

Cancers du sein infra-centimétriques Her2 +

XIV Journées de Sénologie Interactive

Sept 2011

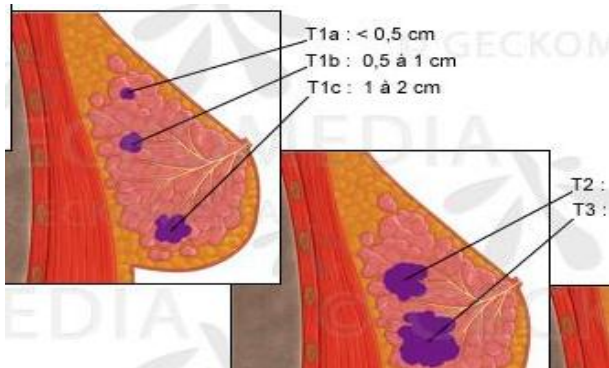
C Cuvier

Généralités cancers HER2+

- Sur-expression Her2 = facteur de mauvais pronostic (Press 1997, Tovey 2009, Joensuu 2003, Chia 2008...).
- Trastuzumab : traitement standard des cancers du sein HER2+ et ≥ 1 cm et/ou 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

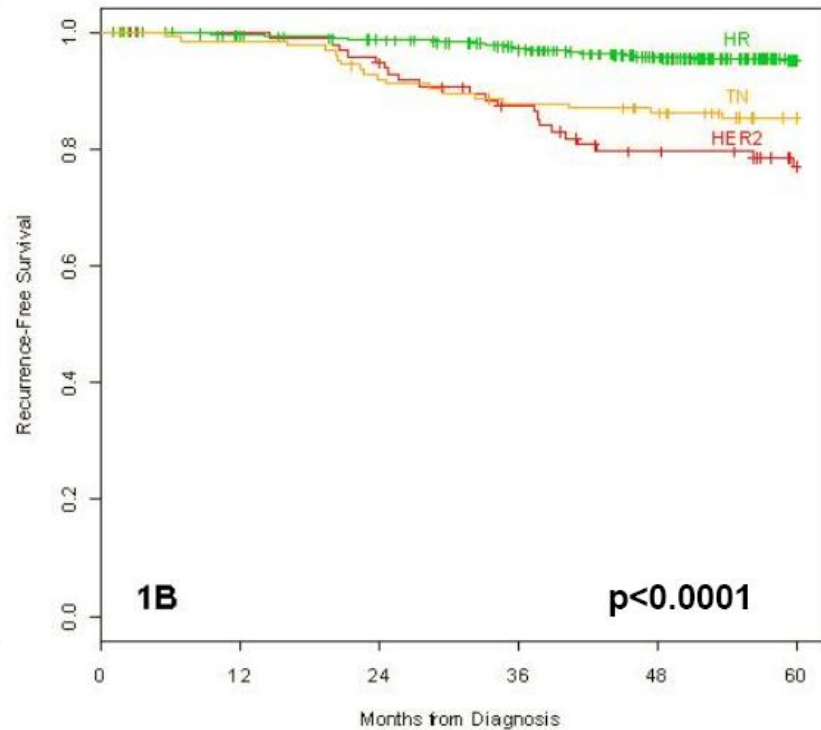
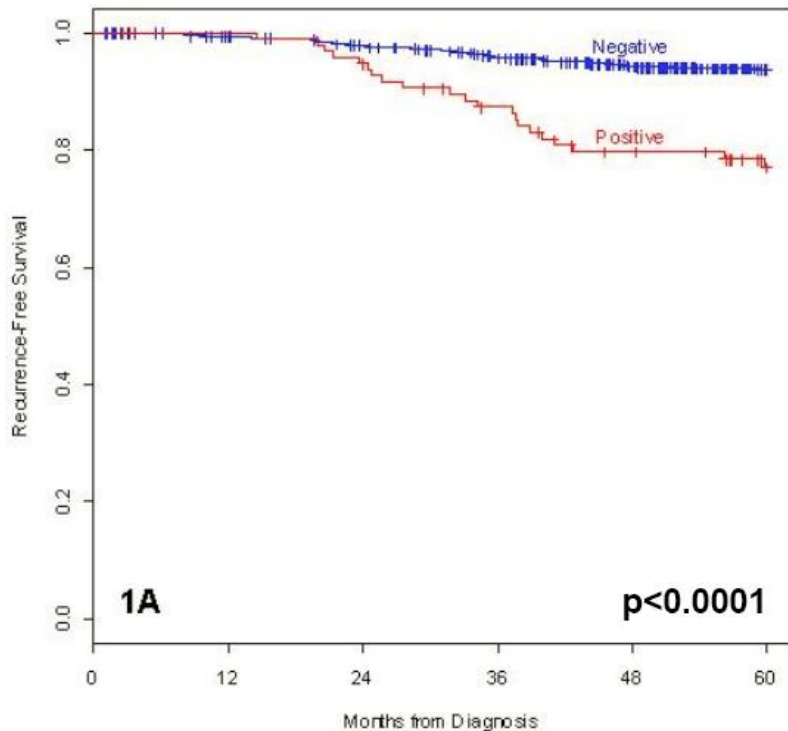
- T<1 cm N-: bon pronostic « en moyenne »
DFS 10 ans : 85-90%
⇒ souvent pas de trait adjuvant systémique
- facteurs pronostiques connus pour T1a-bN-:
grade élevé, embols, âge jeune (<35 ans),
prolifération élevée
- RH: valeur pronostique pour T< 1cm non formelle

Gonzalez-Angulo (MDACC) 2009

- 965 pT1a-b N- dont 98 Her2+
pas de chimio ni trastuzumab
Hormonothérapie = 526 patientes
- Suivi médian = 6,2 ans
DFS 5ans: Her2- = 93,7% (91,8-96,2)
Her2+ = 77,1% (67,0-84,5)
 $p < 0,0001$
- après ajustement sur âge, taille T, grade:
Her2+ = RR:2,68 (1,44-5,0) $p = 0,002$

Her2 pronostique pour T1a-b

Survie sans récurrence



- **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+

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

Analyse multivariée

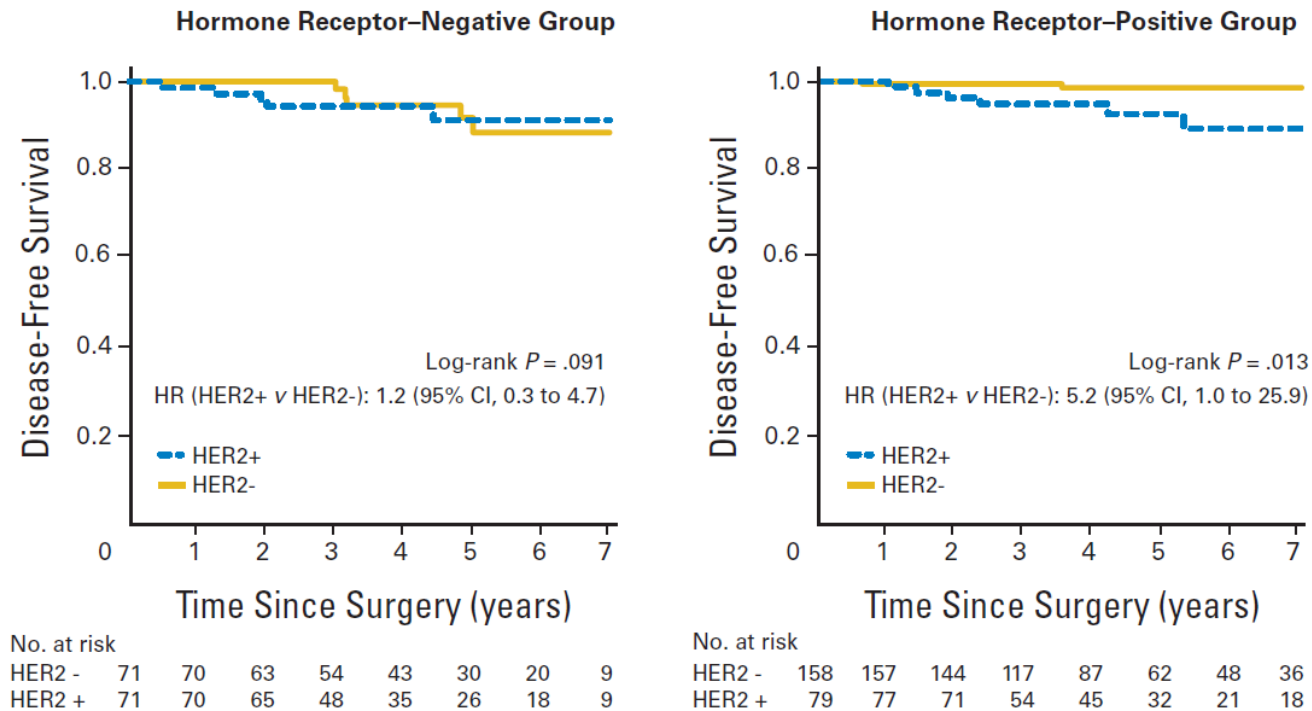
	Survie sans récidence		
	Hazard Ratio	95 % IC	P
HER2 Positive vs Négative	2.68	1.44 – 5	0.002
RH Positifs vs Négatif	0.41	0,23-0,72	0.002
Âge au diagnostic	0.96	0.94 – 0.98	0.001
Grade 3 vs Grade 1- 2	1.34	0.75 – 2.41	0.320
Stade Ib vs Stade Ia	1.59	0.91 – 2.78	0.103

Curigliano, Milan, 2009

- 2130 pT1a-b N- dont 150 HER2+
- pas d' Herceptin;
50% des pat RH- ont reçu chimio
Hormonothérapie pour la majorité des RH+
- Suivi médian = 4,6 ans
- Récidives 5 ans:
RR = 2,4 (0,9-6,5) p=0,09
pour RH+: HER2+ associé au taux de récidives
RR= 5,2(1,0-25,9) p = 0,013

Her2 et pronostic des T1a-b

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 %)

Joensuu, 2003

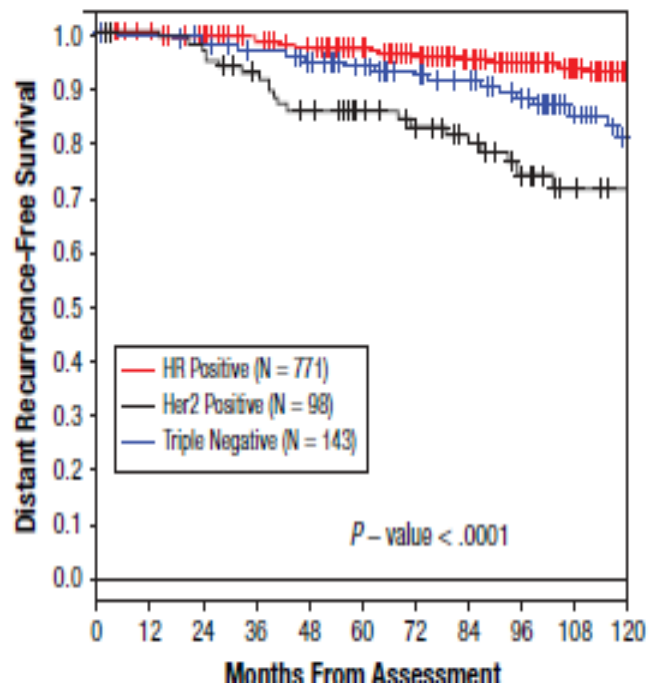
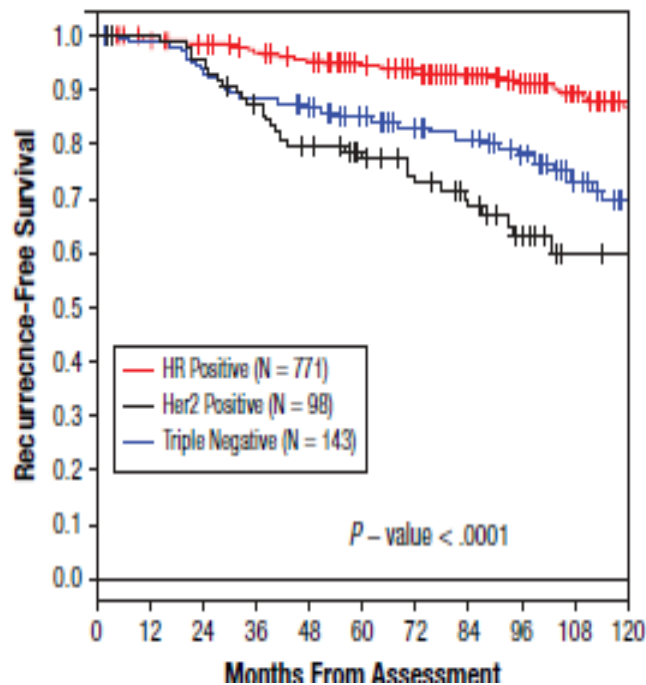
- 852 pT1NO; 12% HER2+
dont 313 pT1a-b grade 1 et 2
- 5% des patientes ont reçu un traitement adjuvant
- Suivi médian = 9,5 ans
DDFS 9ans: HER- = 89%
HER2+ = 73% p=0,0003
RR = 2,56 p = 0,04
- Facteur pronostique indépendant
Rq: aucune récurrence si T<5mm (sur 49)

Thériault 2011

- 1012 patientes T1a-b N-
dont 98 Her2+ (et 771 RH+, 143 TN)
 - pas de chimio ni trastuzumab
 - DFS 5ans:
 - Her2+ = 77,2%
 - RE+ : = 94,5% RR = 4,98 (2,91-8,53)
 - TN = 84,9%
RR = 2,71 (1,59-4,59)
- $p < 0,0001$

Thériault 2011

Figure 1 (A) Recurrence-Free Survival by Breast Cancer Subtype. (B) Distant Recurrence-Free Survival by Breast Cancer Subtype. (C) Recurrence-Free Survival by Age at Diagnosis. (D) Distant Recurrence-Free Survival by Age at Diagnosis



Étude	T1abN- n	Her2+ n	Trait adjuv	Suivi méd	Effet sur réc	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

Conclusion/pronostic

- Her2+ = facteur pronostique pour T1a-b dans la plupart des études.
- Facteur indépendant pour Joensuu, Gonzales-Angulo et Curigliano.
- 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

Trastuzumab et T1a-b

- Petites tumeurs = < 1 cm 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)

Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial.

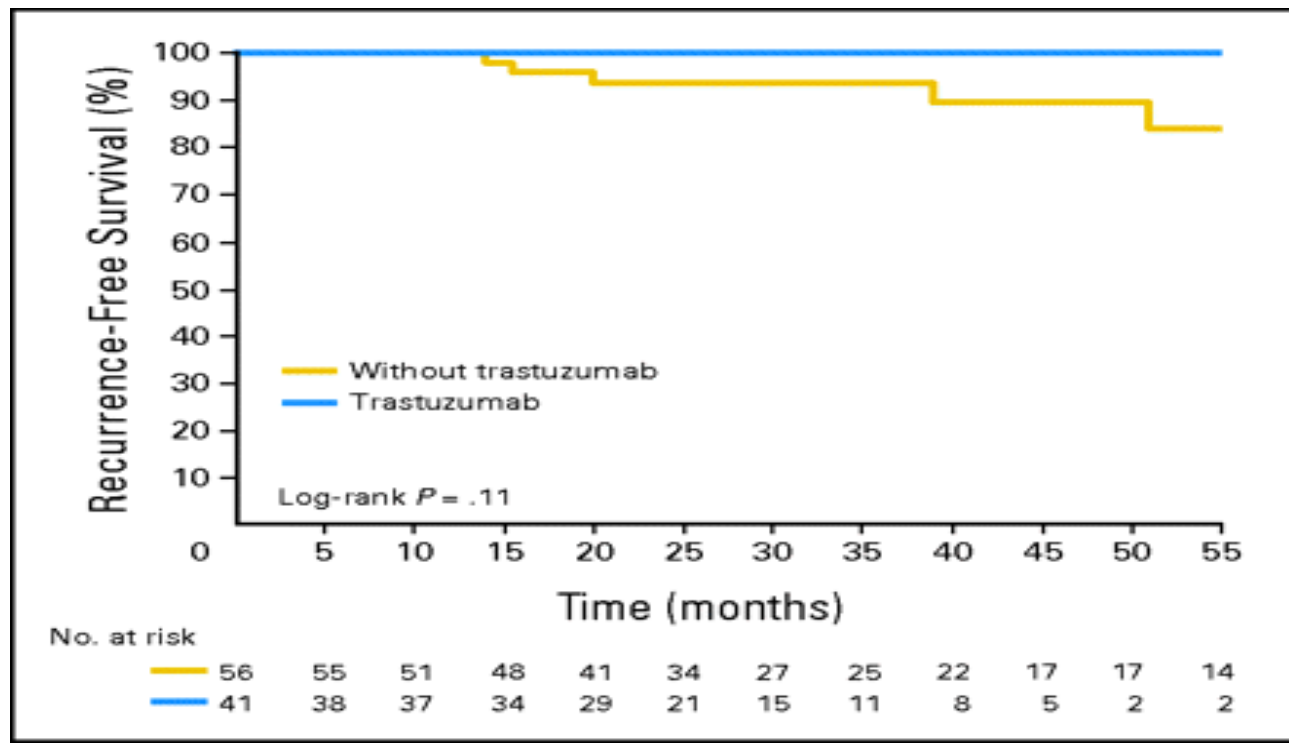
[Untch M](#), [Gelber RD](#), [Jackisch C](#), [Procter M](#), [Baselga J](#), [Bell R](#),
[Cameron D](#), [Bari M](#),

1-year	860	87 (10.1%)	84.6% (80.9%, 88.3%)	6.6% (0.9%, 12.2%)	0.68 (0.51, 0.89)
trastuzumab					
Observation	855	123 (14.4%)	78.0% (73.8%, 82.3%)		
ER+ and PgR+					
1-year	525	46 (8.8%)	85.4% (80.4%, 90.4%)	8.4% (0.5%, 16.4%)	0.63 (0.43, 0.93)
trastuzumab					
Observation	459	61 (13.3%)	77.0% (70.8%, 83.2%)		
ER+ and PgR-					
1-year	210	26 (12.4%)	82.9% (76.2%, 89.6%)	2.8% (-6.3%, 11.8%)	0.82 (0.50, 1.34)
trastuzumab					
Observation	250	39 (15.6%)	80.1% (74.0%, 86.3%)		
Nodal status					
Node negativea					
1-year	544	34 (6.3%)	90.8% (87.1%, 94.4%)	5.8% (0.0%, 11.7%)	0.59 (0.39, 0.91)
trastuzumab					
Observation	555	58 (10.5%)	84.9% (80.4%, 89.5%)		
Node negative (1.1-2.0 cm)					
1-year	252	12 (4.8%)	91.3% (85.3%, 97.2%)	4.6% (-4.0%, 13.2%)	0.53 (0.26, 1.07)
trastuzumab					
Observation	258	23 (8.9%)	86.7% (80.5%, 92.9%)		
One to three positive nodes					
1-year	486	50 (10.3%)	84.7% (80.4%, 88.9%)	8.8% (2.0%, 15.6%)	0.61 (0.43, 0.87)
trastuzumab					
Observation	490	80 (16.3%)	75.9% (70.6%, 81.1%)		
Four or more positive nodes					
1-year	479	95 (19.8%)	67.8% (60.6%, 75.0%)	5.6% (-4.0%, 15.1%)	0.64 (0.49, 0.83)
trastuzumab					
Observation	474	132 (27.8%)	62.2% (55.9%, 68.6%)		
Not assessed (neoadjuvant chemotherapy)					
1-year	194	39 (20.1%)	70.6% (60.3%, 80.8%)	4.1% (-8.9%, 17.1%)	0.66 (0.43, 1.00)
trastuzumab					
Observation	178	50 (28.1%)	66.5% (58.5%, 74.5%)		
Hormone receptor status and nodal status					
Hormone receptor negative and node negative					
1-year	281	23 (8.2%)	87.1% (80.9%, 93.3%)	0.6% (-7.0%, 8.3%)	0.68 (0.40, 1.16)

Trastuzumab et T1a-b et N- AERIO/REMAGUS 2010

- 97 T1a-b N- HER2+ (2000 à 2008)
- Trastuzumab: 41 patientes (42%)
associé à chimio pour 38 patientes
Hormono: 42 sur 50 patientes RH+
- Prescription chimio associée à: haut grade,
RH-, prolifération élevée (= moins bon
pronostic) et à date du diagnostic
Suivi médian = 41 mois

- 0 récurrence pour les 41 patientes de moins bon pronostic traitées par trastuzumab.
- 8 récurrences invasives pour 56 patientes non traitées par trastuzumab (6 chez des patientes RH-)



Trastuzumab et T1a-b N-

Mc Arthur 2011

Étude rétrospective tumeurs ≤ 2 cm N- Her2+
diagnostiquées entre 01/2002 et 12/2008.

106 patientes traitées avant mai 2005:

pas de trastuzumab

chimio: 66%

155 patientes traitées entre 05/2005 et 12/2008

trastuzumab : 100 %

chimio: 100%

Taille tumorale médiane identique (1,1 vs 1,3 cm)

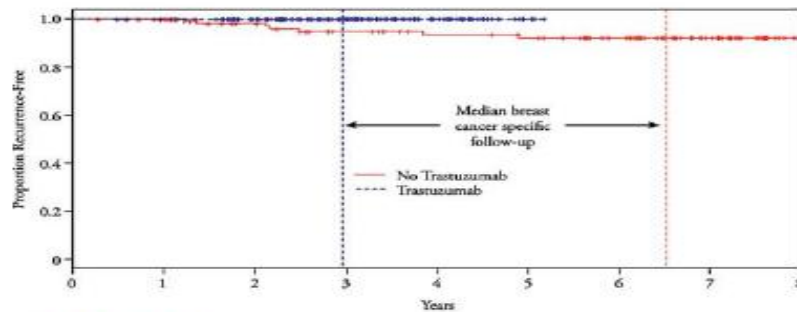
Trastuzumab et T1a-b N-

Mc Arthur 2011

- Suivi médian = 6,5 ans pour cohorte sans trast.
= 3,0 pour cohorte avec trast.
- DRFS = 95% pour cohorte sans trastuzumab
= 100 % pour cohorte avec trastuzumab
p = 0,0072
- SG = 97% pour cohorte sans trastuzumab
= 99% pour cohorte avec trastuzumab
p = 0,18

Mc Arthur. T < 2 cm.

C. Distant recurrence-free survival

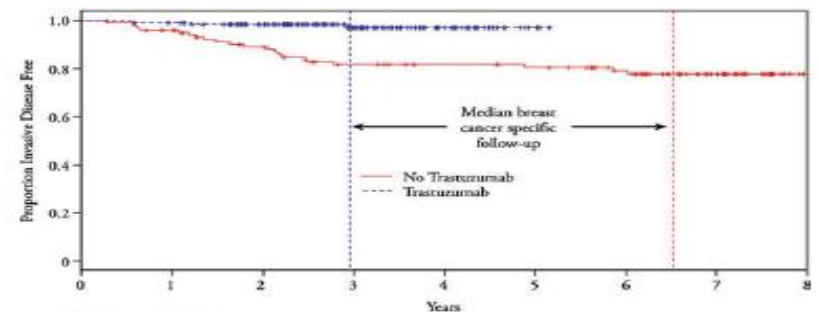


At Risk **No Trastuzumab**

106	102	89	79	73
155	152	121	74	37

At Risk **Trastuzumab**

D. Invasive Disease Free survival

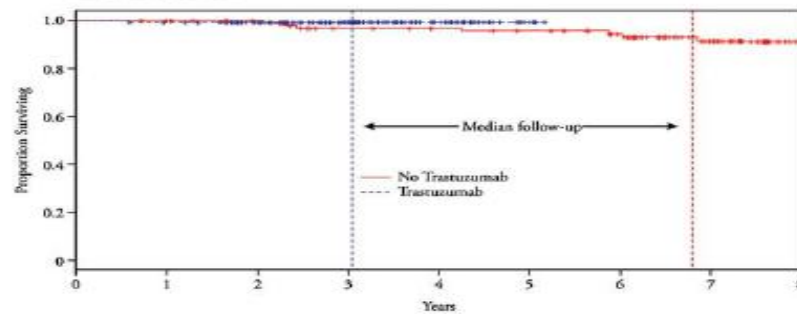


At Risk **No Trastuzumab**

106	101	89	79	73
155	152	121	71	37

At Risk **Trastuzumab**

E. Overall Survival



At Risk **No Trastuzumab**

106	104	99	88	85
155	152	123	81	41

At Risk **Trastuzumab**

Trastuzumab et T1a-b N- Mc Arthur 2011

T1a-b:

= 45 (43%) patientes dans cohorte sans trastuzumab. Taille médiane = 0,5 cm.

= 54 (35%) patientes dans cohorte avec trastuzumab. Taille médiane = 0,8 cm.

Trastuzumab et T1a-b N- Mc Arthur 2011

T1a-b:

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

Trastuzumab et T1a-b N-

= 2 études en faveur efficacité trastuzumab pour les petites tumeurs.

Mais:

- Études petites, rétrospectives.
- Le groupe traité par trastuzumab a reçu aussi le plus souvent de la chimiothérapie.

Trastuzumab et T1a-b N-

- Bénéfice relatif du trastuzumab semble comparable à celui des tumeurs + « grosses ».
- Bénéfice absolu à priori + faible.

⇒ Rapport bénéfice-risque ++++

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

NNT/NNH Kelly 2011

- NNT = number needed to treat (pour éviter un événement lié au cancer du sein)
- NNT = number needed to harm (pour provoquer un événement cardiaque)

NNT: 13-35

NNH: 26-250 (mais moins élevé si patiente fatiguée, FEVG limite..)

Quelle association ?

- Traitement + court:
= association – toxique *Finher (Joensuu 2009)*
- Traitement sans anthracyclines :
TC+H *(BCIRG 006, Jones SA 2008)*
- Hormonothérapie + trast pour petites tumeurs ?? :
pas de données
semble supérieure à HT seule en méta..
(pour 50% des panellistes de St Gall2009, HT +
trastuzumab est 1 option pour petites tumeurs
Her2+ RH+)

RECOMMENDATIONS



RECOMMENDATIONS

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

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 ?

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 tras ou de la chimio???)

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

