

# Traitements neoadjuvants des cancers du sein surexprimant HER2

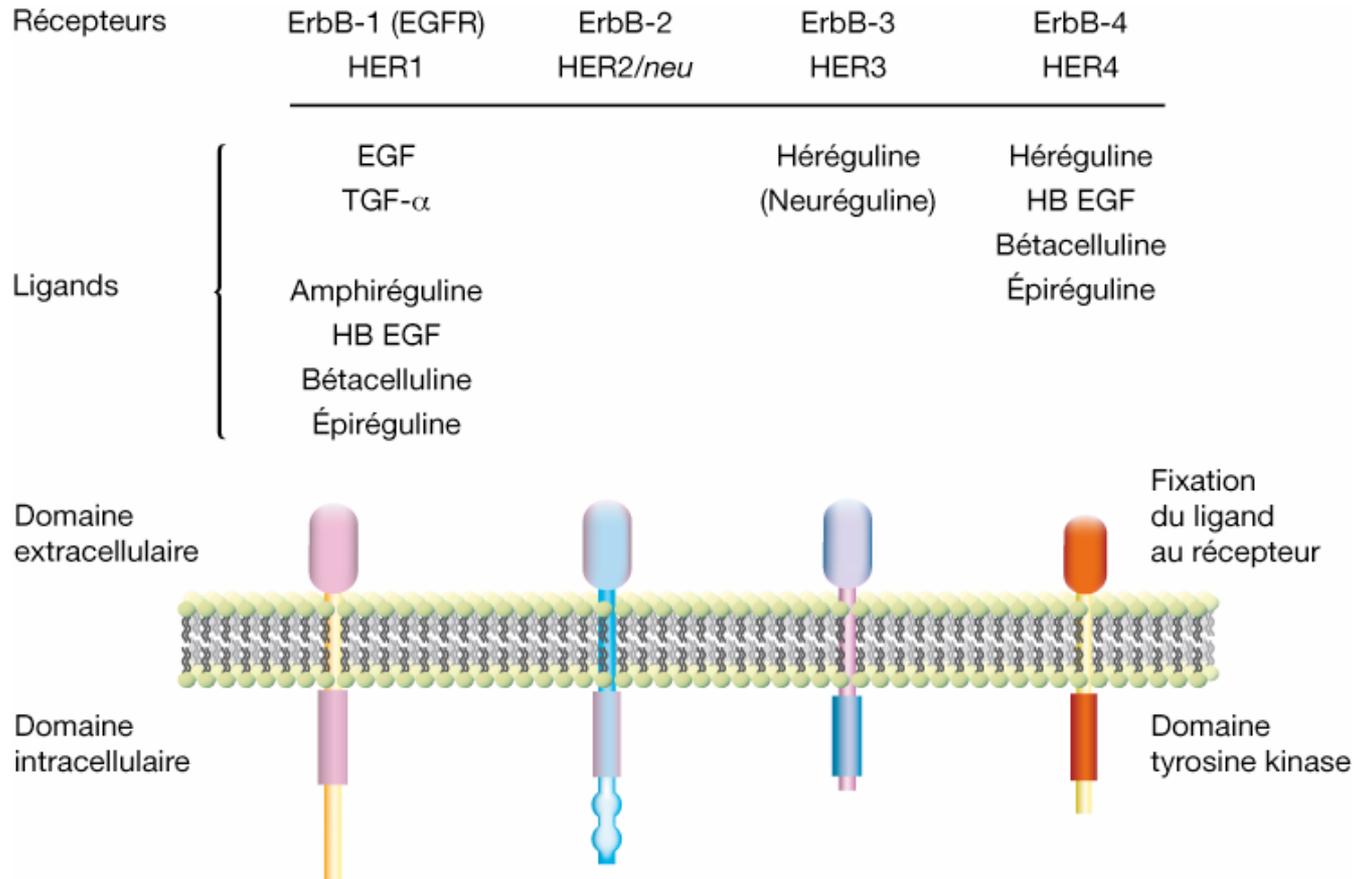
**Sylvie Giacchetti**

*Centre des maladies du sein*

*Hôpital saint Louis*



# Famille des récepteurs HER composé de 4 récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase

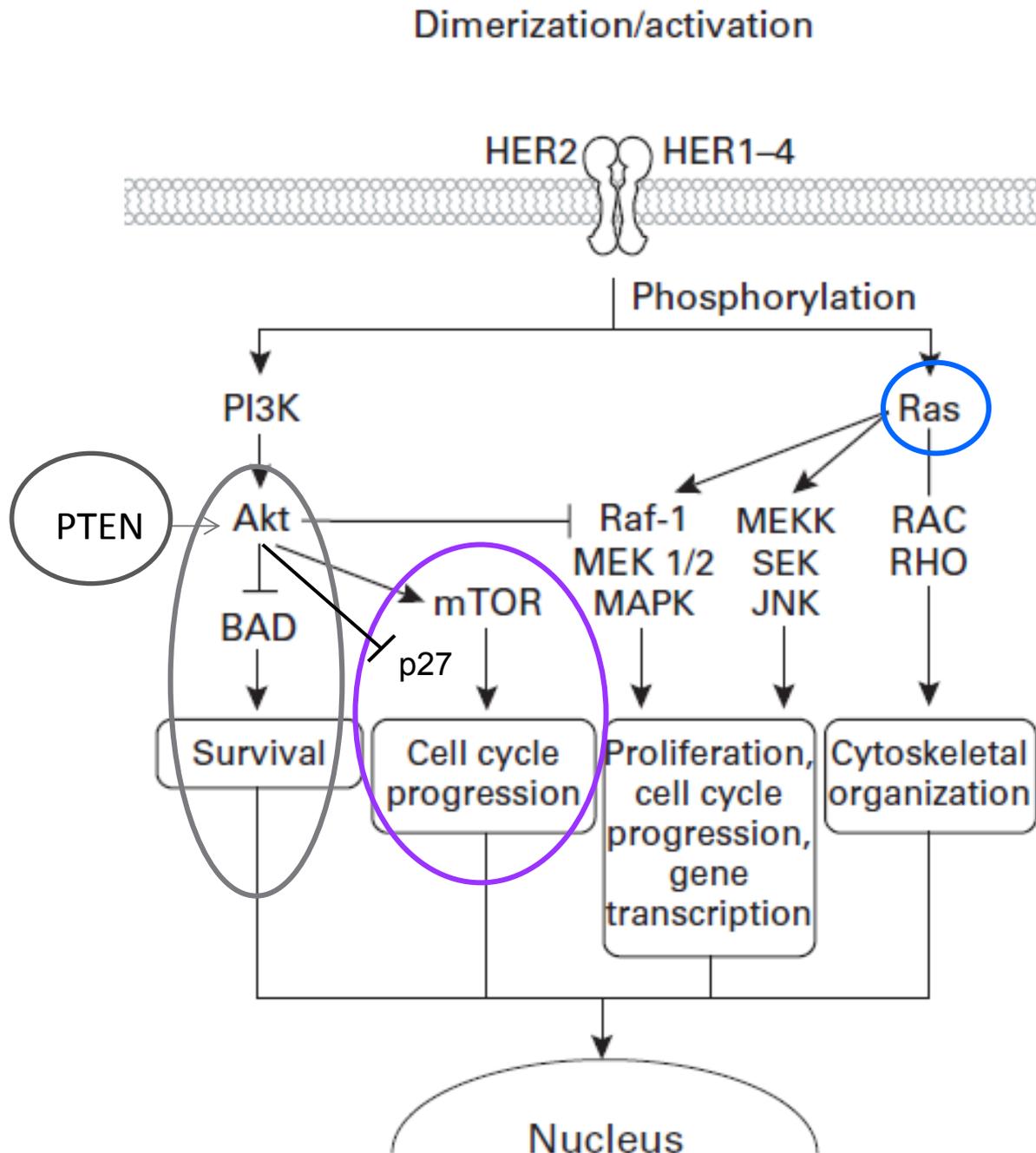


Les récepteurs sont activés après interaction avec des ligands, les facteurs de croissance ayant un degré variable de spécificité

HER2 n'a pas de ligand spécifique mais joue le rôle d'un corécepteur pour l'ensemble des autres membres de la famille

# Signalisation intracellulaire sous la dépendance de HER2

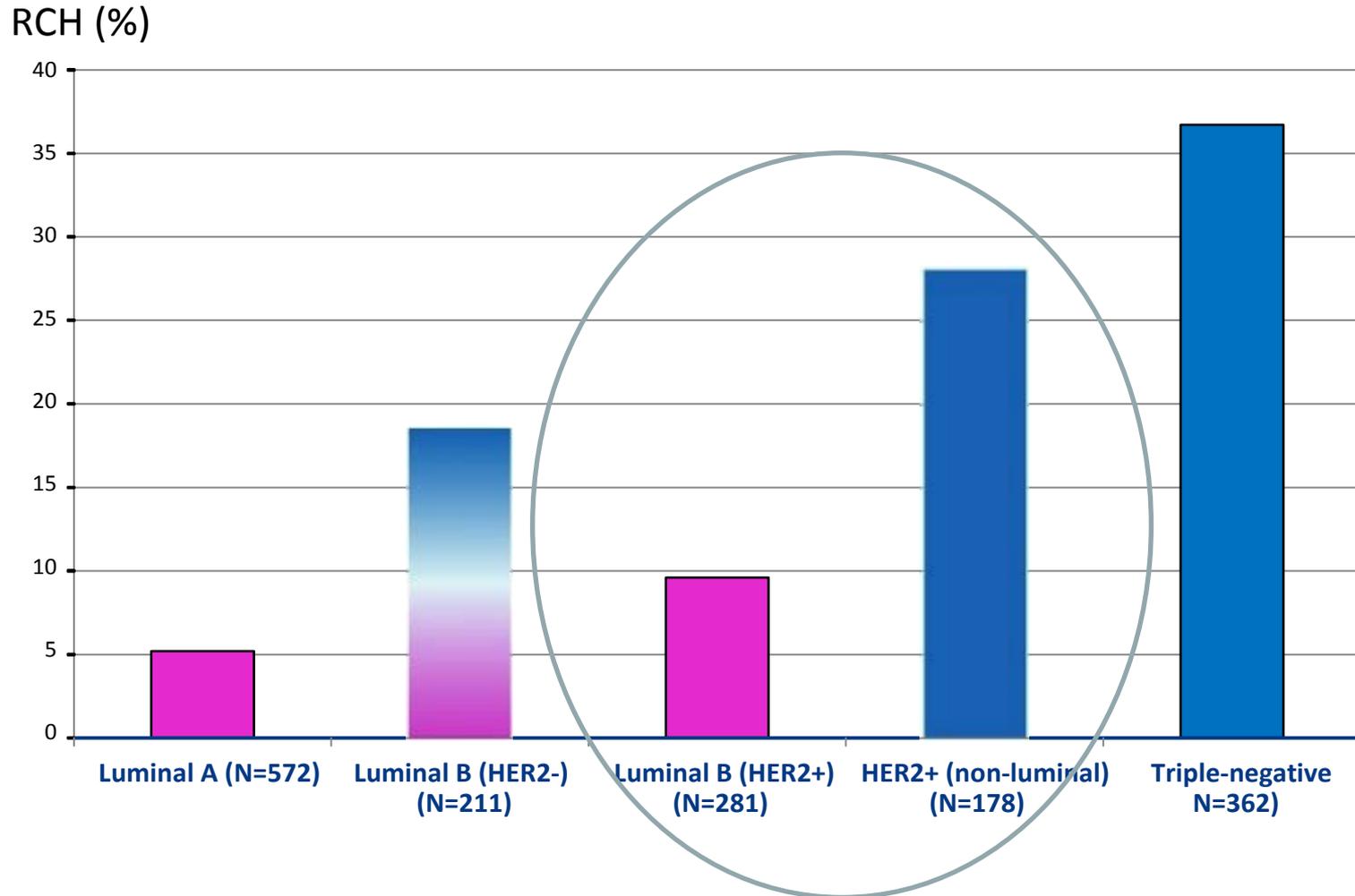
- Activité TK du récepteur
- Activation de la voie **PI3K/Akt**
  - survie
  - progression du cycle cellulaire (**mTOR**)
- Activation de la voie **RAS**
  - puis des MAPkinases menant à la prolifération cellulaire
  - ou des RAC menant à l'organisation du cytosquelette pour la migration



**RÉPONSE COMPLÈTE HISTOLOGIQUE = ÉLÉMENT  
PRÉDICTIF DE LA SURVIE À LONG TERME  
« GOOD SURROGATE DE LA SURVIE »**

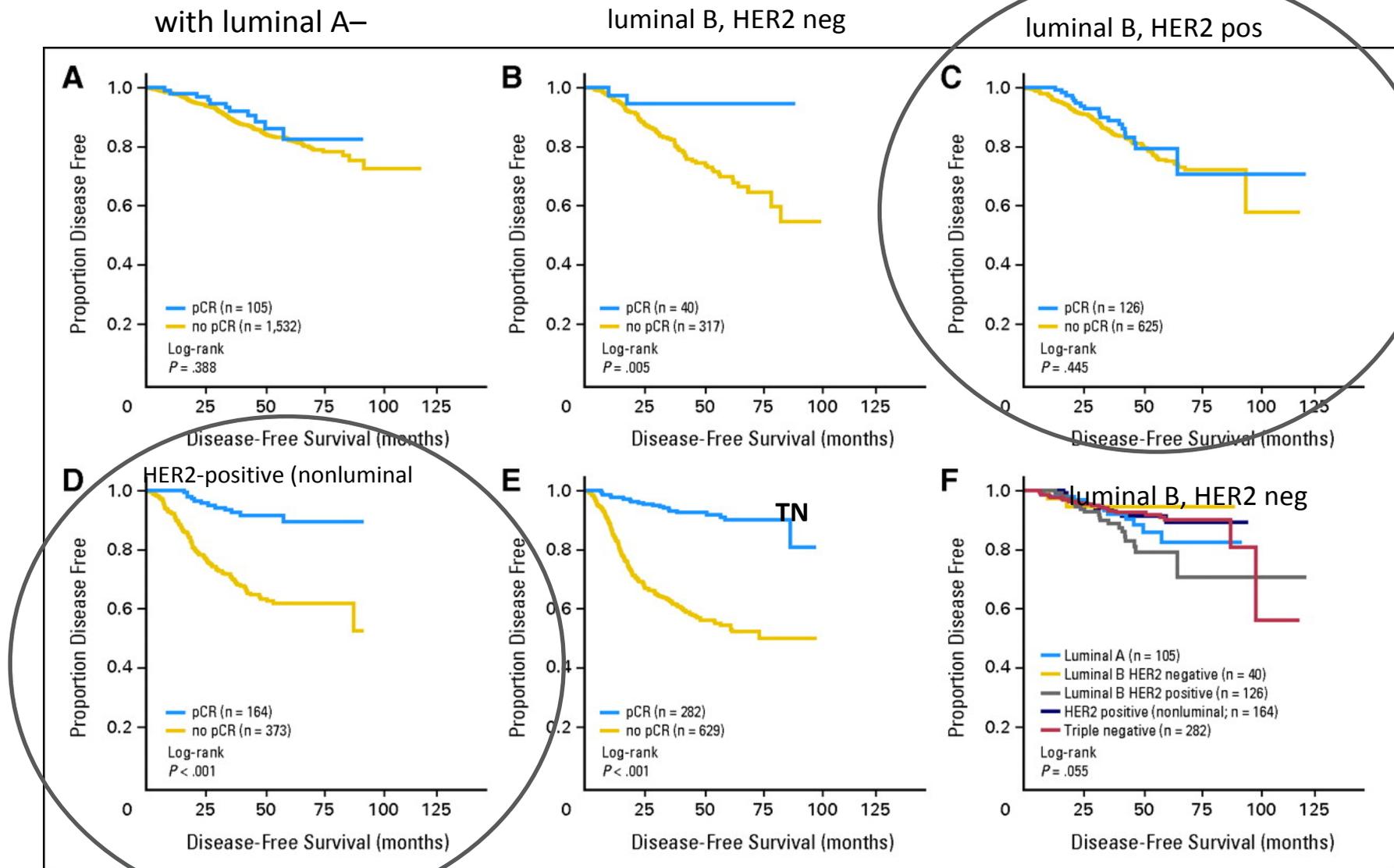


# Le taux de RC histologique varie de façon importante en fonction du type tumoral



*Untch M, et al J Clin Oncol. 2010, Apr 20;28(12):2024-31*

# Prognostic impact of pathologic complete response (pCR) on disease-free survival (DFS) in 4,193 patients according to breast cancer intrinsic subtype



von Minckwitz G et al. JCO 2012;30:1796-1804

# Herceptine

- Les études de phase II de chimiothérapie néo adjuvante chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé surexprimant HER2 ont rapporté des taux de réponses complètes histologiques de 18 à 40 %

*Burstein HJ et al J Clin Oncol 2003; 21 (n°1):46-53.*

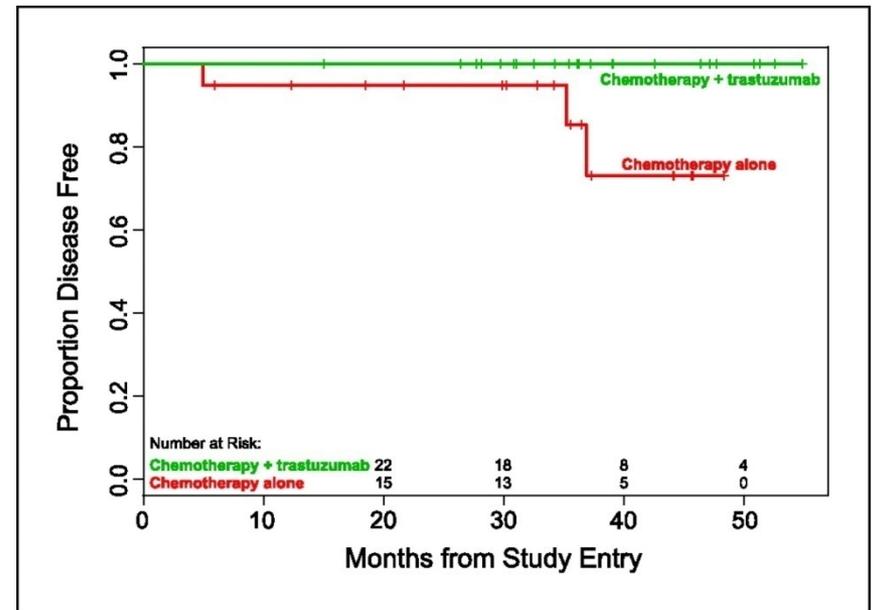
*Hurley J et al J Clin Oncol. 2006 ; 24(12):1831-8.*

*Coudert BP et al: Ann Oncol. 2006;17(3):409-14.*

# Premier essai néoadjuvant de phase III

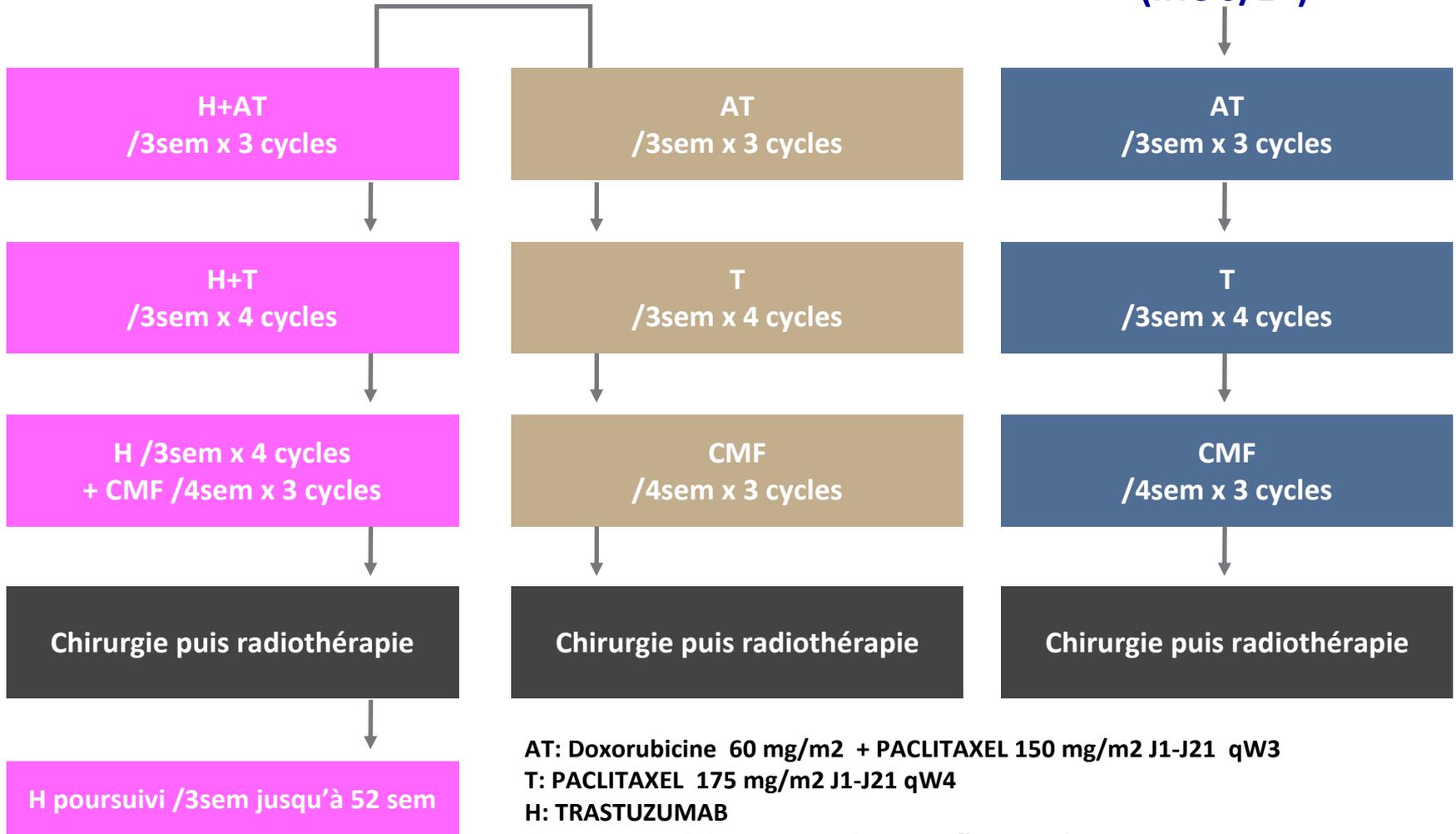
- 164 patientes HER 2 +++ 4 cures de Taxol (225 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 24 heures) suivies de 4 cures de FEC 60 avec ou sans Herceptin hebdomadaire pendant 24 semaines.
- L'essai a été arrêté précocement par le comité de surveillance après l'inclusion de 42 patientes du fait de la supériorité du bras avec Trastuzumab
- pCR: 25 % groupe chimio seule
- pCR: 67 % groupe chimio + Herceptine

Disease-free survival of randomized study population.



# Etude NOAH

HER2-positive LABC  
(IHC3+ or FISH+)



**AT:** Doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> + PACLITAXEL 150 mg/m<sup>2</sup> J1-J21 qW3

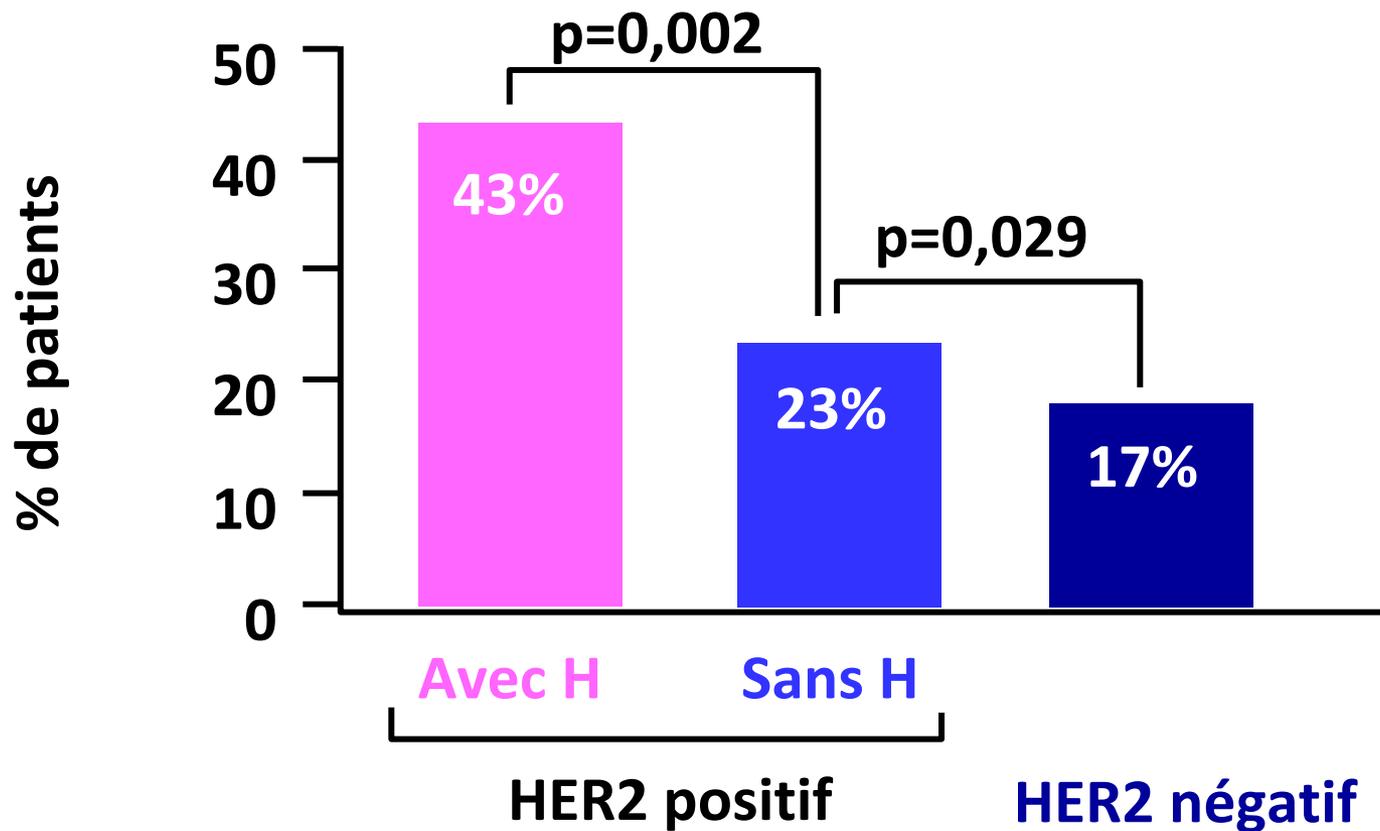
**T:** PACLITAXEL 175 mg/m<sup>2</sup> J1-J21 qW4

**H:** TRASTUZUMAB

<sup>a</sup>Les patientes RH+ recevront du tamoxifène en adjuvant

# Etude NOAH

## Réponse complète pathologique en ITT

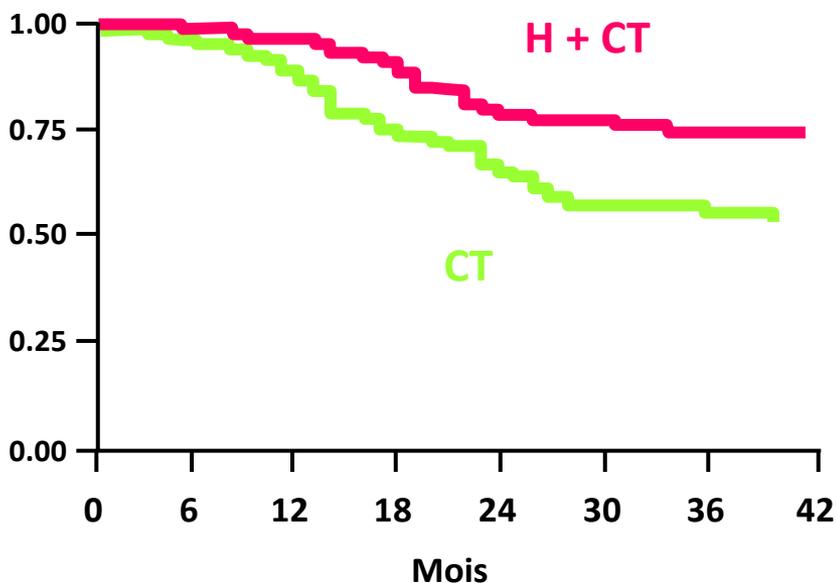


# Etude NOAH

Médiane de suivi: 3 ans

## Survie sans événements

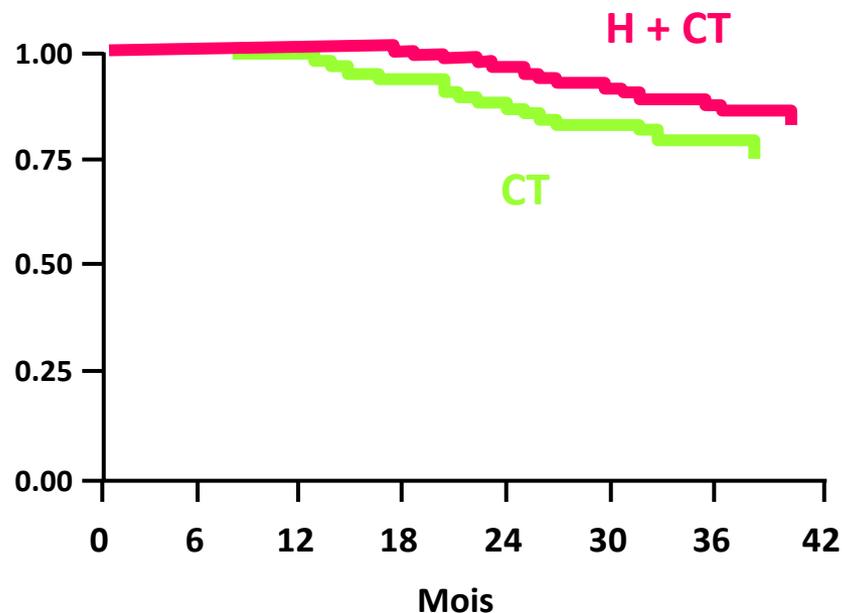
Probabilité de SSE



	Pts	Evènements	HR	95% CI	p
H + CT	115	36	0.56	0.36-0.85	0.006
CT	112	52			

## Survie globale

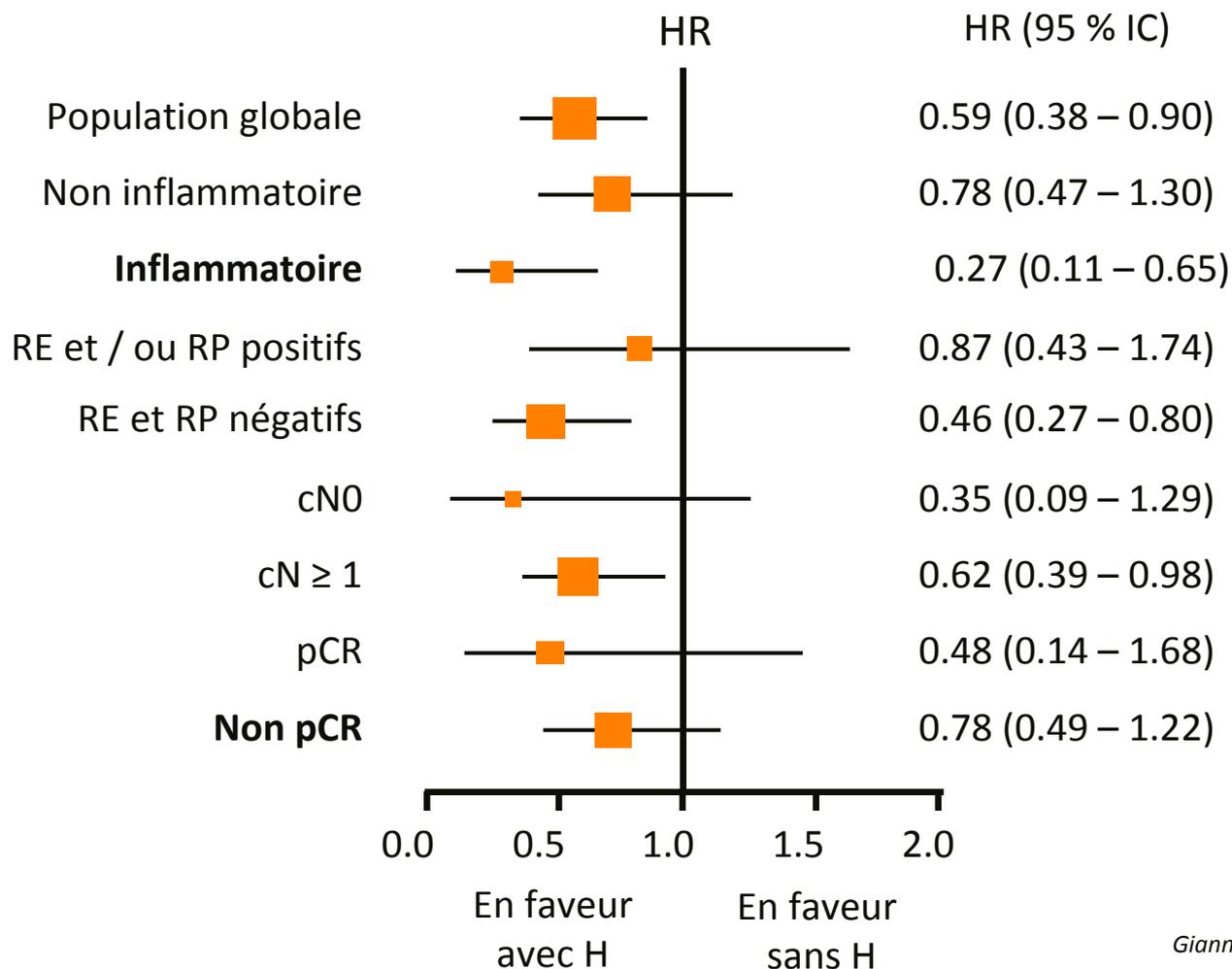
Probabilité de SG



	Pts	Evènements	HR	95% CI	p
H + CT	115	17	0.65	0.34-1.23	0.18
CT	112	22			

# NOAH

## *SSE par sous-groupes, patientes HER2+*



# NOAH

## *Modification FEVG (selon NCI - CTC)*

	HER2 positif		HER2 négatif
	Avec H (n = 115)	Sans H (n = 113)	Avec H (n = 99)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Plus mauvaise valeur pendant traitement et suivi</b>			
NCI - CTC 0	84 (73 %)	94 (83 %)	83 (84 %)
NCI - CTC 1	28 (23 %)	18 (16 %)	13 (13 %)
NCI - CTC 2	2 (2 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
<b>NCI - CTC 3</b>	<b>2 (2 %)</b>	<b>0 (0 %)</b>	0 (0 %)

# Taux de conservation mammaire chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé HER++

	Cancer du sein HER2+++	HER2+++
Patientes traitées	Avec Traztuzumab N: 115	Sans Traztuzumab N: 113
Chirurgie	96 (83%)	88 (78%)
<b>Chirurgie conservatrice</b>	<b>22 (23%, 95% CI15–33)*</b>	<b>11 (13%, 95% CI6–21)*</b>
- Mastectomy	74 (77%, 95% CI 67–85)*	77 (88%, 95% CI 79–94)*

# Rémagus

- **Recherche des facteurs prédictifs de la réponse histologique complète ++++**
- 350 patientes (120 HER2+++ ) ayant un cancer du sein de stade II à IV traitées par une chimiothérapie néoadjuvante par ECT +/- Celcoxib (HER -), +/- Herceptine (HER2+)
- Taux de réponse complète histologique (sein et ganglions):
  - 19 % sans Traztuzumab
  - 26 % avec Traztuzumab



# Trastuzumab et anthracyclines

- Utilisation conjointe d'anthracycline et de Trastuzumab dans les grandes études de néoadjuvant chez les patientes HER2+++ , toxicité cardiaque « acceptable »
- Cette association reste « douteuse » quant à son innocuité
- Analyse rétrospective des 583 patientes ayant reçu des anthracyclines avec Trastuzumab (T) (3 essais de néoadjuvant)
  - Appreciation du taux de toxicité cardiaque (variable linéaire )
  - Augmentation de la toxicité cardiaque (OR = 1,95, 95% CI 1,16-3,29)
  - 44 évènements cardiaques groupe avec T vs 28 dans le groupe sans T

# Quand faut il initier le traitement par Trastuzumab?

- En septembre 2012, pas de données permettant de répondre à cette question car il n'y a pas d'études comparant Trastuzumab en néoadjuvant et en adjuvant (Remagus....)
- Arguments en métastatique, plutôt en faveur d'une utilisation précoce...(1)
- Argument en adjuvant (dans l'essai NCCTG) également en faveur d'une utilisation précoce: avec 6 ans de suivi, la SSR (2)
  - AC-P (12 semaines) = 71,9 %
  - AC-P (12 semaines puis)-T = 80,1 %
  - AC-PT (concomitant) = 84,2 %

HR : 0,69 [0,57-0,85], p = 0,0005

HR : 0,75 [0,60-1,11], p = 0,02

(1) Marty et al, *J clin oncol*, 2005, (23)

(2) Perez EA *J Clin Oncol*. 2011, 29(34):4491-7.

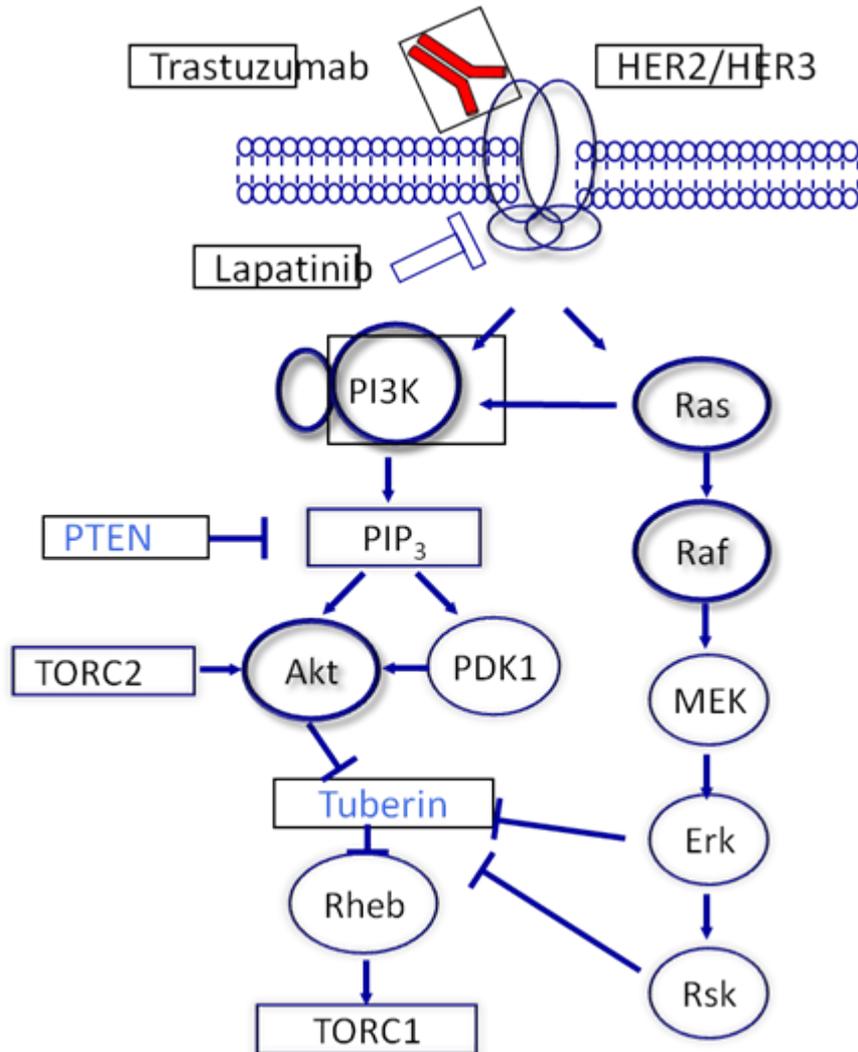
# Lapatinib en néoadjuvant

Inhibiteur des tyrosines kinases des récepteur EGFR et HER2  
Efficacité prouvée dans les cancers du sein métastatiques HER2+++  
associé à la Capécitabine ou au Trastuzumab

*Geyer CE N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487.*

*Blackwell KL, et al: J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.*

# Voie de signalisation HER2



- Les traitements anti-HER2 comprennent des anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire (trastuzumab) et des petites molécules inhibitrices de la tyrosine kinase (lapatinib)

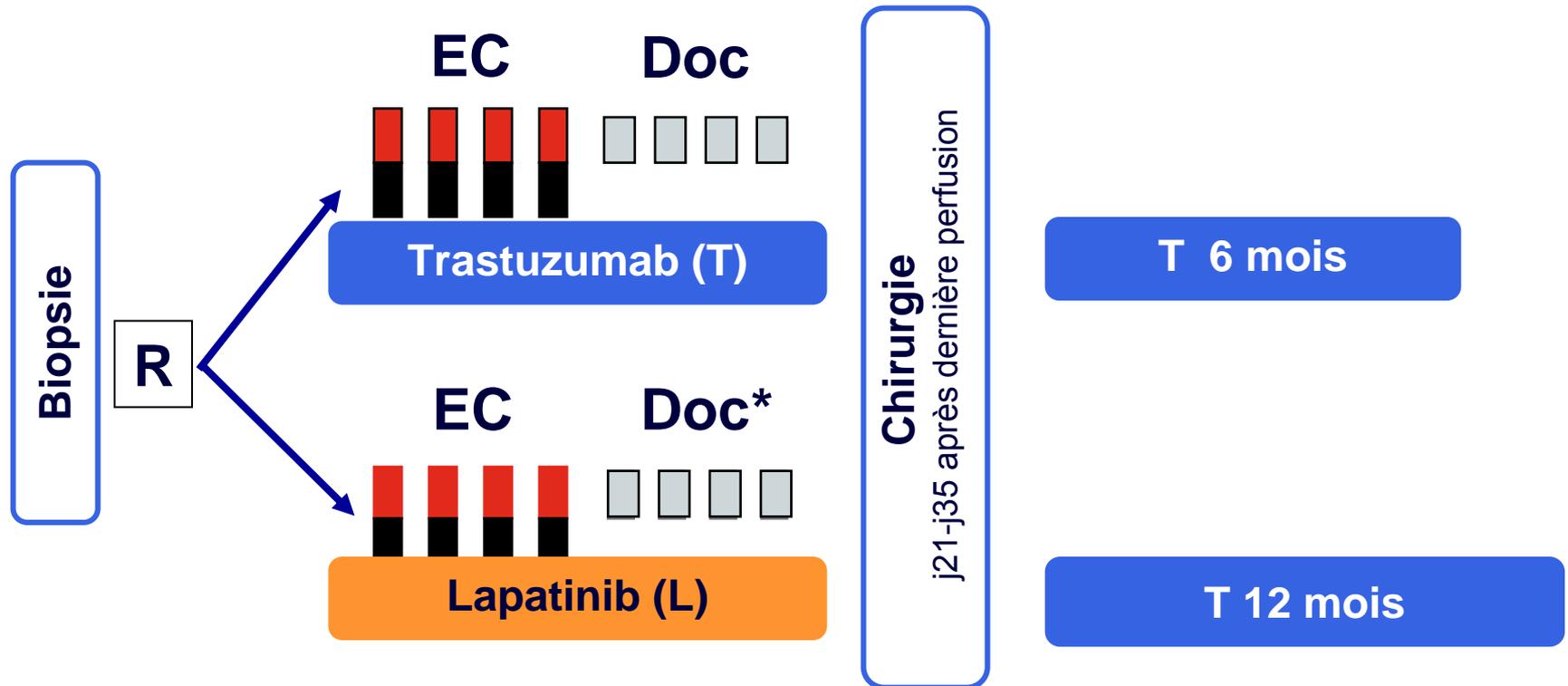
# Deux essais randomisés

NEO-ALTO

Neo-Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation Trial



# GeparQuinto-HER2+



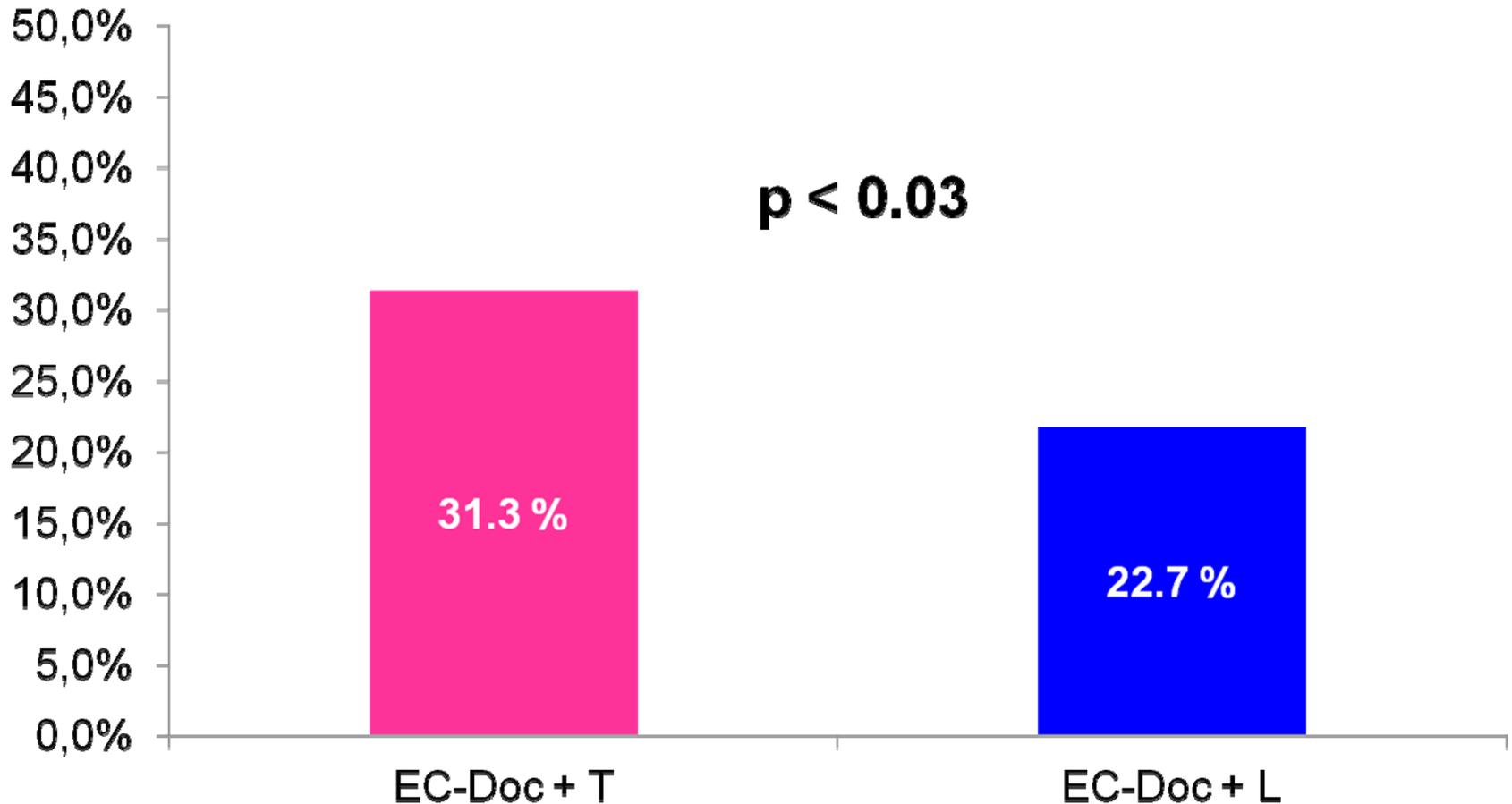
C : Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>  
E : Epirubicine 90 mg/m<sup>2</sup>  
T : Trastuzumab 6 (8) mg/kg

Doc : Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>  
L : 1000-1250 mg/j p.o.  
(cycles de 3 semaines)

\* + G-CSF

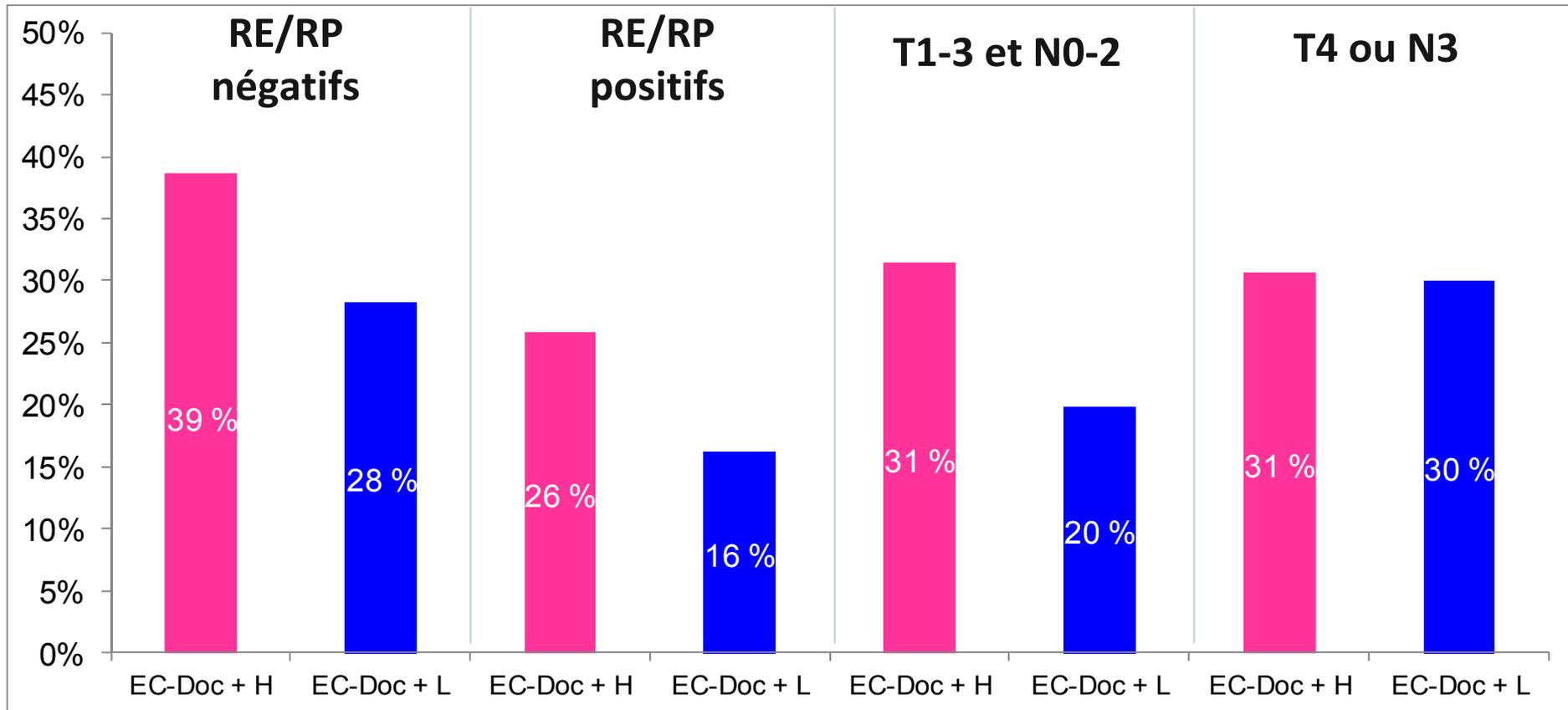
# GeparQuinto

*pCR (non invasif / pas de résidu de cancer invasif dans le sein ou les ganglions par revue centralisée)*



# GeparQuinto

*pCR selon sous-groupes de patients, (pré-définis et stratifiés)*





**(BIG 01-06 / EGF 106903) : Etude de phase III, randomisée, ouverte, en néoadjuvant de lapatinib, trastuzumab, et leur association + paclitaxel chez des patientes avec cancer du sein primitif HER2+**

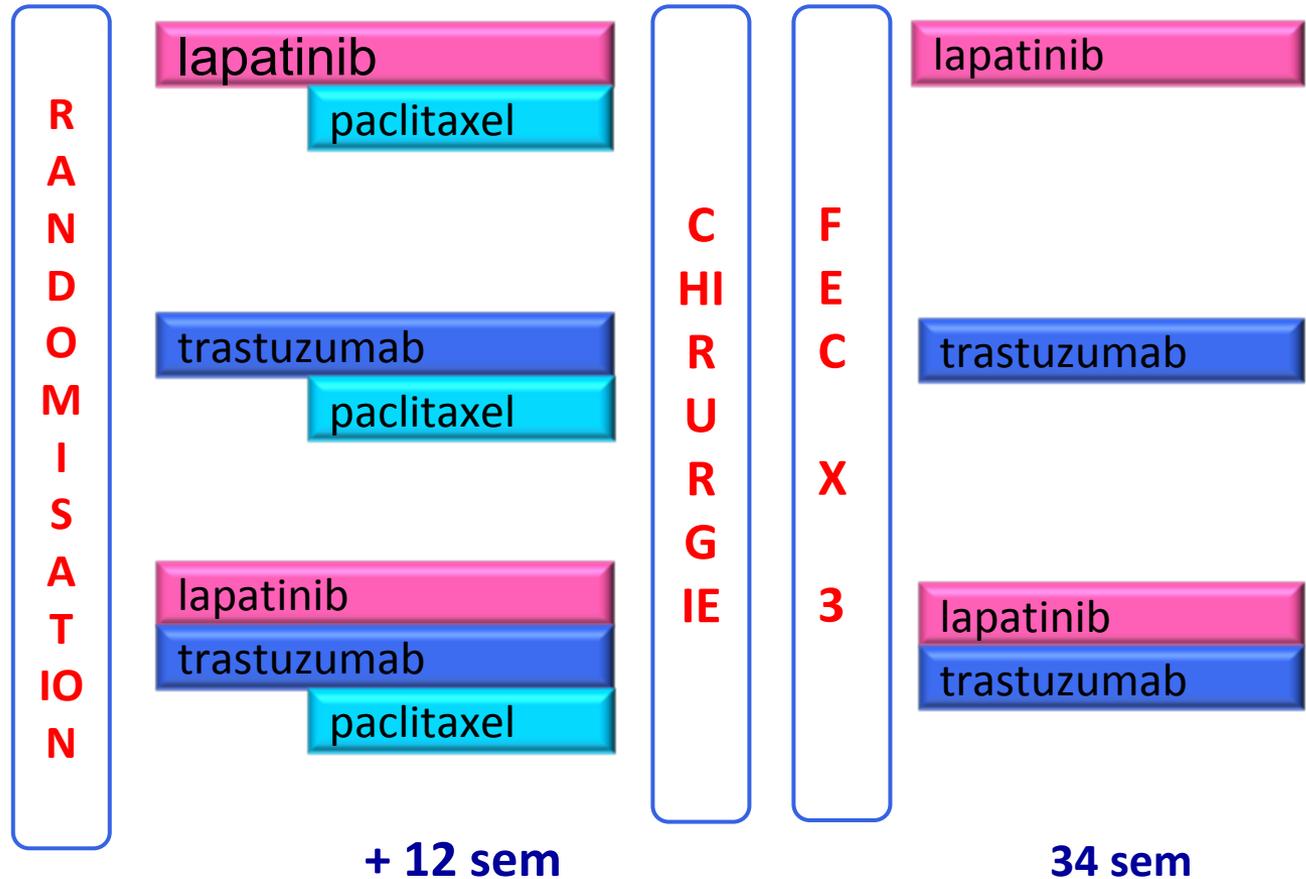
*Baselga J et al. Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):633-40.*

# Neo-ALTT0

CS HER2+  
 invasif opérable  
 T > 2 cm  
 (CS inflammatoire  
 exclu)  
 FEVG ≥ 50 %  
 n = 450

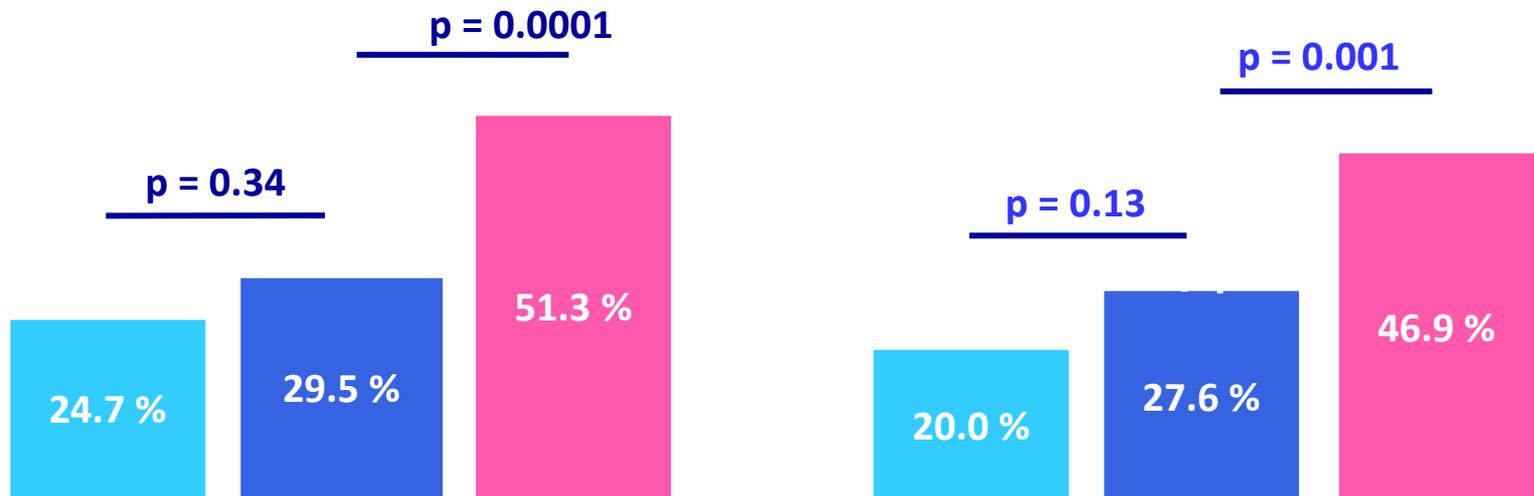
## Stratification :

- T ≤ 5 cm vs. T > 5 cm
- RE ou RP + vs. RE & RP –
- n 0-1 vs. n ≥ 2
- Chirurgie conservatrice ou non



# Neo-ALTTO

## Efficacité – pCR et tpCR



### pCR

Réponse complète histologique

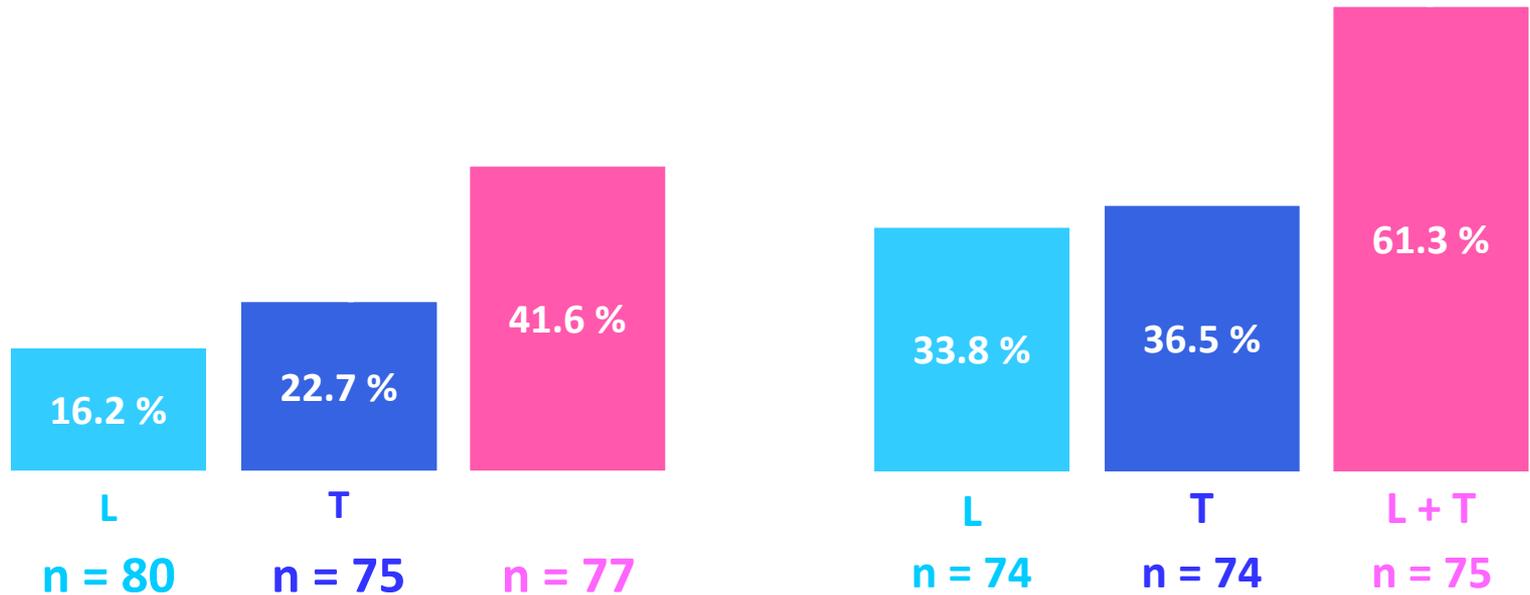
### tpCR

pCR locorégionale (totale)

\*A l'exclusion de 15 patients avec statut ganglionnaire non évaluable

# Neo-ALTTO

## *pCR selon statut hormonal*

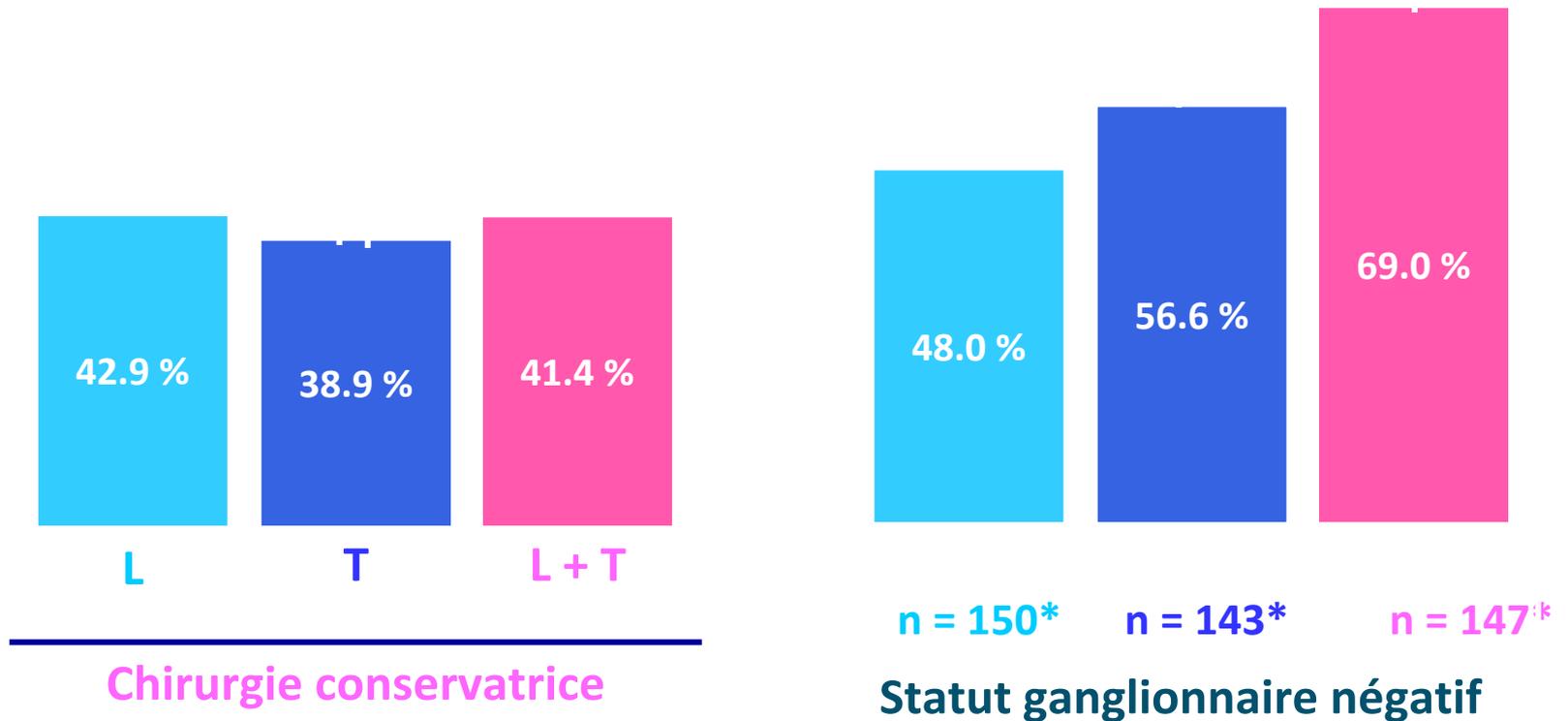


### **RH positifs**

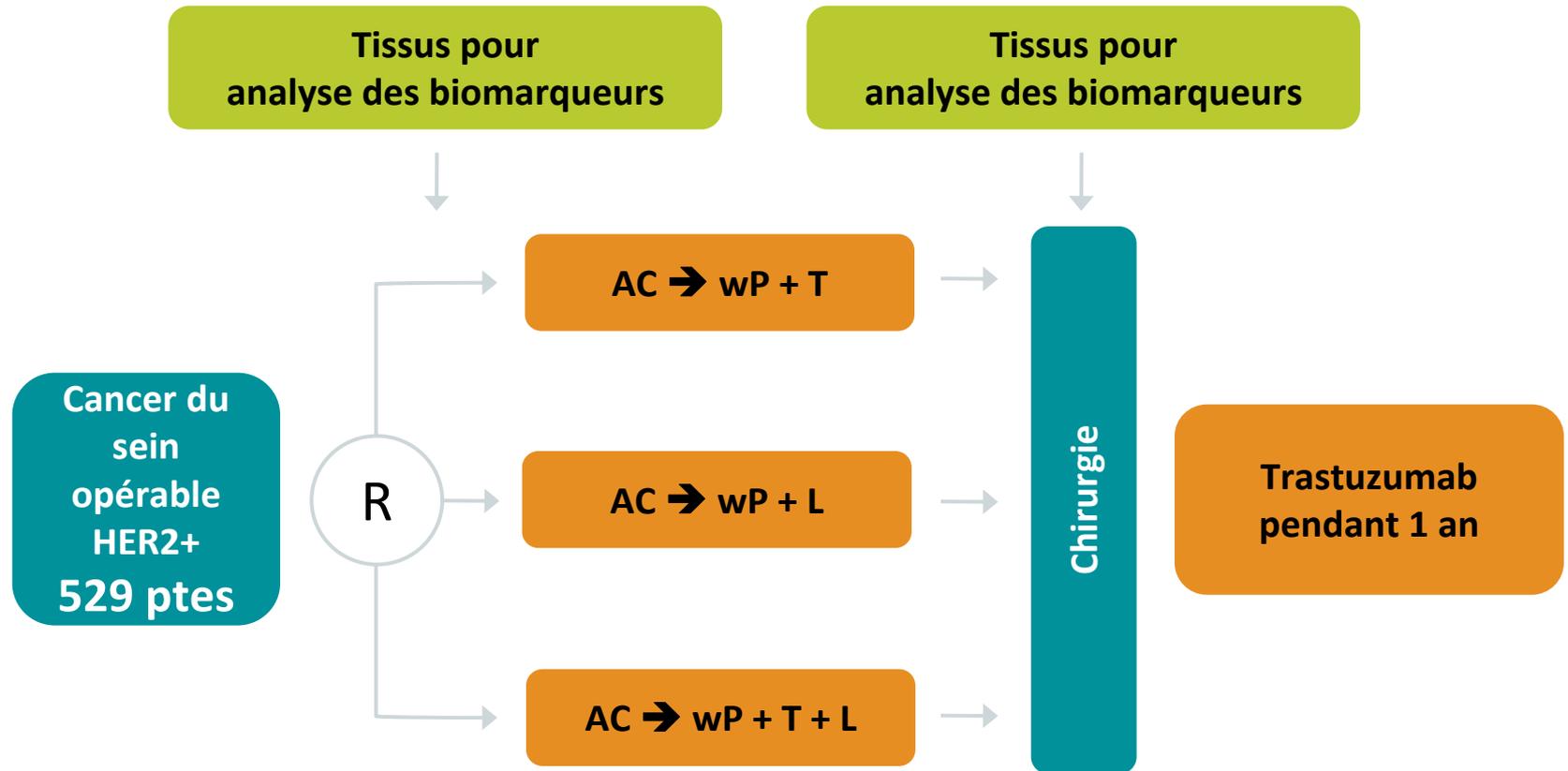
L : lapatinib; T : trastuzumab; L+T : lapatinib plus trastuzumab  
pCR : pathologic complete response RH : récepteurs hormonaux

# Neo-ALTTO

*Efficacité – % de chirurgie conservatrice, et % N-*



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

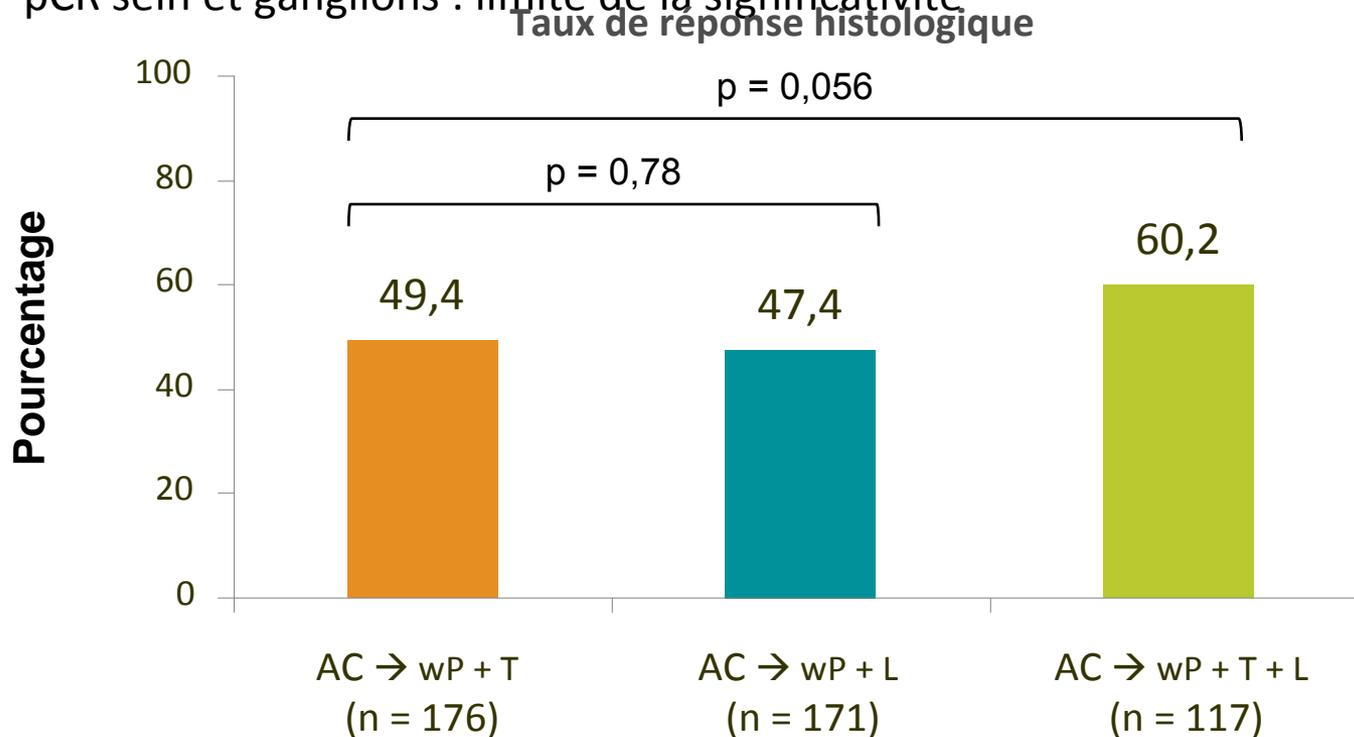


T = trastuzumab ; L = lapatinib ; wP = paclitaxel hebdomadaire

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

# NSABP B-41 : évaluation du lapatinib en néo-adjuvant dans le cancer du sein HER2+ (2)

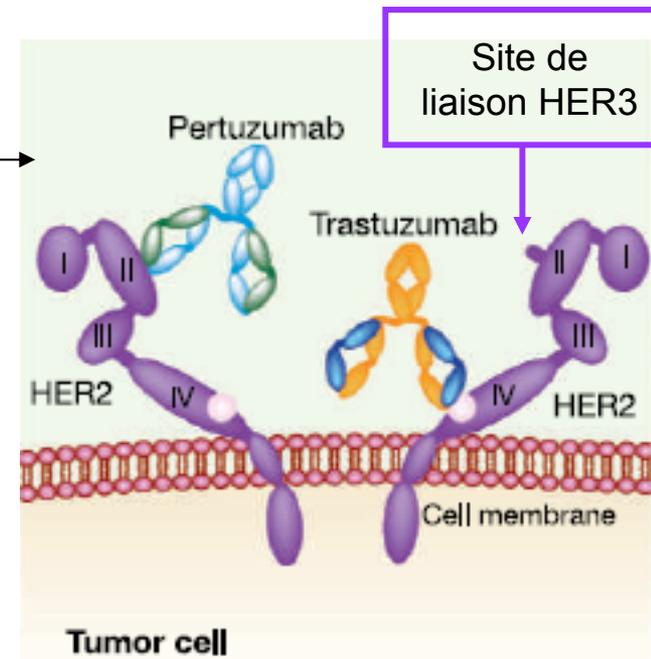
- Critère de jugement principal
  - Taux de réponse histologique dans la tumeur mammaire (différence non significative)
- Critère secondaire
  - pCR sein et ganglions : limite de la significativité



wP = paclitaxel hebdomadaire

# Inhibition des autres récepteurs aux facteurs de croissance

- **Pertuzumab**: AC monoclonal ciblant un epitote différent de celui du Trastuzumab HER2-HER3
  - Etude CLEOPATRA
    - Phase III, 1<sup>è</sup> ligne méta: docetaxel/trastuzumab +/- pertuzumab



- **Ciblage IGF-1R**
  - rhIGF-BP3
  - IMC-A12
  - BMS-554417
- **Ciblage cMet: SU112714**

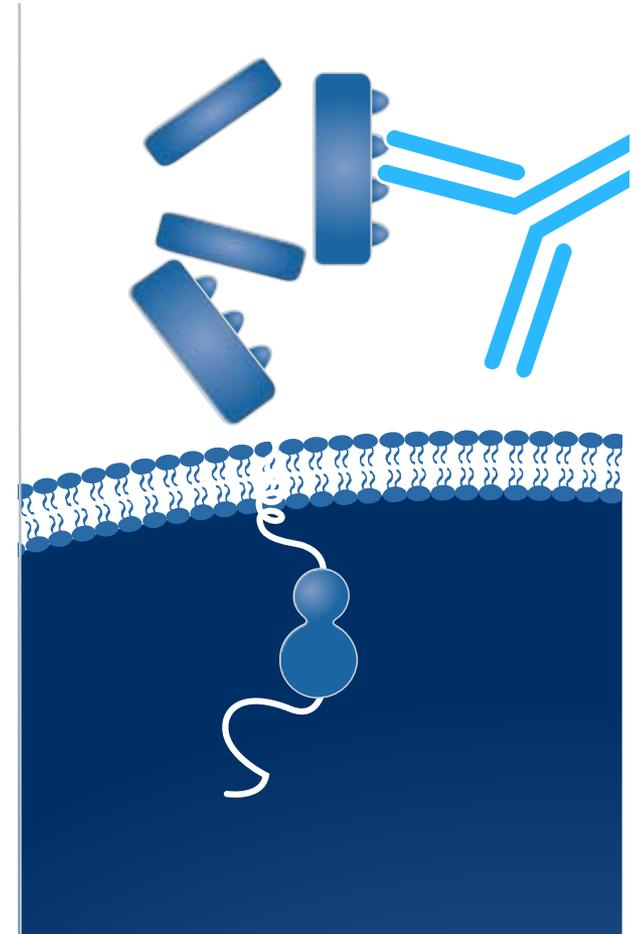
# Pertuzumab : Inhibiteur de dimérisation HER2

## AC monoclonal ciblant un epitote différent de celui du Trastuzumab HER2-HER3

- Pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, premier d'une nouvelle classe de thérapie ciblée :

### Les inhibiteurs de dimérisation HER2

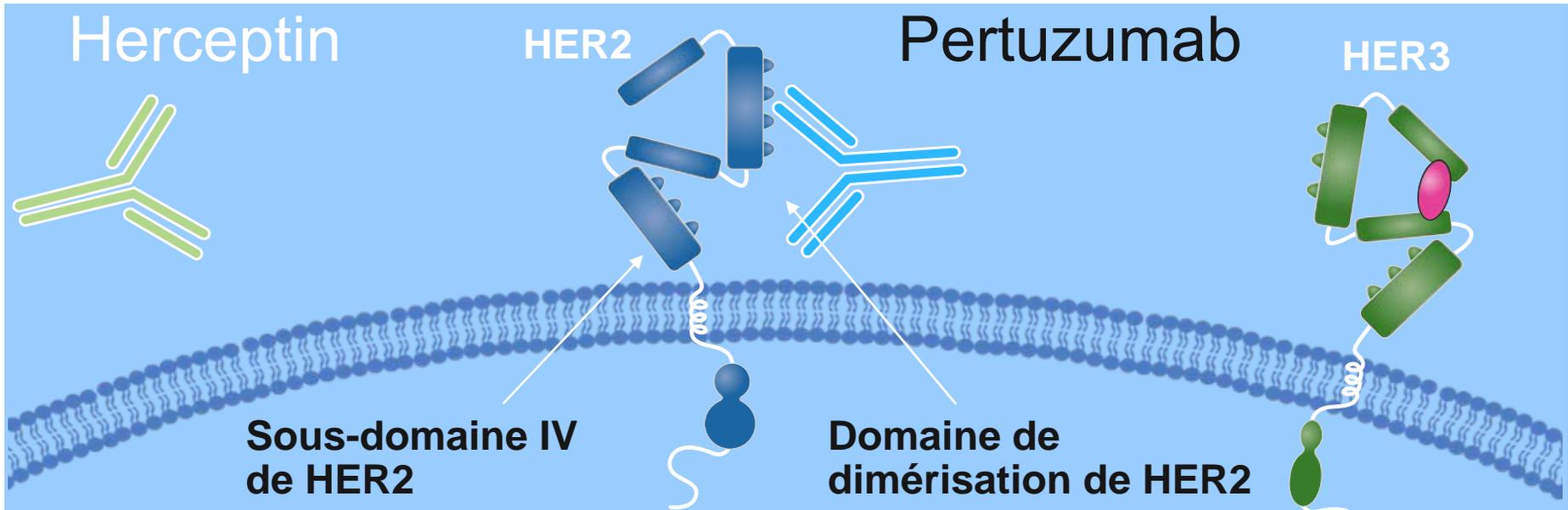
- En bloquant la dimérisation HER2, pertuzumab inhibe les voies de signalisation HER à l'origine de la prolifération et de la survie des cellules tumorales.
- Pertuzumab empêche la formation du dimère HER2:HER3,



*Franklin et al. Cancer Cell 2004;5:317-328*

*Augus et al. Cancer Cell 2002;2:127-137*

# Herceptin et pertuzumab se lient à des domaines différents de HER2



- Herceptin n'inhibe pas la dimérisation HER2
- Herceptin empêche la multiplication du récepteur HER2 à la surface de la cellule.
- Herceptin bloque la voie de signalisation HER2.
- Herceptin présente les cellules à la destruction par le système immunitaire (ADCC).

- Pertuzumab inhibe la formation de dimères avec HER2.
- Pertuzumab présente les cellules à la destruction par le système immunitaire (ADCC).
- Pertuzumab n'empêche pas la multiplication du récepteur HER2 à la surface de la cellule.

# NeoSphere

## *Rationnel*

- L'inhibiteur de dimérisation HER2 pertuzumab (P) augmente l'activité antitumorale de trastuzumab (H) dans des modèles animaux de cancer HER2.<sup>1,2</sup>
- L'association de trastuzumab et de pertuzumab (HP):
  - Bonne tolérance
  - Efficace dans les cancers du sein métastatiques en progression après H

1. Scheuer et al. *Cancer Res* 2009;  
2. Lee-Hoeflich et al. *Cancer Res* 2008;  
3. Baselga et al. *J Clin Oncol* 2010.



# NeoSphere

## Design de l'étude

Patients avec CS  
HER2+ opérable  
ou localement  
avancé ou  
inflammatoire\*

Chimio-naïfs &  
tumeur primitive  
> 2 cm (n = 417)

**TH (n = 107)**  
docetaxel + trastuzumab

**THP (n = 107)**  
docetaxel + trastuzumab +  
pertuzumab

**HP (n = 107)**  
trastuzumab + pertuzumab

**TP (n = 96)**  
docetaxel + pertuzumab

**CHIRURGIE**

**FEC /3 sem x 3**  
**trastuzumab /3 sem**  
cycles 5–17

**FEC /3 sem x 3**  
**trastuzumab /3 sem**  
cycles 5–17

**docetaxel /3 sem x 4**  
→ **FEC /3 sem x 3**  
**trastuzumab /3 sem**  
cycles 5–17

**FEC /3 sem x 3**  
**trastuzumab /3 sem**  
cycles 5–21

**Schéma : /3 sem x 4**

CS, cancer du sein; FEC, 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide

\*Localement avancé = T2–3, N2–3, M0 ou T4a–c, tout N, M0; opérable = T2–3, N0–1, M0; inflammatoire = T4d, tout N, M0

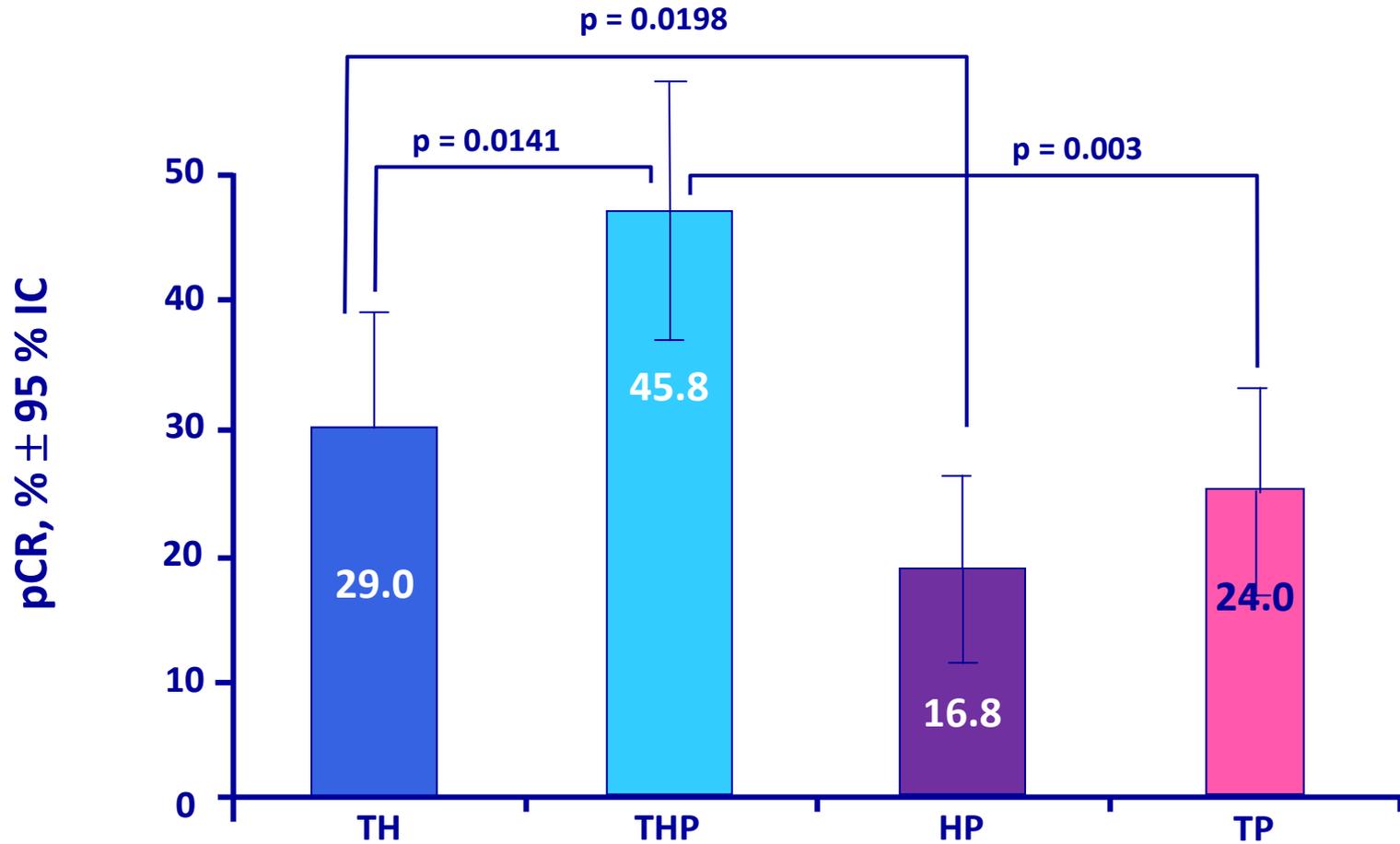
H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel



# NeoSphere

*taux de pCR (ITT)*

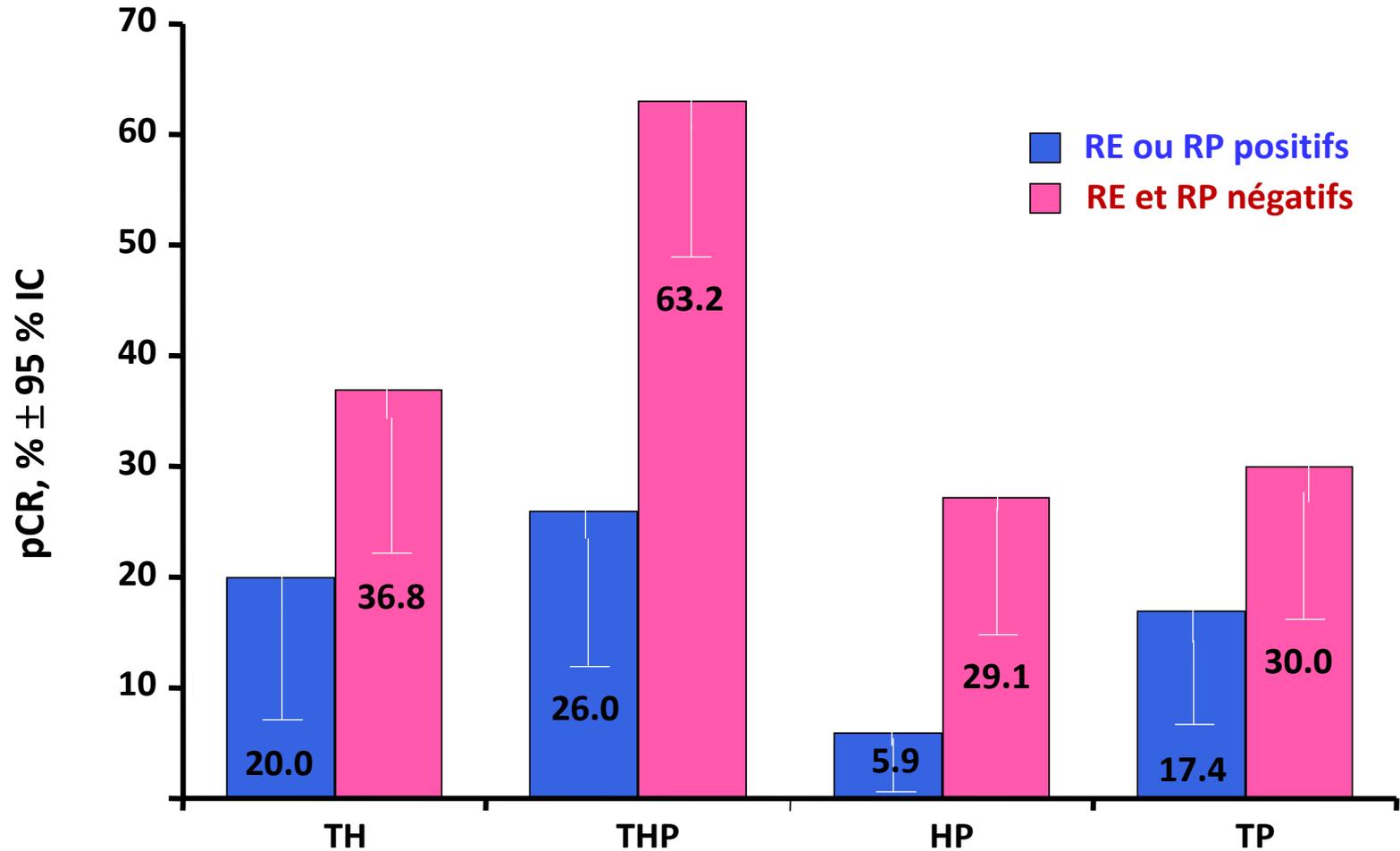


H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel

Gianni L et al. SABCS 2010

# NeoSphere

## *pCR et statut récepteurs hormonaux*



H, trastuzumab; P, pertuzumab; T, docetaxel



# NeoSphere

## *pCR sein et ganglions*

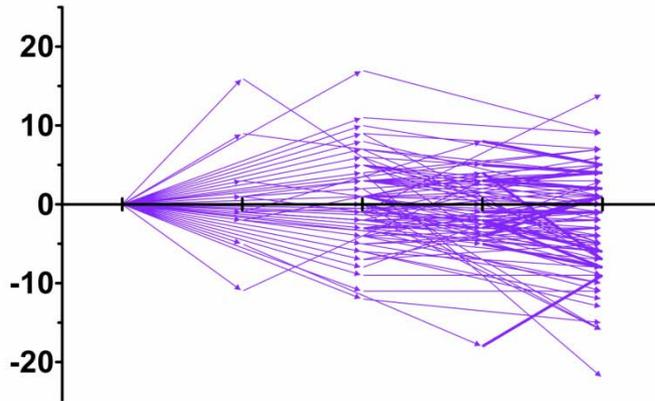
	Patients, %			
	<b>TH</b> (n = 107)	<b>THP</b> (n = 107)	<b>HP</b> (n = 107)	<b>TP</b> (n = 96)
pCR dans le sein, %	29.0	45.8	16.8	24.0
pCR et N- à chirurgie, %	21.5	39.3	11.2	17.7
pCR et N+ à chirurgie, %	7.5	6.5	5.6	6.3

pCR : pathological complete response; N : node  
H : trastuzumab; P : pertuzumab; T : docetaxel

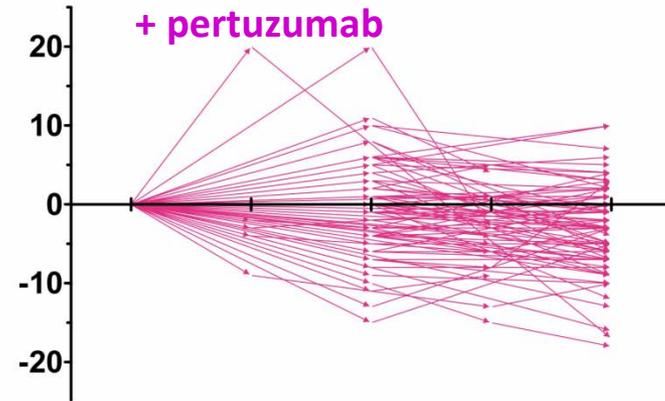


# Modifications FEVG

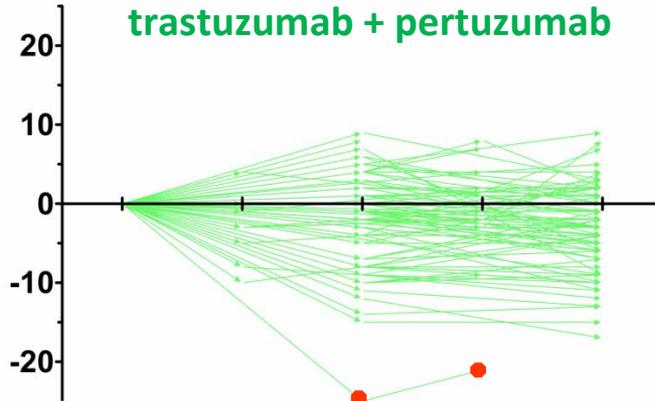
docetaxel + trastuzumab



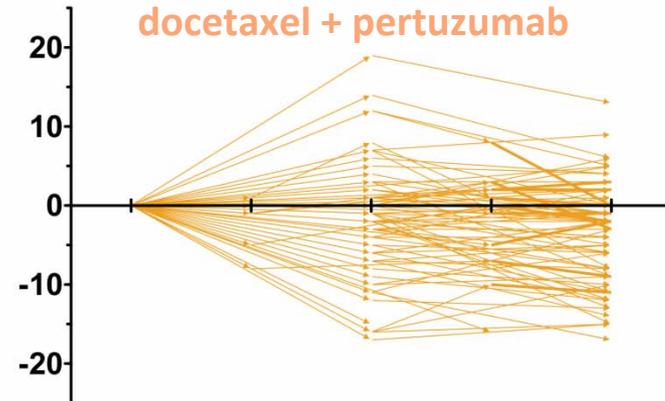
docetaxel + trastuzumab + pertuzumab



trastuzumab + pertuzumab



docetaxel + pertuzumab





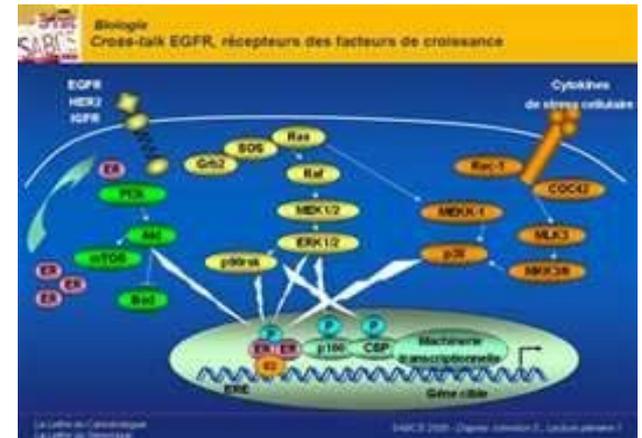
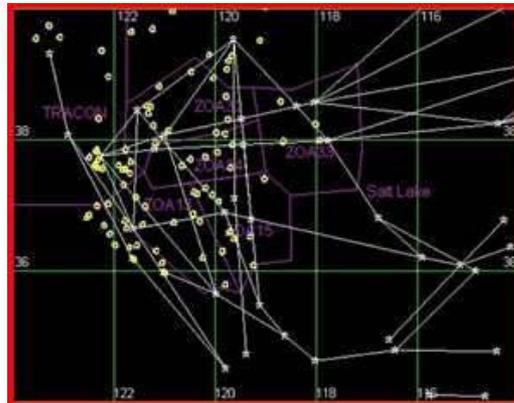
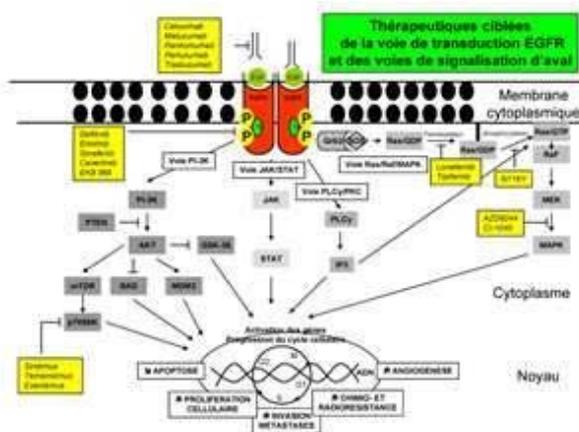
# Conclusions

- Taux de pCR significativement plus élevé avec trastuzumab et pertuzumab associés au docetaxel (THP)
- Activité antitumorale du doublet trastuzumab et pertuzumab sans chimiothérapie: rapport bénéfice/risque intéressant
- Pas d'augmentation significative du risque cardiaque avec l'addition de pertuzumab sur une courte période de 4 cycles en traitement néoadjuvant.

# Conclusion

Les nouvelles données montrent que les associations d'agents anti HER2 et l'inhibition de voies de transduction peuvent contourner les mécanismes de résistance et améliorer le devenir des patientes .....sans "trop" de toxicité

.....



Merci