

# **Nouveautés en sénologie en 2012**

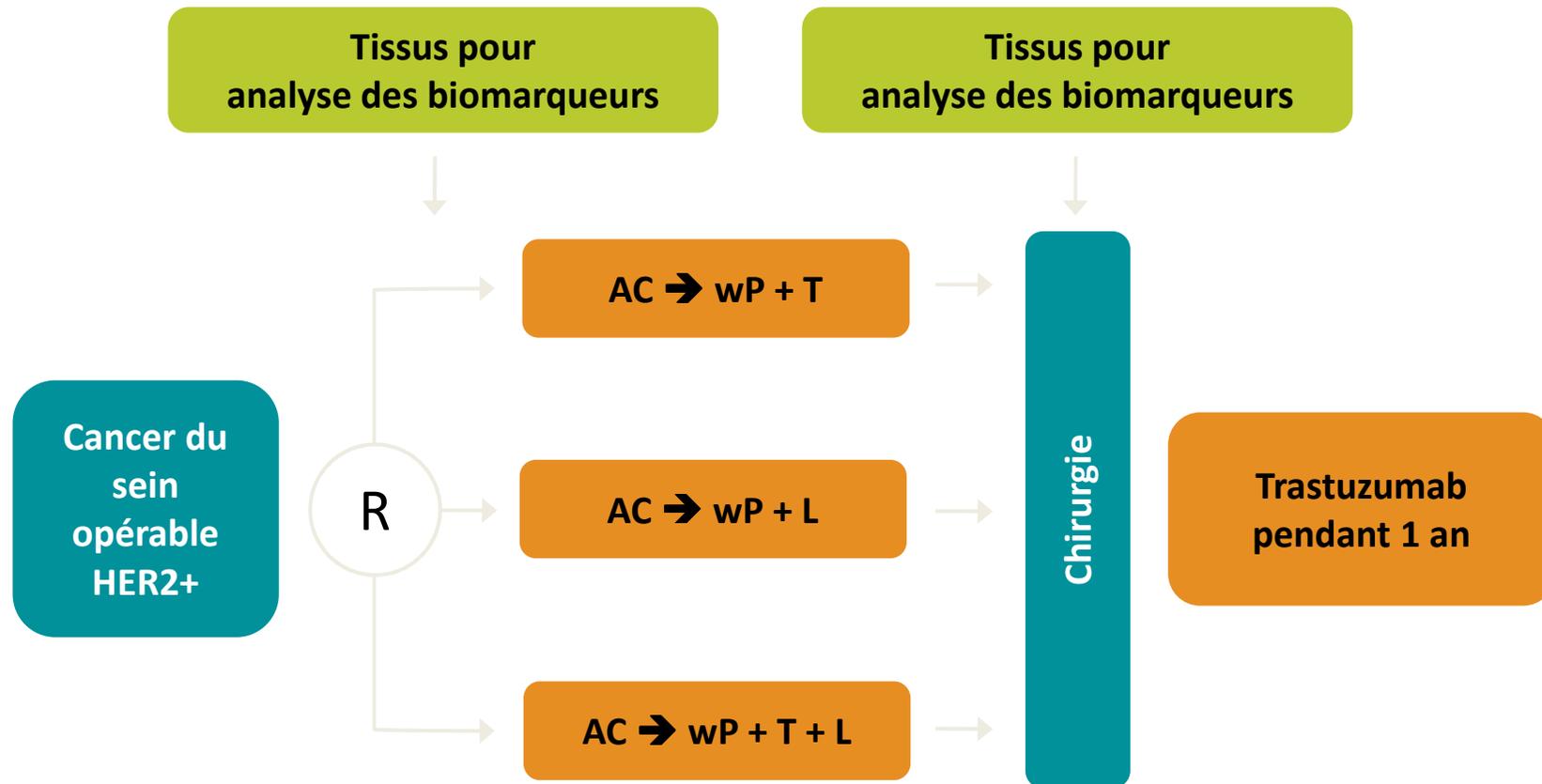
S. Giacchetti

# **Stratégie néoadjuvante**

**Mesure directe de la sensibilité de la tumeur  
aux cytotoxiques**

**Améliorer le contrôle local et permettre la  
conservation mammaire...**

# NSABP B-41 : évaluation du lapatinib en néo-adjuvant dans le cancer du sein HER2+

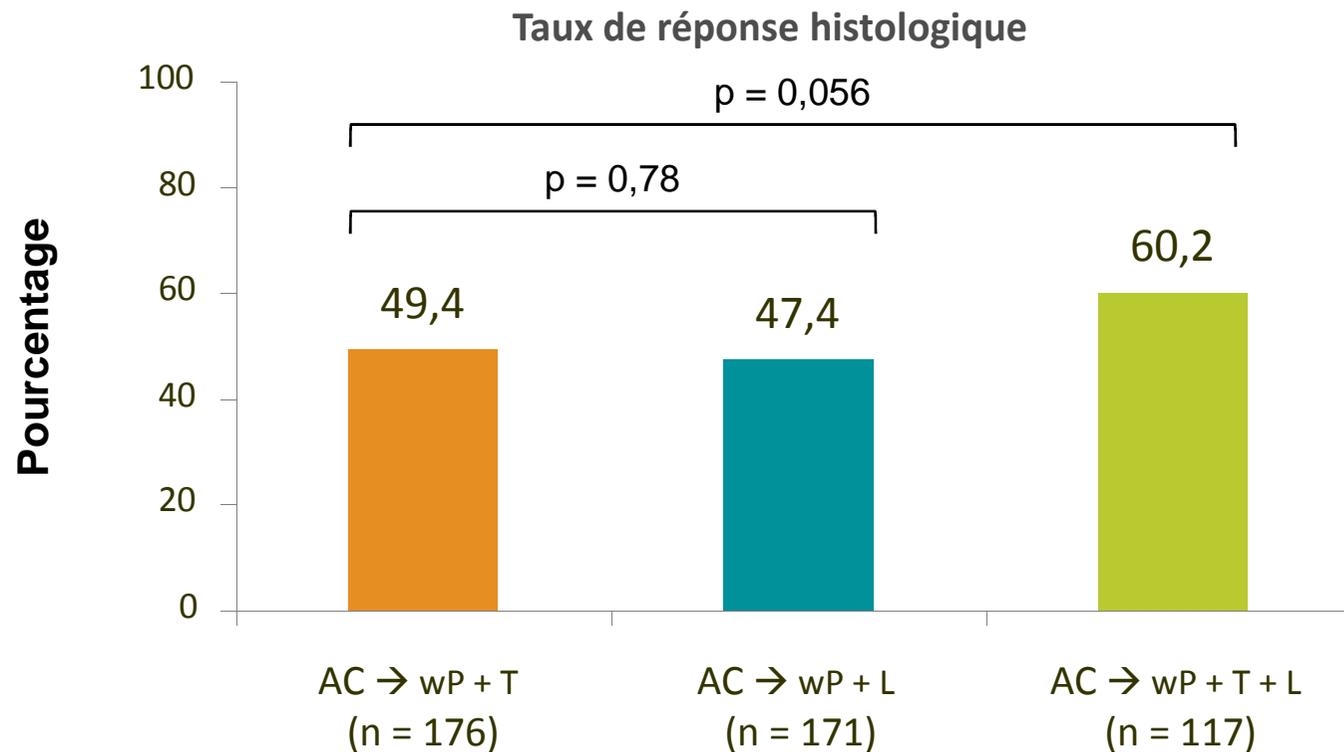


T = trastuzumab ; L = lapatinib ; wP = paclitaxel hebdomadaire

- Critères : pCR, événements cardiaques, survie sans événement, survie globale

# NSABP B-41 : Lapatinib en néo-adjuvante dans le cancer du sein HER2+ (2)

- Critère de jugement principal
  - Taux de réponse histologique dans la tumeur mammaire (différence non significative)
- Critère secondaire
  - pCR sein et ganglions : négatif



wP = paclitaxel hebdomadaire

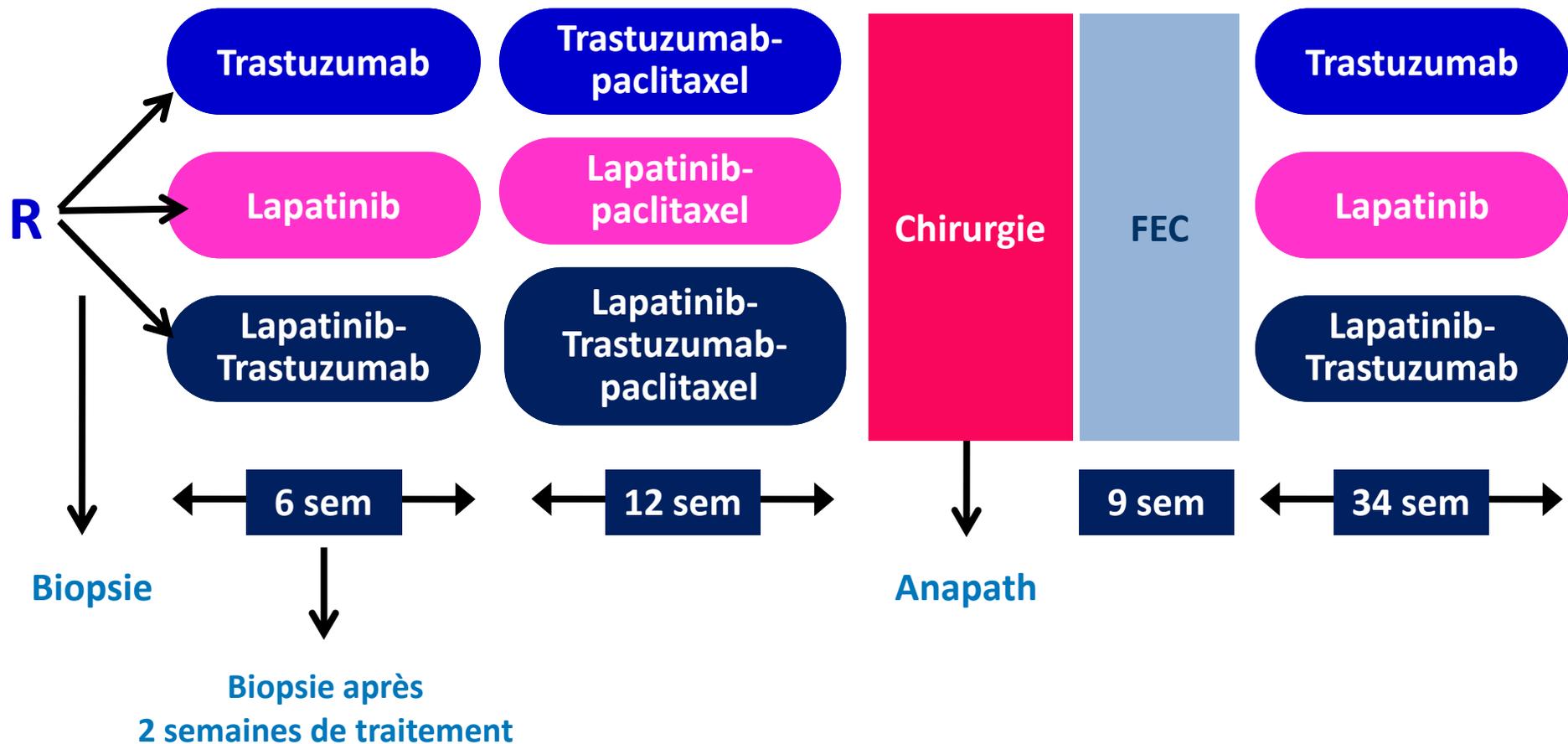
- Ces résultats confirment les données de l'essai **NéoALTTO (1)** et contredit l'essai **GeparQUINTO** qui montrait une infériorité du bras lapatinib (2)

## Références

- 1. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. **Lancet** 2012;**379(9816):633-40**.
- 2. Untch M, Loibl S, Bischoff J et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2012;**13(2):135-44**.

# NéoALTTO : Schéma de l'essai

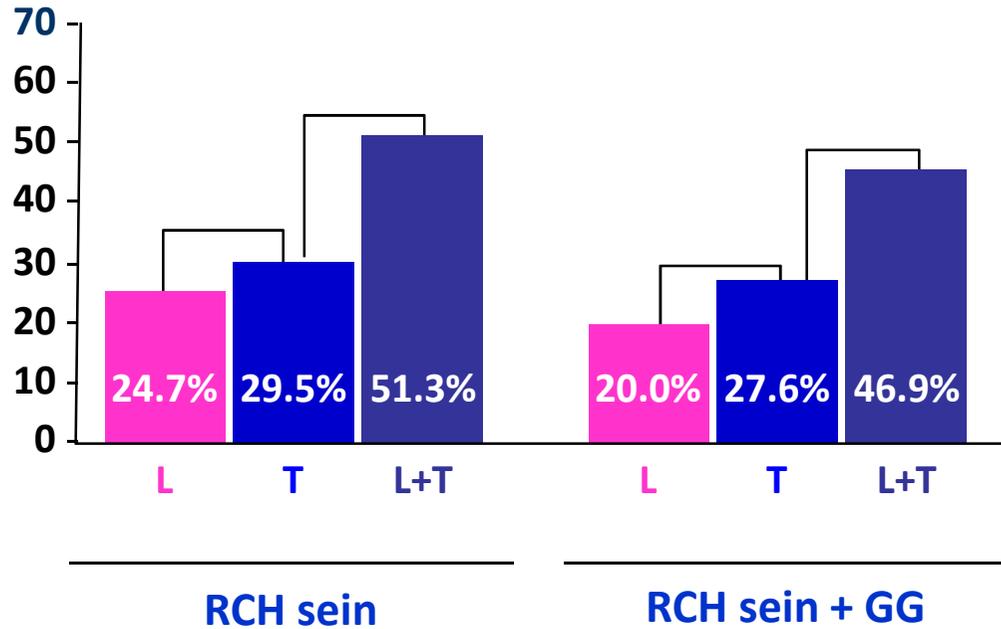
## 450 patientes HER2+, >2cm



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

*Baselga J. et al, Lancet 2012;379(9816):633-40.,*

# NéoALTTO : Efficacité



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

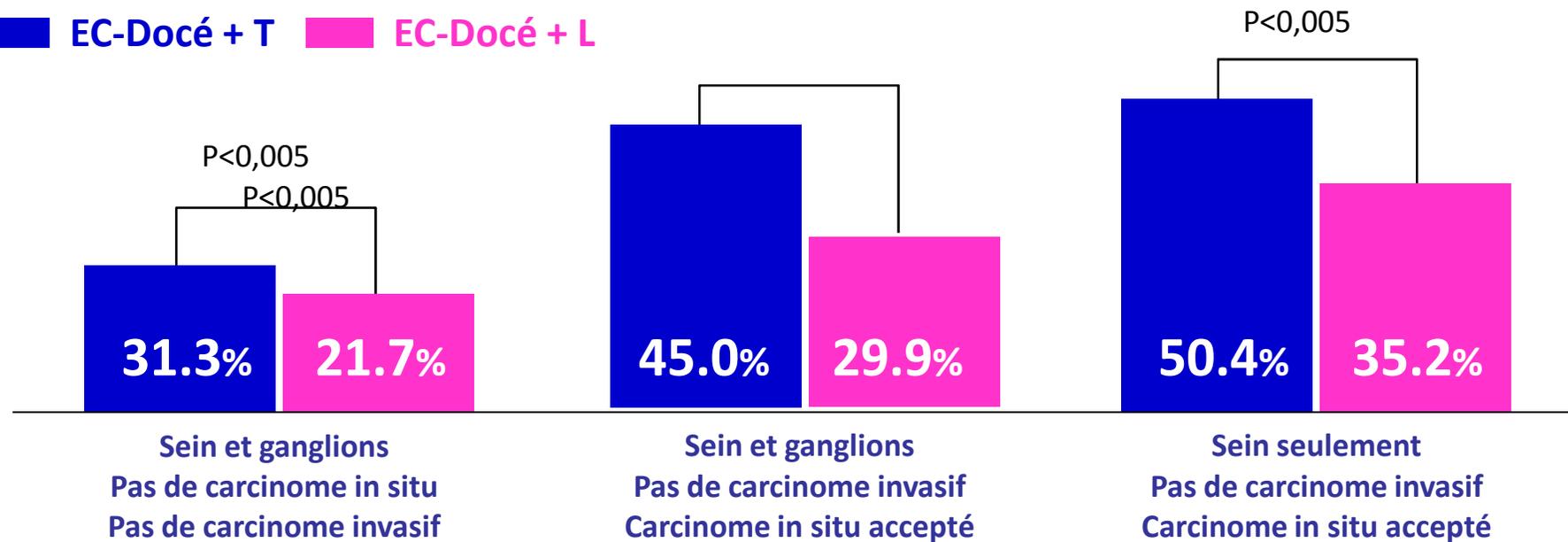
## Conclusion

- 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

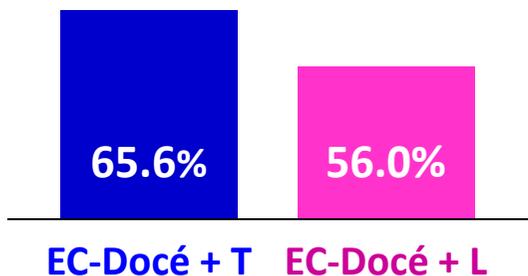
# Traitements néo-adjuvants : Essai Geparquinto

620 patientes HER2+ traitées par 4 EC-4T et randomisées entre trastuzumab ou lapatinib simultané

■ EC-Docé + T ■ EC-Docé + L



## Conservation mammaire



## Conclusion

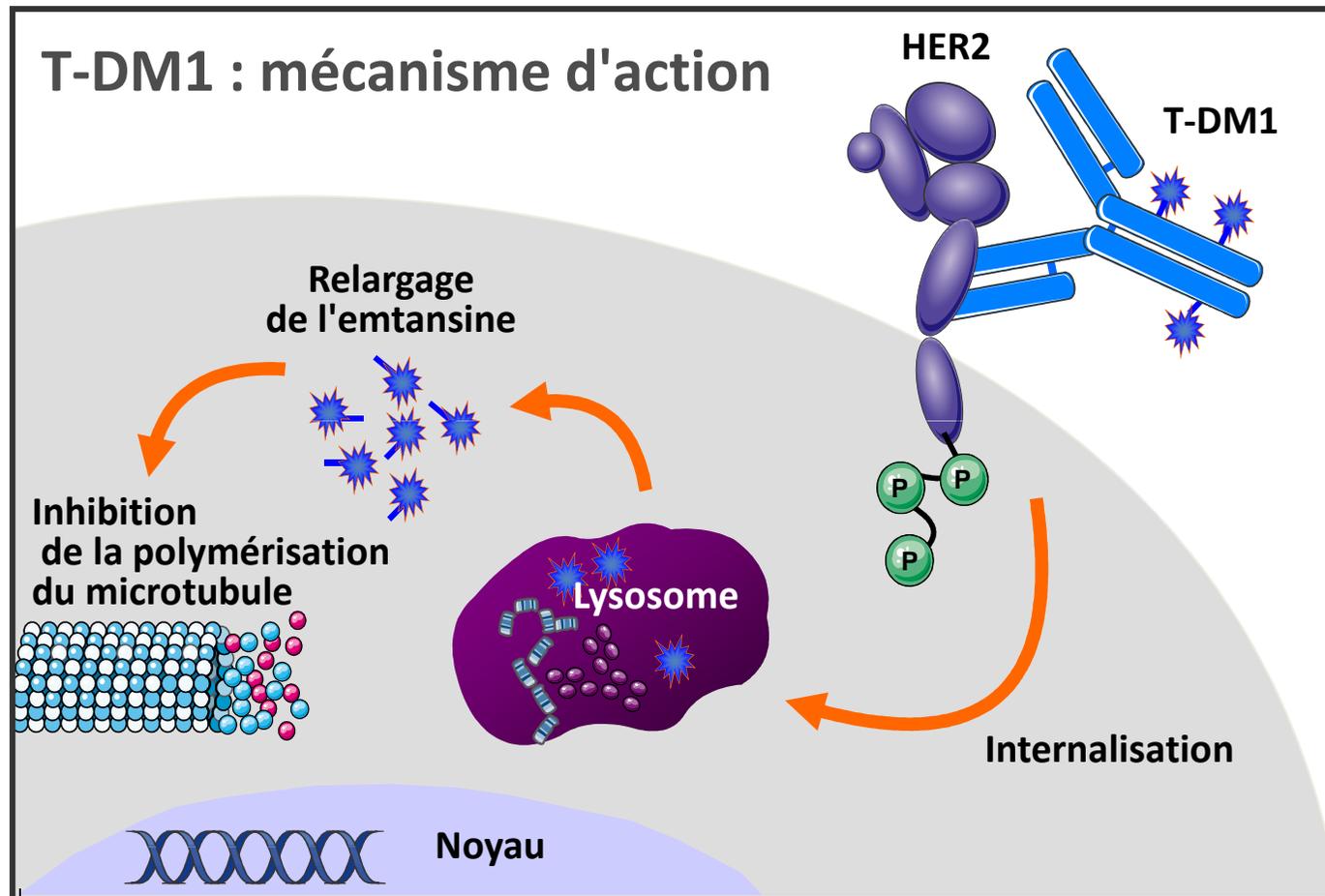
- Meilleure RCH avec T qu'avec L
- Meilleure conservation mammaire avec T qu'avec L
- Moindre observance avec le lapatinib qu'avec le trastuzumab (diarrhée....)

# Thérapie ciblée

T-DM1

Pertuzumab

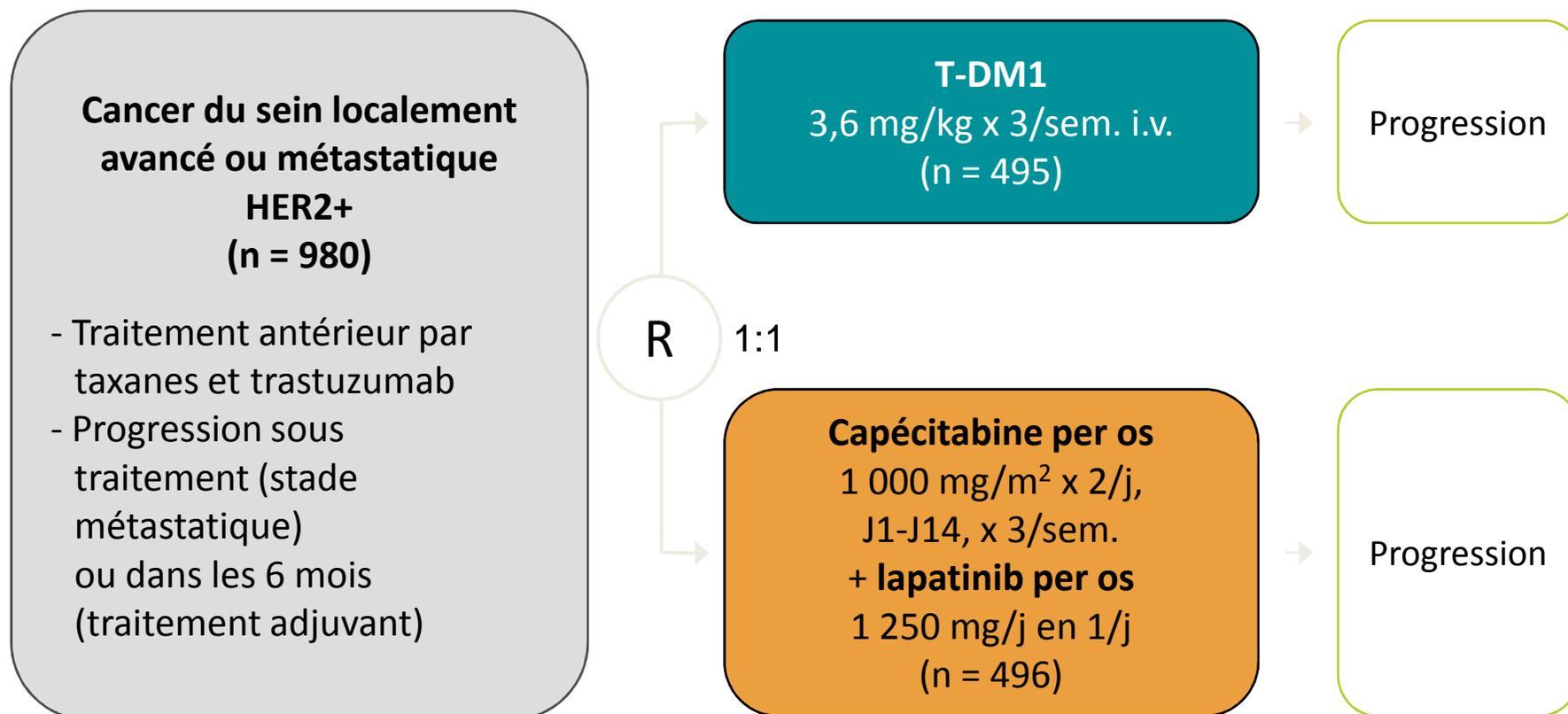
# T-DM1 (trastuzumab-emtansine)



Adapté de LoRusso PM et al. Clin Cancer Res 2011.

ASCO® 2012 - D'après Blackwell K et al., LBA1 actualisé

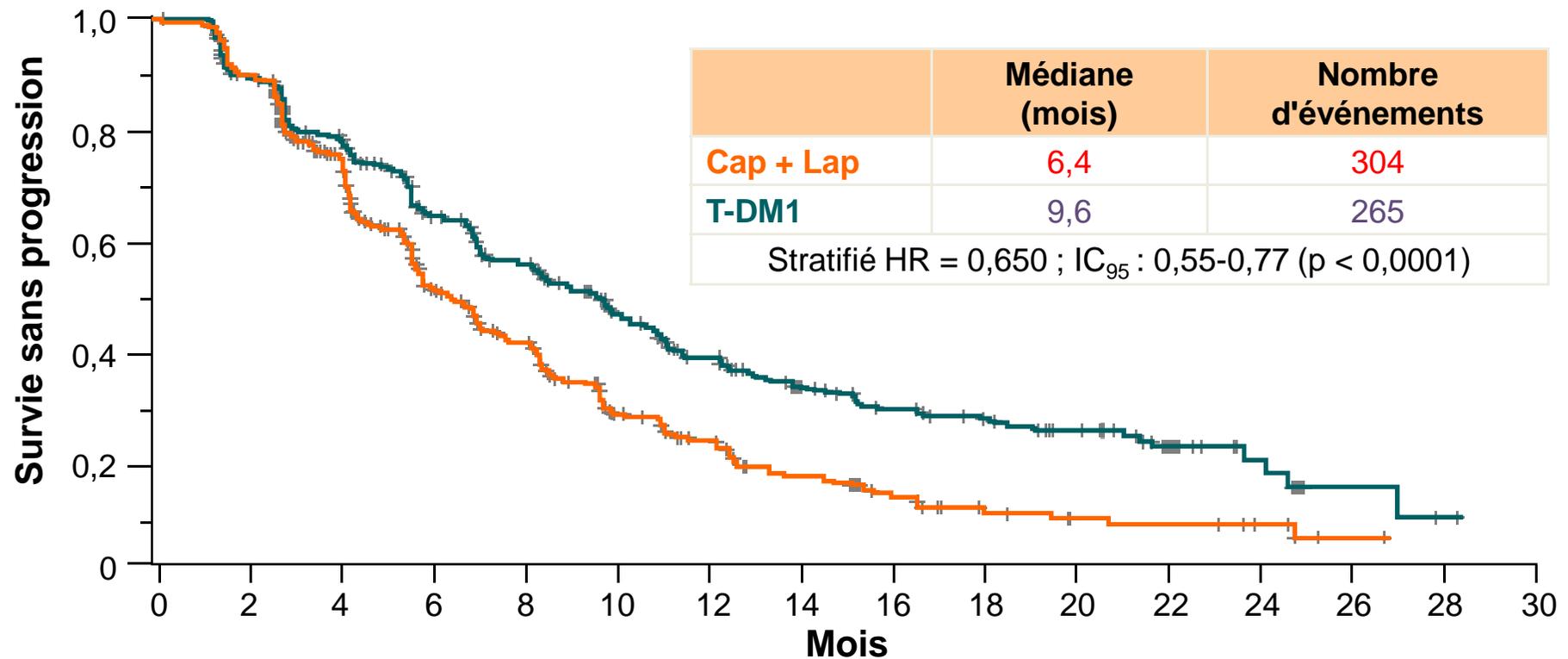
# Étude EMILIA : phase III comparant le T-DM1 (trastuzumab-emtansine) à capécitabine et lapatinib dans le cancer du sein métastatique HER2+ déjà traité par trastuzumab et taxanes (3)



- **Critères principaux** : SSP (revue par un comité indépendant), SG et tolérance

# Étude EMILIA

## Survie sans progression (revue indépendante)

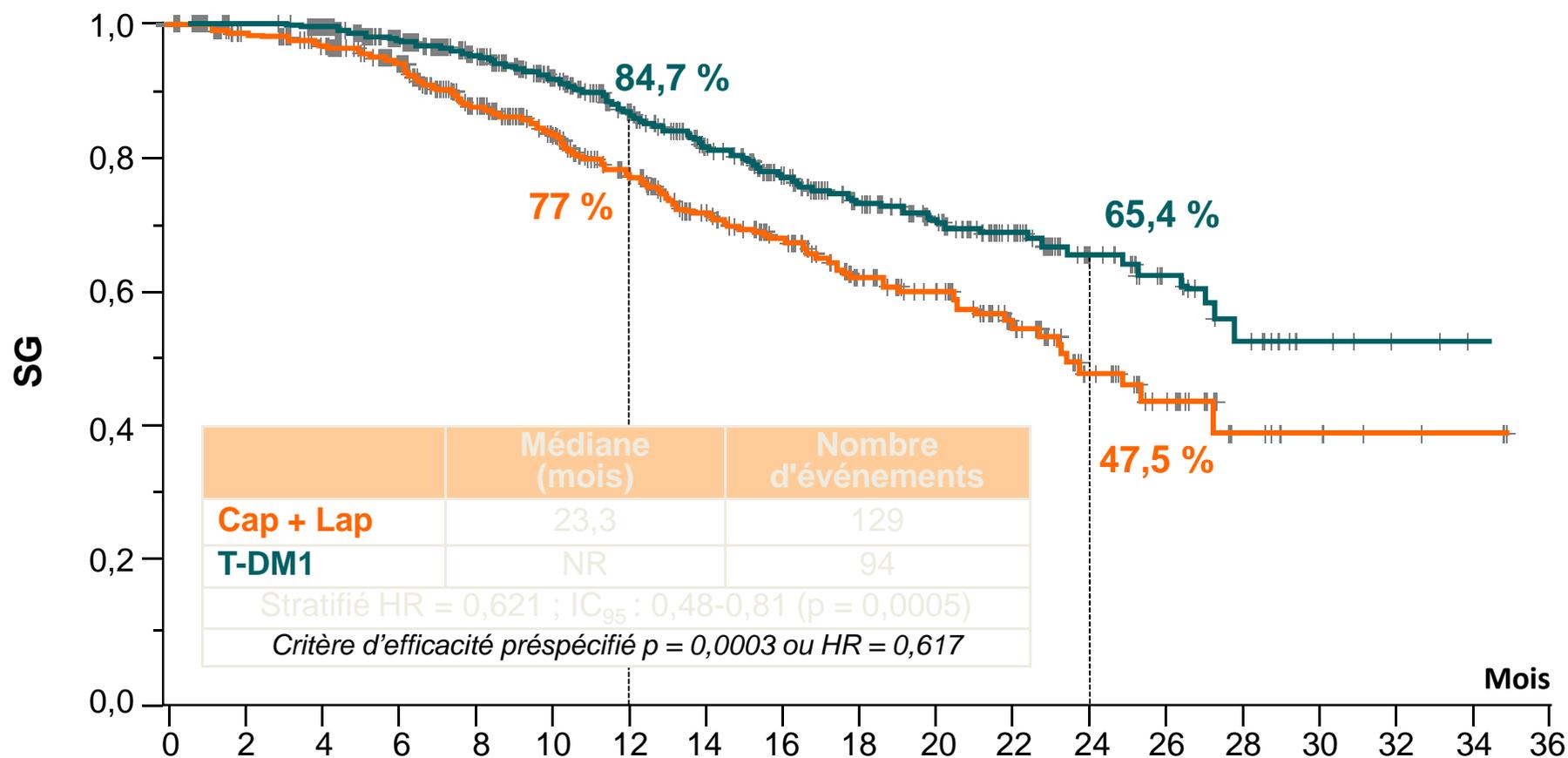


### Patients à risque par revue indépendante (n)

Cap + Lap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

# Étude EMILIA

## Survie globale : analyse intermédiaire



### Patients à risque (n)

Cap + Lap	496	469	438	364	296	242	195	155	129	97	74	52	31	17	7	3	2	1	0
T-DM1	495	484	461	390	331	277	220	182	149	123	96	67	46	29	16	5	2	0	0

# Étude EMILIA

## Tolérance

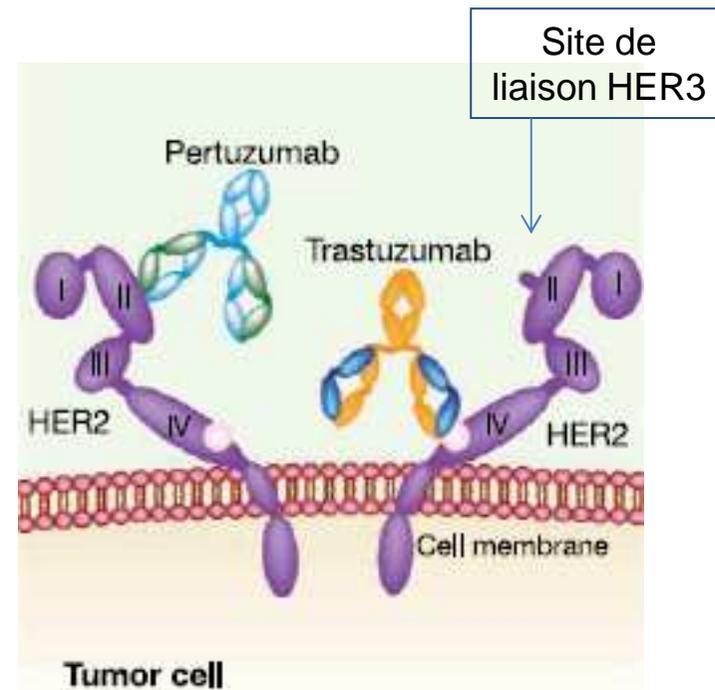
	<b>Cap + Lap (n = 488)</b>	<b>T-DM1 (n = 490)</b>
<b>Tous grades, n (%)</b>	477 (97,7)	470 (95,9)
<b>Grade ≥ 3, n (%)</b>	278 (57,0)	200 (40,8)
<b>Effets indésirables conduisant au décès sous traitement, n (%)*</b>	5 (1,0)	1 (0,2)
<b>Effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement (tous traitements), n (%)</b>	52 (10,7)	29 (5,9)
<b>LVEF &lt; 50 % et diminution par rapport à l'inclusion ≥ 15 points (%)**</b>	7 (1,6)	8 (1,7)

\* Cap + Lap : CAD, défaillance multi-organe, coma, hydrocéphalie et ARDS ; T-DM1 : encéphalopathie métabolique

\*\* Patients évaluable, Cap + Lap : n = 445 ; T-DM1 : n = 481

# Pertuzumab

- Pertuzumab: anticorps se fixant sur un epitope différent du Trastuzumab sur le récepteur HER2, bloquant la dimérisation d'HER2



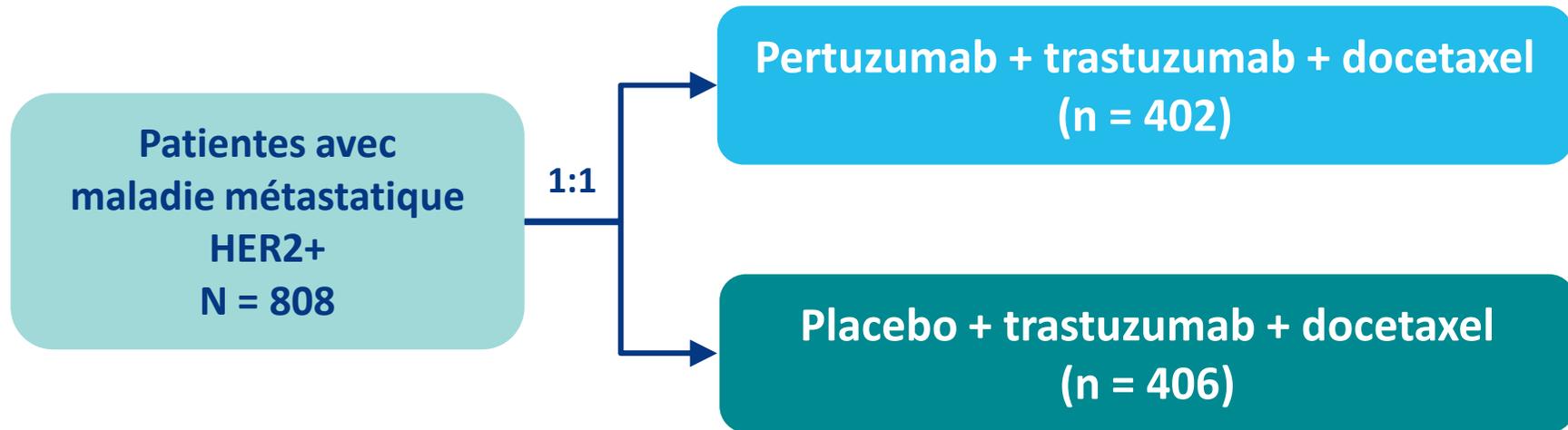
**A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-  
Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and  
Safety of Placebo + Trastuzumab + Docetaxel vs.  
Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel in  
Patients with Previously Untreated HER2-  
Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA)**

*Baselga J et al SABCS 2011, Abs S5-5*

*Baselga J, et al CLEOPATRA Study Group.*

*Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.*

*N Engl J Med. 2012 Jan 12;366(2):109-19.*



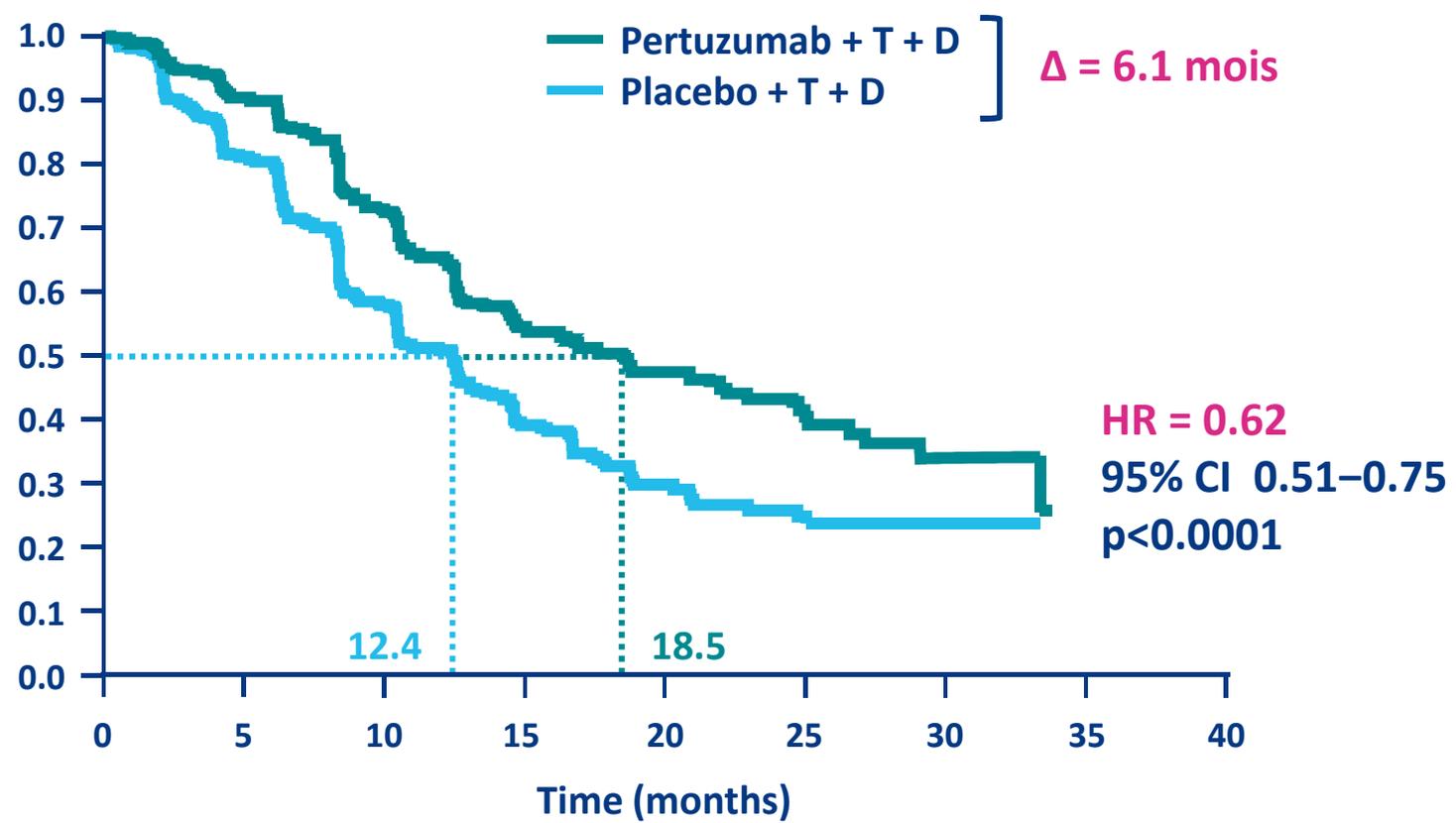
- Pertuzumab : 840 mg dose de charge, 420 mg dose de maintenance
- Trastuzumab : 8 mg/kg dose de charge, 6 mg/kg dose de maintenance
- Docetaxel : 75 mg/m<sup>2</sup> avec escalade à 100 mg/m<sup>2</sup> selon la tolérance
- Avec un nombre minimal recommandé de 6 cures

• **Objectif principal : Survie sans maladie**

• **Objectifs secondaires : Survie globale, Taux de réponse, Tolérance**

# Etude CLEOPATRA

## Survie sans maladie



n be à risque

Pertuzumab + T + D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Placebo + T + D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

- D, docetaxel; T, trastuzumab

	<b>Placebo + trastuzumab + docetaxel SSP médiane, mois</b>	<b>Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel SSP médiane, mois</b>	<b>Hazard ratio (CI)</b>
<b>Traitement préalable par trastuzumab en phase (néo)adjuvant (n = 88)</b>	<b>10.4</b>	<b>16.9</b>	<b>0.62 (0.35–1.07)</b>
<b>Absence de traitement préalable par trastuzumab (n = 288)</b>	<b>12.6</b>	<b>21.6</b>	<b>0.60 (0.43–0.83)</b>

- **PFS, progression-free survival**

	<b>Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n = 343)</b>	<b>Placebo + trastuzumab + docetaxel (n = 336)</b>
<b>Réponse objective, n (%)</b>	<b>275 (80.2)</b>	<b>233 (69.3)</b>
<b>Réponse complète, n (%)</b>	<b>19 (5.5)</b>	<b>14 (4.2)</b>
<b>Réponse partielle, n (%)</b>	<b>256 (74.6)</b>	<b>219 (65.2)</b>
<b>Maladie stable, n (%)</b>	<b>50 (14.6)</b>	<b>70 (20.8)</b>
<b>Maladie progressive, n (%)</b>	<b>13 (3.8)</b>	<b>28 (8.3)</b>
<b>Absence d'évaluation, n (%)</b>	<b>5 (1.5)</b>	<b>5 (1.5)</b>

# Etude CLEOPATRA

## Conclusion - 1

- L'addition de pertuzumab à la combinaison docetaxel + trastuzumab permet une augmentation significative de la survie sans maladie chez les patientes avec une tumeur HER2+ traitées en première ligne métastatique (HR = 0.62 [0.51–0.75]  $p < 0.0001$ ).
- La survie sans maladie médiane augmente de 6.1 mois en passant de 12.4 à 18.5 mois.

# Etude CLEOPATRA

## Conclusion - 2

- Avec un recul médian de 19,3 mois et des données de survie immatures, l'analyse intermédiaire montre une amélioration non significative de la survie globale dans le bras avec pertuzumab (HR = 0.64 [0.47–0.88] p = 0.0053)
- Le bénéfice apporté par le pertuzumab est mis en évidence aussi bien dans les tumeurs RH+ que dans les tumeurs RH-.
- Il n'y avait pas d'augmentation de la toxicité cardiaque avec l'adjonction du pertuzumab.

**L'année prochaine, l'essai  
MARIANNE.....**

Associant T-DM1 pertuzumab.....

**Merci**