



Première ligne métastatique : les patientes "longues répondeuses"

Coraline Dubot

Institut Curie - Hopital René Huguenin



Maintenance dans les cancers du sein métastatiques

POURQUOI

Quels arguments pour une maintenance?

- Concept ancien dans la prise en charge des cancers du sein métastatiques RH+: manipulations hormonales
- Preuve du concept sur 141 patientes en réponse complète après 6 mois d'AC en 1^{ère} ligne: la survie a été fortement corrélée à une maintenance par CMF+Tam (versus observation)

QUOI

Maintenance: quelle définition?

- Plusieurs situations sont incluses dans le terme “maintenance”
 - > Poursuite de l'administration du traitement initial
 - > Maintien de l'efficacité du traitement initial par l'administration d'un traitement additionnel

COMMENT

Quels outils pour une maintenance?

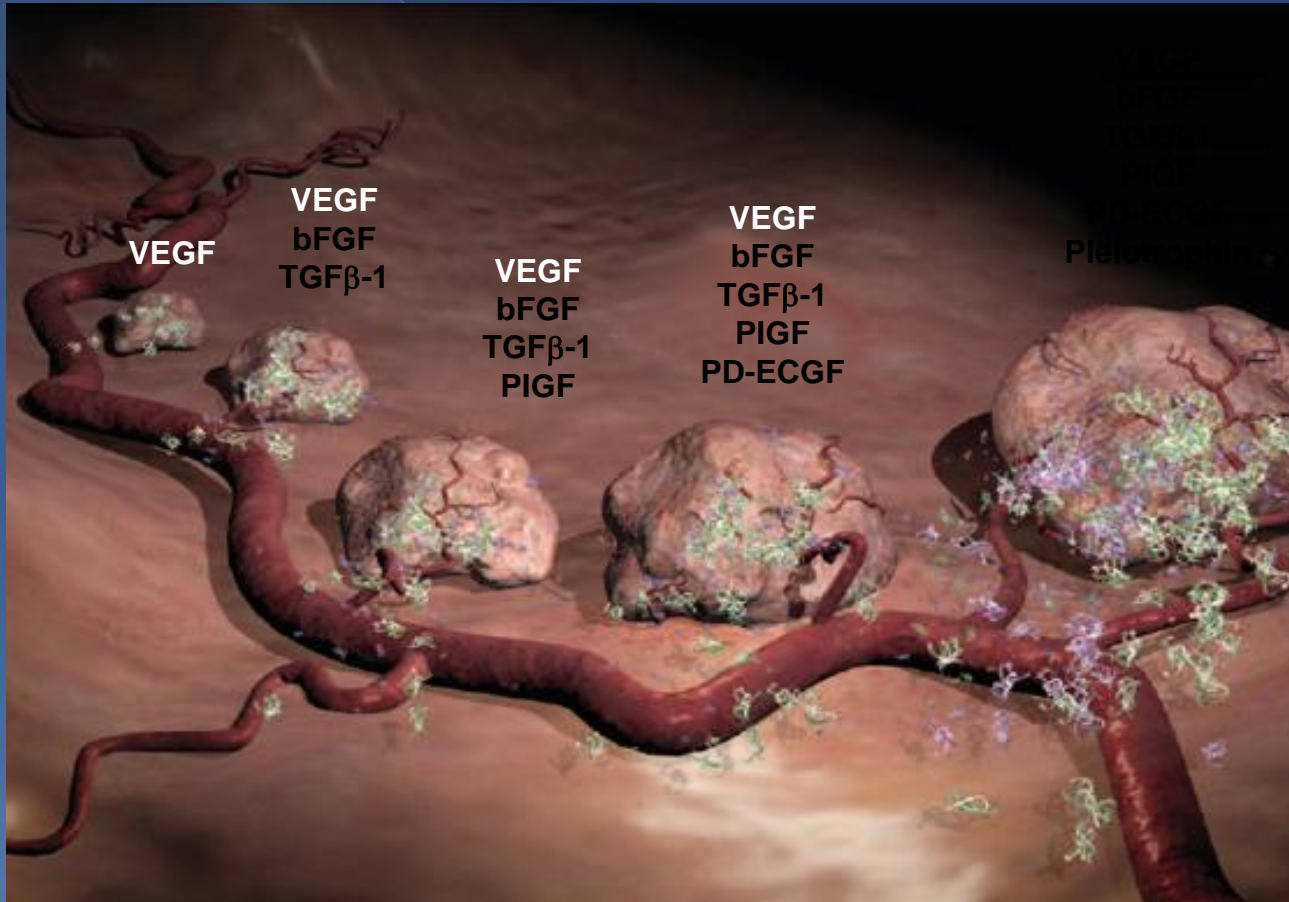
- La tolérance:
 - > Balance bénéfice – risque
 - > Qualité de vie
- La cible
 - > Microenvironnement : angiogenèse
 - > Cible membranaire: RH, HER2

COMBIEN DE TEMPS ?

1. Cancers du sein ne surexprimant pas HER 2

Rationnel pour cibler l'angiogenese tumorale

- Expression constante du VEGF au cours du processus tumoral



Deconstructing the molecular portraits of breast cancer

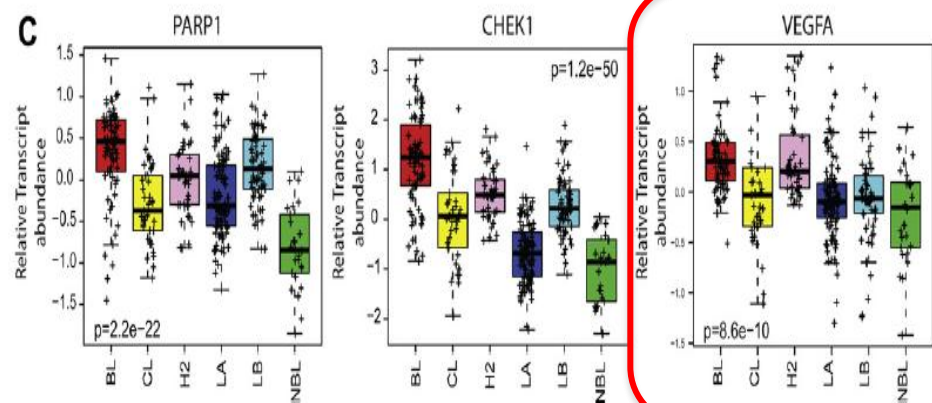
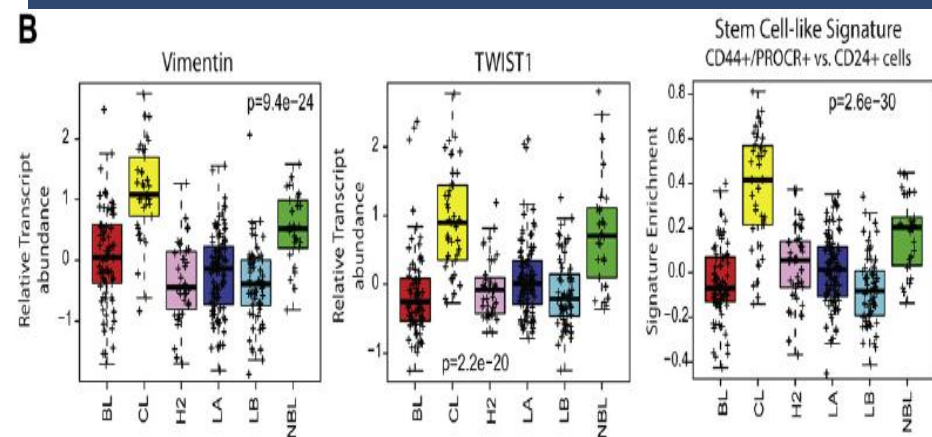
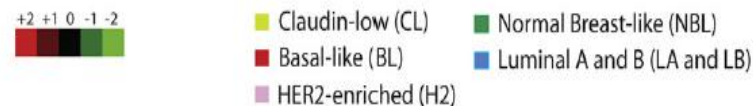
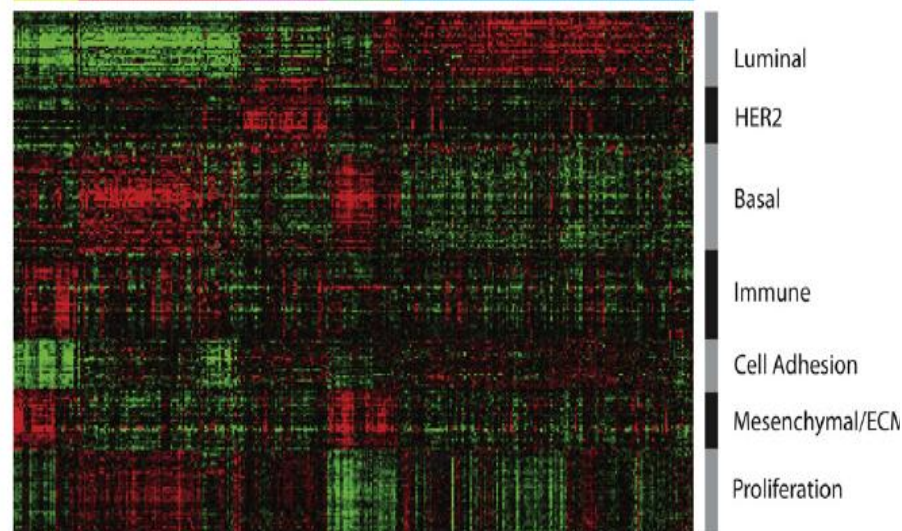
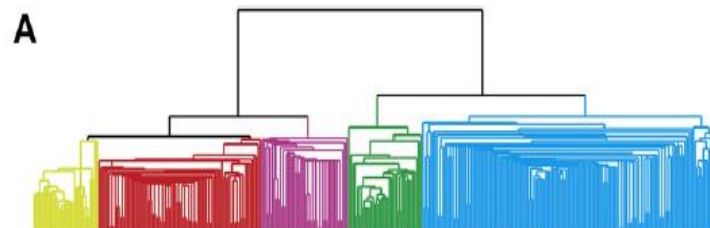
Alex Prat^{a,b,c}, Charles M. Perou^{a,b,c,*}

^aLineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

^bDepartment of Genetics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

^cDepartment of Pathology & Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

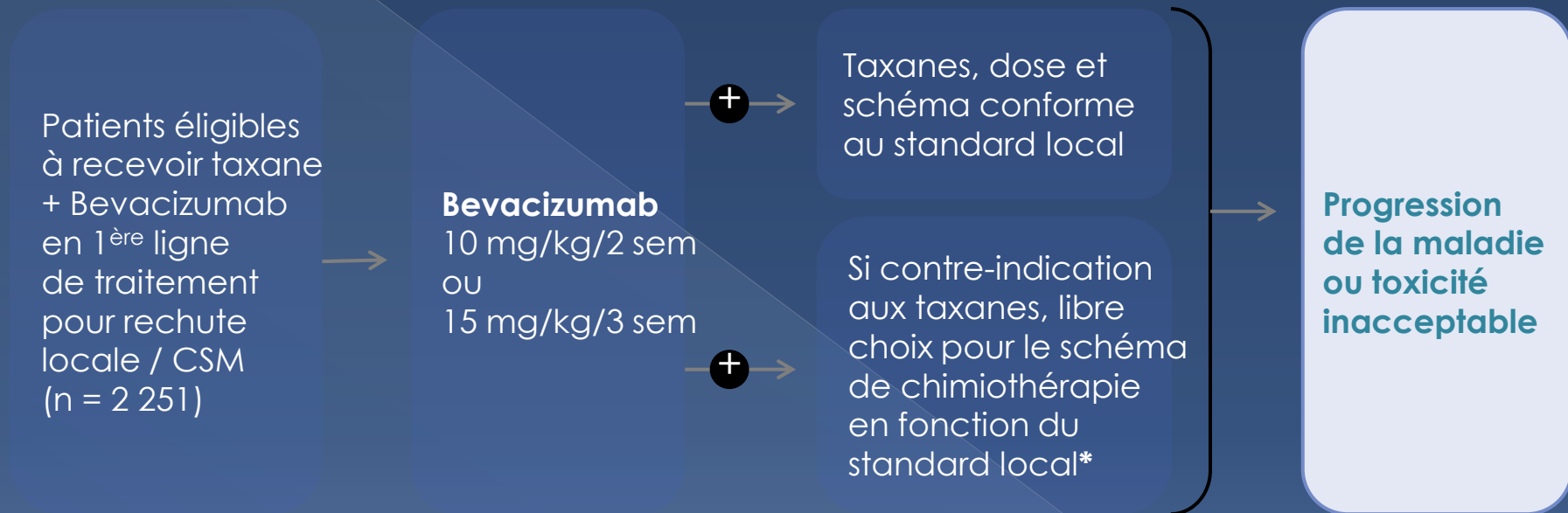
MOLECULAR ONCOLOGY 5 (2011) 5–23



Etudes pivots

- Les phases III E2100, AVADO et RIBBON-1 ont montré qu'une 1^{ère} ligne de bevacizumab associé à paclitaxel hebdo, docetaxel ou une autre chimiothérapie
 - > améliorerait la survie sans progression dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif (MBC)
 - > sans amélioration de la survie globale
- L'amélioration de la SSP relativement constante à travers ces études couplée à l'absence d'un bénéfice de la survie globale a soulevé des questions sur l'identification des patientes bénéficiant du bevacizumab

ATHENA (MO 19391)



- Dans l'étude ATHENA, 21 % des patientes ont continué le bevacizumab pendant plus d'un an sans nouveau signal de tolérance et avec un temps médian jusqu'à progression de 19.9 mois (IC 95 % 18.9–21.8 mois)

Caractéristiques des patientes selon la durée du traitement par bevacizumab

Caractéristiques	Population globale (n = 2 264)	Sous-groupe traité pour ≥ 12 mois (n = 473)	Sous-groupe traité pour ≥ 18 mois (n = 210)	Sous-groupe traité pour ≥ 24 mois (n = 99)
Intervalle sans maladie ≤ 24 mois, %	28	16	14	11
Sites métastatiques, %				
> 3	69	63	55	52
Os	49	55	49	51
Foie	36	29	25	22
Poumon	36	34	34	35
Statut RH, %				
RE positif	66	74	77	77
RP positif	53	64	65	65
Triple négatif	26	16	16	16
Traitement (néo)adjuvant antérieur %	95	94	95	96
Nombre médian de cycles de bevacizumab	10	27	35	41
Nombre médian de cycles de chimiothérapie	7	10	9	8
Nombre médian de cycles beva en monothérapie après arrêt CT	1	14	22	29

Évènements indésirables – Grade ≥ 3

Sous-groupes	Population globale (n = 2264)	Sous-groupe traité pour ≥ 12 mois (n = 473)	Sous-groupe traité pour ≥ 18 mois (n = 210)	Sous-groupe traité pour ≥ 24 mois (n = 99)
Effets indésirables avec 1^{ère} apparition durant la période	0 – 12 mois	≥ 12 mois	≥ 18 mois	≥ 24 mois
Incidence des effets indésirables de grade 3-5, % (95 % IC)	54 (52 – 56)	10 (7 – 13)	9 (5 – 13)	4 (1 – 10)
Incidence des effets indésirables sévères, % (95 % IC)	27 (26 – 29)	8 (6 – 11)	8 (5 – 13)	6 (2 – 13)
Effets indésirables d'intérêt spécifiques (grade 3-5), %				
Tous	10,6	10,1	11,0	4,0
Hypertension	4,3	3,0	3,8	1,0
Protéinurie	1,4	4,9	4,3	2,0
Saignements	1,5	0,8	0,5	0,0
ATE / VTE	2,8	1,5	2,4	1,0
Troubles de la cicatrisation	1,0	0,6	1,1	0,0
Fistule	0,1	0,0	0,0	0,0
Insuffisance cardiaque congestive	0,4	0,4	0,0	0,0
Perforation gastrointestinale	0,3	0,2	0,5	0,0

COLOMBE

COhort LOng responders Metastatic Breast cancer

1L HER2- mBC



Type d'étude :
Etude observationnelle (cohorte ambispective), nationale, multicentrique.

Population :
– patients adultes ;
– cancer du sein métastatique ou localement avancé ;
– traités en 1^{ère} ligne par Avastin pendant au moins 12 mois ;
– sans progression durant au moins 12 mois après le début du traitement par Avastin.



COLOMBE

Caractéristiques des patientes (1)

Caractéristiques (1)	RH+ (n = 133)	TN (n = 66)
Statut de la patiente à l'évaluation		
En vie et suivie	113 (85 %)	53 (80 %)
Perdue de vue	2 (2 %)	1 (2 %)
Décédée	18 (13 %)	12 (18 %)
Diagnostic initial		
Stade au diagnostic ^a		
Stade I-III/	98 (74 %)/	57 (86 %)/
Stade IV (%)	34 (26 %)	9 (14 %)
Traitements antérieurs pour les maladies de Stade I-III ^a		
Chirurgie(%)	96 (98 %)	53 (93 %)
Radiothérapie (%)	88 (90 %)	52 (91 %)
Chimiothérapie (%)	79 (81 %)	49 (86 %)
Traitement hormonal (%)	75 (77 %)	8 (14 %)
Temps entre diagnostic initial et 1ère administration bevacizumab des patients avec maladie de stage I-III médian (intervalle), mois	75,0 (3,0 - 393,0)	41,0 (3,0 - 258,0)

^aDonnées non disponibles pour quelques patients

COLOMBE

Caractéristiques des patients (2)

Caractéristiques (2)	RH+ (n = 133)	TN (n = 66)
Diagnostic métastatique		
Statut ménopausique ^a		
Non ménopausée	35 (27 %)	12 (19 %)
Ménopausée	79 (62 %)	45 (71 %)
Non applicable	14 (11%)	6 (10 %)
Temps médian entre diagnostic métastatique et 1 ^{ère} administration bevacizumab (intervalle), mois	1,0 (0,0 - 105,0)	1,0 (0,0 - 18,0)
Age médian à 1 ^{ère} administration bevacizumab (intervalle), ans	55,0 (25,0 - 82,0)	57,0 (33,0 - 73,0)
ECOG PS ^a		
0	59 (49 %)	28 (54 %)
1	49 (41 %)	20 (39 %)
2	11 (9 %)	4 (8 %)
3	1 (1 %)	0
Nombre de sites métastatiques ^a		
≤ 3	74 (56 %)	47 (71 %)
> 3	58 (44 %)	18 (28 %)

^aDonnées non disponibles pour quelques patients
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

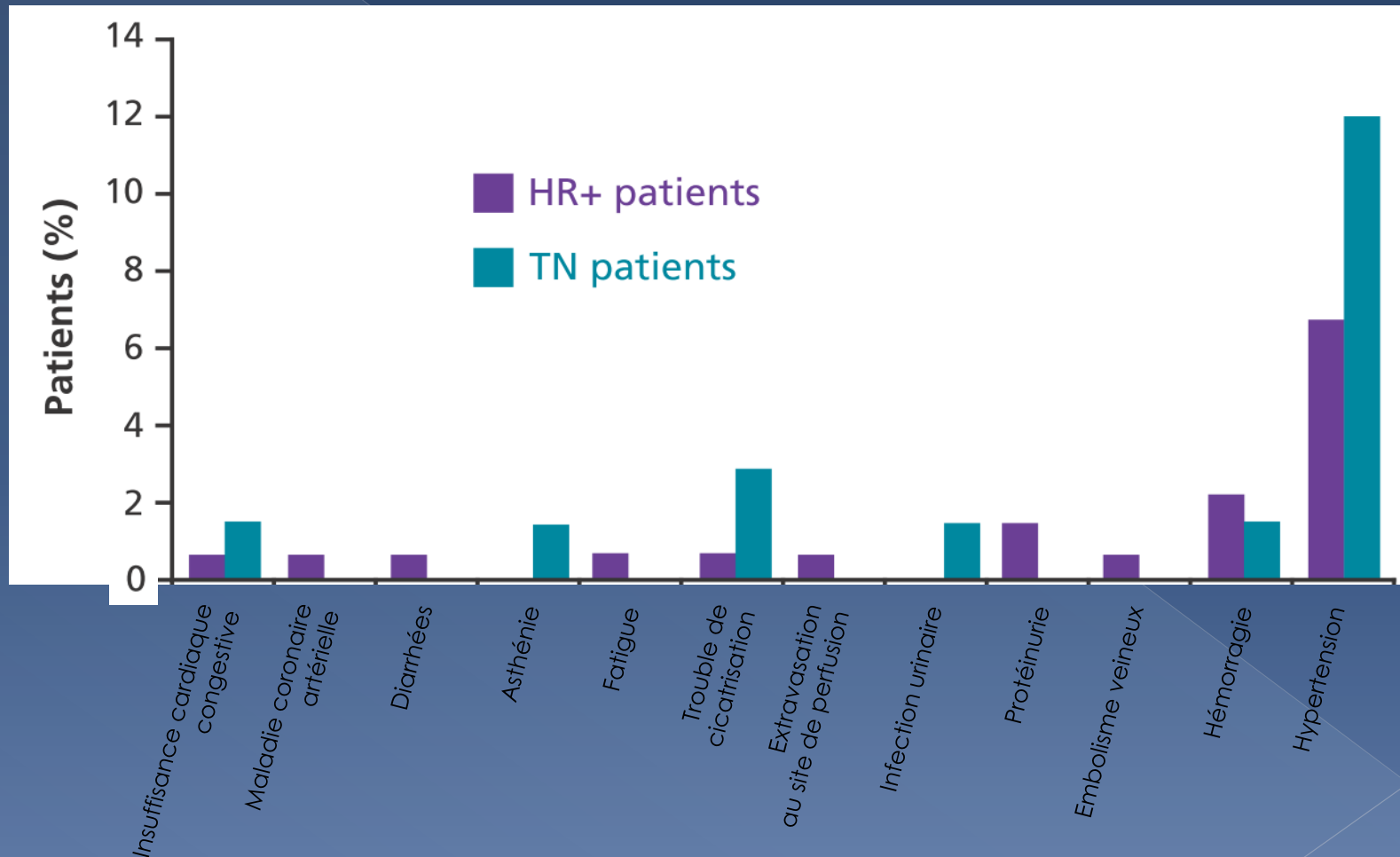
COLOMBE

Caractéristiques des patients (3)

Caractéristiques (3)	RH+ (n = 133)	TN (n = 66)
Sites métastatiques		
Os	83 (62 %)	31 (47 %)
Poumon	47 (35 %)	21 (32 %)
Foie	59 (37%)	12 (18 %)
SNC	3 (2 %)	3 (5 %)
Tissu mou	13 (10 %)	9 (14 %)
Ganglions lymphatiques	15 (11 %)	16 (24 %)
Peau	6 (5 %)	3 (5 %)
Plèvre	10 (8 %)	5 (8 %)
Autre	8 (6 %)	7 (11 %)

COLOMBE

Tolérance



COLOMBE

Conclusion

- > Dans les cohortes RH+ et TN, il n'y a pas eu de caractéristiques patients ni de profil de maladie liés à un meilleur bénéfice avec bevacizumab à long terme en 1^{ère} ligne du MBC.
- > Dans cette population sélectionnée de patientes traitées pendant plus de 12 mois,
 - le TTP médian a été de 27.2 mois et 23.0 mois dans les cohortes RH+ et TN, respectivement.
- > Bevacizumab a un profil de tolérance gérable chez ces patientes et n'a pas été associé à de nouveau signal de tolérance même après un traitement prolongé (>12 mois).

TANIA (MO 22998)

Treatment Across multiple LiNes wltH Avastin

Étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de la poursuite ou de la réintroduction du bevacizumab en association à une chimiothérapie chez des patientes atteintes de cancer du sein localement récidivant ou métastatique après un traitement de première ligne par chimiothérapie et bevacizumab.

**CS métastatique
ayant reçu Avastin
en 1^{ère} ligne
(minimum 12 sem
d'Avastin)**

Stratification

- Taxane vs. non-taxane
- Intervalle sans Avastin (<3 vs ≥3 months)
- Er/PgR+ vs. triple négatif

**R
1:1**

Chimiothérapie
+ Avastin

Progression
de la maladie

**Avastin
au choix de
l'investigateur**

Chimiothérapie

Progression
de la maladie

**Critère principal
PFS**

AGENDA

→ 2014

COMET: Rationnel

- Bénéfice en SSP sans bénéfice en SG dans de nombreux essais avec avastin (E 2100, AVADO, RIBON1)
- PROBLEMATIQUE: identifier les populations tirant bénéfice
- Analyser des BIOMARQUEURS
 - > Les cellules circulantes tumorales et endothéliales
 - > le polymorphisme du gène VEGF
 - > les différents marqueurs plasmatiques, y compris VEGF A et VEGFR
 - > les dosages métabolomiques, la mesure de la graisse viscérale par scanner
 - > des analyses par CGH array ou FISH sur la tumeur primitive
- Ces facteurs prédictifs potentiels seront évalués avant le traitement et pour certains d'entre eux au cours du traitement

COMET: objectifs

- Validation prospective des facteurs prédictifs de survie sans progression (SSP) et de réponse à l'association bevacizumab et paclitaxel en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique.
- La SSP sera corrélée
 - > au taux initial de CTC
 - > et la variation des CEC/CTC
- La SSP sera corrélée à la quantification de la graisse viscérale sur la totalité de la cohorte

2. Cancers du sein avec surexpression de HER 2

- Le traitement standard de 1^{ère} ligne des cancers du sein sur-exprimant HER 2 est une association de taxane et trastuzumab (Marty et al.), suivi d'une maintenance par trastuzumab seul

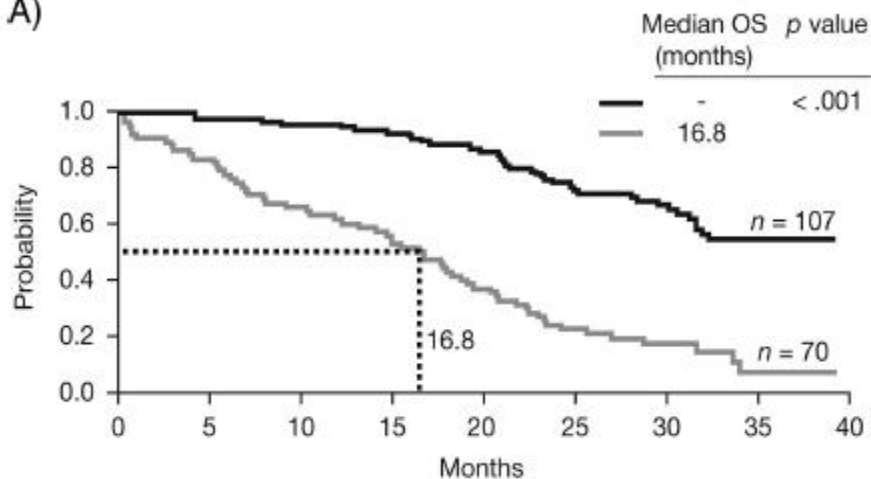
Rationnel préclinique pour une maintenance par anti HER 2

- Données in vitro
- Rhu-Mab anti-HER2 bloque la croissance de cellules tumorales exprimant HER2
- La croissance tumorale reprend à lorsque l'exposition à l'AC est levée

Rationnel pour une maintenance antiHER2 (2)

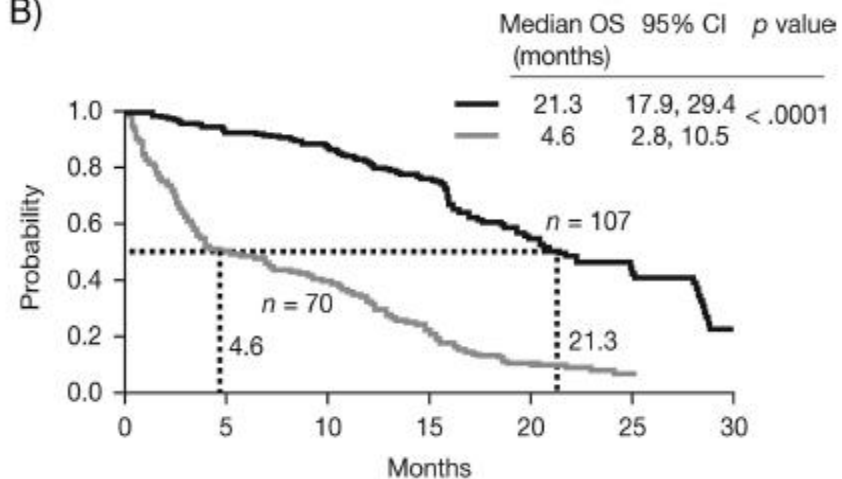
- Bénéfice du maintien du traitement antiHER2 au-delà de la progression
- Etude HERMINE:
 - > Rétrospective et prospective, observationnelle
 - > Maintien du trastuzumab au-delà de la progression : avantage en survie, et impact pronostique majeur
 - > Tolérance cardiaque acceptable

A)



— Treatment stopped >30 days beyond first progression
 — Treatment stopped before progression or within 30 days after progression

B)



Hazard ratio (95% CI)

Continuation of trastuzumab beyond progression



0.062 (0.02, 0.26)

Disease-free interval ≥ 24 months

0.563 (0.34, 0.93)

 ≥ 3 metastatic sites

2.595 (1.47, 4.57)

<3 metastatic sites and ER and/or PgR receptor positive



0.307 (0.09, 1.05)

0.01 0.1 1.0 10

Risk ratio

En pratique

- Il existe des cas de réponse prolongée sous trastuzumab > 3ans (Barrière et al.)
- Jusqu'à récemment, peu de données disponibles sur
 - > le profil des patientes en réponse prolongée
 - > la durée de la maintenance par trastuzumab
 - > ses effets secondaires éventuels

Quel est le profil de ces
patientes longues
répondeuses ?

Etude princeps: M77001

Marty et al.

- Association docetaxel et trastuzumab
 - > Survie médiane 31,3 mois dans le bras docetaxel + trastuzumab versus 22,7 mois dans le bras docetaxel
 - > Contrôle tumoral (SSR) > 4ans :
2 fois plus observé dans le bras avec trastuzumab (20 pts versus 10)

Marty M, Cognetti F, Maraninchi D *et al.* Superior long-term survival benefits of trastuzumab plus docetaxel compared to docetaxel alone in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: patients surviving more than 4 years in the M77001 study.

HER-OS Database: série allemande

- Sur 447 patientes HER2+ traitées dans 11 centres entre 2006 et 2010: 268 patientes ont eu une réponse au trastuzumab d'au moins 2 ans
- Durée médiane de réponse : 41, 2 mois

Age at diagnosis (median)	53.8 years
- range (years)	29-86 years
TNM Status at diagnosis	
- T0-T1/T2-T4	30.4%/69.6%
- N0-N1/N2-N3	78.2%/21.8%
- M0/M1	72.8%/27.2%
Grading at diagnosis	
- G1-G2/G3	52.8%/47.2%
Hormone receptor +	62.5%
- Estrogen receptor +	57.0%
- Progesterone receptor +	47.4%

Table 1: Patient Characteristics at First Diagnosis of Breast Cancer

HER-OS Database (2)

Variable		N total	N progressed	Median time to progression (months)	95%-confidence interval	P-value (Peto-log-rank-test)
TNM status	T0-T1	77	28	61.5	49.5-n.e.	0.1423
	T2-T4	176	92	48.7	42.7-92.9	
	N0-N1	187	82	61.5	49.3-114.3	0.0234
	N2-N3	52	30	42.8	32.6-53.2	
	M0	171	79	60.7	48.6-116.4	0.2367
	M1	64	31	52.7	42.1-78.9	
Grading	G1-G2	132	63	49.5	42.6-72.6	0.3122
	G3	118	55	60.7	48.5-114.3	
Disease expansion	Locally recurrent only	55	22	116.4	43.6-116.4	0.1156
	Bone metastasis only	41	21	48.6	39.6-n.e.	
	Visceral disease	139	69	52.7	42.6-78.9	
Age at trastuzumab start	<50 years	70	32	71.5	49.3-117.1	0.0744
	≥50 years	198	94	50.4	42.7-72.6	
ECOG	0	115	54	55.3	46.9-117.1	0.0812
	1-4	116	59	48.6	41.3-71.5	
Hormone receptor status	-	94	42	60.7	48.5-114.3	0.3789
	+	157	75	50.2	42.7-78.9	

- Patientes tirant le plus de bénéfice du trastuzumab: N0 ou N1 initial et RH-

Série Italienne et Irlandaise

- 84 patientes traitées entre Mai 2000 et Mars 2007
- 2 centres, 2 pratiques différentes:
 - > Dublin: maintenance par trastuzumab jusqu'à progression ou minimum 5 ans
 - > Milan: arrêt du trastuzumab après 2 ans

Série Italienne et Irlandaise

- 15% (13 pts/84) réponse complète
- 8 réponses durables: allant de 84 mois à 142 mois
 - > dont 5 ER+
 - > et 5 avec localisations hépatiques isolées
- Durée de maintenance du trastuzumab:
 - > 67 mois à Dublin
 - > 14 mois à Milan
- Même taux de réponse complète dans les 2 centres (15 et 16%) mais durée différente: 11% longs répondeurs à Dublin vs 6% à Milan

	TOT N (%)	CR N (%)	DCR N (%)
Patients	84	13/84 (15)*	8/84 (9)*
– Dublin (SVUH)	53 (63)	8	6
– Milan (HCC)	31 (37)	5	2
Median age (range)	52 (27-75)	56 (30-68)	60 (30-65)
Stage at initial breast cancer diagnosis			
– M0	64 (76)	5 (38)	2 (25)
– M1	19 (23)	7 (54)	5 (63)
– Not available	1 (1)	1 (8)	1 (12)
Hormone receptors status			
– ER and/or PGR positive	42 (50)	6 (46)	3 (37)
– ER and PGR negative (or unknown)	37 (44)	7 (54)	5 (63)
– Not available	5 (6)	-	-
Sites of metastatic disease			
– Liver only	15 (18)	6 (46)	5 (63)
– Liver and/or other sites	45 (54)	3 (23)	3 (37)
– Bone and/or soft tissue only	24 (28)	4 (31)	-
Line of therapy			
– First	69 (82)	12 (92)	8 (100)
– Second or more	15 (18)	1 (8)	-
Systemic chemotherapy			
Single agent	48 (57)	7 (54)	4 (50)
– Taxane	32 (38)	5 (38)	3 (38)
– Navelbine	12 (14)	1 (8)	-
– Capecitabine	4 (5)	1 (8)	1 (12)
Polychemotherapy	34 (40)	6 (46)	4 (50)
– With taxane	27 (32)	6	4
– No taxane	7 (8)	-	-
Unknown	2 (3)	-	-

Série Lacassagne

- Étude rétrospective, patientes en réponse prolongée après 3 ans de trastuzumab
- 124 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2+ → 16 patientes en réponse prolongée > 3 ans
- 61,7 ans d'âge médian
- Sites méta: os (9), foie (5), Poumon (3), ganglion (3), peau (1)
- Après un suivi de 48,3 mois, 9 progressions : cerveau (4), Os (2), surrénale (1), peau (1)
- Tolérance: une diminution FEVG grade 1, asymptomatique
- PAS D'ARRET DE LA MAINTENANCE PAR TRASTUZUMAB après 3ans de réponse car des reprises évolutives, notamment cérébrales, sont observées.

LOHRA:

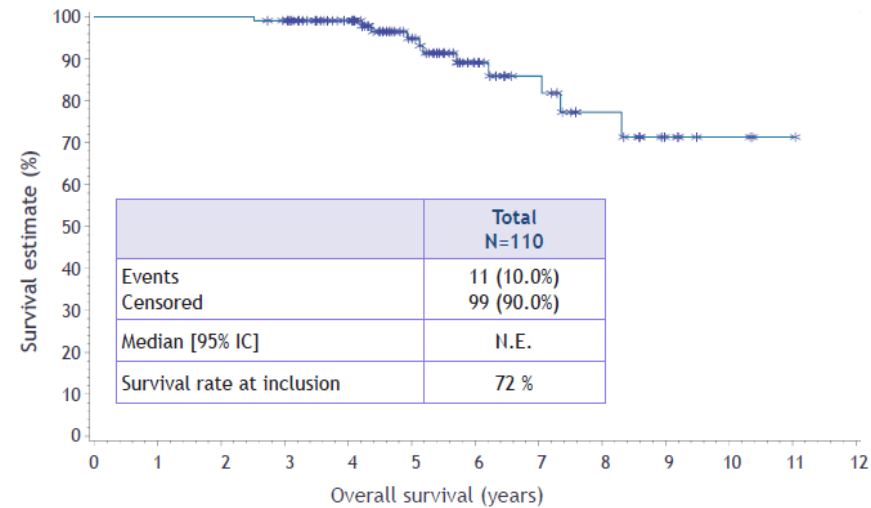
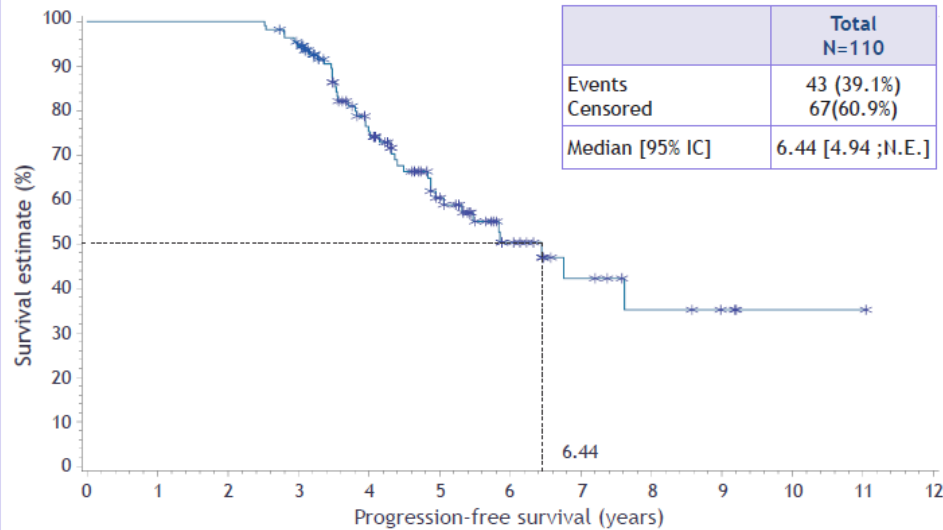
longues répondeuses > 3ans

- Cohorte multicentrique portant sur 159 Pts
- Age médian 59 ans [34-95].
- Caractéristiques habituelles :
 - > Canalaire 96 Pts (88%),
 - > RH+ 63 Pts (58%).
 - > Stade initial I-II 52 Pts (50%) et 36 Pts (33%) métastatiques d'emblée
 - > Localisations métastatiques: os 51 (47%), foie 35 (32%) et poumon 51 (47%)
- Temps médian de traitement par trastuzumab: 4,6 ans [0.8 - 11.0] (associé initialement à un taxane ds 86% des cas)

LOHRA

Données de survie

Médiane de PFS à 6,4 ans
OS non atteinte



LOHRA

Tolérance

Safety	N=110
At least one adverse event, n (%)	9 (8.2%)
Serious	-
Grade 3-4	1 (13%)
At least one cardiac adverse event related to trastuzumab, n (%)	8 (7.3%)
At least one adverse event leading to treatment discontinuation, n (%)	3 (3%)
Cardiac event	1 (1%)
No cardiac event	2 (2%)
At least one adverse event leading to death, n (%)	-
Cardiac disorders, n (%)	
Cardiac failure	1 (1%)
Cardiomyopathy	1 (1%)
Left ventricular failure	1 (1%)
Ejection fraction decreased	6 (5.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps), n (%)	1 (1%)

LOHRA: conclusion

- Pas de profil clinique ou histologique particulier chez ces longues répondeuses (hormis RH+ et M+ d'emblée)
- Bonne tolérance
- Nécessité d'identifier des biomarqueurs permettant de repérer ces patientes

Durée de la maintenance ?

- Case report

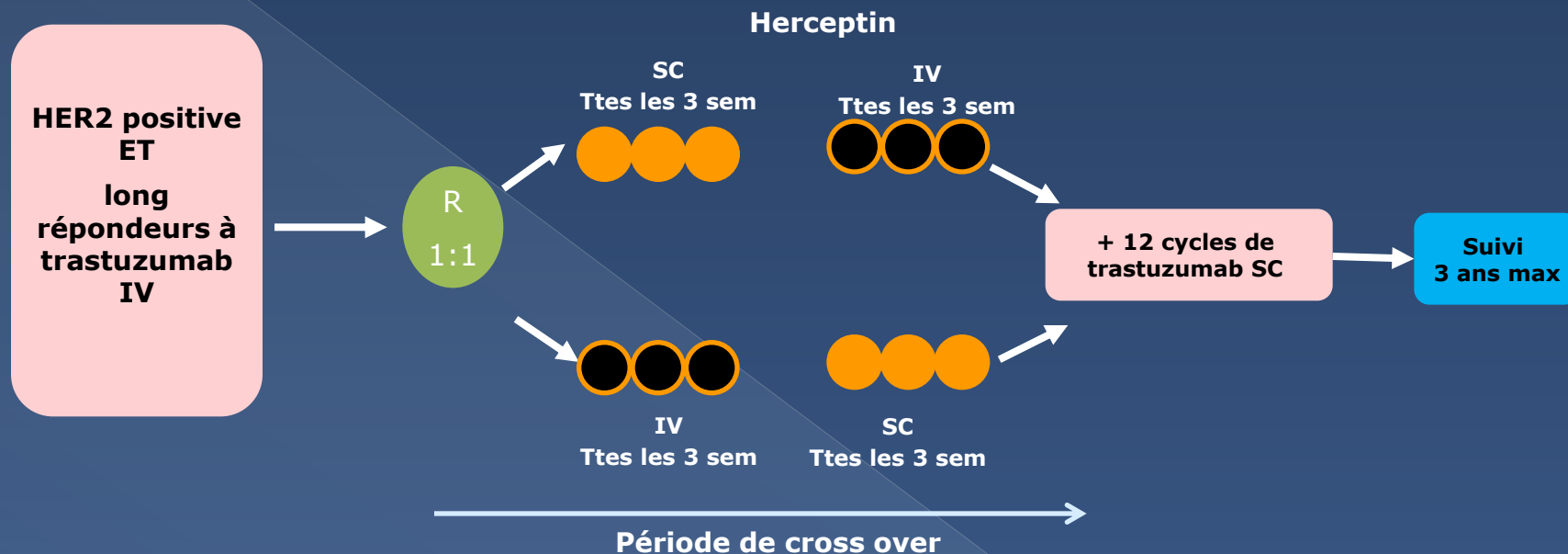
- > Patiente de 36 ans, en réponse complète sur ses métastases hépatiques isolées après Taxane +Trastuzumab, puis Trastuzumab seul
- > Arrêt du trastuzumab après 3 ans: rechute cérébrale 2 mois après l'arrêt du trastuzumab

- Expérience Dublin vs Milan: en faveur d'un maintien prolongé du trastuzumab

Quelle conséquence pour ces patientes ?

- Allongement de la durée de vie sans progression
- Que faire au-delà de 5 ans de traitement par herceptin
 - > Série Lacassagne:
 - 1 arrêt de ttt après 7,5 ans sans reprise évolutive après 2 ans de suivi
 - 1 patiente refuse d'arrêter par crainte de la récurrence
- Maintien d'une qualité de vie ?

ML28589 : MetaSPHer



ÉTUDE DE PHASE III, MULTICENTRIQUE, RANDOMISÉE, EN OUVERT CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UN CANCER DU SEIN HER2 POSITIF MÉTASTATIQUE RÉPONDEURS A UN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE PAR LE TRASTUZUMAB PAR VOIE INTRAVEINEUSE PENDANT AU MOINS 3 ANS, ET TRAITÉS PAR LE TRASTUZUMAB EN SOUS-CUTANÉ

Perspectives

- Caractéristiques cliniques et pathologiques de ces longues répondeuses
 - > Pas réellement de spécificité
- Caractéristiques Biologiques
 - > Un des mécanismes d'action du trastuzumab est l'immunité liée à NK-ADCC
 - > 26 pts en maintenance par Trastuzumab,
 - > Réponse aigue liée à ADCC et NK
 - > Après 1 an de trastuzumab, la SSR est plus longue ($p < 0.05$) pour les pts avec une forte activité NK (de façon indépendante de l'ADCC)

MERCI

