch A et al., abstr. S5-2 actualisé

Étude Héra



Bras 1 an Herceptin (1703 pts vs 1698 T-)
861 switch vers Herceptin

Suivi médian = 2 ans

59 décès / Herceptin

90 décès / T-

$HR = 0,66 (0,47-0,91)$

$p = 0,0115$

218 récidives / Herceptin

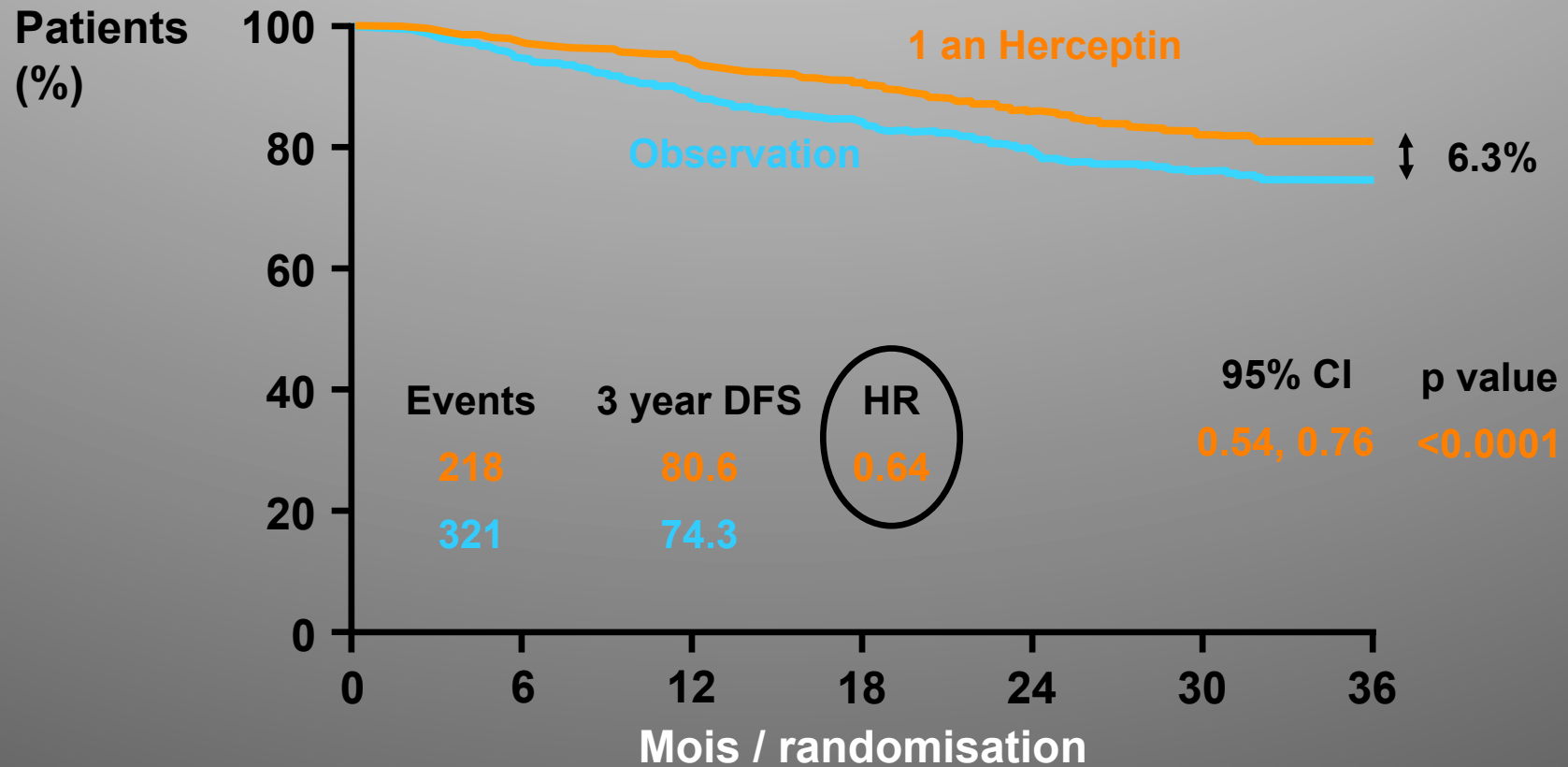
321 récidives / T-

$HR = 0,64 (0,54-0,76)$

$p < 0\ 0001$

Smith Lancet 2007

HERA: survie sans récurrence

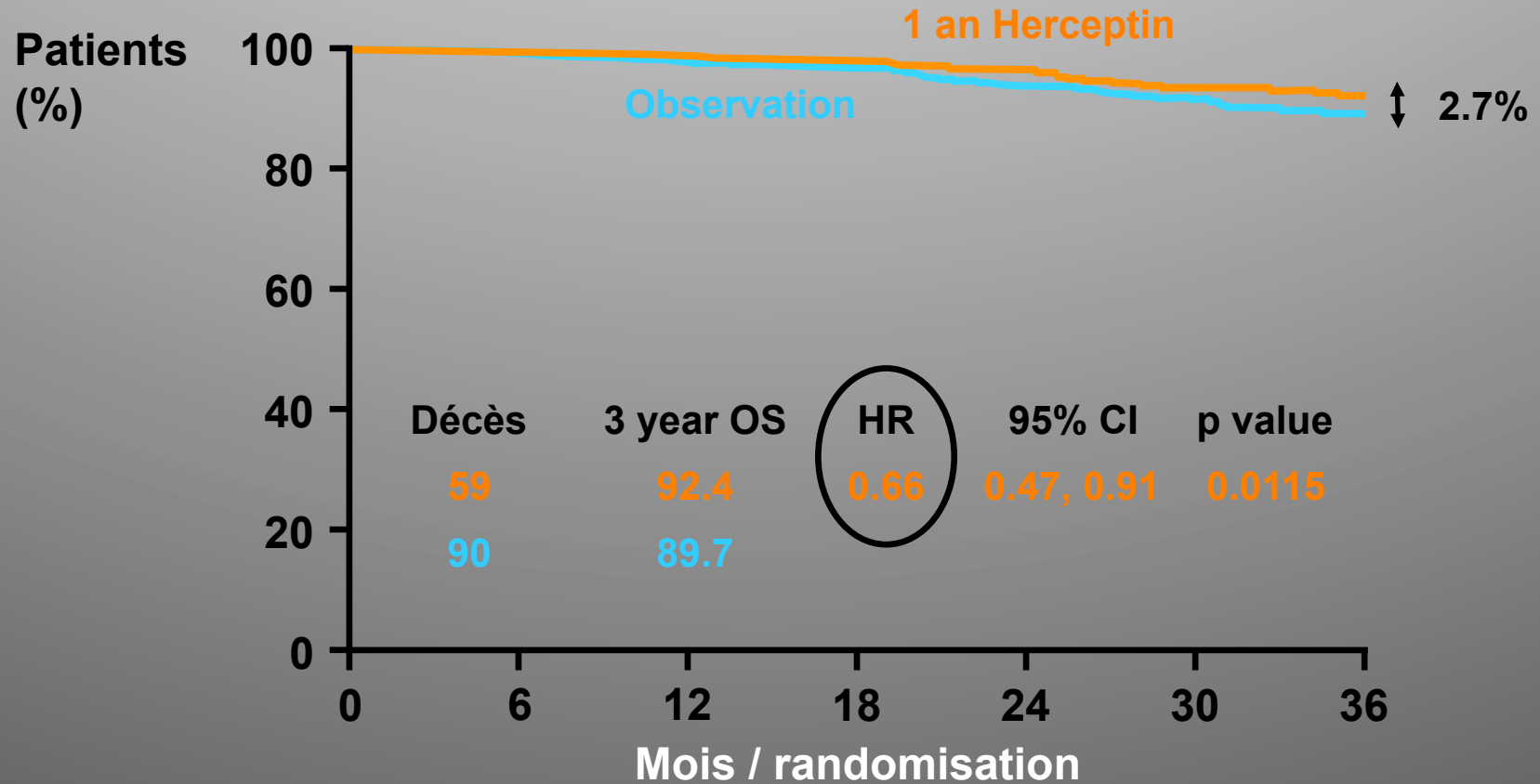


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
1 an Herceptin	1703	1591	1434	1127	742	383	140
Observation	1698	1535	1330	984	639	334	127

CI, confidence interval; HR, hazard ratio

Smith et al 2007

HERA: survie globale



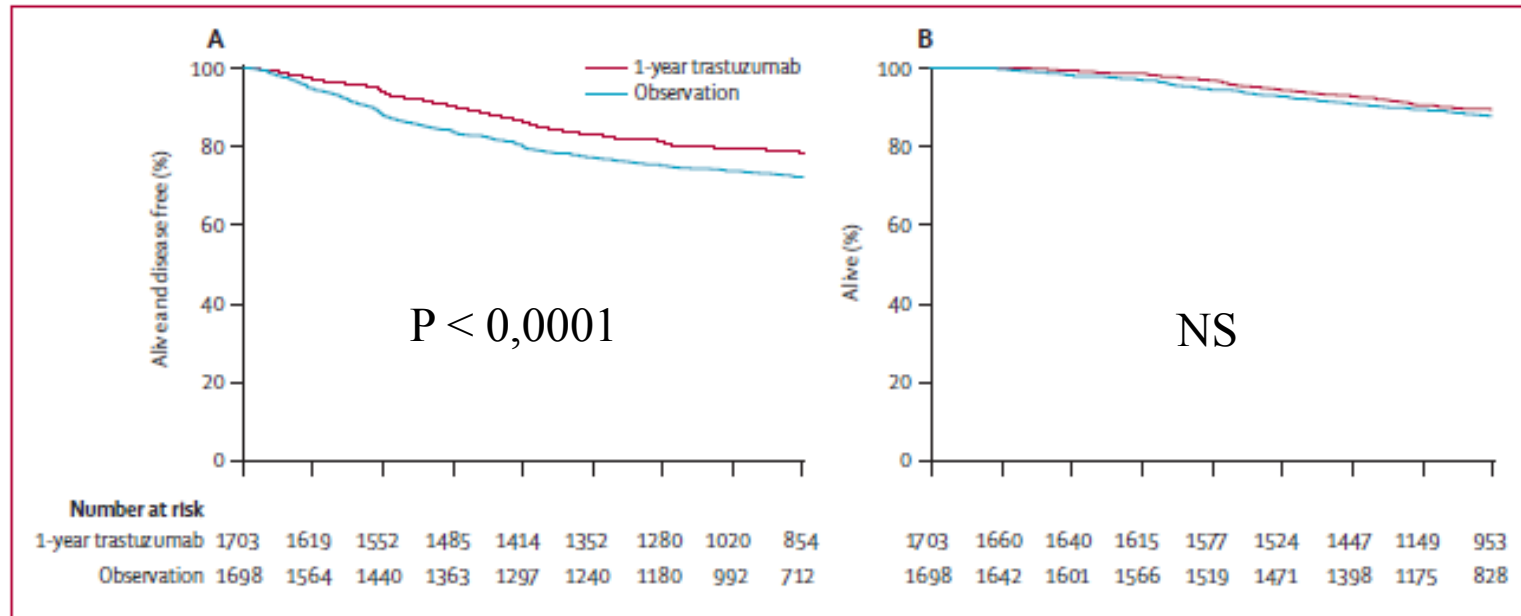
No.	0	6	12	18	24	30	36
Herceptin	1703	1627	1498	1190	794	407	146
at risk	1698	1608	1453	1097	711	366	139

OS, overall survival

Smith et al 2007



À 4 ans

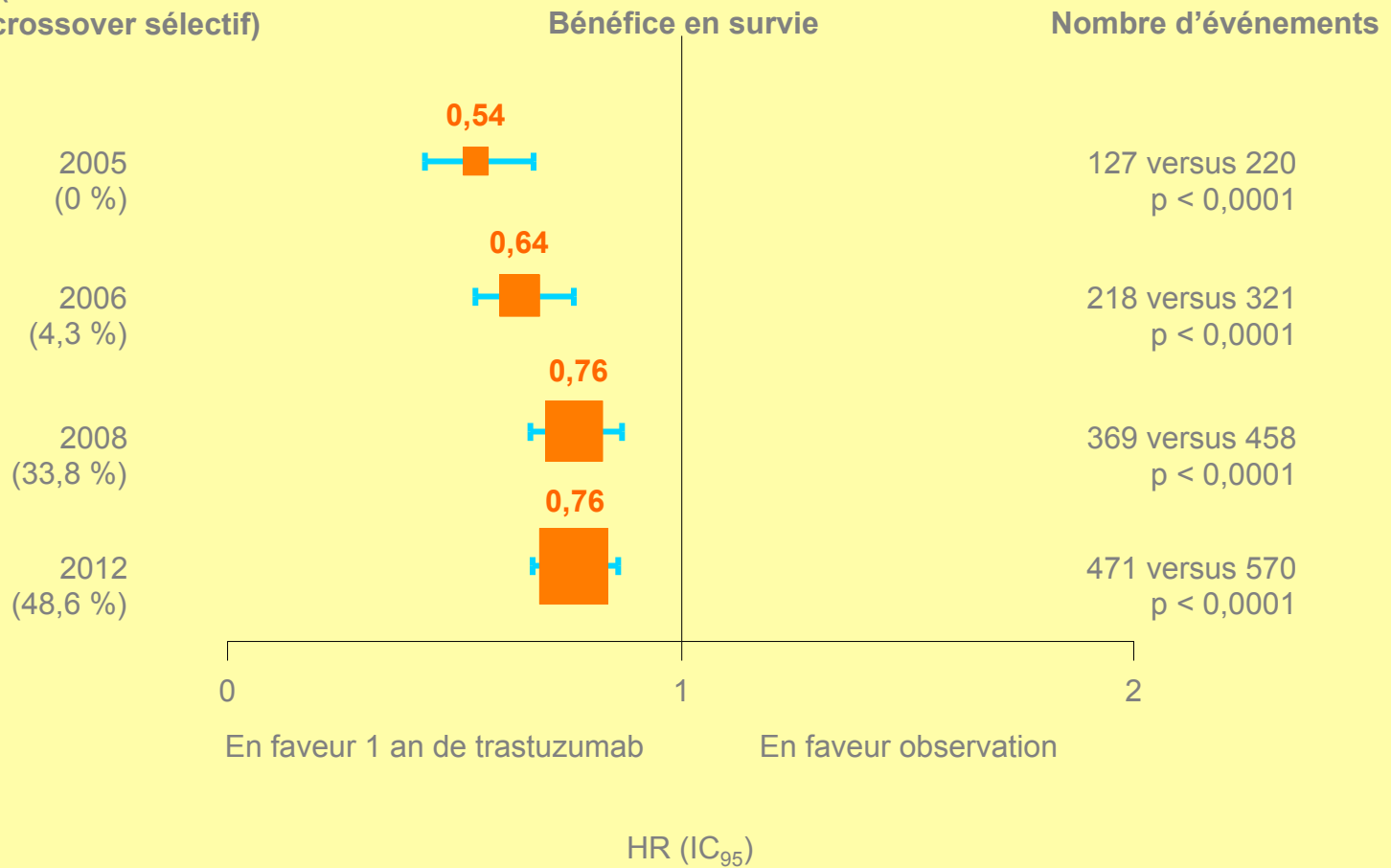




1 an de trastuzumab versus observation



Suivi médian
(% de suivi
après crossover sélectif)





Survie sans récurrence par sous groupe. 1 an Herceptin

Subgroup (no. patients)

Age at randomisation

- <35 years (253)
- 35-49 years (1508)
- 50-59 years (1096)
- ≥60 years (544)

Nodal status

- Not assessed (neoadjuvant chemotherapy) (372)
- Negative (1099)
- 1-3 positive nodes (976)
- ≥4 positive nodes (953)

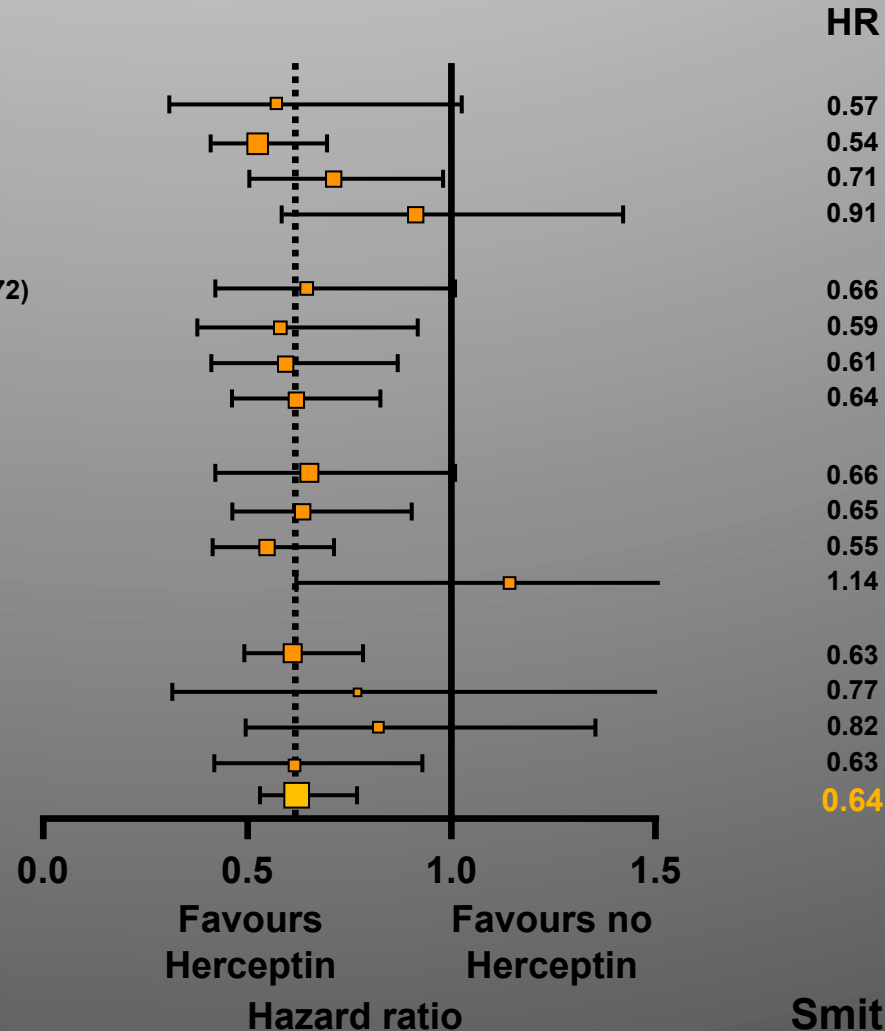
Tumour size

- Any (neoadjuvant chemotherapy) (372)
- 0-2 cm (1351)
- >2-5 cm (1482)
- >5 cm (171)

Hormone receptor status

- ER- / PR- (1627)
- ER- / PR+ (172)
- ER+ / PR- (460)
- ER+ / PR+ (984)

All patients (3401)



Smith et al 2007

HERA: effets secondaires

	Safety analysis population	
	1-year trastuzumab (n=1682)	Observation* (n=1719)
Adverse events		
Patients with ≥ 1 grade 3 or 4 adverse event	239 (14%)	131 (8%)
Patients with ≥ 1 serious adverse event	199 (12%)	129 (8%)
Fatal adverse event	12 (1%)§	6 (0%)¶
Treatment withdrawals	176 (11%)	NA
Cardiac endpoints		
Cardiac death	0	1 (0%)
Symptomatic congestive heart failure (II, III, and IV)††	33 (2%)‡‡	2 (0%)
Confirmed significant LVEF drop§§	62 (4%)	13 (1%)
Trastuzumab discontinued due to cardiac problems	87 (5%)	NA
Any type of cardiac endpoint	75 (5%)	14 (1%)



3. FinHer



1010 patientes **N+ ou N-** à risque

3 TXT puis 3 FEC60 versus

9 NVB puis 3 FEC60

232 patientes Her 2 +++:

+ Herceptin hebdo x 9 versus
pas d'Herceptin

Joensuu 2006

DFS 3 ans:



- TXT = 91 %
- NVB = 86 %)

HR:0,58 (0,40-0,85)
P = 0,005

Her 2 +++ :

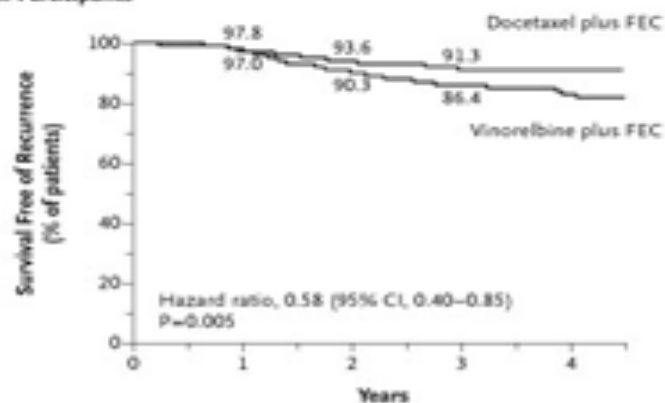
Herceptin = 89 %

pas d'Herc = 78%

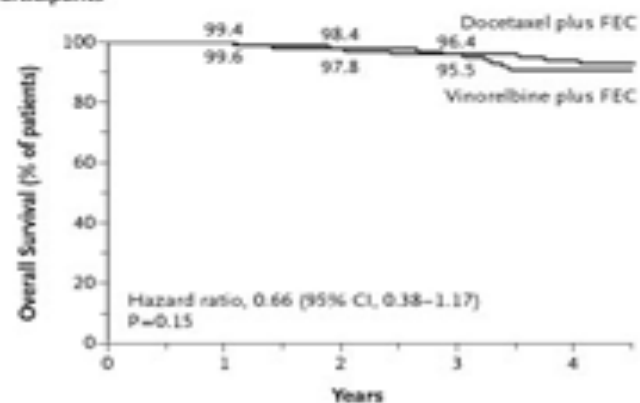
HR = 0,42 (0,21- 0,83)
p = 0,01

Survie à 3 ans:

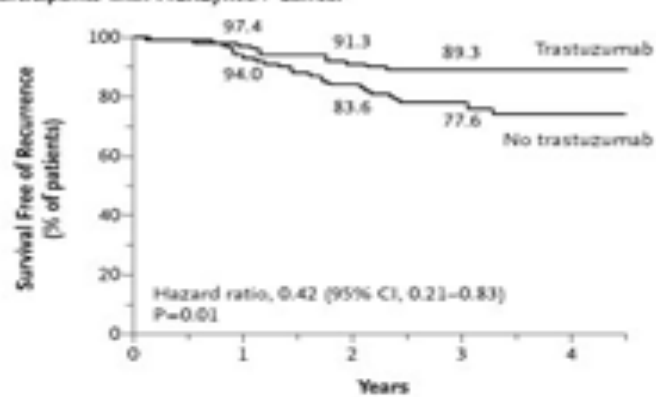
pas de différence (tendance non significative pour
herceptin)

A All Participants**No. at Risk**

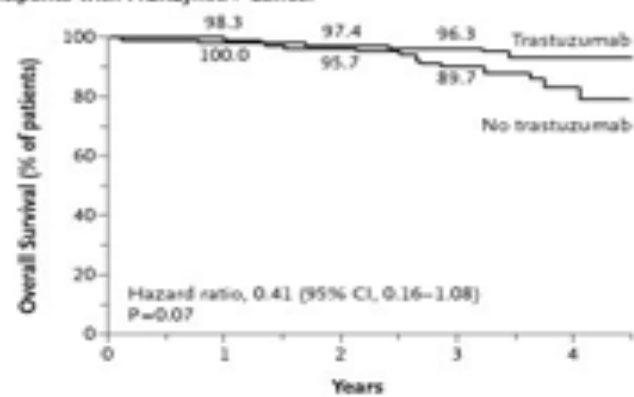
	0	1	2	3	4
Docetaxel plus FEC	502	491	431	250	83
Vinorelbine plus FEC	507	492	411	233	82

B All Participants**No. at Risk**

	0	1	2	3	4
Docetaxel plus FEC	502	499	454	266	85
Vinorelbine plus FEC	507	505	446	261	86

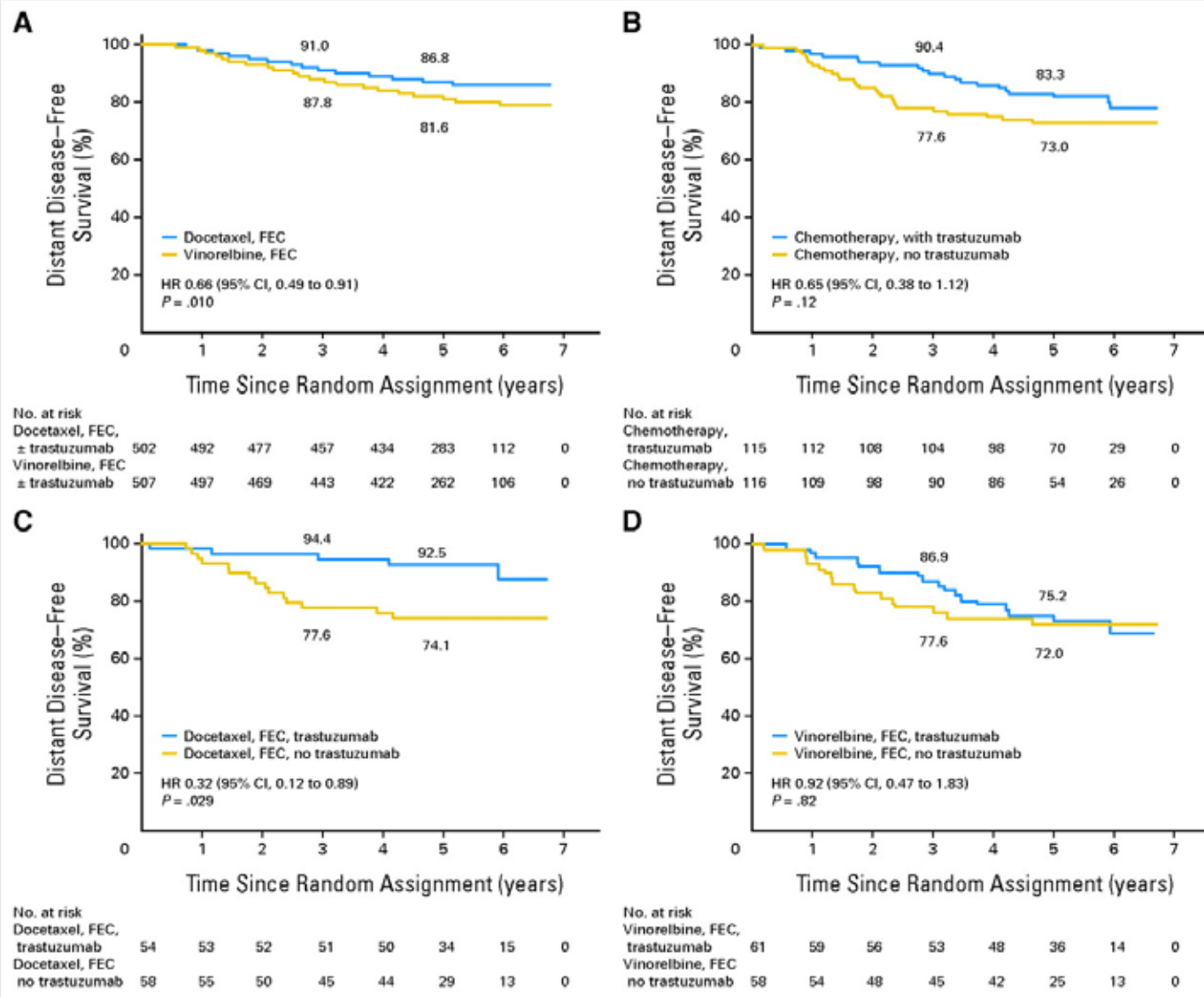
C Participants with HER2/neu+ Cancer**No. at Risk**

	0	1	2	3	4
Trastuzumab	115	112	97	64	21
No trastuzumab	116	109	91	51	18

D Participants with HER2/neu+ Cancer**No. at Risk**

	0	1	2	3	4
Trastuzumab	115	113	104	70	23
No trastuzumab	116	116	103	60	20

Finher 5 ans



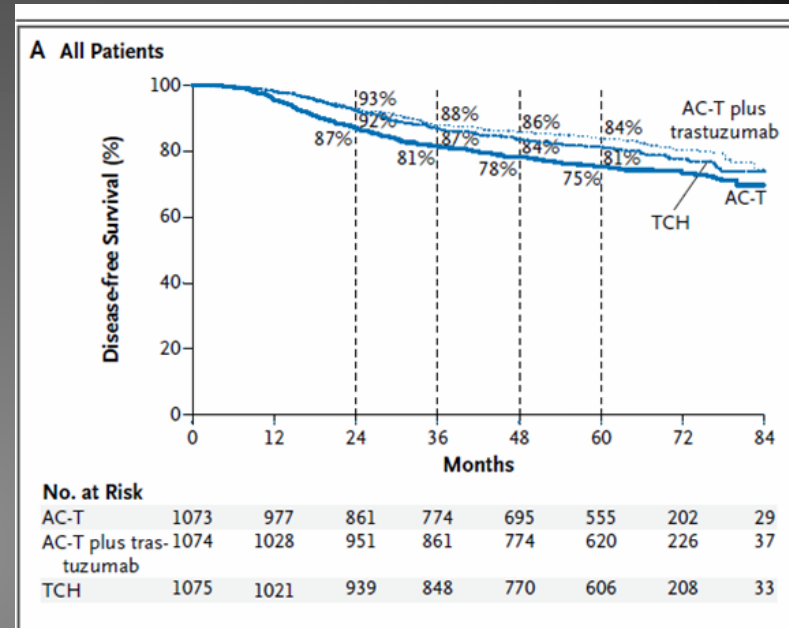
4. BCIRG 06

3222 patientes Her 2 +++ N+ ou N- à risque

- 4 AC puis 4 Taxotère
- 4 AC puis 4 T avec Herceptin hebdo puis
Herceptin / 3 sem (1 an)
- 6 TCH = Taxotère - Carboplatine –
Herceptin hebdo puis Herceptin / 3 sem
- (1 an)

Survie sans récurrence à 65 mois:

- **AC → T** : 75 %
- **AC → TH** : 84 %
- **TCH** : 82 %



- **ACTH > ACT**

HR = 0,64 (0,48 – 0,76) p < 0,001

- **TCH > ACT**

HR = 0,75 (0,64 – 0,83) p = 0,004

Slamon NEJM 2011

Survie globale à 65 mois:

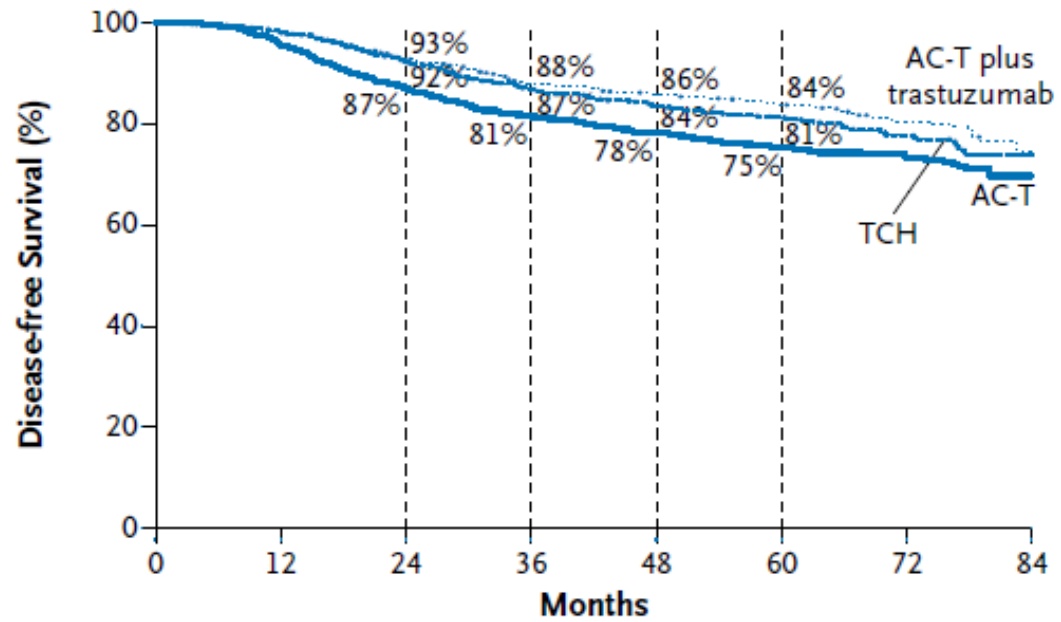
- **AC → T** : 87 %
- **AC → TH** : 92 %
- **TCH** : 91 %

- **ACTH > ACT**
HR = 0,63 (0,46 – 0,74) p < 0,001

- **TCH > ACT**
HR = 0,77 (0,74 – 0,93) p = 0,004

Slamon NEJM 2011

A All Patients



No. at Risk

AC-T	1073	977	861	774	695	555	202	29
AC-T plus tras- tuzumab	1074	1028	951	861	774	620	226	37
TCH	1075	1021	939	848	770	606	208	33

BCIRG 006

Table 2. Therapeutic Index for Critical Clinical Events.*

Clinical Event	AC-T	AC-T plus	TCH
		Trastuzumab <i>number of events</i>	
Total events	201	146	149
Distant breast-cancer recurrence	188	124	144
Grade 3 or 4 congestive heart failure	7	21	4
Acute leukemia	6	1	1†

5. PACS 04

- 3010 patientes N+
- 6 FEC100 versus 6 Taxotère- Epirubicine
- + si HER 2 +++ : Herceptin versus rien
(après la chimio) : 528 patientes
- Suivi médian = 48 mois

Spielmann M, JCO 2009

- **234 patientes traitées par Herceptin**
(18 % : moins de 30 semaines de traitement)

- **Survie sans rechute à 48 mois:**

Herceptin : 72,7 %

observation : 73,2 %

HR = 0,86 (0,61 – 1,22) p = 0,41

- **Survie globale :**

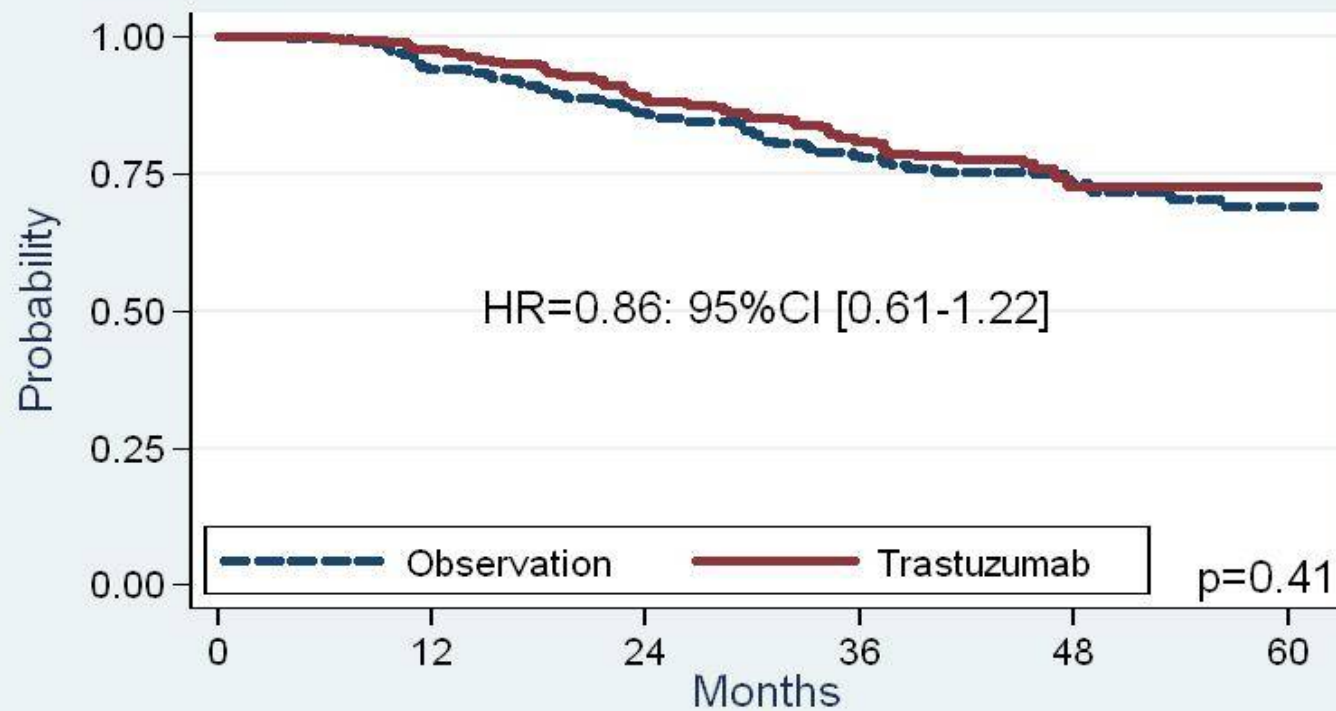
Herceptin : 93 %

observation : 91,5 %

HR = 1,27 (0,68 – 2,38) p = NS

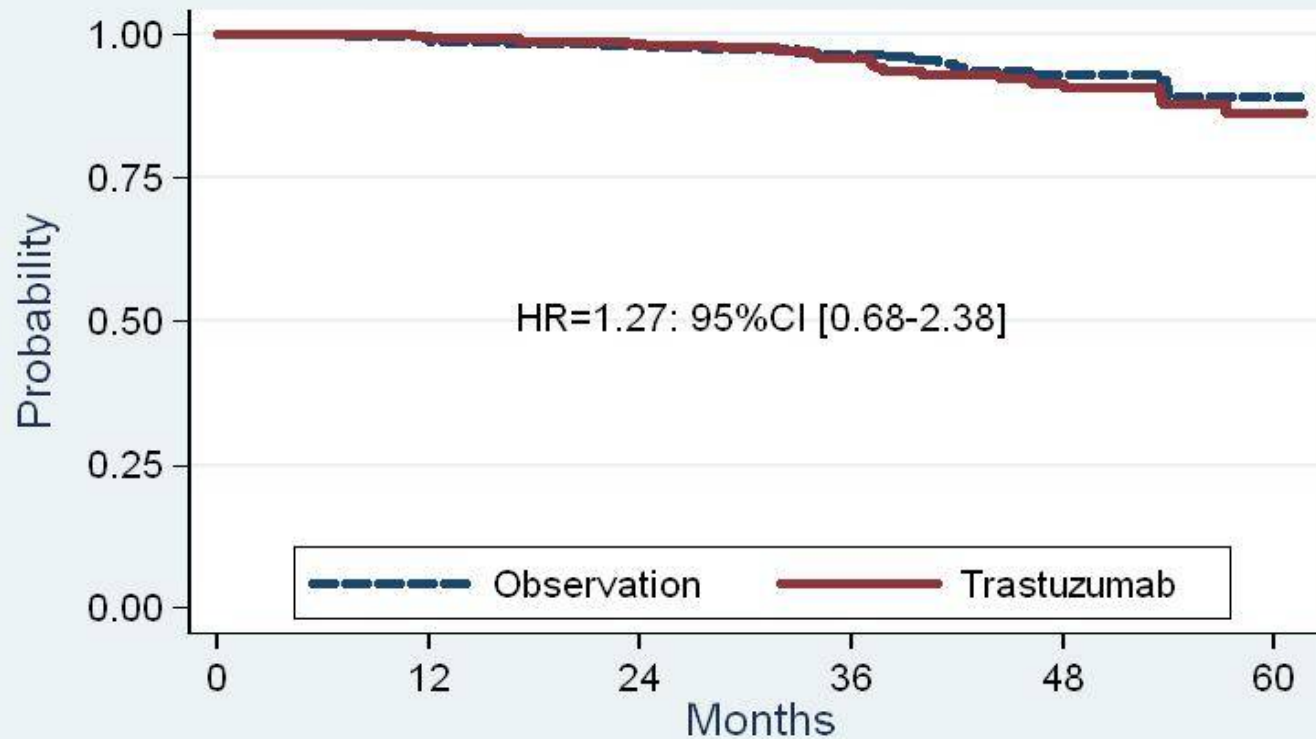


PACS 04 : survie sans rechute



Number at risk		0	12	24	36	48	60
Observation	268	250	225	168	93	21	
Trastuzumab	260	251	221	149	78	10	

PACS 04: survie globale

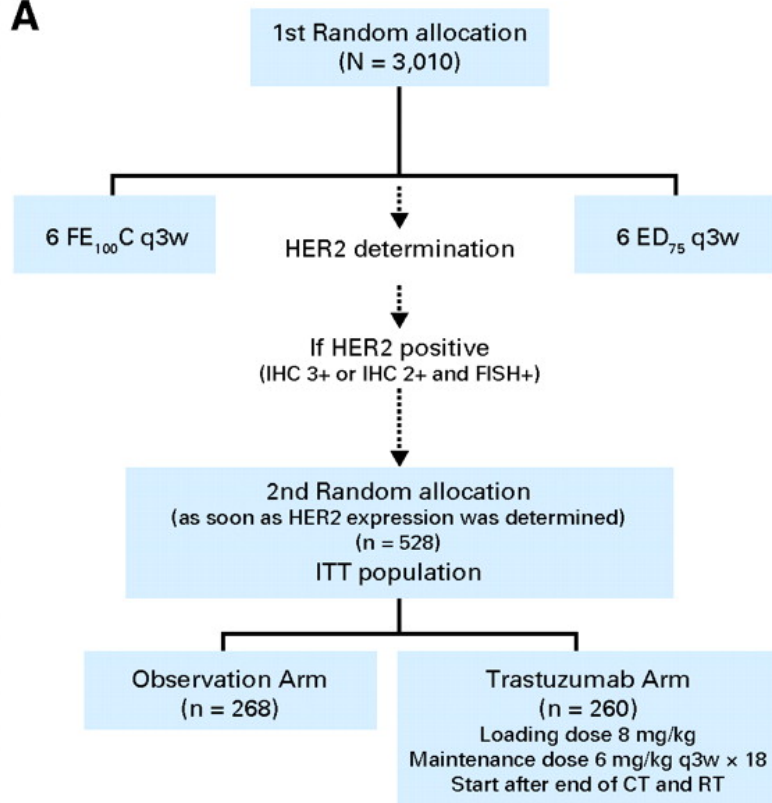


Number at risk

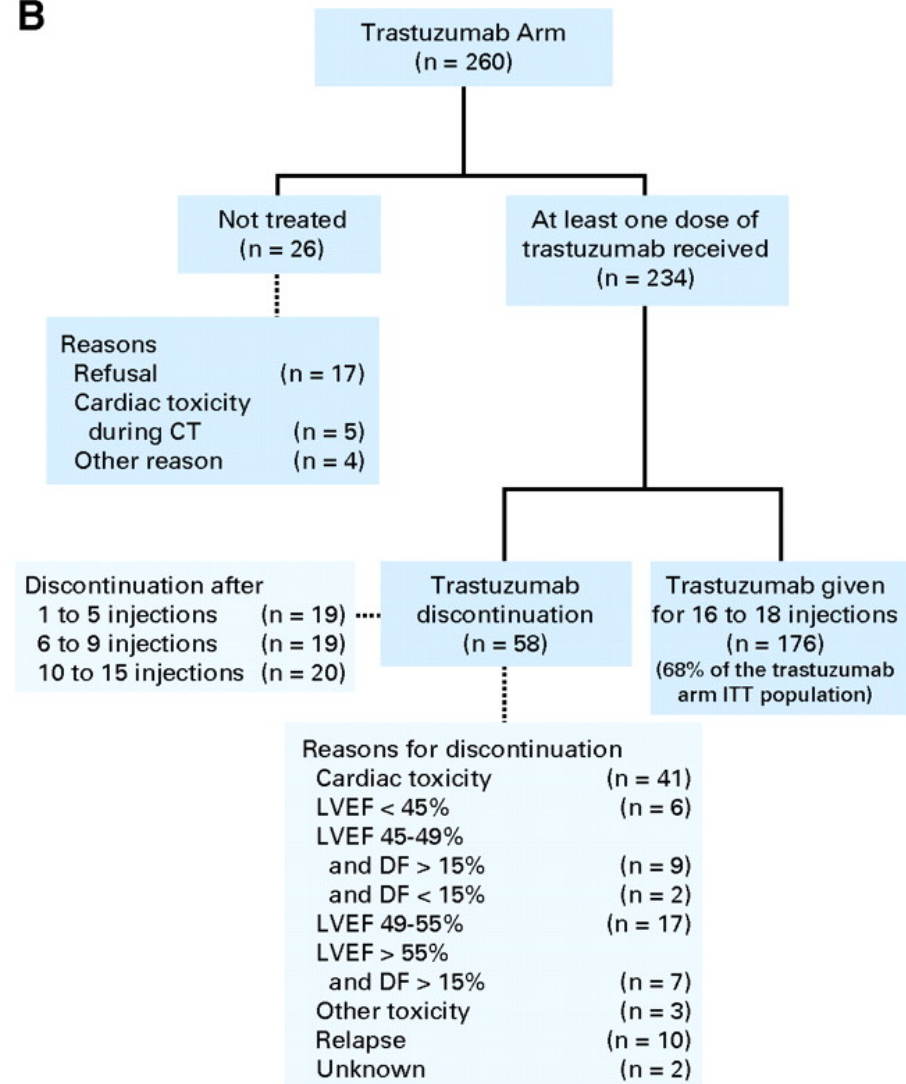
Observation	268	264	255	203	115	26
Trastuzumab	260	256	244	177	96	11

PACS 04

A



B



Études trastuzumab adjuvant

Table 1.

Adjuvant Trials Involving 1 Year of Trastuzumab

Trial	Strategy	Hazard Ratio for DFS	Reference
NSABP B-31/NCCTG N9831	ACT ± concurrent trastuzumab	0.48	Romond et al ¹¹
BCIRG 006	ACT ± concurrent trastuzumab	0.61	Slamon et al ¹²
BCIRG 006	ACT v TCb-trastuzumab	0.67	Slamon et al ¹²
HERA	Chemotherapy ± sequential trastuzumab	0.64	Smith et al ¹³
NCCTG N9831	ACT ± sequential trastuzumab	0.87	Perez et al ¹⁵
PACS04	FEC or ED ± sequential trastuzumab	0.86	Spielman et al ¹⁴

Durée trastuzumab adjuvant ?

- Hera
- Phare





HERA

Survie globale à 8 ans:

1 an

87,6%

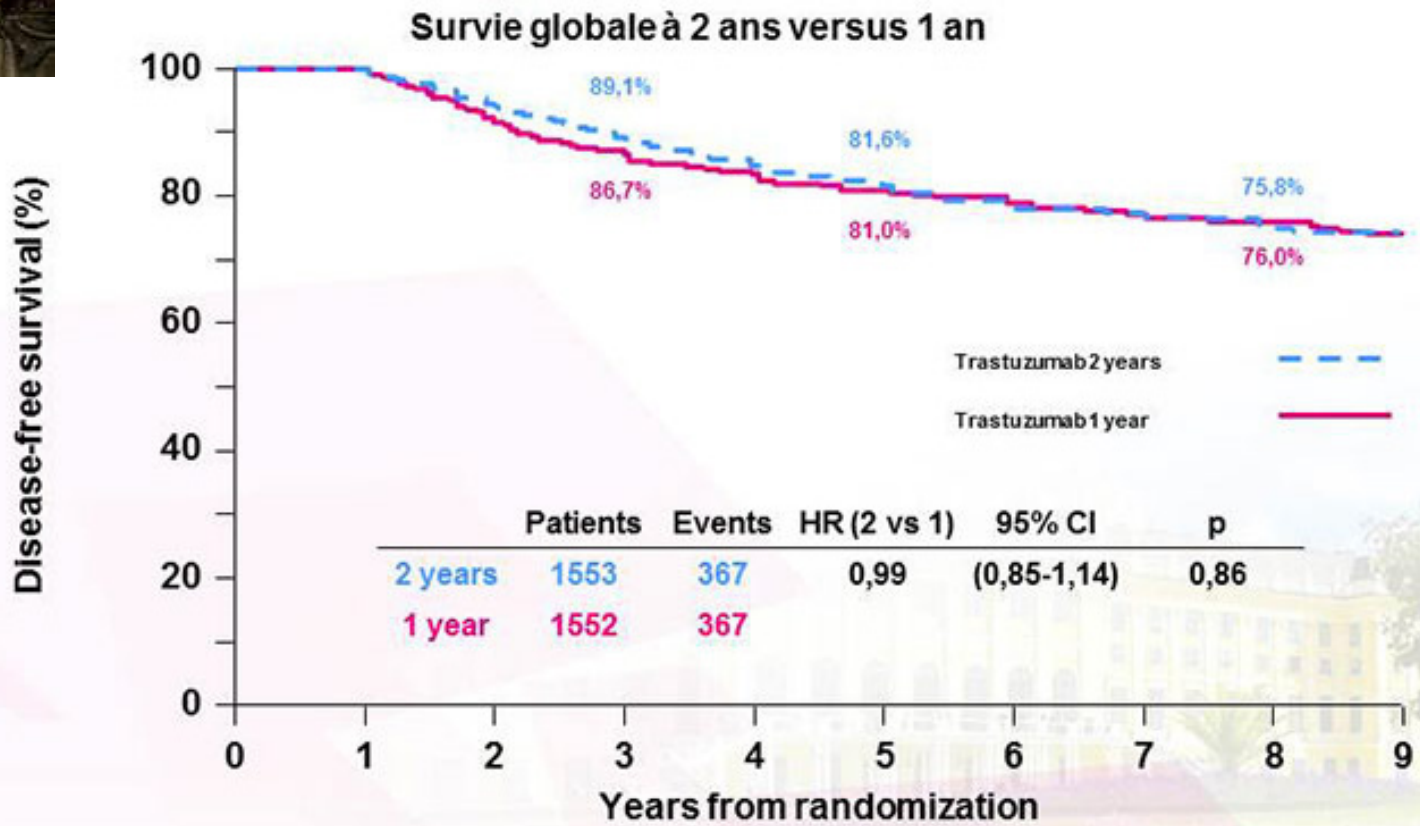
2 ans

86,4%

$HR = 1,05$ $p = 0,63$



HERA: 1 an versus 2 ans



	Patients	Events	HR (2 vs 1)	95% CI	p
2 years	1553	367	0,99	(0,85-1,14)	0,86
1 year	1552	367			

No. at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Trastuzumab 2 years	1553	1553	1442	1361	1292	1223	1153	1051	633	194
Trastuzumab 1 year	1552	1552	1413	1319	1265	1214	1180	1071	649	205



HERA: effets secondaires

pas de tras

T 1 an

T 2 ans

Gr 3- 4

8,2%

16,3%

20,4%

évén card

0,9%

4,1%

7,2%

Décès

0,4%

1,1%

1,2%

Effets secondaires cardiaques réversibles
et très rares après l'arrêt du trastuzumab.



HERA: toxicité cardiaque

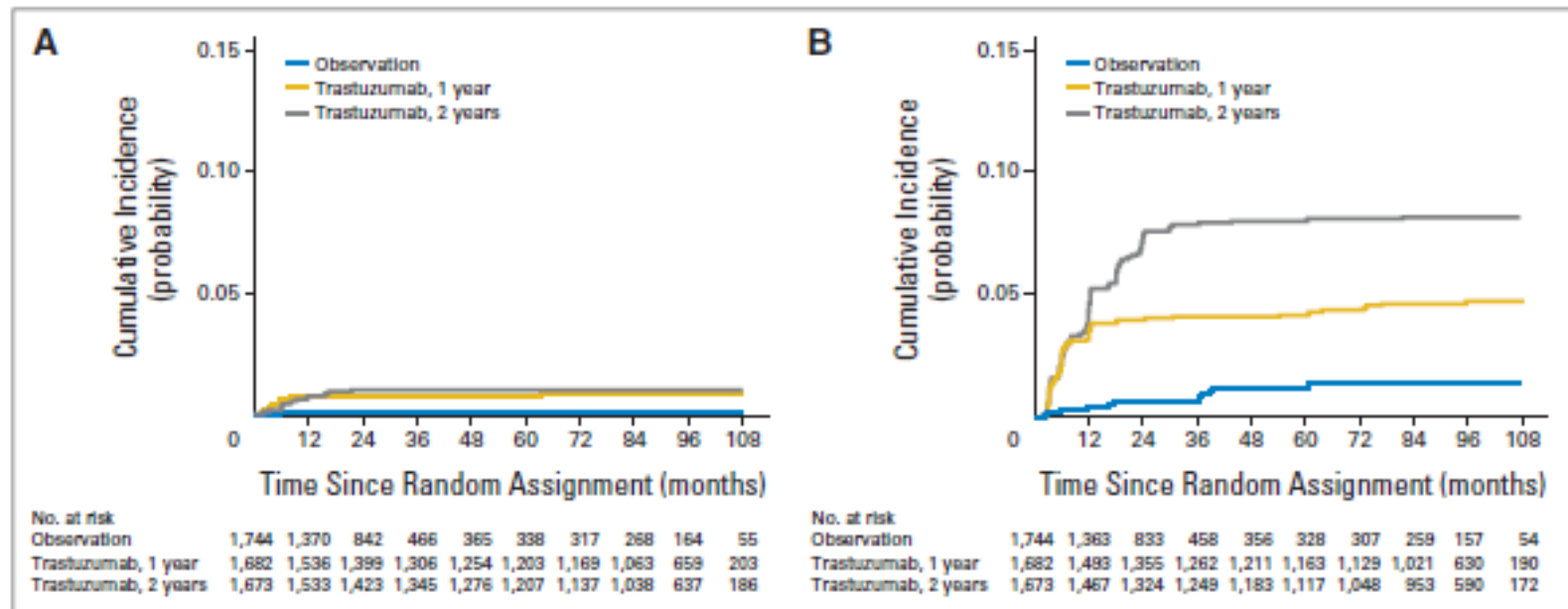
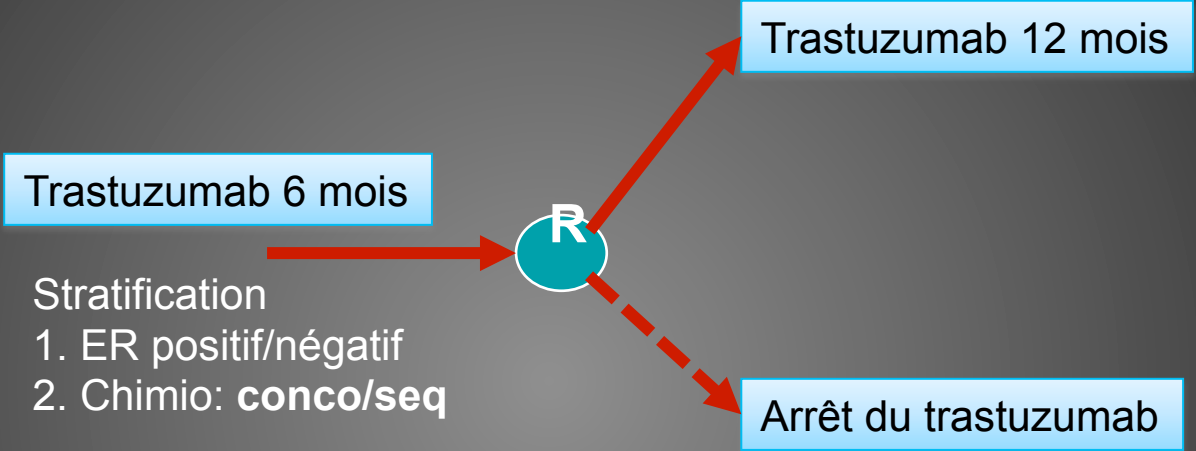


Fig 2. The cumulative incidence of cardiac end points calculated by using the safety analysis population with a competing risk of a disease-free survival event in the observation, 1 year of trastuzumab, and 2 years of trastuzumab arms of the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. (A) Cumulative Incidence of death or severe congestive heart failure (primary cardiac end point) in the observation, 1 year of trastuzumab, and 2 years of trastuzumab arms. (B) Cumulative Incidence of any type of cardiac end point (cardiac death, severe congestive heart failure, or confirmed significant left ventricular ejection fraction decrease) in the observation, 1 year of trastuzumab, and 2 years of trastuzumab arms.



PHARE



Suivi médian = 42 mois

SABCS 2012, Pivot X et al., abstr. S5-3 actualisé



PHARE

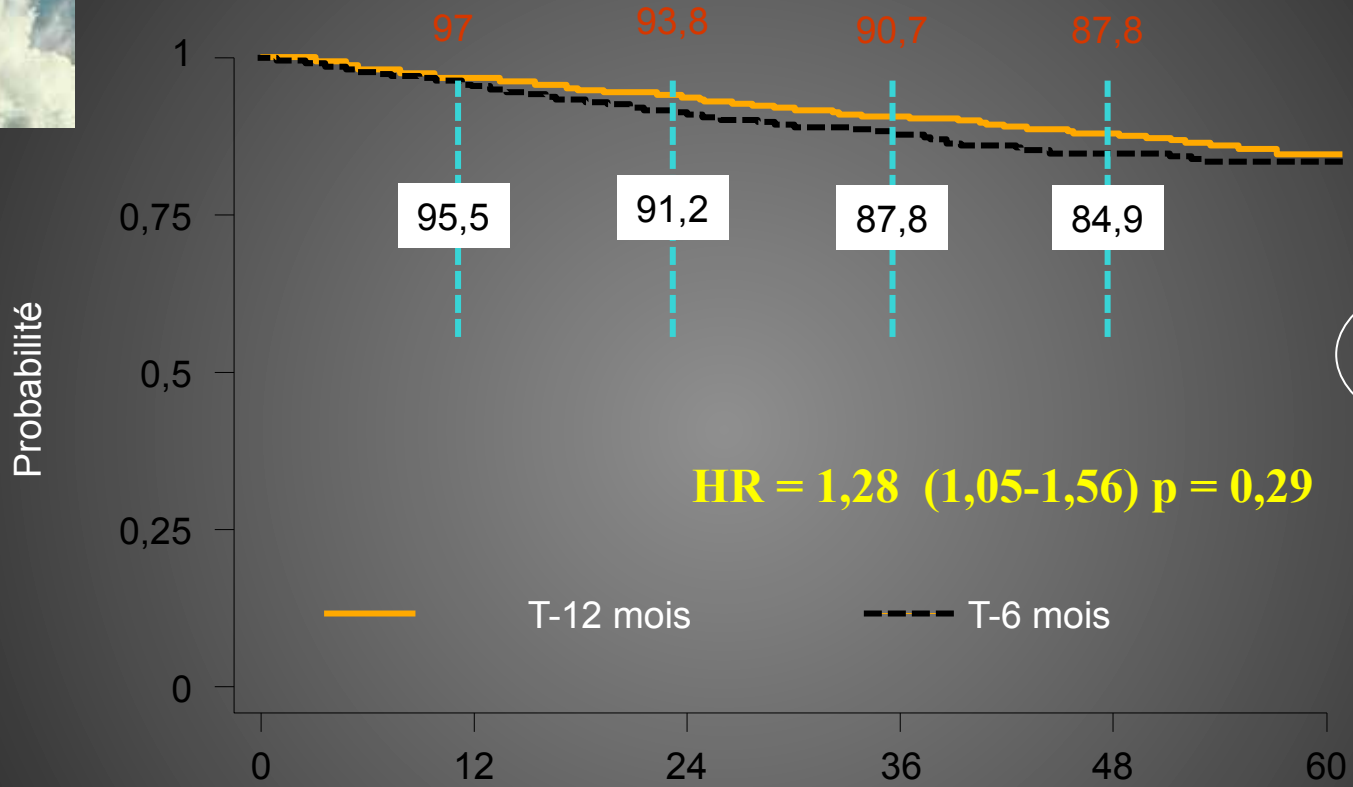
	6 mois	12 mois
N	1690	1690
événements	219 (13%)	176 (10,4 %)
DFS	84,9%	87,8%

HR = 1,28 (1,05-1,56) p = 0,29



PHARE

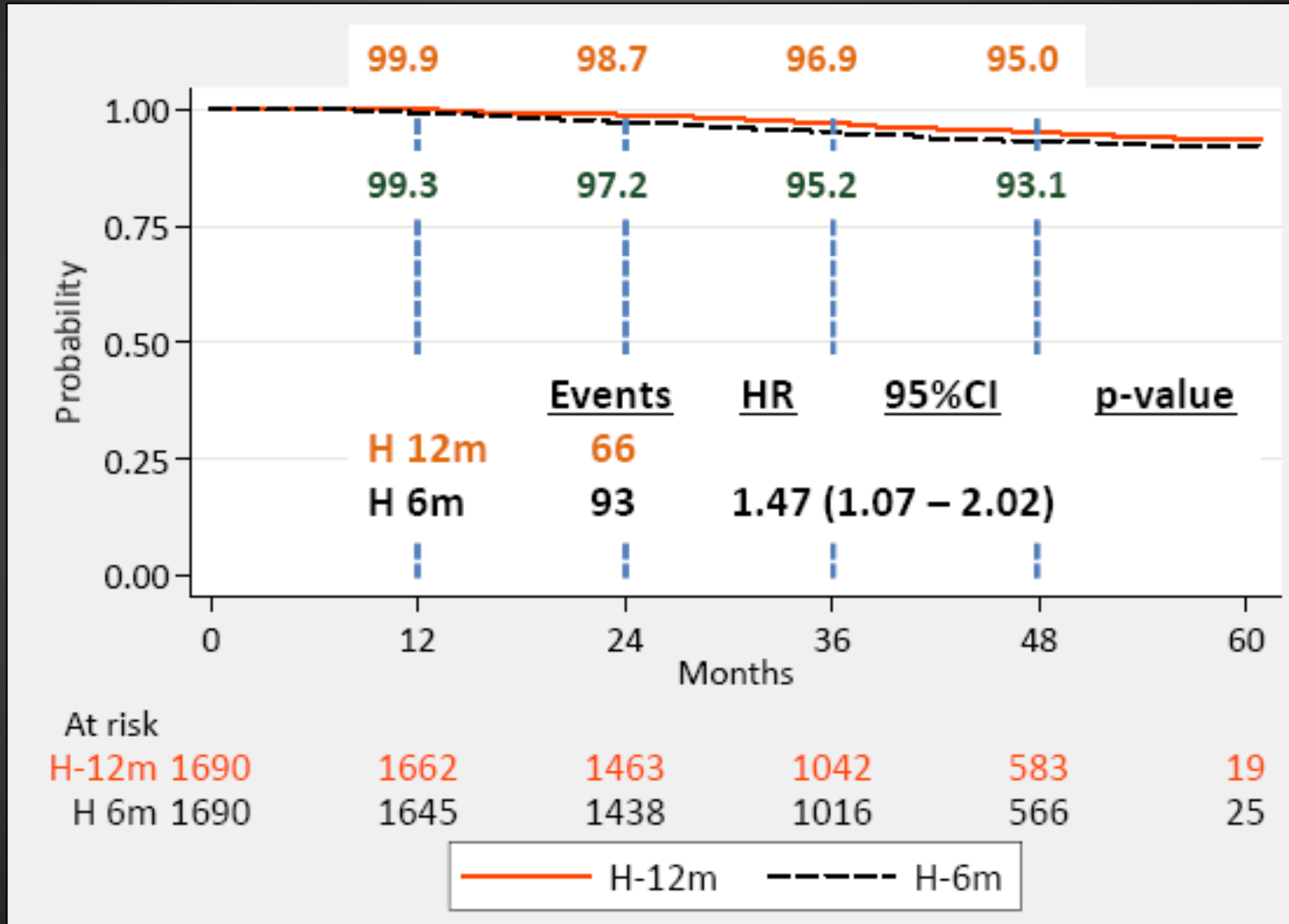
Survie sans progression



Trastuzumab

	0	12	24	36	48	60
T-12 mois	1 690	1 390	1 390	980	544	18
T-6 mois	1 690	1 586	1 353	939	526	23

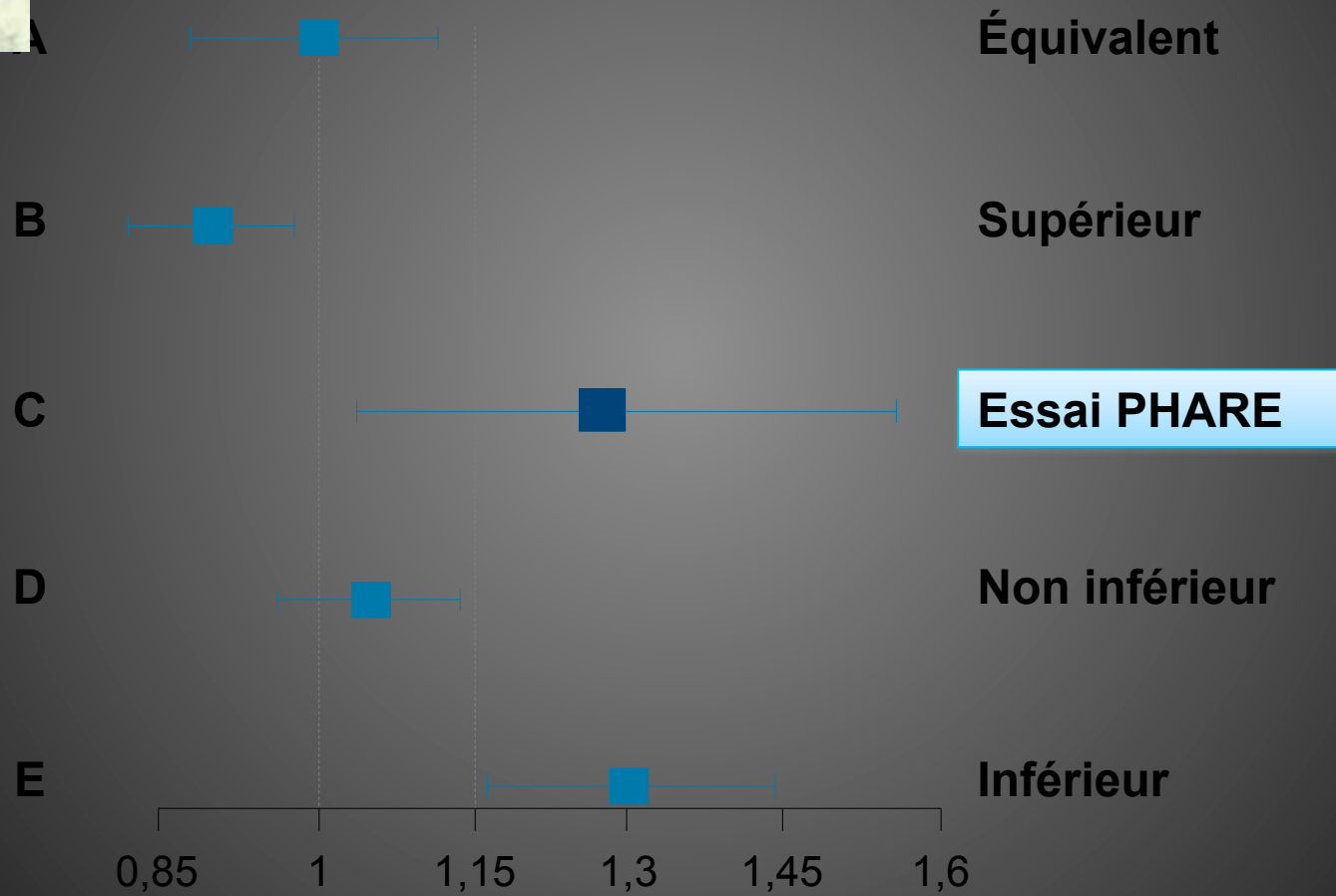
PHARE: survie globale





PHARE

Critères primaires



HR

D'après Pivot X et al., abstr. S5-3 actualisé



PHARE

⇒ RE- et traitement séquentiel

DFS3 ans:

12 mois: 87%

6 mois: 78%

$$HR = 1,57 (1,08-2,28)$$

⇒ RE et traitement conco

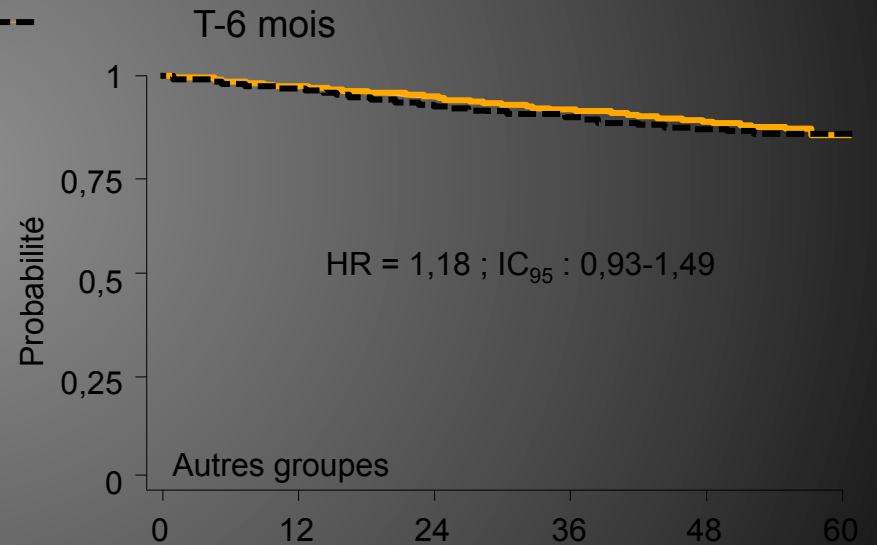
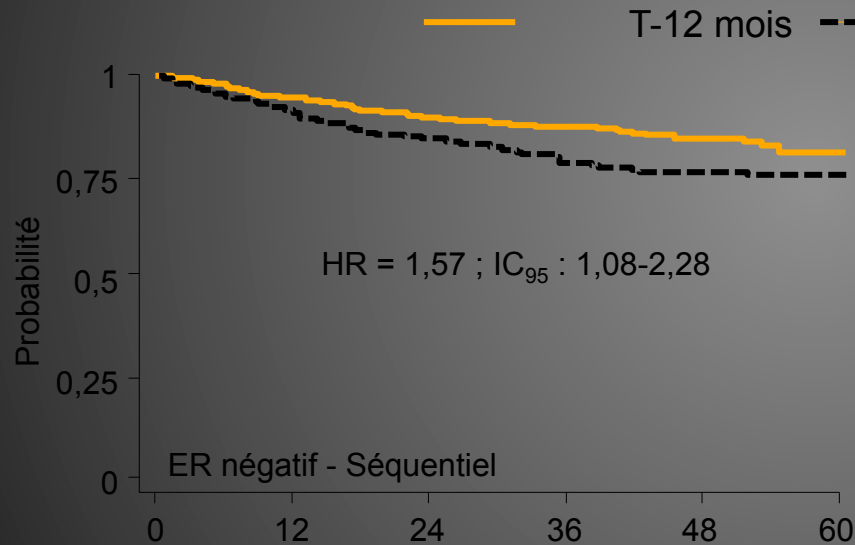
$$HR = 1,10 (0,73-1,65)$$



PHARE

Effets du trastuzumab :
sous-groupe ER négatif -
traitement séquentiel

Effet du trastuzumab :
sous-groupes autres patients



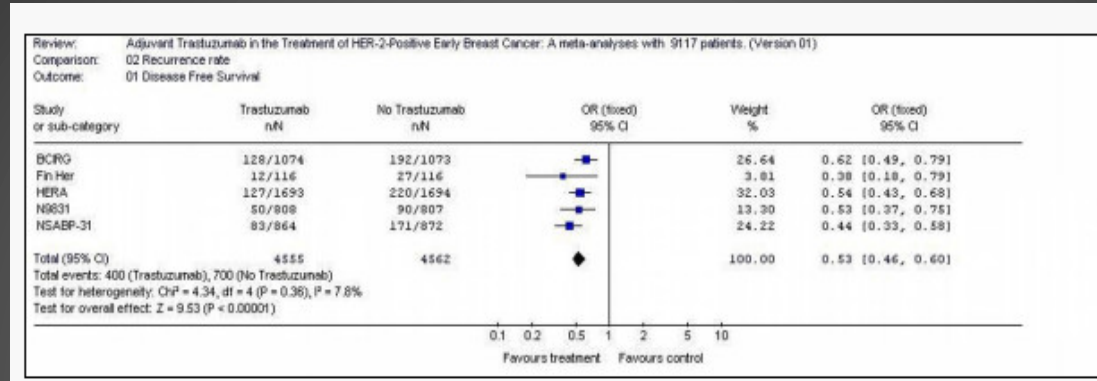
Trastuzumab	Mois					
T-12 m	312	288	254	210	130	5
T-6 m	314	282	244	188	113	8

Trastuzumab	Mois					
T-12 m	1 378	1 325	1 136	770	414	13
T-6 m	1 376	1 304	1 109	751	413	15

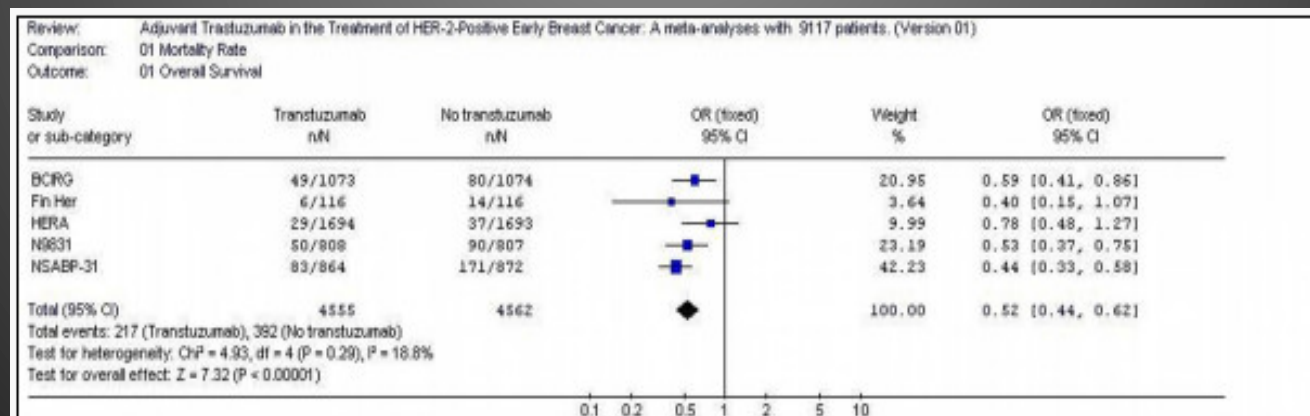
Grandes études trastuzumab adjuvant

Étude	population	N	Suivi méd.	HR DFS	HR SG
HÉRA	HER2 N+ HER2 N- > pT1b	3387	4 ans	0,54 (0,43-0,67)	0,76 (0,47-1,23)
FinHer	N+ N- ≥ pT1c	232	62 mois	0,42 (0,21-0,83)	0,55 (0,27-1,11)
N9831 + B31	HER N+ HER2 N- ≥ pT1c RE+ HER2 N- ≥ pT1b RE-	3969	48 mois	0,49 (0,41-0,58)	0,62 (0,49-0,81)
BCIRG 006	HER2 N+ HER2 N- + facteurs de risque	3222	48 mois	0,49 (ACTH) 0,61 (TCH)	0,63 (ACTH) 0,77 (TCH)
PACS 04	HER2 N+	3010	48 mois	0,86 (0,61-1,22)	1,27 (0,68-2,38)

Viani G, méta-analyse 2007



Récidives



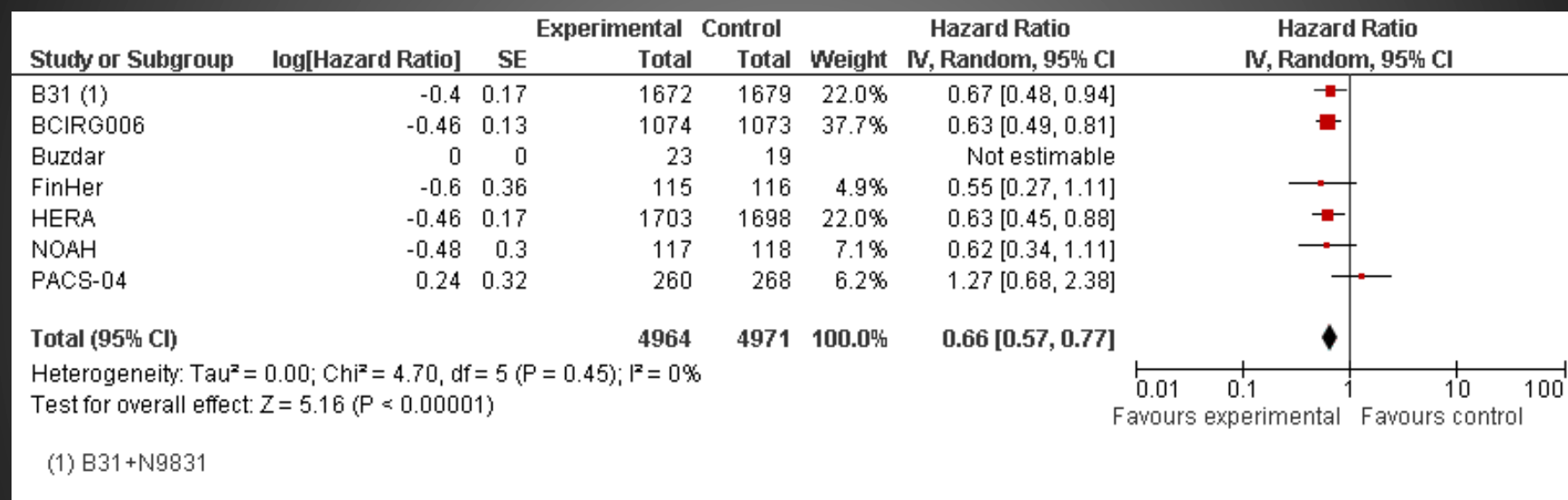
Décès

Viani G, méta-analyse 2007

	Récidives	Décès	Tox card gr 3-4	Méta cérébrales
Trast.	8,2%	6%	4,5%	
Pas de trast.	15,3%	8,5%	1,8%	
RR	0,53	0,52	2,45	1,82
IC	0,46-0,60	0,44-0,62	1,49-3,16	1,16-2,85

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

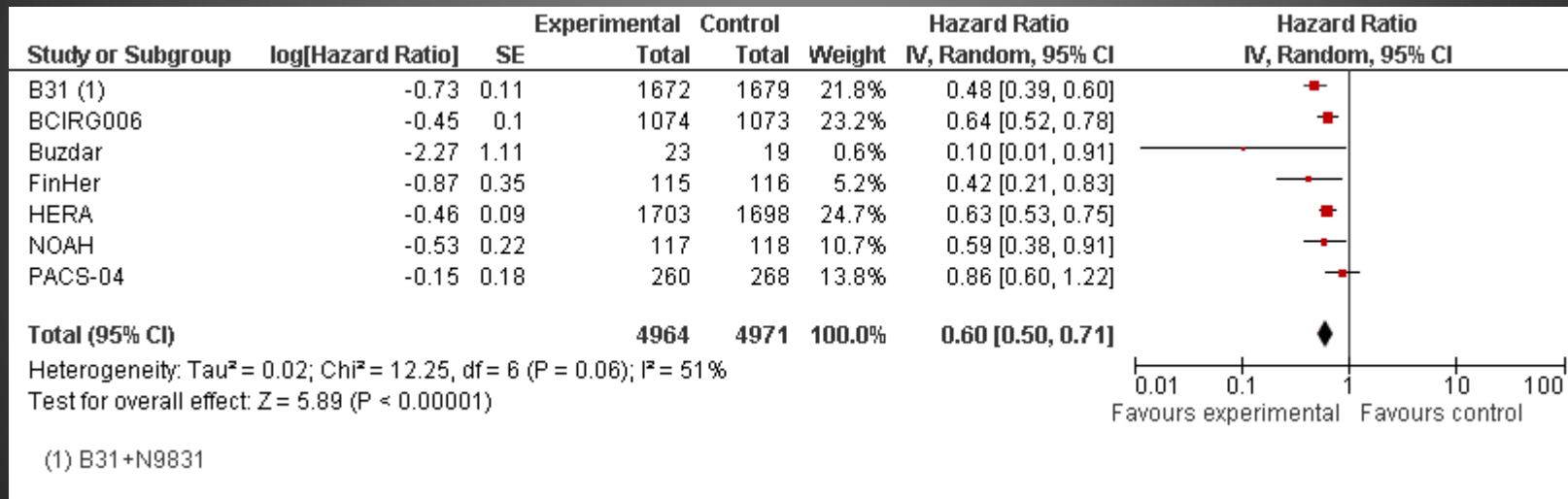
Lorenzo Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012



Overall survival: all studies

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

Lorenzo Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012



. Disease-free survival: all studies.

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

Lorenzo Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012

Hide table Comparison 1. Effect of trastuzumab

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Overall Survival (OS)- all studies	7	9935	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.66 [0.57, 0.77]
2 OS stratified by duration of trastuzumab administration	7		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.66 [0.57, 0.77]
2.1 ≤ 6 months	2		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.55 [0.27, 1.11]
2.2 > 6 months	5		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.67 [0.57, 0.80]
3 OS stratified by type of trastuzumab administration	7		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.66 [0.57, 0.77]
3.1 Sequential	2		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.85 [0.43, 1.67]
3.2 Concurrent	5		Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.64 [0.53, 0.76]

Overall survival: all studies.

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

Lorenzo Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Congestive Heart Failure (CHF) - all studies	8	10281	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	5.11 [3.00, 8.72]
2 CHF stratified by duration of trastuzumab administration	8	10281	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	5.11 [3.00, 8.72]
2.1 ≤ 6 months	2	273	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	0.50 [0.07, 3.74]
2.2 > 6 months	6	10008	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	5.39 [3.56, 8.17]
3 CHF stratified by type of trastuzumab administration	8	10281	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	5.12 [3.15, 8.32]
3.1 Sequential (randomisation before chemotherapy)	1	1042	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	8.42 [1.56, 45.45]
3.2 Sequential (randomisation after chemotherapy)	2	3914	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	11.05 [3.46, 35.29]
3.3 Concurrent	6	5325	Risk Ratio (IV, Random, 90% CI)	3.90 [2.42, 6.28]

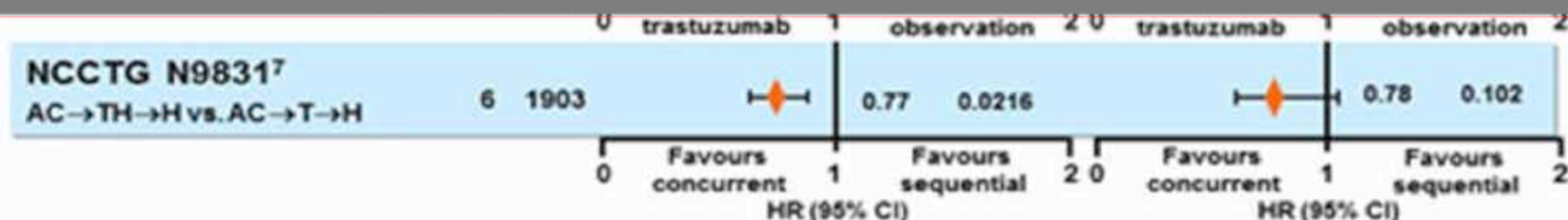
Impact d'1 an de trastuzumab adjuvant dans les études européennes / USA

Study	Follow-up (years)	N	Disease-free survival		Overall survival	
			HR	p value	HR	p value
	1	3387	0.54	< 0.0001		

Standard = Herceptin® pendant 1 an (18 injections)

Réduction significative +++ du risque relatif
 - de rechute : 23 à 52 %
 - de décès: 15 à 39 %

Concomitant > Séquentiel



CT, chemotherapy; RT, radiotherapy
 H, trastuzumab; T, taxane
 AC, doxorubicin + cyclophosphamide

1. Piccart-Gebhart MJ, et al. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672; 2. Smith I, et al. *Lancet* 2007; 369:29-36
 3. Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2011; 12:236-244; 4. Romond EH, et al. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684
 5. Perez EA, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29:3366-3373; 6. Slamon D, et al. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283
 7. Perez EA, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29:4491-4497

Viani g, 2007

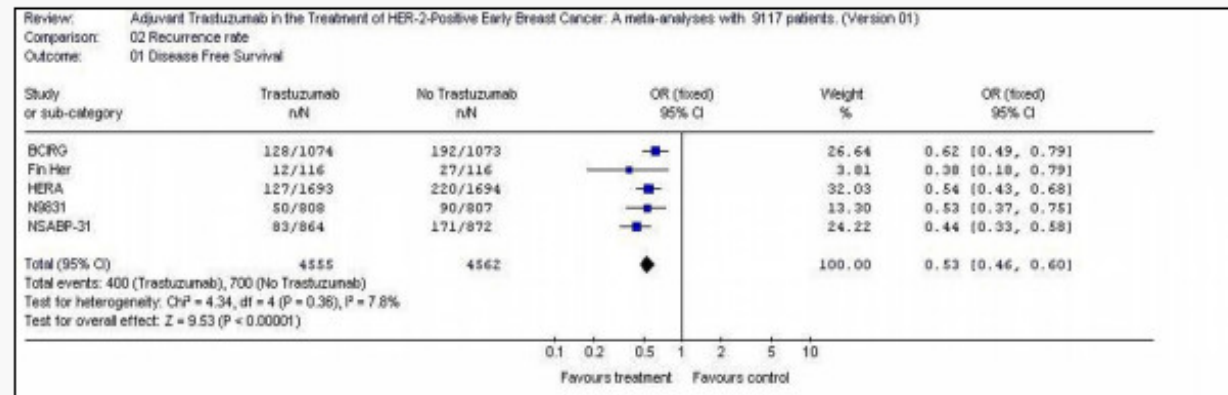


Figure 3

Recurrence rate of the adjuvant trastuzumab trials in early Breast Cancer.

Cardiotoxicité trastuzumab dans les études en adjuvant

Table 2. Cardiotoxicity reported in control and trastuzumab arms of clinic trials.

Clinical trial	Reference	Control arm			Trastuzumab arm			
		N	Total cardiotoxicity	Symptomatic heart failure	N	Total cardiotoxicity	Symptomatic heart failure	Trastuzumab discontinued*
B31	Tan-Chiu <i>et al.</i> [2005]	814	13 (1.6%)	5 (0.6%)	850	74 (8.7%)	31 (3.6%)	133 (15.6%)
BCIRG006	Slamon <i>et al.</i> [2011], Verma <i>et al.</i> [2010]	1050	115 (10.9%)	7 (0.7%)	2124	298 (14.0%)	25 (1.2%)	NR
FinHer	Joensuu <i>et al.</i> [2006]	116	4 (3.4%)	2 (1.7%)	117	7 (6.0%)	1 (0.8%)	NR
HERA	Smith <i>et al.</i> [2007], Procter <i>et al.</i> [2010]	1698	12 (0.7%)	3 (0.2%)	1703	97 (5.7%)	46 (2.7%)	72 (4.2%)
N9831	Romond <i>et al.</i> [2005], Perez <i>et al.</i> [2008]	664	81 (12.2%)	3 (0.4%)	1280	230 (18.0%)	38 (3.0%)	218 (17.0%)
NOAH	Gianni <i>et al.</i> [2010]	118	19 (16.1%)	1 (0.8%)	117	26 (22.2%)	4 (3.4%)	NR
PACS-04	Spielmann <i>et al.</i> [2009]	268	38 (14.2%)	11 (4.1%)	260	92 (35.4%)	37 (14.2%)	41 (15.8%)

*Discontinued for cardiac-related reasons.
NR, not reported.

Table 4. Risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity reported in the literature.

Reference	Study design	Patients	Risk factors for cardiotoxicity
Farolfi <i>et al.</i> [2013]	Retrospective chart review	179	Higher cumulative dose of anthracycline
Lemieux <i>et al.</i> [2013]*	Retrospective cohort study	132 73	Heavy alcohol use during treatment Ile655Val HER2 polymorphism
Russo <i>et al.</i> [2012]	Retrospective chart review	499	Older age Lower estimated glomerular filtration rate Higher baseline LVEF Doxorubicin exposure
Serrano <i>et al.</i> [2012]§	Retrospective chart review	45	Diabetes mellitus History of cardiac disease
Cochet <i>et al.</i> [2011]	Prospective	118	Impaired left ventricular diastolic function at baseline Higher cumulative dose of epirubicin
Perez <i>et al.</i> [2008]	Randomized controlled trial	1280	Older age Lower baseline LVEF Use of antihypertensive medication
Beauclair <i>et al.</i> [2007]	Prospective	61	Ile655Val HER2 polymorphism
Tan-Chiu <i>et al.</i> [2005]	Randomized controlled trial	850	Older age Higher baseline LVEF
Seidman <i>et al.</i> [2002]‡	Prospective	1219	Anthracycline exposure Older age

* Study included a total of 237 women, of whom 132 completed surveys regarding alcohol use during treatment and 73 underwent genetic testing for HER2 polymorphisms of interest.

§Included only women ≥ 70 years of age.

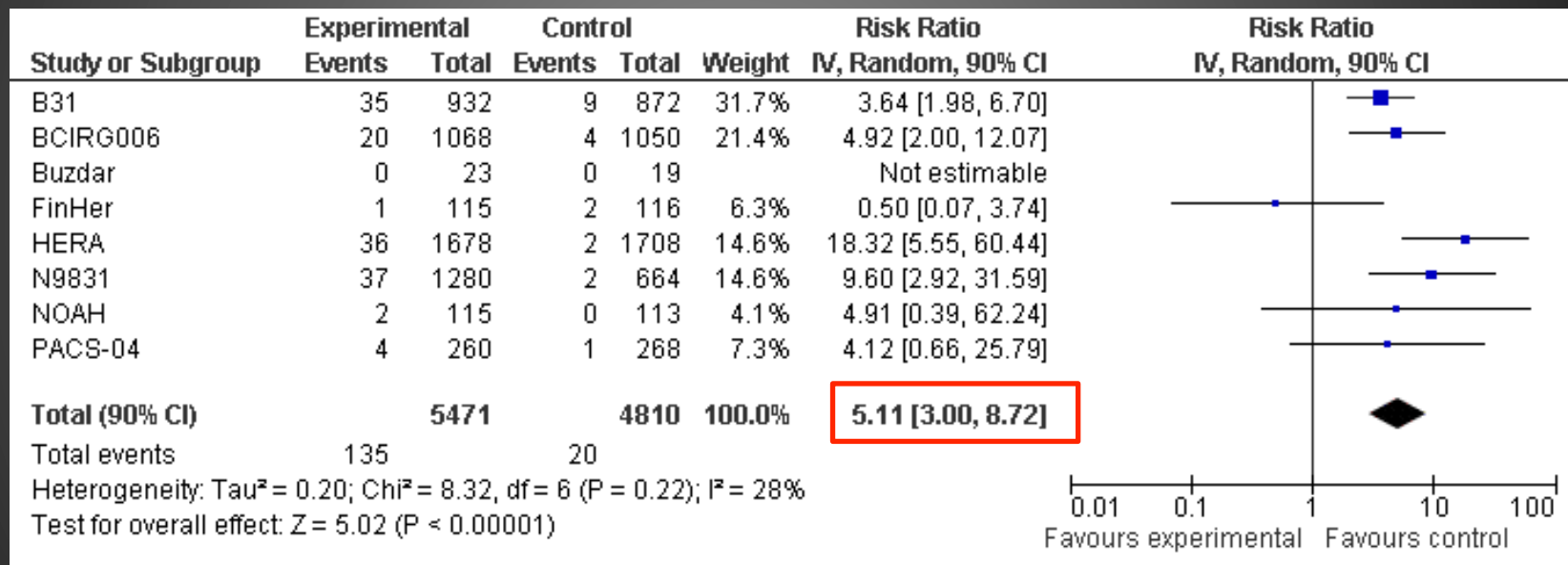
‡ Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC) assessment of cardiotoxicity in pivotal phase II/III trials of trastuzumab.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

Lorenzo Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012

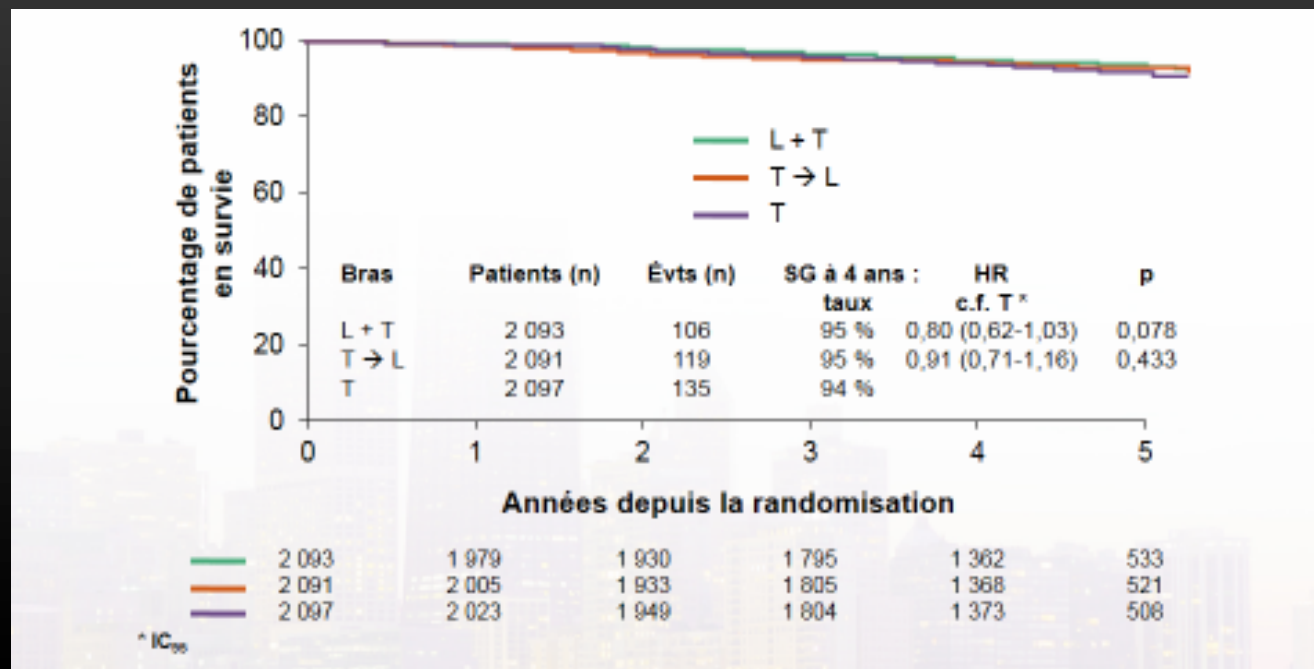
toxicité cardiaque



+ Lapatinib ?

ALTT0: 8000 patientes; suivi médian = 4,5 ans

Survie globale



RECOMMENDATIONS



Saint-Gallen, NCCN, Nice-Saint-Paul

TRASTUZUMAB:

Recommandations

Une thérapeutique anti-HER2 est recommandée pour les tumeurs HER2 positif

IHC3+ et/ou FISH+/CISH+

IHC2+ et FISH+/CISH+

niveau 1,

prescrit après les anthracyclines

durée = 12 mois

NCCN

Choix du protocole de chimiothérapie

protocoles de référence:

- AC puis paclitaxel –trastuzumab conco
- TCH

autres:

- Docétaxel-trastuzumab suivi par FEC
- AC puis TH
- Chimio puis trastuzumab

Herceptin® sous-cutanée



- ▶ injection rapide (< 5 mn)
- ▶ dose fixe
- ▶ efficacité identique à la voie IV (étude Hannah)
- ▶ avantage potentiel pour
 - les patientes: moins de temps à l'hôpital (possibilité de traitement à domicile ?)
 - les unités de soins: charge de travail réduite

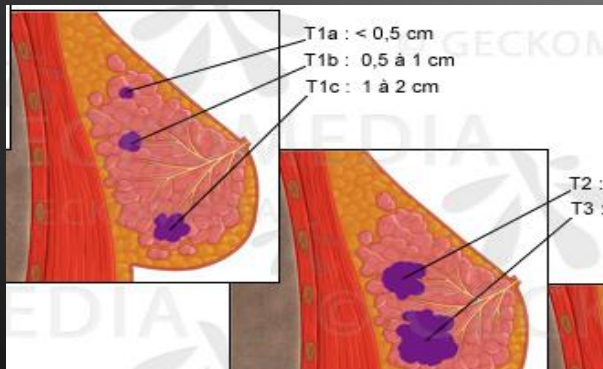
Le trastuzumab est actuellement indiqué pour toutes les patientes Her 2 + recevant de la chimiothérapie (et sans contre-indication d'ordre cardiaque).

Questions:

- Quelle chimio associée ?
anthracyclines ?
- Séquence ? (précoce, avant éventuelle anthracycline ?)
- Tumeurs < 1 cm N-?

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Cancers HER2 + = 15-25% des cancers du sein.
- L'incidence des T1a-b augmente: 20 à 30% des cancers infiltrants aux USA.



- 6 à 10 % des tumeurs < 1 cm N- sont Her2+.

Her2 et pronostic des T1a-b

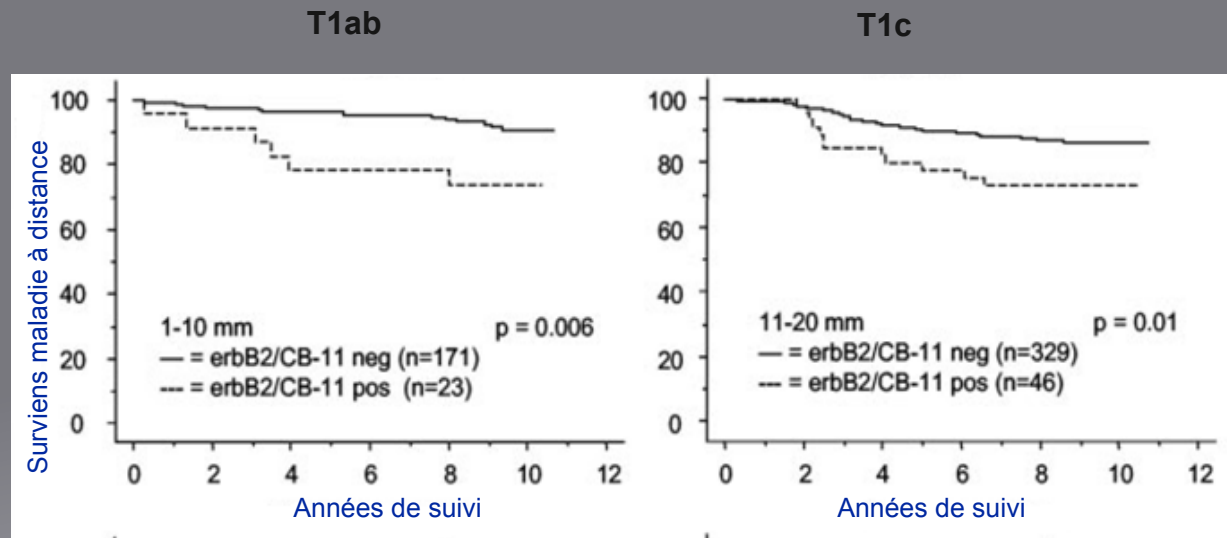
- T<1 cm N-: bon pronostic « en moyenne »
DFS 10 ans : 85-90%
⇒ souvent pas de traitement adjuvant systémique
- facteurs pronostiques connus pour T1a-bN-:
grade élevé, embols, âge jeune (<35 ans),
prolifération élevée
- RH: valeur pronostique pour T< 1cm non formelle

HER2 et T1N0: étude finlandaise rétrospective

- 852 patientes diagnostiquées avec cancer du sein pT1N0M0 entre 1991 et 1992.

- Analyse multivariée
- Suivi médian de 9,5 ans.
- Seulement 5 % des patientes ont reçu un traitement adjuvant.

➔ HER2 est un facteur de mauvais pronostic même quand la tumeur est de petite taille (T1ab, T1c).





Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+ *MDACC (MD Anderson Cancer Center)*

- Objectif de l'étude : évaluer le risque de récurrence des patientes avec cancer du sein T1ab N0 HER2+

- Méthodologie :
 - Bases de données du MDACC
 - Tumeurs ≤ 1 cm T1ab
 - 1990 à 2002
 - 965 patientes

Gonzalez-Angulo A. J Clin Oncol 2009;27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Caractéristiques des patientes (1)



	HER2-négative		HER2-positive		P
	N	%	N	%	
N	867	--	98	--	
Âge					
Minimal	26	--	28	--	
Médian	57	--	51.5	--	
Maximal	87	--	78	--	< 0.0001
Race					
Afro-Américaine	61	7.0	9	9.2	
Hispanique	78	9.0	10	10.2	
Autre	35	4.0	4	4.1	
Caucasienne	693	79.9	75	76.5	0.843
Statut ménopausal					
Pré	201	23.2	43	43.9	
Post	665	76.8	55	56.1	< 0.0001

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009;27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Caractéristiques des patientes (2)



	HER2-négative		HER2-positive		P
	N	%	N	%	
N	867	--	98	--	
Histologie					
Autre	206	23.8	8	8.2	0.0004
Ductale	661	76.2	90	91.8	
Stade T					
Ia	280	32.3	43	43.9	0.021
Ib	587	67.7	55	56.1	
Récepteurs hormonaux					
Négatifs	125	14.4	38	38.8	< 0.0001
Positifs	742	85.6	60	61.2	
Grade					
1	116	17.3	1	1.5	< 0.0001
2	386	57.6	17	25.4	
3	168	25.1	49	73.1	

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009;27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Survie sans récurrence (1)



	Nbre de pts	Nbre d'évts	Survie à 5 ans	95 % IC	PP
Population globale	72	72	92.0%	92.0 % (90.1% - 93.6 %)	
HER2					
Négative	51	51	93.7%	93.7 % (91.8% - 95.2 %)	
Positive	21	21	77.1%	77.1 % (67.0% - 84.5 %)	< 0.0001
Récepteurs hormonaux					
Négatifs	26	26	83.3%	83.3 % (76.3% - 88.3 %)	
Positifs	46	46	93.9%	93.9 % (91.9% - 95.4 %)	< 0.0001
Sous-groupe					
HER2-positif	21	21	77.1%	77.1 % (67.0% - 84.5 %)	
RH-positifs	33	33	95.2%	95.2 % (93.3% - 96.6 %)	
Récepteurs triple négatifs	18	18	85.2%	85.2 % (77.6% - 90.4 %)	< 0.0001
Âge					
≤ 50	42	42	85.0%	85.0 % (80.3% - 88.7 %)	
> 50	30	30	95.2%	95.2 % (93.2% - 96.6 %)	< 0.0001

Gonzalez-Angulo A. J Clin Oncol 2009;27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

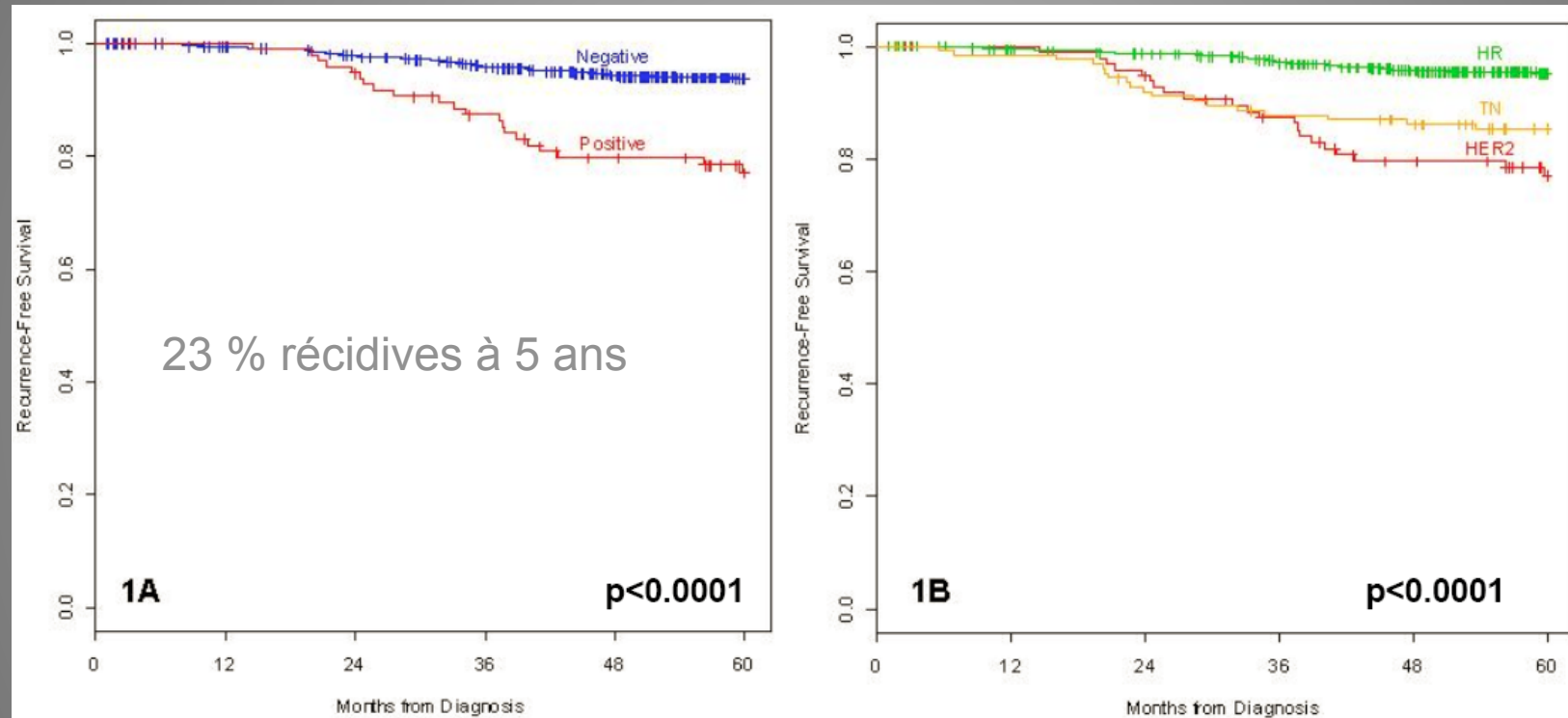
Survie sans récurrence (2)



	Nbre d'évts	Survie à 5 ans	95 % IC	P
Population globale	72	92.0 %	(90.1 % - 93.6 %)	
Statut ménopausal				
Pré	33	85.8 %	(80.6 % - 89.7 %)	< 0.0001
Post	39	94.2 %	(92.1 % - 95.7 %)	
Histologie				
Autre	14	93.0 %	(88.4 % - 95.8 %)	0.547
Ductale	58	91.8 %	(89.5 % - 93.6 %)	
Stade T				
Ia	23	92.5 %	(88.9 % - 94.9 %)	0.723
Ib	49	91.8 %	(89.3 % - 93.8 %)	
Grade				
1 - 2	29	93.8 %	(91.1 % - 95.6 %)	< 0.0001
3	30	85.4 %	(79.8 % - 89.6 %)	

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009,27:1-7

MD Anderson: 965 tumeurs T1ab HER2+



- **1A** : Survie sans récurrence selon le statut HER2
- **1B** : Survie sans récurrence selon le type de cancer
 - HR : RH+ et HER-
 - TN : récepteurs triple négatifs
 - HER2 : HER2+

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+



Analyse multivariée: 34 patientes

	Survie sans récurrence		
	Hazard Ratio	95 % IC	P
HER2 Positive vs Négative	2.68	(1.44 – 5)	0.002
RH Positifs vs Négatif	0.41	(0.23 – 0.72)	0.002
Âge au diagnostic	0.96	(0.94 – 0.98)	0.001
Grade 3 vs Grade 1 - 2	1.34	(0.75 – 2.41)	0.320
Stade Ib vs Stade Ia	1.59	(0.91 – 2.78)	0.103

Gonzalez-Angulo A. J Clin Oncol 2009,27:1-7



Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Conclusions

- 10 % des tumeurs ≤ 1 cm T1ab sont HER2+
- Taux de récurrence à 5 ans des patientes HER2+ avec tumeur ≤ 1 cm T1ab : 23 %
- La positivité HER2 est un puissant facteur pronostique pour les patientes avec tumeur ≤ 1 cm T1ab
 - De survie sans récurrence (HR : 2.7 / 95 % IC 1.44 – 5.0)
 - De survie sans récurrence à distance (HR : 5.30 / 95 % IC 2.23 - 12.62)

Gonzalez-Angulo A. J Clin Oncol 2009,27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Survie sans récurrence à distance (1)



	Nbre d'évts	Survie à 5 ans	95 % IC	P
Population globale	34	96.2 %	(94.7 % - 97.2 %)	
HER2				
Négative	22	97.2 %	(95.8 % - 98.2 %)	< 0.0001
Positive	12	86.4 %	(77.3 % - 92.1 %)	
Récepteurs hormonaux				
Négatifs	9	93.9 %	(88.5 % - 96.8 %)	0.111
Positifs	25	96.6 %	(95.0 % - 97.7 %)	
Sous-groupe				
HER2- positive	12	86.4 %	(77.9 % - 92.1 %)	< 0.0001
RH- positive	17	97.5 %	(96.0 % - 98.4 %)	
Récepteurs triple négatifs	5	95.6 %	(89.8 % - 98.2 %)	
Âge				
≤ 50	19	92.9 %	(89.1 % - 95.4 %)	0.001
> 50	15	97.6 %	(96.0 % - 98.5 %)	

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009,27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Survie sans récurrence à distance (2)

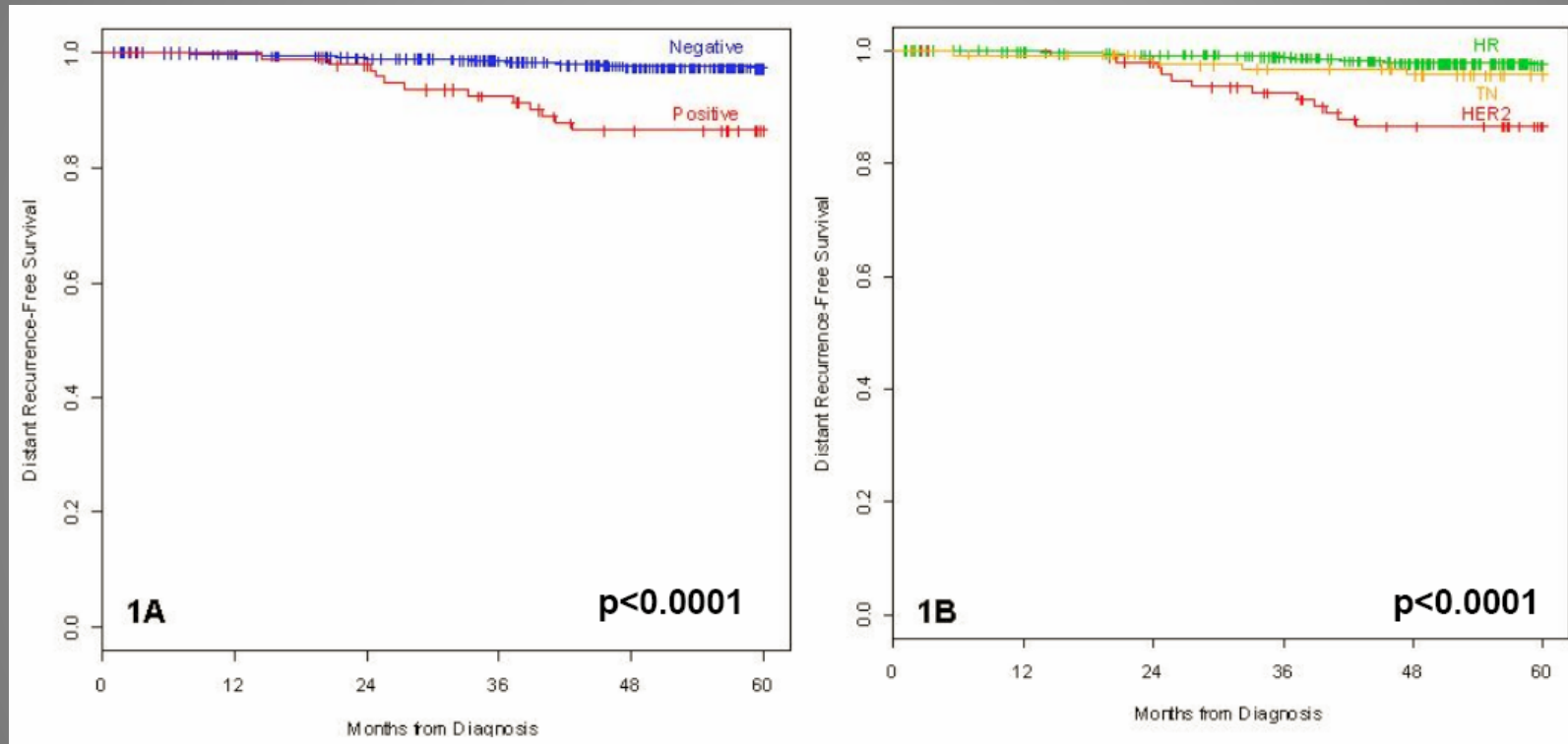


	Nbre d'évts	Survie à 5 ans	95 % IC	P
Population globale	34	96.2 %	(94.7 % - 97.2 %)	
Statut ménopausal				
Pré	13	94.2 %	(90.2 % - 96.6 %)	0.069
Post	21	96.8 %	(95.1 % - 97.9 %)	
Histologie				
Autre	8	95.9 %	(92 % - 97.9 %)	0.882
Ductale	26	96.2 %	(94.5 % - 97.4 %)	
Stade T				
Ia	10	96.6 %	(93.8 % - 98.2 %)	0.576
Ib	24	95.9 %	(94 % - 97.3 %)	
Grade				
1 - 2	19	96.0 %	(94.7 % - 97.2 %) (93.7 % - 97.4 %)	0.188
3	12	94.0 %	(89.6 % - 96.5 %)	

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009,27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+

Survie sans récidive à distance (3)



- **1A** : Survie sans récidive à distance selon le statut HER2
- **1B** : Survie sans récidive à distance selon le type de cancer
 - HR : RH+ et HER-
 - TN : récepteurs triple négatifs
 - HER2 : HER2+

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009,27:1-7

Petites tumeurs ≤ 1 cm T1ab HER2+



Analyse multivariée

	Survie sans récurrence		
	Hazard Ratio	95 % IC	P
HER2 Positif vs Négatif	5.30	52.23 – 12.62)	0.0002
RH Positifs vs Négatif	0.59	(0.25 – 1.37)	0.219
Âge au diagnostic	0.73	(0.32 – 1.7)	0.467
Grade 3 vs Grade 1 - 2	0.97	(0.94 – 1)	0.080
Stade Ib vs Stade Ia	1.47	(0.68 – 3.18)	0.329

Gonzalez-Angulo A. *J Clin Oncol* 2009,27:1-7

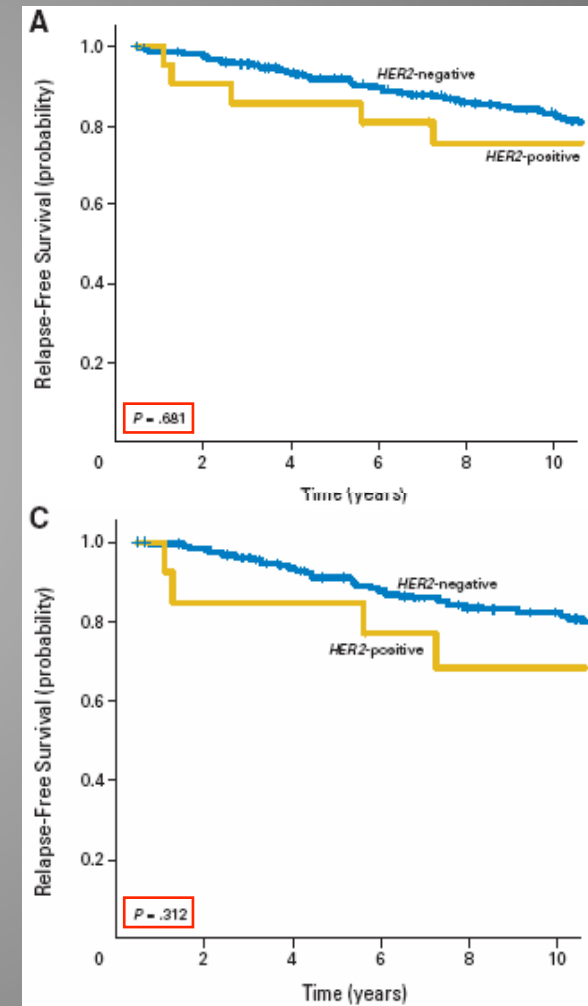
HER2 facteur de mauvais pronostic



Cohorte $T \leq 1 \text{ cm}$ ($n = 326$; 305 HER2-, 21 HER2+)

- Observation de la RFS en fonction du statut HER2 (HER2+ vs HER2-) :
 - Groupe T1a-b pN0 : tendance non significative à la détérioration de la RFS
 - Groupe T1b pN0 n'ayant pas reçu de thérapie systémique adjuvante ($n = 225$) : 68.4 % vs 81.8 %, différence non significative

➔ **Pour les tumeurs $\leq 1 \text{ cm}$, on observe une tendance à la dégradation de la survie sans récurrence chez les patientes HER2 +**



RFS, *Relapse-Free Survival* (survie sans récurrence)

Chia et al. JCO 2008;26(35):5697-704

HER2 facteur de mauvais pronostic



Conclusion

- Cette large série de TMA confirme que :
 - La surexpression de HER2 est un facteur de mauvais pronostic d'un cancer du sein N0
 - Pour les tumeurs ≤ 1 cm, la surexpression HER2 est liée à une tendance à la dégradation de la survie sans récurrence
- Des études avec un nombre plus important de patientes sont nécessaires pour confirmer l'impact du statut HER2 sur les tumeurs ≤ 1 cm

Chia et al. JCO 2008;26(35):5697-704



Petites tumeurs T1ab N0 HER2+

HER2 facteur pronostique

- Milan, Institut Européen du Cancer
- Analyse rétrospective de 2 160 patientes T1ab N0 opérées entre 1999 et 2006
- 150 patientes T1ab N0 HER2+ (79 RH+ et 71 RH-)
- Sélection d'une cohorte contrôle HER2- (fonction du statut hormonal, âge et date de chirurgie)
- Critères d'évaluation :
 - Taux de récurrence locale et à distance
 - Survie sans maladie
 - Survie globale
- Suivi médian de 4.6 ans

Curigliano G. et al. J Clin Oncol 2009

Petites tumeurs T1ab N0 HER2+



Caractéristiques des patientes (1)

	RH -		RH +	
	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-
Âge, années	54.3	54.5	51.6	51.6
Date de chirurgie, %				
1999 / 2002	39.4	39.4	40.5	40.5
2003 / 2006	60.6	60.6	59.5	59.5
Autre facteur pronostique, %				
Ki-67 < 20	18.3	22.5	35.4	82.9
Ki ≥ 20	80.3	74.6	64.6	17.1
Inconnu	1.4	2.8	0	0
Grade				
1-2	36.6	32.4	60.8	91.8
3	60.6	64.8	35.4	5.7
Inconnu	2.8	2.8	3.6	2.5
Taille tumorale, mm				
≤ 5	71.8	33.8	43.0	25.9
≥ 5	28.1	66.1	56.9	47.0

Curigliano G. et al. J Clin Oncol 2009

Petites tumeurs T1ab N0 HER2+

Caractéristiques des patientes (2)



	RH -		RH +	
	HER2+	HER2-	HER2+	HER2-
Traitement, %				
Chirurgie				
Conservatrice	63.4	91.5	75.9	91.1
Mastectomie totale	36.6	8.5	24.1	8.9
Traitement adjuvant				
Aucun	53.5	31.0	10.1	5.7
Traitement hormonal	2.8	2.8	64.6	93.0
Chimiothérapie	42.3	66.2	1.3	0
TH* + CT**	1.4	0	24.1	1.3
Radiothérapie				
Non	29.6	11.3	21.5	7.0
Oui	70.4	88.7	78.5	93.0

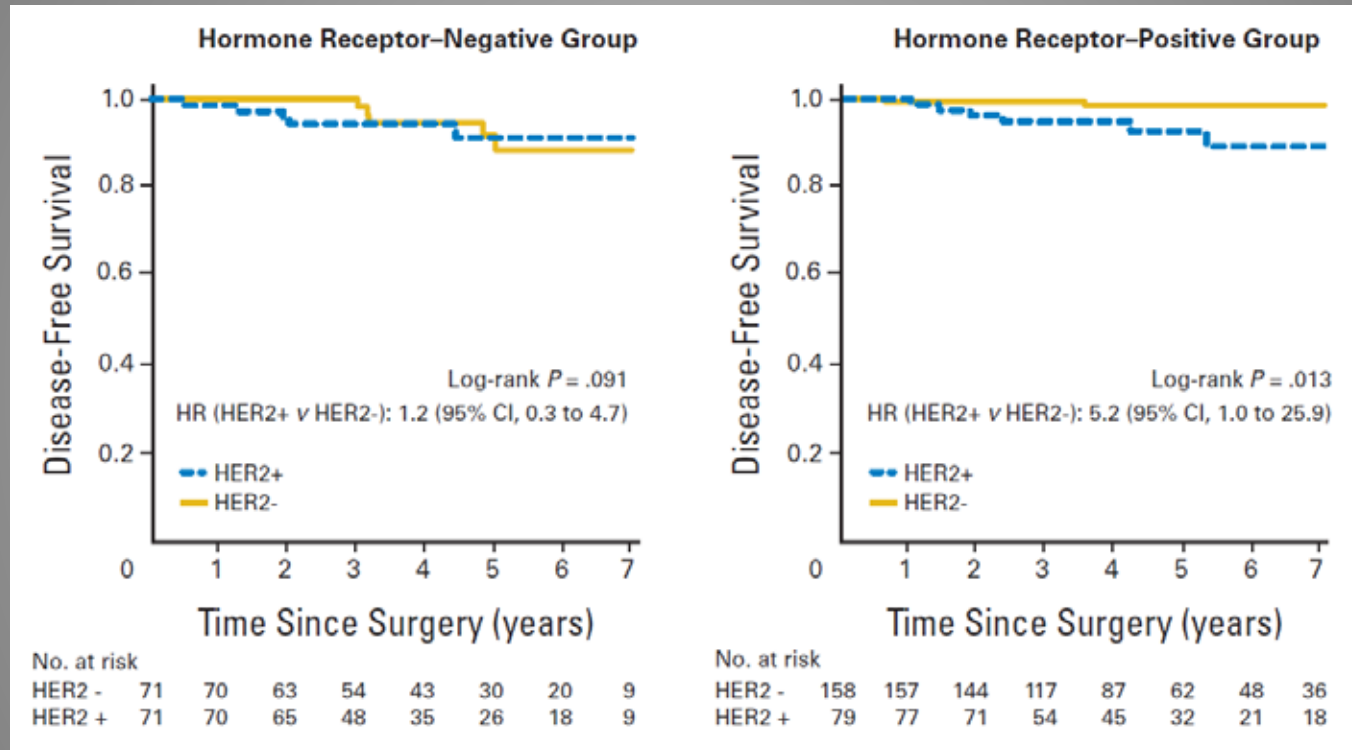
* Traitement hormonal

** Chimiothérapie

Curigliano G. et al. J Clin Oncol 2009

Petites tumeurs T1ab N0 HER2+

Survie sans maladie



➔ Dans le groupe RH+, la survie sans maladie à 5 ans était significativement inférieure pour les patientes HER2+ (HER2+ 92 % vs HER2- 99 %)

Curigliano G. et al. J Clin Oncol 2009



Petites tumeurs T1ab N0 HER2+

Survie sans maladie (T1mic/a et T1b)

➔ Dans le groupe RH+, la survie sans maladie à 5 ans était significativement inférieure pour les patientes HER2+ et tumeur T1b .

(HER2+ T1b : 95 % vs HER2- T1b : 99 %)

HER2 = facteur pronostique

étude	N	End point	Her2-	Her2+	RR	P
Press 1997	242	SG 2 ans	-	-	5,5 (2,2-13,8)	S
Joensuu 2003	852 T1N0	DDFS 9 ans	89 %	73 %	2,56 (1,05-6,23)	0,0003
Chia 2008	2026 N-pas d'hercep	DFS10 ans SSG10 ans	76 % 86 %	66 % 76 %	-	0,01 0,001
Tovey 2009	362	SSG 5 ans	96 %	68%	5,64	<0,0001

Étude	T1abN- n	Her2+ n	Trait adjuv	Suivi méd	Effet sur DFS	RR
Press	55	11	0	69 mois	↘	4,6
Gonzalez	961	98	± H	6,2 ans	↘	2,7
Curigliano	2130	150	±H ± C	55 mois	↘ NS	-
Chia	326	21	0	12 ans	=	-
Horio	267	42	± C± T	4,3 ans	↘	-
Joensuu	313	31	5%	9,5 ans	↘	2,56
Park	370	31	±C±H	61 mois	↘ DRFS	5,7
Rakkhit	1369	123	0	74 mois	↘	5,19
Theriault	1012	98	± H	70 mois	↘	4,98

Tumeurs HER2 +, N-

	Analyse	Nombre patientes	Années diagnostic	HER2 Population globale	HER2 T1a-b
Joensuu 2003	Rétrospective	852	1991 - 1992	Mauvais pronostic	Mauvais pronostic
Press 1997	Rétrospective	382	< 1990	Mauvais pronostic	Mauvais pronostic
Rakhit 2008	Rétrospective	965	1990 – 1992	Mauvais pronostic	Mauvais pronostic
Chia 2009	Rétrospective	326	1986 – 1992	Mauvais pronostic	Tendance mauvais Pronostic
Curigliano 2009	Rétrospective	150	1999 - 2006	Mauvais pronostic	RH+ Mauvais pronostic

Conclusion/pronostic

- Her2+ = facteur pronostique pour T1a-b dans la plupart des études.
- Facteur indépendant pour Joensuu, Gonzales-Angulo, Press et Curigliano (RE+)..
- DFS 5 ans T1a-b N- Her2+ avant tras = 77 à 95%
- Pas de \neq entre T1a et T1b: même pronostic
- Mais: études rétrospectives, petits effectifs, peu d'événements

T1a-b HER2 +

Trastuzumab ?

Trastuzumab et T1a-b

- Petites tumeurs = < 1 cm \approx exclues des grandes études de trastuzumab adjuvant.
- Bénéfice trastuzumab pour tous les sous-groupes.
- Pas d'argument pour inefficacité du trastuzumab pour les petites tumeurs.

Trastuzumab pour tumeurs infra-centimétriques

Bénéfice trastuzumab semble indépendant de la taille tumorale et du statut ganglionnaire

HERA:

pT1c: DFS3 ans = 91,3% si trastuzumab
= 86,7% sans trastuzumab

| RR = 0,53

| RR = 0,59 pour l'ensemble des N-

BCIRG. 1289 **pT1c**

RR = 0,6 (0,4-1)

Trastuzumab containing regimens for early breast cancer

L Moja, Cochrane Breast Cancer Group, 2012

Table 8. Assessment of consistency of the treatment effect with respect to tumour size

	Tumour size		RHR (95% CI)
	> 2 cm HR (95% CI)	< 2 cm HR (95% CI)	
BCIRG006	0.60 (0.43 to 0.88)	0.63 (0.40 to 1.00)	0.96 (0.54 to 1.69)
B31+N9831	0.50 (0.39 to 0.64)*	0.42 (0.27 to 0.64)	1.19 (0.72 to 1.96)
HERA	0.61 (0.49 to 0.77)*	0.65 (0.47 to 0.90)	0.94 (0.62 to 1.41)
		Summary	1.01 (0.77 to 1.34)

Q = 0.58 (dof = 2); P = 0.749; I² = 0

* The hazard ratios (HRs) were obtained by pooling the HRs reported by the authors at different cut-points

CI: confidence interval

RHR: ratios of HR

BCIRG 006: Tumeurs ≤ 1 cm

Survie sans récurrence à 65 mois:

- AC \rightarrow T : 72 %
- AC \rightarrow TH : 86 %
- TCH : 86 %

- ACTH > ACT
HR = 0,36 p = 0,03

- TCH > ACT
HR = 0,45 p = 0,09

Slamon D, NEJM 2011

Trastuzumab et T1a-b N- Mc Arthur 2011

T1a-b:

	DFS 3 ans	SG 3ans
Pas de trast N = 45	78%	98%
Trastuzumab N = 54	95%	98%
p	0,019	0,01



Tumeurs HER2+ T1ab

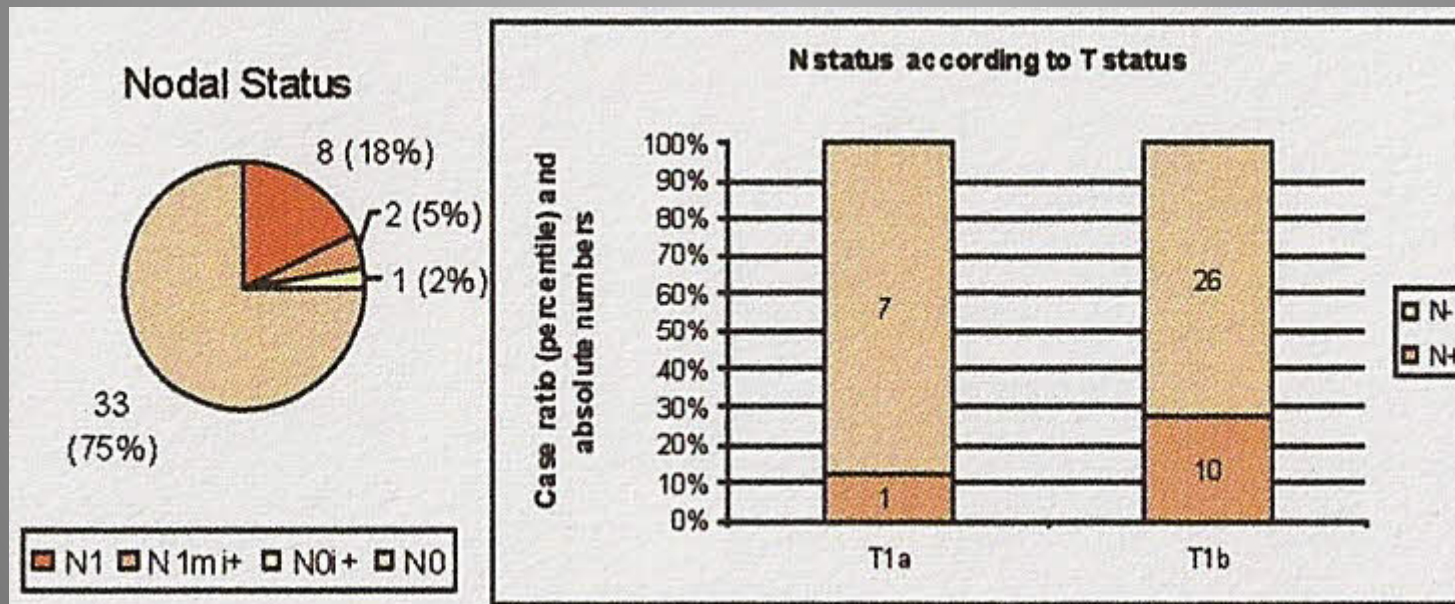
Expérience de l'Institut Curie

- Analyse rétrospective des patientes T1a-b HER2+ référencées à l'Institut Curie de 2000 à 2008
- Les tumeurs N- avec majorité (≥ 80 %) de carcinome in situ étaient exclues de l'analyse
- Index mitotique défini selon la méthode d'Elston et Ellis
- Surexpression HER2 identifiée par IHC
- Statut ganglionnaire évalué par :
 - Dissection du creux axillaire (91 %)
 - Technique du ganglion sentinelle (9 %)

Cottu PH. et al. SABCS 2008

Tumeurs HER2+ T1ab (Inst. Curie)

- 44 patientes T1ab ont été identifiées et évaluées :
 - 70 % des tumeurs identifiées dans le cadre du dépistage
 - 11 patientes avec tumeurs N+ (1 T1a et 10 T1b)



53% des N- ont reçu chimio± trastuzumab

Tumeurs HER2+ T1ab

Expérience de l'Institut Curie

- 3 paramètres sont associés à l'administration d'une chimiothérapie adjuvante en analyse univariée :
 - Invasion ganglionnaire
 - Index mitotique élevé
 - Grade tumoral d'Elston et Ellis élevé

	Adjuvant Chemo +/- T2M vs no medical adjuvant	Fisher p value	OR	95% CI
N+ vs N-	91% vs 53%	0,03	9,6	[1.12 - 460]
T1a vs T1b	57% vs 61%	1		
Size >=8	53% vs 65%	0,8		
MI 1 vs 2/3	50% vs 65%	0,8		
MI 1/2 vs 3	48% vs 86%	0,02	0.16	[0.02 - 0.93]
HR+ vs HR -	50% vs 74%	0,13		
Embols + vs -	69% vs 57%	0,8		
Age <51 vs > 50	58% vs 61%	1		
Ductal type	60% vs 61%	1		
EE I vs EE IV/III	0% vs 65%	0,06	0	[0.00 - 1.50]
EE I/II vs EE III	43% vs 80%	0,03	0.20	[0.037 - 0.89]
Diagnosis before Jul 04 vs after	38% vs 70%	0,09		
HR- and EE III	73% vs 56%	0,78		
HR+ and T1a	60% vs 60%	1		

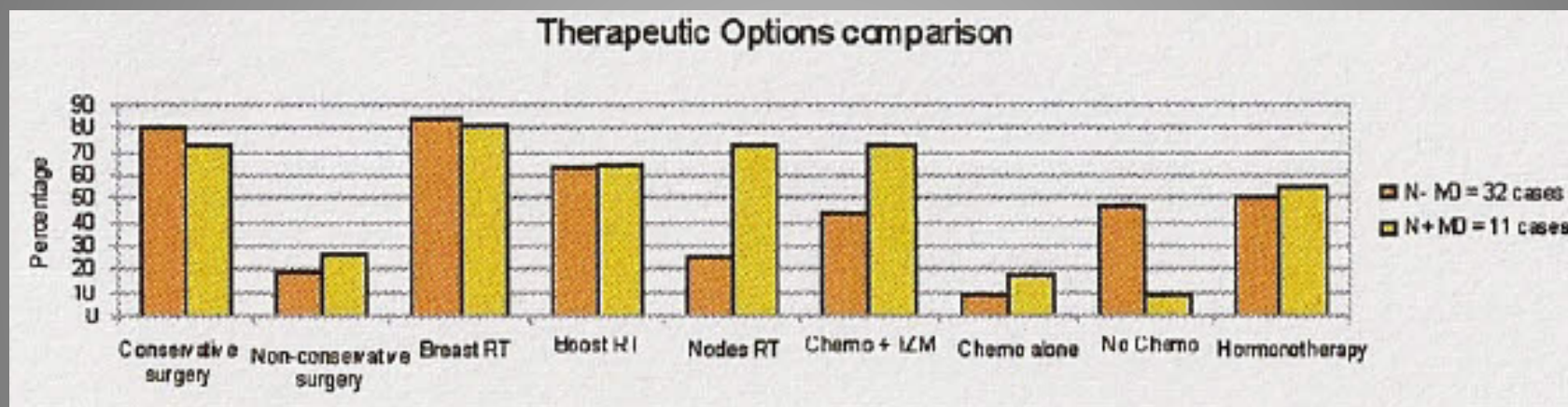
Cottu PH. et al. SABCS 2008

Tumeurs HER2+ T1ab

Expérience de l'Institut Curie



- Comparaison des options thérapeutiques :



- Pour les tumeurs N+ :
 - L'unique patiente non traitée par chimiothérapie avait une tumeur pN0i+
 - Les 3 patientes non traitées par Herceptin avaient une tumeur pN0i+ ou avaient été prises en charge avant l'AMM de Herceptin

Cottu PH. et al. SABCS 2008



Tumeurs HER2+ T1ab

Expérience de l'Institut Curie

- Résultats :
 - Suivi médian à 19 mois : aucune tumeur de stade I/II n'a développé de récurrences invasives.
 - Un cas d'infarctus du myocarde après le 3^{ème} cycle d'anthracyclines aboutissant à une insuffisance cardiaque durable.
 - Diminution transitoire de la FEVG en dessous de 50 % pour 2 patientes (9 %) après 5 et 6 mois de traitement par trastuzumab.

Cottu PH. et al. SABCS 2008



Tumeurs HER2+ T1ab

Expérience de l'Institut Curie

- Conclusion :
 - Bon pronostic global à court terme malgré une forme clinique et histologique agressive pour les tumeurs HER2+.
 - L'examen ganglionnaire semble obligatoire (avec 25 % de N+).
 - ~ 50 % des patientes ont reçu Herceptin à partir de son AMM.
 - Décision principalement orientée par le statut ganglionnaire, un grade d'Elston et Ellis élevé et un index mitotique élevé.
 - L'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante associée à Herceptin est pertinente pour les tumeurs agressives (N+ et / ou EE III et / ou MI III).

EE, Elston et Ellis ; MI, *Mitotic Index* (index mitotique)

Cottu PH. et al. SABCS 2008

Tumeurs HER2+, T < 1cm et N- Etude AERIO/REMAGUS

- Analyse rétrospective des données poolées de 3 centres français (Centre René Huguenin, I. Curie, IGR).
- Population : cancer invasif, T1a ou T1b, N-, HER2+

- Résultats:

127 patientes évaluées

Taille tumorale médiane : 8 mm

Chimiothérapie : 43 % (n = 41)

Trastuzumab associé à chimiothérapie : 37/41

Hormonothérapie : 41/50 RH+



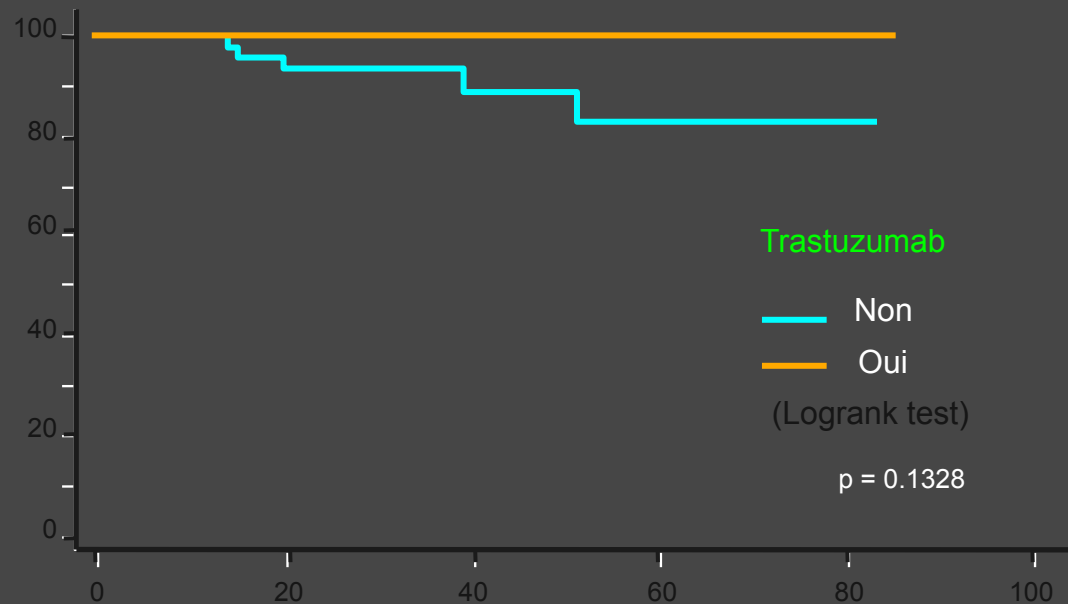
Tumeurs HER2+, T < 1cm et N-

Etude AERIO/REMAGUS

- Résultats :
 - 127 patientes évaluées
 - Âge médian : 55 ans (24 - 87)
 - Taille tumorale médiane : 8 mm (2 - 10)
 - 96 patientes N- (76 %)
 - Prise en charge thérapeutique de la population N-
 - Chirurgie : 100 %
 - Ganglion sentinelle : 58 % (n = 55), sinon curage axillaire
 - Radiothérapie locale : 69 % (n = 66)
 - Chimiothérapie : 43 % (n = 41)
 - Trastuzumab associé à chimiothérapie : 37/41
 - Hormonothérapie : 41/50 RH+
 - Décision de traitement adjuvant et / ou trastuzumab associé à un mauvais pronostic (indice mitotique élevé, grade Elston-Ellis élevé, RH-)

Rodrigues MJ. et al. ASCO 2009

Etude AERIO/REMAGUS



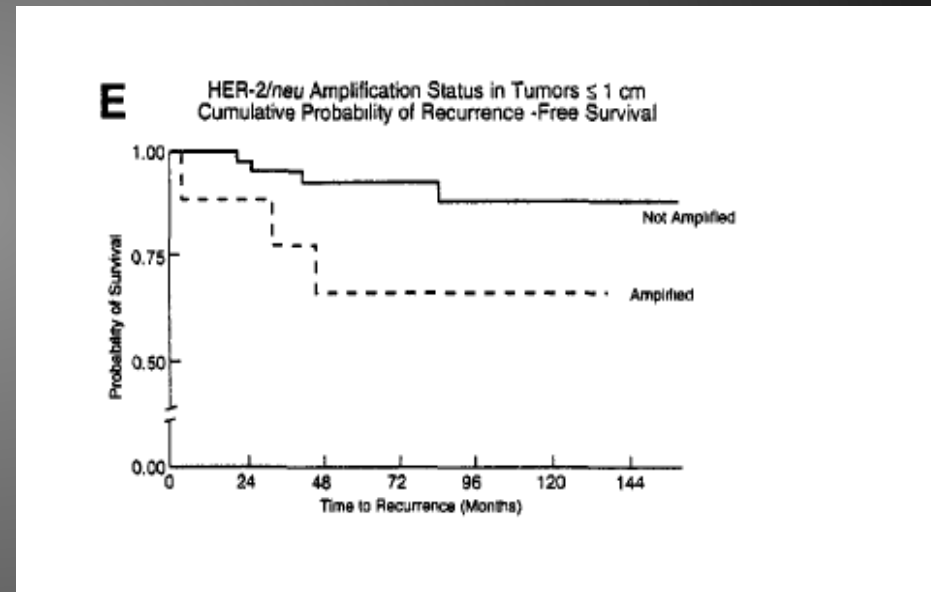
Les tumeurs HER2+, T1ab et N- ont un risque significatif de rechute métastatique qui peut être évité par le traitement trastuzumab en adjuvant (0 % de rechute chez les patientes traitées vs 9 % chez les patientes non traitées).

Survie sans rechute

Her2 et pronostic des T1a-b

Press 1997

- 242 N- dont 55 T1a-b
 - Pas de traitement adjuvant
 - Suivi méd = 69 mois
 - HER2 en FISH (19%+)
- RFS: RR= 4,6 (1,03-20,6)
- $P < 0,05$
- SG: RR = 1,1 (1,01-122,8)



Analyse multivariée

	Survie sans récidence		
	Hazard Ratio	95 % IC	P
HER2 Positive vs Négative	2.68	1.44 – 5	0.002
RH Positifs vs Négatif	0.41	0,23-0,72	0.002
Âge au diagnostic	0.96	0.94 – 0.98	0.001
Grade 3 vs Grade 1- 2	1.34	0.75 – 2.41	0.320
Stade Ib vs Stade Ia	1.59	0.91 – 2.78	0.103

Quelle association ?

- Traitement + court ?

= association – toxique *Finher (Joensuu 2009)*

- Traitement sans anthracyclines :

TC+H, PT *(BCIRG 006, Jones SE 2013)*

- Hormonothérapie + trast pour petites tumeurs ?? :

pas de données

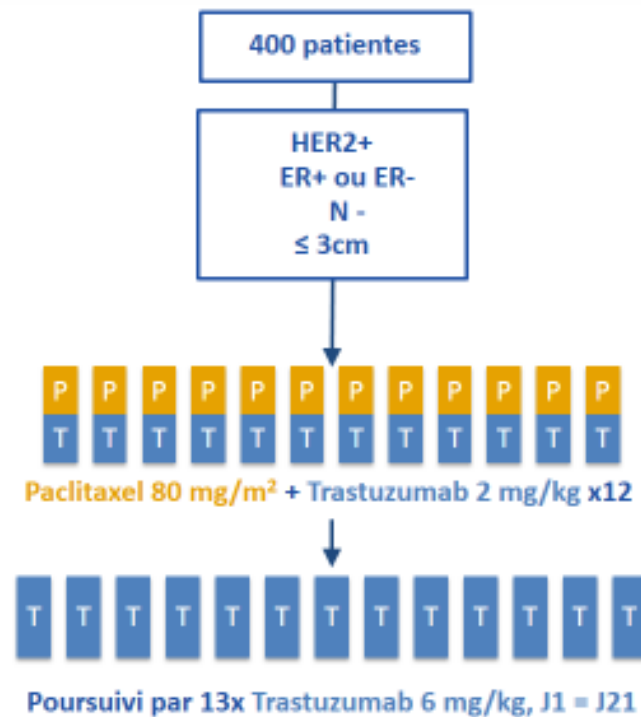
semble supérieure à HT seule en méta..

(pour 50% des panellistes de St Gall 2009, HT + trastuzumab est 1 option pour petites tumeurs Her2+ RH+)

Paclitaxel + Trastuzumab: adjuvant

N-

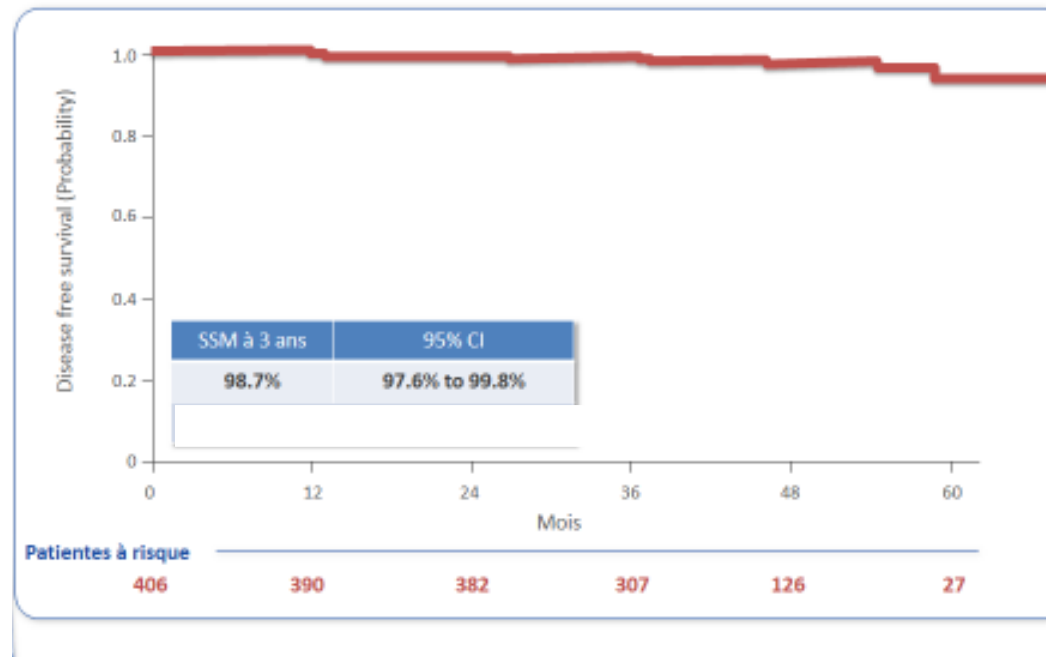
HER2+ <3 cm: étude APT



Tonaley SM *et al.*, SABCS 2013, S1-04

APT: survie sans maladie:

Suivi médian: 3,6 ans



Jones: 4 cures T(75) C(600) T(hebdo puis /3 sem)

493 patientes: 80% N-, 22% ≤ 1 cm

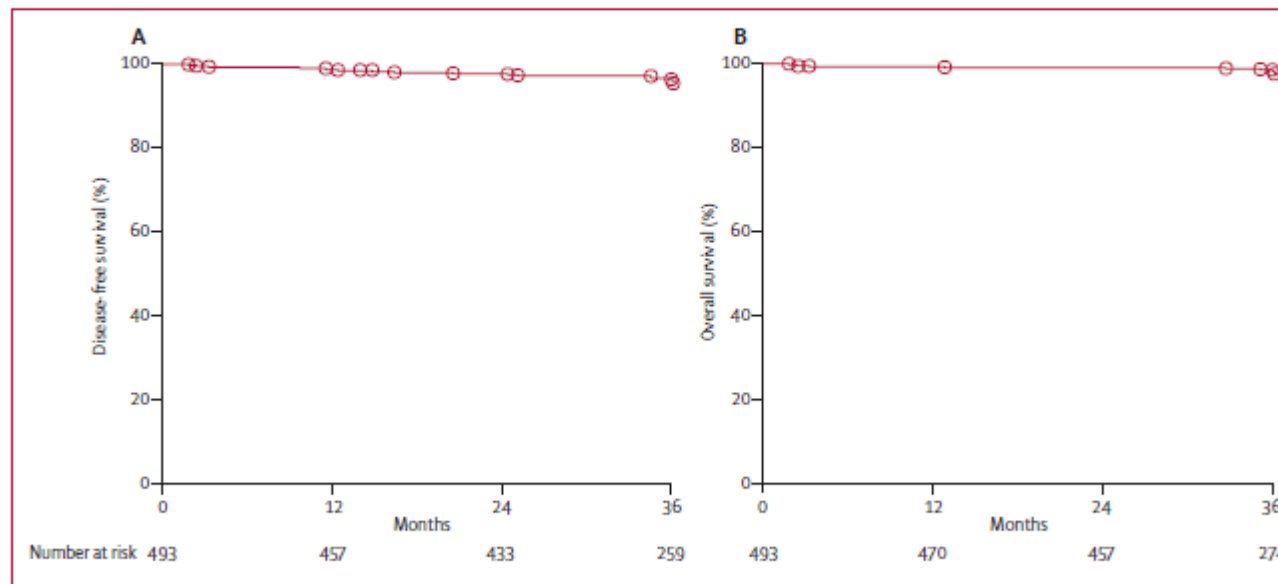


Figure 1: Disease-free survival and overall survival in the intention-to-treat population
(A) Disease-free survival. (B) Overall survival.

DFS 2 ans = 97,8%. SG 2 ans = 99,2%.

TCH-H (Jones SE 2013)

	2-year DFS	3-year DFS	2-year overall survival	3-year overall survival
All patients (n=493)	97.8% (96.0-98.8)	96.9% (94.8-98.1)	99.2% (97.8-99.7)	98.7% (97.1-99.4)
Node status				
Node positive (n=102)	96.9% (90.7-99.0)	93.5% (86.2-97.1)	100%	97.7% (91.3-99.4)
Node negative (n=391)	98.1% (96.0-99.1)	97.8% (95.6-98.9)	98.9% (97.2-99.6)	98.9% (97.2-99.6)
≤1.0 cm node negative (n=95)	100%	100%	100%	100%
Tumour size				
≤1.0 cm (n=107)	100%	100%	100%	100%
1.1-2.0 cm (n=224)	98.1% (95.0-99.3)	96.5% (92.8-98.3)	99.5% (96.8-99.9)	99.5% (96.8-99.9)

TCH = option pour petites tumeurs ?

CONCLUSION

- T1a-b: 6-10% Her2+
- + de récurrences et décès que T1a-b HER2-
- Pas d'argument direct pour l'utilisation du trastuzumab dans cette population
- pT1c = même bénéfice de chimio+ trast que tumeurs + volumineuses (analyse de sous groupes)
- 2 études rétrospectives en faveur trast pour T1a-b HER2+ (rôle du trast ou de la chimio???)

Trastuzumab et T1a-b N-

Bénéfice absolu à priori + faible.

⇒ Rapport bénéfice-risque ++++

(1 à 4% d'insuffisance cardiaque congestive dans les études de trastuzumab adjuvant).

MAIS

- Taille tumorale (T1b versus T1a): facteur décisionnel ?? (ne ressort pas dans de nombreuses séries)
- RH : non plus pour les T<1 cm
- Utiliser grade, prolifération pour décider trait des petites tumeurs plutôt que T1b ?

RECOMMANDATIONS



NCCN

Burstein

**Saint-
Gallen**

**St
LOUIS**

AGO

RECOMMANDATIONS

- NCCN: en faveur chimio + trastuzumab pour pT1b N- en particulier si RH- (JCO 2009)
- AGO en faveur chimio + trastuzumab pour pT1b
- Saint-Gallen 2013: chimio+ trastuzumab pour T1b.
- Penault-Llorca 2011:CTP+ trastuzumab pour T1a-b RH-; si RH+, pondérer par âge, prolifération, grade, embols.

CONCLUSION

2 études en cours incluant petites tumeurs N-HER2 +:

- phase II, T < 3cm N- Her2 +
taxol + trast 12 sem puis tras seule 40 sem
- phase III (étude Beth): N- et au moins 1 facteur de risque:
T > 2 cm haut grade
RH- < 35 ans.
rando entre 2 protoc chimio ≠ + tras ± béva

Merci de votre attention

